

EPILEPSIAS

Frederico A. D. Kliemann *

SINOPSE: Conceito moderno de epilepsia e sua classificação. Revisa os principais fatores etiológicos, a orientação diagnóstica e a conduta terapêutica das crises epilêpticas recorrentes e do estado de mal epilêptico.

INTRODUÇÃO

Pode-se afirmar que o conhecimento científico das epilepsias teve início com Jackson, em 1870, quando afirmava, após o estudo das crises focais da área motora: «a convulsão não é mais que um sintoma e traduz simplesmente uma descarga ocasional excessiva e desordenada do tecido nervoso» (47).

Durante o meio século seguinte, muitas Escolas progrediram na compreensão e conceituação de epilepsia como síndrome, expressão de lesão do sistema nervoso por inúmeros agentes patogênicos. Até recentemente, contudo, muitos autores ainda enfatizam a importância das chamadas epilepsias genuínas, essenciais ou idiopáticas, consideradas hereditárias. Este conceito criou terríveis injustiças sociais em muitas épocas, mas

principalmente na Alemanha, durante a última guerra, com a esterilização compulsória dos epilêpticos. Kugler (26) mostra um quadro de grande importância, comparando os índices de epilepsias ditas genuínas, em revisão de casos da Clínica Neurológica de Munich nos últimos 40 anos. Segundo o mesmo, em 1925, 91% dos epilêpticos eram classificados como genuínos e os outros 9% como residuais, traumáticos ou não determinados. Em 1945, já somente 23% dos casos eram vistos como presumivelmente idiopáticos e em 1965, com as técnicas atuais de diagnóstico, apenas 1% dos casos eram classificados como possivelmente genuínos. «Estas figuras claramente demonstram que com os métodos diagnósticos existentes em 1925 não se podia excluir uma etiologia orgânica».

Os estudos de Berger com a eletrencefalografia tiveram início em 1929, fornecendo o elemento necessário para o estudo da fisiopatogenia das epilepsias. Apesar de discussões atuais sobre os mecanismos de propagação corticais e centrencefálicos, o conceito de Jackson mantém-

* Auxiliar de Ensino do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da UFRGS.

Auxiliar de Ensino da Disciplina de Neurologia da Faculdade Católica de Medicina de Porto Alegre
Assistente do Instituto de Neuro-cirurgia de Porto Alegre.

se atual: «epilepsia é um sintoma de doença cerebral caracterizado por descargas ocasionais, excessivas e desordenadas do tecido nervoso».

FISIOPATOGENIA E CLÍNICA

As descargas paroxísticas excessivas e desordenadas podem ocorrer em qualquer porção da substância cinzenta do córtex cerebral, dos núcleos sub-corticais e do tronco cerebral. Elas têm início, entretanto, em algum agregado neuronal que age como ponto de partida para a crise epiléptica e as descargas são, a seguir, transmitidas através de vários sistemas de neurônios, para o resto da córtex normal, para os núcleos de base e tálamo e para o tronco cerebral. A grande maioria das descargas epiléticas têm início no córtex cerebral; supõe-se que o sistema reticular meso-diencefálico também possa ser ponto de partida para as crises epiléticas, mas atualmente muitas Escolas não aceitam que as crises possam ter início neste sistema. Apesar disto, a classificação atual das epilepsias, aprovada pela Liga Internacional contra a Epilepsia (19) será parcialmente seguida neste trabalho. É a seguinte:

I — Crises generalizadas, bilaterais simétricas ou crises sem início local.

A — Ausências

B — Crises mioclônicas bilaterais globais

C — Espasmos infantis

D — Crises clônicas

E — Crises tônicas

F — Crises tônico-clônicas (ditas grande mal)

G — Crises acinéticas

II — Crises parciais ou com início local, ou crises focais:

A — Crises parciais com sintomatologia elementar (geralmente sem comprometimento da consciência)

1 — com sintomas motores

2 — com sintomas sensoriais ou somato-sensoriais

3 — com sintomas neuro-vegetativos

B — Crises parciais com sintomatologia complexa (geralmente ditas psicomotoras ou de lobo temporal).

I — As crises generalizadas.

As crises epiléticas conhecidas como grande mal ou crises generalizadas tônico-clônicas têm início por perda súbita de consciência, simultânea com o início da contração tônica dos segmentos e do tronco, provocando a queda do paciente ao solo. No EEG, a crise é caracterizada pela sucessão rápida de espículas de grande amplitude ocorrendo em todas as áreas do crânio, simétrica e sincronicamente nos dois hemisfé-

rios. O comprometimento imediato da consciência, a contração generalizada e simétrica dos segmentos e o paroxismo de descargas generalizadas no EEG são características da atividade epiléptica generalizada no sistema nervoso central. Esta atividade se deve ao envolvimento pela crise, de um sistema centrencefálico que exerce uma ação difusa e inespecífica sobre o córtex cerebral. Dados fisiológicos fortemente sugerem que a via final comum da descarga epiléptica generalizada jaz na formação reticular do mesencéfalo e ponte. (52).

As ausências são crises epiléticas caracterizadas por parada brusca ou suspensão da consciência, geralmente de poucos segundos de duração, podendo ser acompanhadas de fenômenos mioelônicos, vegetativos ou, mais raramente, de automatismos gestuais. A clássica descrição de Gowers, em 1901, (10) é excelente: «o paciente para por um momento o que quer que esteja fazendo, às vezes fica pálido ou perde o que está em sua mão e então está bem de novo. Espasmos não necessitam ser vistos mas às vezes uma leve sacudida ou tremor das pálpebras é observado». A perda de consciência pode ser tão imperceptível que às vezes as ausências são vistas como distração.

Mais raros são os estados de ausência ou estados de pequeno mal que podem durar várias horas ou mesmo dias. (32, 37).

A ausência é caracterizada no EEG pelos surtos de ponta-onda bilate-

rais, simétricos e sincrônicos, que se repetem a 3 ciclos por segundo. Os surtos ocorrem no EEG de vigília, podendo ser desacompanhados de manifestações clínicas, principalmente quando sua duração é muito pequena. Seu aparecimento, assim como o das ausências clínicas, é facilitado pela hiperventilação. Os surtos de ponta-onda 3 ciclos por segundo, por sua distribuição generalizada no crânio, simétrica e sincrônica, são atribuídos a descargas epiléticas ocorrendo inicialmente em um sistema centrencefálico com propagação generalizada para o córtex. A origem centrencefálica das descargas epiléticas responsáveis pelas ausências é posta em dúvida por muitos autores.

As crises mioelônicas são caracterizadas por contrações clônicas, súbitas, globais, das 4 extremidades, desacompanhadas de perda de consciência. O paciente habitualmente deixa cair objetos das mãos ou cai ao solo em consequência da contração clônica das extremidades inferiores, porém pode logo se recompor e continuar suas atividades. As crises mioelônicas globais podem ter início centrencefálico.

Nas crises tônicas, a contração tônica das extremidades, que pode durar muitos segundos, não é seguida de abalos clônicos, porém, é acompanhada de perda parcial ou completa da consciência.

As crises designadas de acinético-astáticas são caracterizadas por cessação súbita do tônus postural: o

paciente afrouxa o tronco e as extremidades, inclina a cabeça em flexão e pode cair ao solo; duram poucas segundos.

II — As Crises Parciais

a. — Fisiopatogenia

Ao contrário das crises generalizadas, que clinicamente se caracterizam por perda inicial da consciência e eletrencefalograficamente por descargas epiléticas envolvendo grandes porções dos 2 hemisférios cerebrais simetricamente, outras crises epiléticas se caracterizam por fenômenos que envolvem apenas uma parte da córtex de um hemisfério, tanto clínica como eletrencefalograficamente: são as crises parciais ou focais. Segundo o local da córtex onde têm lugar estas descargas, as manifestações podem consistir em fenômenos sensitivos ou motores localizados, segmentares, fenômenos psíquicos vegetativos ou sensoriais. Não há perda inicial de consciência.

No intervalo entre as crises a exteriorização da área epileptógena é o foco irritativo demonstrável no EEG; ondas agudas ocorrem paroxisticamente, na região focal, e permanecem mais ou menos limitadas conforme a extensão da zona epileptógena e a difusão das descargas. A aproximação da crise epilética pode ser caracterizada pelo aumento de frequência das descargas focais; posteriormente estas podem tornar-se rítmicas repetindo-se periodicamente; a excitabilidade neuronal local aumenta na área do foco e os

neurônios corticais da área envolvida descarregam mais e mais sincronicamente, propagando-se a descarga para maiores extensões de córtex adjacente, e interferindo na função daquela região. Esta fase da crise epilética parcial é caracterizada clinicamente pelo aparecimento das manifestações clínicas ditas parciais ou focais. Como exemplo, as crises da área motora são caracterizadas nesta etapa por contrações clônicas repetidas, de um segmento ou de uma hemiface, ao mesmo tempo em que o paciente perde o controle da motricidade voluntária daquele segmento.

Um dos problemas ainda não satisfatoriamente resolvidos em epilepsia diz respeito às características histológicas e fisiológicas da córtex focal, epileptógena. Ela se caracteriza por:

- 1 — Capacidade de gerar descargas paroxísticas autônomas que podem ser influenciadas por atividade sináptica;
- 2 — excitabilidade elétrica exagerada.

Westrum, White e Ward (52) demonstraram histologicamente em focos humanos e experimentais que neurônios epiléticos recebem menos terminações sinápticas em seus dendritos e são assim parcialmente deafferentados. Ward sugere que esta deafferentação conduz à hipersensitividade da célula a substâncias químicas circulantes, talvez por aumento da permeabilidade da célula a cátiões despolarizantes.

b — Manifestações clínicas.

A — Crises parciais com sintomatologia simples. As crises iniciadas na córtex motora causam movimentos nas extremidades ou na face do lado oposto do corpo; elas podem se generalizar logo após o início focal ou cessar logo após as manifestações motoras parciais iniciais, ou, ainda, se propagar ao longo da córtex, seguindo a marcha de propagação jacksoniana; nesta, as contrações do lado oposto do corpo, iniciam por um segmento e vão envolvendo em seu prosseguimento, os grupos musculares dos segmentos com representação vizinha na córtex motora pré-central. O paciente presencia a crise e é capaz de descrever com exatidão a marcha jacksoniana de propagação.

As crises versivas são geralmente iniciadas por rotação dos olhos, e seguidas por rotação do crânio, na grande maioria das vezes para o lado oposto ao da lesão. O início pode ser consciente e descrito pelo paciente, que tenta, em vão, impedir a rotação; em alguns casos, o tronco todo pode rotar para o lado oposto, como se tentasse o paciente, nesse momento já inconsciente, voltar-se e olhar para trás. Estas crises originam-se na maior parte das vezes nas regiões do lobo frontal anteriores à circunvolução frontal ascendente, mas podem também originar-se nas regiões posteriores do lobo temporal.

As crises iniciadas na área motora suplementar também se caracterizam por rotação inicial dos olhos e face,

seguidas de modificações posturais mais complexas.

Crises iniciadas na circunvolução parietal ascendente causam, no lado oposto do corpo, sensações anormais, tais como dormência, formigamento, ou sensação de movimento. Elas podem se propagar rapidamente para a área motora e se seguirem de convulsão motora focal. Também podem se generalizar mais ou menos precocemente.

As crises focais da córtex occipital se exteriorizam geralmente por alterações ilusório-visuais elementares, como sensações luminosas, padrões giratórios coloridos, ou turvação e apagamento do campo visual contralateral. Podem se propagar para áreas parietais e temporais, com manifestações versivas ou sensitivas, ou para estruturas centrencefálicas, com convulsão generalizada.

B — Crises parciais com sintomatologia complexa.

São geralmente designadas crises psicomotoras. Originam-se no sistema límbico, principalmente nas porções internas do lobo temporal. O sistema límbico é o sistema fundamental na integração da conduta emocional; as partes internas do lobo temporal são parte do sistema necessário para o registro da experiência e fixação da memória e outras porções do lobo temporal para a interpretação das percepções registradas e comparação do presente com o passado.

Penfield assim sistematiza as manifestações clínicas da epilepsia temporal: (42).

a — automatismos;

b — ilusões interpretativas e alucinações experienciais.

a — **Automatismos:** O automatismo ictal pode ser definido como «uma crise envolvendo um período de comportamento normal ou alterado para o qual o paciente é amnésico e durante o qual ele parece responder em uma maneira limitada ao seu ambiente, como se parcialmente consciente e capaz de realizar atos motores coordenados» (52).

A duração destes episódios pode ser tão variável que dure desde apenas alguns segundos até várias horas ou mesmo dias (5). O exemplo seguinte é bem característico. Paciente M. C. S. relata que freqüentes vezes sabe que teve alguma crise quando, ao voltar ao normal, percebe que esteve inconsciente durante vários segundos ou minutos; não recorda nada do que aconteceu nos minutos anteriores; percebe porém, que sua conduta durante os mesmos foi perfeitamente adaptada, e que continuou a fazer aquilo que fazia anteriormente. Em uma das crises, de maior duração, lembra que se dirigia para casa, de bicicleta, ao entardecer, e lembra ter passado por uma praça em seu caminho cotidiano. Minutos após percebeu que estava dirigindo sua bicicleta normalmente cerca de 5 Km além, já perto de sua casa, e que estivera em crise

durante este trajeto. Nada conseguiu recordar. Certamente sua conduta fora suficientemente adequada para continuar a andar de bicicleta, no trânsito da cidade. Estas crises freqüentes no paciente M. C. S. eram perigosas, pois o paciente é eletricitista.

EEG revelou foco nítido na região temporal E. melhor perceptível no registro com eletrodo esfenoidal e ativação por Thionembutal. Apenas 2 vezes apresentara crises convulsivas tônico-clônicas; não recordava de ter tido episódio de conduta automática antes das crises tônico-clônicas, porém certamente se tivesse não seria capaz de recordá-lo.

Os episódios de agressão durante os automatismos são raros mas têm grande importância em medicina legal. Outros pacientes apresentam conduta bizarra, incoerente com sua maneira habitual de proceder; a maioria dos doentes, entretanto, nada mais faz durante as crises do que examinar com ar de estranheza o ambiente em seu redor, ou simplesmente, continuar sua atividade anterior.

Durante os automatismos não existe, na realidade, perda de consciência, mas sim amnésia, isto é, suspensão do registro da memória. Nas crises mais simples, em que o paciente continua sua conduta adequada, ocorre simplesmente um bloqueio da memória de fixação, que dura alguns minutos ou segundos, e que ao terminar deixa, obviamente, uma lacuna. Para o expectador não habitua-

do estas crises podem ser imperceptíveis.

Os automatismos são a manifestação da descarga epiléptica localizada na área peri-amigdalóide e no hipocampo, como tem sido sobejamente demonstrado por registro com eletrodos de profundidade (4, 42) e por estimulação elétrica daquela área. (1, 42). É bem demonstrado que o hipocampo é parte do sistema responsável pela transformação da experiência corrente em memória. (6, 52). Este sistema inclui também os fórnices, corpos mamilares, tálamo e giros cíngulos. (6).

B — Crises psíquicas: Ao contrário dos automatismos, em que existe bloqueio da memória de fixação, as crises que se originam na neo-córtex temporal são caracterizadas por fenômenos psíquicos presenciados pelo paciente e não seguidos de amnésia. Jackson os chamou de «dreamy states». Penfield (42) os divide em dois grupos:

Ilusões interpretativas: alterações na interpretação ou percepção da experiência corrente

- ilusões auditivas
- ilusões visuais (distância, dimensão, forma)
- ilusões de comparação (familiaridade, estranheza, irrealidade, absurdidade)
- emoções ilusórias (sensações de medo e raiva)

Alucinações experienciais — reativação de uma faixa do registro da memória.

Uma nossa paciente descreve suas crises com as seguintes palavras: parece um vozerio, como se o seu quarto de repente estivesse cheio de pessoas falando e rindo, talvez festejando, ou a sua casa estivesse cheia de gente. Sempre ocorre a mesma cena mas não percebe o que dizem nem reconhece as vozes. No início a paciente ficava assustada, posteriormente não se preocupou mais. A mesma paciente sofre também crises psicomotoras, durante as quais, segundo a filha, levanta de onde está, mexe em várias coisas, parecendo procurar algo; responde incoerente durante poucos minutos. Todas estas manifestações, e também algumas raras crises convulsivas generalizadas, tiveram início depois de um traumatismo crânio-encefálico grave, com vários dias de coma. Todos os tipos de crises desapareceram com medicação anti-convulsiva, embora reaparecendo quando a paciente interrompia a medicação.

As crises de familiaridade são geralmente conhecidas pelo nome de «deja vu». As crises de estranheza são mais comuns: os pacientes relatam que durante estes episódios, os ambientes ou situações familiares se tornam subitamente estranhos, irreais, absurdos ou fantásticos como em um sonho. Muitos pacientes sentem um medo ou mal-estar indescritível durante as crises e as crianças freqüentemente correm para junto de seus pais com facies de medo.

Estes episódios resultam de crises epilépticas parciais da neo-córtex da face externa do lobo temporal e também da face inferior e interna do polo temporal. Nem o hipocampo nem o núcleo amigdalóide participam nestas crises e a propagação das descargas para o hipocampo tem tendência a apagar as rememorações paroxísticas (4).

Sintomas neuro-vegetativos diversos são muito freqüentes como manifestação de crise epilépticas de lobo temporal. As alucinações olfativas são decorrentes de descargas epilépticas no uncus. (4). Sensações epigástricas ou abdominais são a exteriorização, extremamente freqüente, de crises epilépticas de todo o lobo temporal. Movimentos automáticos de deglutição e mastigação resultam de descargas no núcleo amigdalóide.

ETIOLOGIA

Sendo as manifestações epilépticas sinais de doença cerebral, pode-se entender que praticamente qualquer situação em que haja sofrimento cerebral pode ser acompanhada de manifestações epilépticas.

ESTADOS CONVULSIVOS NEO-NATAIS:

Neste período, as convulsões são muito menos dramáticas em aparência (33) faltando a seqüência tônico-clônica generalizada das convulsões do adulto. Geralmente são limitadas a pequena contrações, iniciadas em qualquer parte do corpo e passando de uma região a outra sem regularidade (1). As convulsões no período néo-natal são extremamente severas. Em um grupo de 278 crianças com convulsões néo-natais (46), 22,7% haviam morrido em menos de 3 meses. Entre estas, exames «pós-mortem» mostraram hemorragias cerebrais em 49%, edema cerebral em 32%, infecções em 6% e anormalidades congênitas em 6%.

EPILEPSIAS NA INFÂNCIA

É praticamente impossível catalogar todas as doenças cerebrais capazes de provocar convulsões na criança e no adulto. O quadro 1, segundo Schmidt, dá apenas uma idéia aproximada da incidência de diversas doenças, como causa de epilepsia. (52).

Q U A D R O I
E T I O L O G I A E I D A D E

	Recém-nascido	1ª infância	2ª infância	Adolescência	Adulto jovem	Adulto idoso
Sufrimento perinatal	---	---	---			
Defeito metabólico	---	---	---			
Malformação congênita	---	---	---			
Infecção		---	---			
Genética		---	---	---		
Seqüelas de sofrimento perinatal		---	---	---		
Doenças hereditárias	---	---	---	---		
Síndromes mioclônicas	---	---	---	---		
Tumor cerebral			---	---	---	---
Doença cerebrovascular					---	---

Chao e cols (8), estabelecem a seguinte ordem de incidência de agentes etiológicos na infância e adolescência:

1. injúria e anóxia de parto.
2. Lesões inflamatórias do cérebro (meningoencefalites, encefalopatias pós-exantemas e pós-imunização).
3. Acidentes vasculares, tais como desidratação com flebotromboses.
4. Traumatismo de crânio.
5. Malformação congênita.
6. Lesão cerebral secundária a convulsões febris prolongadas.
7. Encefalopatias tóxicas.
8. Tumores cerebrais.
9. Doenças metabólicas e degenerativas.
10. Parasitoses.

Convulsões podem ocorrer no curso das doenças inflamatórias do cérebro, e estas são causas frequentes de síndromes epilépticas residuais. Talvez a meningite tuberculosa seja a que mais freqüentemente deixa sequelas epilépticas. Sarampo e varicela são as duas doenças exantemáticas mais freqüentemente associadas com encefalites (8,2) em que síndromes epilépticas residuais podem ocorrer.

A febre reumática pode ser responsável por convulsões no curso de comprometimento de arteriolas cerebrais, e é uma causa possível de epilepsia (2).

No curso da síndrome de Loeffler, larvas migrans podem alcançar o cérebro (7) e ser causa de convulsões e de síndromes epilépticas residuais.

As doenças do sistema nervoso causadas por erro do metabolismo dos amino-ácidos são individualmente raras, mas não são incomuns como grupo (59). Atualmente, são conhecidas aproximadamente 30 destas doenças, das quais as mais comuns são a fenilcetonúria, a homocistinúria e a leucinose.

As crises mioclônicas que ocorrem precocemente no curso da pan-encefalite esclerosante de Van Bogaert são caracteristicamente periódicas, repetindo-se com intervalos que variam de 5 a 16 segundos, não cessando mais, até fases adiantadas do curso da moléstia, pouco antes da morte do paciente, cerca de um ano após o início do quadro. Outras formas de crises epilépticas podem ocorrer associadas. A deterioração intelectual e as perturbações de conduta, freqüentemente iniciam tão precocemente que os abalos periódicos são ainda quase imperceptíveis; posteriormente, segue-se deterioração intelectual, mutismo e finalmente coma.

A encefalopatia mioclônica infantil com hipsarritmia ou Síndrome de West é um complexo sintomático

extremamente grave, com início no 1º ano de vida, que se caracteriza por crises tônicas breves, geralmente conhecidas pelo nome de espasmos infantis associadas a alterações difusas muito severas no EEG, denominadas de hipsarritmia. O prognóstico é praticamente sempre mau. Embora estas características sejam associadas com uniformidade suficiente para serem enquadradas em uma síndrome, diversos processos patológicos podem ser responsáveis pela mesma, incluindo (52) doença de Sturge-Weber, esclerose tuberosa, leucodistrofia, lipidoses, malformações congênitas e fenilcetonúria (58).

Uma síndrome epiléptica de prognóstico muito severo é caracterizada pela associação de certos tipos de crises (crises tônicas axiais, ausências atípicas e crises tônico-clônicas) a alterações eletroencefalográficas do tipo variante de pequeno mal, quase sempre acompanhadas de progressiva deterioração intelectual e distúrbios de conduta, tendo início entre 1 a 6 anos de idade. Esta síndrome, denominada Síndrome de Lennox, tem sido encontrada em pacientes com patologias cerebrais muito variadas; em grande parte dos pacientes, o complexo sintomático de síndromes de Lennox é uma evolução da encefalopatia infantil com espasmos em flexão, e ambas as síndromes poderiam ser o resultado de um comprometimento muito severo e difuso do cérebro por uma série de agentes etiológicos em estados diferentes de maturação cerebral. As alterações eletroencefalográficas, que caracterizam em parte a síndrome,

são os surtos de complexos pontagonda lenta repetidos a cerca de 2 ciclos por segundo, chamados de variante de pequeno mal. (20).

CONVULSÕES FEBRIS

De acordo com várias estimativas, aproximadamente, 3% das crianças de uma população em geral, não selecionada, têm convulsões febris. Elas iniciam na quase totalidade dos pacientes entre 1/2 a 4 anos de idade. Elas não têm características específicas, são quase sempre generalizadas, simétricas e de pequena duração, porém podem ser focais, eventualmente. Dependem muito mais da rapidez da ascensão do que da intensidade da febre, e não tem relação com o processo infeccioso que determina a febre; não ocorre infecção do sistema nervoso central pela infecção sistêmica determinante da febre.

O cérebro das crianças apresenta uma particular excitabilidade pelo aumento de temperatura, porém não são conhecidas as razões para esta excitabilidade, do ponto de vista físico-químico ou histológico. Existe muita evidência sugestiva de uma predisposição genética para as convulsões febris. Em um grupo de 208 crianças com convulsões febris acompanhadas por 5 anos, M. Lennox Buchthal (18) encontrou que cerca de 50% tinham um ou mais parentes de 1º grau com convulsões febris, e que o número geral de parentes que apresentavam convulsões febris era de 9,5% o que correspondia a 3 vezes a incidência na população em geral. Outros estudos de grandes gru-

pos de crianças parecem confirmar estes achados (18, 52).

Os autores concluem que «há uma considerável tendência hereditária às convulsões febris e que a predisposição é limitada às convulsões precipitadas pela febre» ou seja, que a predisposição às convulsões febris não significa predisposição às convulsões recorrentes ou epilepsias (18). Buchtall supõe que a predisposição às convulsões febris é transmitida por um gen dominante simples com penetração incompleta.

Parece não haver dúvida de que uma anomalia geneticamente determinada possa ser manifestada fenotipicamente por um período limitado da vida. Todos os comportamentos geneticamente determinados aparecem caracteristicamente em uma certa ocasião na ontogenia e igualmente desaparecem.

Assim, a expressão fenotípica do gen convulsivo é condicional em um estado específico de imaturidade (38). Em todas as crianças, a maturação aumenta o limiar para as crises.

ETIOLOGIA E PATOLOGIA DA EPILEPSIA TEMPORAL

Existem várias razões para que o problema da etiologia da epilepsia temporal seja um dos mais fascinantes e importantes em epileptologia. Primeiro, esta é uma das formas mais comuns de epilepsia. Segundo, esta é a forma de epilepsia em que são mais proeminentes as manifesta-

ções psíquicas — as crises psicomotoras e as desordens de percepção, as perturbações de conduta e os episódios psicóticos que ocorrem caracteristicamente nestes pacientes. Terceiro, a possibilidade de adoção de medidas profiláticas importantes em função de um melhor conhecimento dos mecanismos etiológicos e patogênicos.

Embora tanto lesões traumáticas como tumores localizados na convexidade externa do lobo temporal, possam ser responsáveis por epilepsias, há uma marcada tendência para as anormalidades estruturais responsáveis por epilepsia temporal serem localizadas na profundidade e na face mesial do lobo temporal (9).

Estas anormalidades, são atualmente em geral descritas com o nome de esclerose temporal mesial (16). Elas consistem, sobre tudo, de esclerose do corno de Ammon (hipocampo) e outras estruturas contíguas.

Earle, Baldwin e Penfield (13) afirmaram que estas lesões deveriam resultar de isquemia daquelas estruturas, em consequência de compressão das artérias hipocampais, contra a borda livre do tentório, quando, por ocasião do nascimento, houvesse hérnia do uncus para dentro da incisura do tentório. Em vista desta doutrina, aquelas anormalidades encontradas no lobo temporal foram por eles designadas de esclerose incisural.

A preponderância de outros fatores (convulsões febris) e não de

trauma de parto, nas histórias de pacientes que apresentam esclerose das regiões temporais internas, levou a outras hipóteses. (38).

Segundo Scholtz (38), a anóxia cerebral determina morte neuronal em áreas do cérebro que são mais especialmente vulneráveis à deficiência de oxigênio. Durante as crises convulsivas, as necessidades de oxigênio dos neurônios destas regiões são tremendamente aumentadas, ao mesmo tempo em que, pela própria convulsão, o paciente é levado à cianose e à hipóxia tissular. O efeito da anóxia consumptiva é agravado pela febre.

Comparando os achados patológicos com a história de 100 pacientes submetidos a cirurgia de epilepsia temporal, Falconer e cols. assinalaram a alta incidência — 64% — de estados epiléticos nos primeiros anos de vida, em pacientes com esclerose temporal mesial. Nos pacientes com outras patologias a incidência de estados epiléticos era negligível (15, 16).

As conclusões gerais destes autores são as seguintes: a criança é geneticamente predisposta a convulsões febris. As convulsões, quando ocorrem, têm chance de ser severas, e no curso destas, o hipocampo é lesado. Segue-se a esclerose do hipocampo e estabelece-se uma lesão epileptógena.

Além da esclerose temporal mesial, outras patologias são encontradas com a seguinte frequência como

responsáveis pela epilepsia temporal (17).

Esclerose temporal mesial 47

Pequenos tumores crípticos 24

Lesões focais miscelâneas (escaras, infartos) 13

Lesões equivocadas 22

Os tumores, descritos geralmente como hamartomas, são pequenos, não evidenciados em estudos neuro-radiológicos, e às vezes não são identificados tampouco a olho nu na ocasião da cirurgia; são geralmente gliais, às vezes vasculares, e sem evidência de crescimento ou infiltração. Eles mais parecem ter natureza de malformação do que de neoplasia, entretanto podem eventualmente tornar-se infiltrativos e apresentar crescimento neoplásico após muitos anos em que a única manifestação era a epilepsia (9).

Em alguns destes pacientes, cujo lobo temporal fora ressecado como tratamento para uma epilepsia psicomotora intratável que iniciara antes dos 10 anos de idade, estes tumores foram encontrados mais de 10 anos após, insuspeitados mesmo em investigação neuro-radiológica. (16).

TUMORES CEREBRAIS E EPILEPSIAS

Epilepsias são manifestações frequentes de tumores cerebrais, ocorrendo muito mais frequentemente como manifestação de tumores supra-

tentoriais. Manifestações epilépticas ocorrem mais freqüentemente em tumores cerebrais de crescimento lento.

Os tumores temporais são os que mais freqüentemente ocasionam epilepsia.

Estatisticamente, as probabilidades de um paciente com epilepsia ter um tumor cerebral são muito maiores quando as crises iniciam tardiamente. Assim, cerca de 10% dos pacientes com epilepsia iniciada após os 20 anos e 19,6% dos pacientes com crises iniciadas após os 40 anos de idade têm tumor cerebral (52).

É importante ter em mente que manifestações epilépticas podem constituir o único sintoma de tumores cerebrais benignos durante muitos anos (40) e que tumores nas regiões frontais internas e orbitárias, e temporais anteriores, podem ocasionar epilepsia sem originar alterações ao exame neurológico. Em um caso recentemente descrito, um tumor frontal provocou crises epilépticas menores (ausências), desde os 3 anos de idade, degenerando e provocando uma hemiplegia aos 40 anos (29).

EPILEPSIA E DOENÇA VASCULAR CEREBRAL

A doença vascular cerebral é a causa mais importante de epilepsia com início após os 50 anos de idade.

Em muitos pacientes, os infartos, verificados em autópsia, não haviam causado outros déficits neurológicos além da epilepsia. Em certos pacientes, as crises epilépticas, geralmente focais, são manifestação de insuficiência vascular cerebral intermitente. (Episódios isquêmicos transitórios). Em outros, os episódios deficitários tipicamente isquêmicos alternam com episódios epilépticos focais, sendo esta associação um argumento em favor da etiologia vascular em epilepsia de início tardio (55).

TRAUMATISMOS DE CRÂNIO

Uma relação importante existe entre o grau de sofrimento cerebral em um trauma de crânio e a probabilidade de o paciente vir a apresentar crises epilépticas recorrentes posteriormente. Parece que a incidência de epilepsia pós-traumática guarda uma relação com fatores como o período de inconsciência e de amnésia pós-traumática, a presença ou não de hemorragia sub-aracnóideia e de sinais de lesão focal no exame neurológico, significativos de contusão cerebral. As crises convulsivas ocorrendo na ocasião do traumatismo ou no período imediatamente posterior ao mesmo não parecem ter significação prognóstica de maior probabilidade de crises recorrentes posteriores (41).

Na maior parte dos pacientes as crises são facilmente controláveis com medicação anticonvulsiva e em muitos pacientes as convulsões cessam, não reaparecendo com a cessação da terapêutica anticonvulsiva.

PAPEL DA HEREDITARIEDADE

A maior incidência de parentes com convulsões febris entre os familiares de pacientes com convulsões febris do que na população em geral já foi referida: o que é herdada é a predisposição à convulsão febril, com penetração maior entre 6 meses e 4 anos de idade. (18).

Na maioria das doenças cerebrais hereditárias, a epilepsia é um sintoma principal. Em muitas destas doenças, a epilepsia pode ser sintomática, manifestação secundária de doença cerebral, e não seria herda-da «per se». (1).

Muitos trabalhos sugerem que fatores hereditários são importantes em certa forma de epilepsia, geralmente referida como epilepsia centrencefálica, caracterizada por crises pequeno mal ausência, típicas na adolescência, e por crises tônico-clônicas generalizadas, sem início focal no adulto, associadas ao padrão típico de ponta-onda lenta generalizada a 3 por segundo. A predisposição hereditária teria uma muito baixa penetração no nascimento, aumentando até o máximo entre 4 e 16 anos e meio, e declinando depois. (35, 28).

ORIENTAÇÃO DIAGNÓSTICA

A pesquisa diagnóstica em epilepsia deve sempre procurar esclarecer os seguintes aspectos:

a) diagnóstico de certeza de epilepsia;

b) diagnóstico de tipo de epilepsia;

c) diagnóstico etiológico provável;

d) apreciação de severidade

e) avaliação de fatores desencadeantes ou precipitadores das crises.

a) Apesar do polimorfismo das manifestações epiléticas, elas são geralmente típicas em cada forma de crise; muitas vezes, entretanto, nem o diagnóstico de epilepsia nem o de tipo de crise podem ser feitos com segurança pelo simples relato do paciente, o qual necessita ser complementado pelo relato dos familiares. As crises histéricas constituem um dos diagnósticos diferenciais mais importantes. Nestas, contudo, a maior parte das vezes a própria descrição da crise pelo paciente é suficiente para afirmar o diagnóstico de crises conversivas e excluir o de epilepsia; as manifestações somáticas de ansiedade, as dormências nas extremidades, dispnéia e sudorese, precedendo a queda, não ocorrem como manifestação epilética; a atitude do paciente, os outros traços neuróticos relatados ou percebidos na entrevista são também esclarecedores.

Certamente são as crises psicomotoras e psíquica da epilepsia temporal as que criam maior dificuldade diagnóstica com sintomas psiquiátricos dissociativos. Geralmente é um elemento importantíssimo a maneira como o paciente epilético narra suas crises e sua preocupação com elas, a maneira como ocorrem, sem

nenhuma finalidade aparente de ganho secundário ou de controle de ambiente.

É evidente que crises epiléticas e histéricas podem ocorrer no mesmo paciente: nestes casos as manifestações conversivas são independentes da fenomenologia epilética. Não existe histero-epilepsia. Não há nenhuma razão para dar um nome particular à situação em que um quadro orgânico, a epilepsia, coexiste com uma forma de conduta regressiva.

As crises de ausência passam facilmente despercebidas para leigos menos diferenciados, porém, facilmente, quando presenciadas, iludem o médico. A hiperventilação é um teste fácil de ser realizado em consultório e freqüentemente suficiente para desencadear ausências clínicas.

b) O diagnóstico de tipo de epilepsia é importante tanto em função da orientação terapêutica completamente diferente nos diversos tipos de crises como também porque a cada tipo de epilepsia correspondem probabilidades etiopatogênicas diferentes. Em pacientes com crises focais de início tardio, sem história de convulsões na infância, traumatismos perinatais ou tardios, a possibilidade de doenças evolutivas do sistema nervoso deve ser bem considerada, principalmente tumores.

Por outro lado, as ausências são possivelmente relacionadas com fatores genéticos e podem ter prognóstico benigno.

Muitas formas de crises focais são facilmente diagnosticadas pelo relato do próprio paciente: crises versivas, jacksonianas sensitivas, etc.. Entretanto, pela dramaticidade da crise tônico-clônica, tanto o paciente como seus familiares tendem a menosprezar os fenômenos focais seguidos ou não de generalização: estes sintomas devem ser descritos e solicitados exaustivamente pelo médico.

O EEG é um exame de fundamental importância no diagnóstico diferencial entre os vários tipos de epilepsia, bem como no diagnóstico de epilepsia. Nem sempre, porém, o EEG de rotina, sem ativação, é suficiente para demonstrar anormalidades. O diagnóstico pode ser feito somente pela clínica na maior parte dos casos.

Os medicamentos anticonvulsivantes mascaram as alterações no EEG sugestivas de epilepsia. Os psicotrópicos e principalmente os derivados fenotiazínicos provocam atividades lentas no EEG que podem perdurar até um mês depois da suspensão de seu uso. Estes medicamentos podem necessitar serem diminuídos gradativamente previamente ao exame.

Em algumas ocasiões, uma prova terapêutica pode ser justificada após um diagnóstico presuntivo de epilepsia. Entretanto, a falha de um teste terapêutico não invalida um diagnóstico, principalmente porque, justamente nestas ocasiões, nem sempre o medicamento escolhido seria o mais adequado. A conduta mais adequada nestes casos é o estudo EEG com ativação farmacológica.

c) Diagnóstico etiológico.

Não existe uma rotina de investigação de fatores etiológicos. O interrogatório deve ser completo sobre todos os sintomas que sugeriram doença evolutiva do sistema nervoso: cefaléia, perturbações visuais, motoras e sensitivas fora das crises, deterioração intelectual, bem como sobre doenças cardiovasculares e todas outras manifestações de doença sistêmica; as circunstâncias que precederam o início das crises e a história de possíveis doenças no passado com repercussão sobre o sistema nervoso.

Pequenas alterações ao exame neurológico podem ser significativas de doença neurológica localizada ou difusa. O fundo de olho pode revelar sinais de hipertensão craneana e também alterações maculares, facomas, corioretinites.

O estudo radiológico simples de crânio pode evidenciar calcificações (cisticercose, toxoplasmose, meningiomas, astrocitomas) deslocamentos de glândula pineal, assimetrias de crânio (Atrofias localizadas), sinais de hipertensão craneana.

A sífilis deve ser lembrada como etiologia não muito rara em adultos.

Em crianças, principalmente em formas graves de epilepsia associadas a retardo ou deterioração intelectual, pesquisa de erros metabólicos por estudos cromatográficos de urina devem ser realizados.

O exame de liquor é indicado em pacientes com crises de início tardio, com alterações no exame neurológico, no fundo de olho ou com outros sintomas de doença do sistema nervoso ou com epilepsias refratárias a tratamento.

O EEG pode contribuir para o diagnóstico etiológico quando, por exemplo demonstra áreas de atividade de tipo lesional. Processos expansivos quase sempre as produzem. Quando um processo expansivo é suspeito, o paciente deve ser submetido a cintilografia cerebral e exames neuro-radiológicos contrastados.

d) Severidade da epilepsia.

Em muitas ocasiões o sucesso terapêutico em epilepsia consiste no controle parcial das crises e muitas vezes, isto é obtido após meses de observação cuidadosa do efeito de medicamentos e de suas associações. Para o sucesso desta observação, da adequação de medicamentos, associações e doses, é imprescindível que, desde o início, o médico tenha uma idéia tão exata quanto possível da frequência com que o paciente apresenta os diversos tipos de crises que lhe ocorrem. Estas devem ser registradas pelo paciente ou seus familiares.

e) fatores desencadeantes.

Em 1966, Gastaut e cols. (23) apresentaram um primeiro esforço de sistematização dos fatores desencadeantes das crises epilêpticas. Alguns destes fatores são de há muito co-

nhecidos, como é o caso da provocação das crises de pequeno mal ausência pela hiperventilação e de crises mioclônicas pela estimulação luminosa intermitente. Tão precisa e bem conhecida é a provocação destas crises por estes métodos que eles fazem parte dos exames eletrencefalográficos de rotina.

Algumas outras formas de precipitação, as chamadas epilepsias reflexas, ocorrem em 5% de todas as desordens epiléticas e são extremamente interessantes do ponto de vista fisiopatológico. É o caso, por exemplo, das epilepsias audiogênicas, em que as crises são provocadas por estímulos acústicos, como música ou sinos.

O estudo dos fatores precipitadores ou facilitadores das crises epiléticas é, ainda, um dos campos menos conhecidos em epilepsia. Embora saibamos com certeza, por exemplo, que as crises psicomotoras têm início em focos nas regiões mesiais do lobo temporal e são produzidas, geralmente, por esclerose do hipocampo, pouco se sabe sobre as razões porque em determinadas ocasiões, estes focos, que ali estão permanentemente, passam a gerar atividades anormais sincronizadas que envolvem estruturas e sistemas com eles relacionados e eventualmente o cérebro inteiro. Modificações bioquímicas podem estar e pode-se dizer que estão, sempre em jogo. Em algumas ocasiões estas modificações bioquímicas, ocorrendo no organismo todo, repercutem de maneira preponderante sobre a célula nervosa, capaz de au-

mentar espetacularmente a excitabilidade neuronal e de conduzir ao desencadeamento das descargas epiléticas. É o caso, por exemplo, das crises provocadas pela hiper-hidratação, pela hiponatremia, hipocalcemia, hipoglicemia e uremia. As mioclônias e outras crises que ocorrem marcadamente no período pré-menstrual em certas pacientes podem ser provocadas pela retenção hídrica e respondem à Acetazolamida. De todos os fatores desencadenantes de crises, os menos bem conhecidos são os emocionais, entretanto sabe-se que sua importância é muito grande.

TRATAMENTO — CONSIDERAÇÕES GERAIS

O que se visa em tratamento de epilepsia não é a cura de uma disfunção em um prazo determinado, mas sim o controle de uma situação crônica e geralmente incurável — as crises epiléticas. Mais ainda, o objetivo no tratamento de epilepsia não é apenas o controle das crises epiléticas, mas sim o melhor controle possível sem criar prejuízos secundários, ajudando o paciente a atingir as melhores condições possíveis para a sua vida afetiva e profissional e para o seu relacionamento no mundo em que vive. Certas formas de epilepsia, principalmente as epilepsias generalizadas e particularmente as epilepsias pequeno mal típicas podem cessar em certa época após a adolescência.

Com todos os progressos dos últimos anos no tratamento das epilepsias, resultantes, tanto da introdu-

ção de novas drogas mais eficazes, como do melhor conhecimento da ação das mesmas e das possibilidades de diagnóstico mais precoce, apenas 70 a 80% dos epiléticos são beneficiados com controle significativo das crises e em apenas 35 — 50% deles o tratamento será capaz de um controle completo das crises sem criar para-efeitos indesejáveis. (25,52).

Juul Jensen et alii (25) revisaram 196 pacientes em que o tratamento havia sido cessado de acordo com critérios clássicos: 2 anos de tratamento sem crises, com EEG normal. Após 5 anos apenas 60% dos pacientes permaneciam sem crises. Por outro lado, as crises convulsivas, principalmente as generalizadas tônico-clônicas, e os estados de mal epilético, são capazes de agravar as alterações cerebrais responsáveis pela epilepsia e de provocar encefalopatias epiléticas.

Em quase nenhuma circunstância se indicam tratamentos profiláticos anti-epiléticos: mesmo tendo em vista que muitos pacientes operados de tumor cerebral virão a apresentar crises epiléticas, não é possível saber, nem pelo EEG, quais os que não as vão apresentar. Em algumas ocasiões, considerando a profissão do paciente, pode ser indicado tratamento em doses mínimas de anticonvulsivos.

A indicação de tratamento anticonvulsivo em presença de alterações eletrencefalográficas, mesmo bem definidas, em pacientes que nunca apresentaram crises epiléticas de

nenhum tipo, visando proteger o paciente de vir a ter manifestações epiléticas futuras não é racional. Principalmente em crianças, alterações EEG tão características como focos e surtos de poliponta onda podem ocorrer em pequena percentagem de pessoas normais. (43). Elas tendem a desaparecer sem tratamento e sem ocasionar manifestações clínicas. (27).

Não se indica tratamento para «disritmia cerebral». Em pacientes com alterações eletrencefalográficas algumas vezes ainda referidas como «disritmia cerebral», interrogatório exaustivo deve ser feito para determinar a existência ou não de manifestações epiléticas parciais ou pequeno mal. Se estas não existem, não há razão para a instituição de tratamento anti-epilético. Crianças com lesão cerebral ou disfunção cerebral mínima apresentam frequentemente alterações no EEG; elas não se beneficiam de tratamento anticonvulsivo, que muitas vezes acentua os distúrbios de comportamento. Nas crianças com lesão cerebral associada a epilepsia, as drogas anticonvulsivas devem ser dadas somente nas doses mínimas para o controle dos ataques epiléticos. (45).

Em raras ocasiões é possível tratamento etiológico das epilepsias. Crises por deficiência de piridoxina, crises hipoglicêmicas e hipocalcêmicas, as crises da fenilcetonúria, são alguns raros exemplos. A ressecção de tumores que ocasionam epilepsia resulta frequentemente na cessação das crises.

Na maioria dos pacientes em tratamento antiepiléptico, o diagnóstico etiológico é presuntivo. Ele deve ser reconsiderado, constantemente, durante o tratamento, principalmente quando as crises são incontroláveis ou escassamente controláveis. Não se justifica submeter todos os pacientes com epilepsia a investigação neuro-radiológica exaustiva desde o início. Por outro lado, é importante que a observação crie o mínimo de ansiedade e insegurança no paciente.

Para uma grande quantidade de pacientes adultos e de certo nível intelectual e educacional, a compreensão ampla dos problemas ligados com sua doença é fator muito importante para o estabelecimento de objetivos realísticos e de um trabalho de cooperação séria do paciente com o médico que o trata. Uma grande parte, senão a maioria dos insucessos terapêuticos não resulta do fracasso desta ou daquela droga no controle das crises, mas sim da falta de seguimento da orientação terapêutica. Uma grande quantidade de pacientes não usa as drogas adequadamente. Isto se deve ora à falta de compreensão por parte do paciente, ora a fatores neuróticos — o benefício secundário obtido pelas crises — ou ainda, à incapacidade de certos doentes de seguir uma disciplina rigorosa no uso de medicamentos. Em nosso meio acresce um fator de tremenda importância, que é o econômico. Em muitos países da Europa a medicação antiepiléptica é fornecida gratuitamente ou quase gratuitamente pelos Serviços de Saúde Pública. No Brasil apenas agora se esboça a

concessão de medicação anticonvulsiva a pacientes segurados pelo INPS — embora apenas visando os segurados incapacitados para o trabalho por sua doença. Nessa política esquecem os nossos serviços de saúde pública que grande quantidade de problemas crônicos e intratáveis em epilepsia seriam prevenidos pela melhor assistência à epilepsia na infância.

É fundamental que se esclareça ao paciente que as crises de que ele padece — usando o termo «epilepsia» ou não — são crises resultantes de uma disfunção cerebral, e que provavelmente serão bem controladas dependendo do trabalho em conjunto, nosso e dele.

DROGAS ANTIEPILÉPTICAS

A farmacologia dos agentes antiepilépticos será apenas abordada superficialmente neste trabalho, pelas dimensões deste.

A droga ideal seria definida pelas seguintes características: efeito antiepiléptico máximo, com mínimo de efeitos secundários mesmo em terapêutica prolongada, margem de segurança grande, definida pela diferença entre as doses terapêuticas e as que produzem fenômenos tóxicos, ausência de efeitos cumulativos e de formação de resistência, segurança de efeitos constantes por via oral, preços acessíveis.

Algumas drogas atualmente disponíveis se aproximam destas características e são consideradas drogas antiepilépticas de primeira linha. Ou-

tras, embora eficazes, são capazes de provocar fenômenos tóxicos e para-efeitos com maior facilidade e são reservadas como drogas de 2ª linha, para uso em casos que não responderam adequadamente às primeiras.

Cada uma das drogas antiepilépticas tem ação mais eficaz contra determinado tipo de fenômeno epilético. Não existem drogas de amplo aspecto, e-

ficazes contra todos os tipos de crises. Pelas características diferentes e provavelmente opostas dos diversos tipos de fenômenos, é possível supor que não poderá existir uma droga ideal com amplo espectro, eficaz para todas as formas de epilepsia.

O quadro II mostra os antiepilépticos principais e seu espectro de ação:

Q U A D R O II

N. GENÉRICO	N. COMERCIAL	APRESENTAÇÃO	D O S E	INDICAÇÃO TERAPEÚTICA
Di-fenil-hidantoína	Epelin	Caps. de 100mg 30mg	4-7mg/kg/dia	Crises convulsivas generalizadas e crises parciais simples (1ª escolha) Crises parciais complexas (psicomotoras).
	Hidantal	Líquido Caps. 100 mg Amps. 250 mg		
Fenobarbital	Gardenal	Comp. 100 mg 50 mg	1-5mg/kg/dia	Crises convulsivas generalizadas e parciais simples. (Usualmente é associado à di-fenilhidantoína.
	Luminal	Amps. 200 mg Comp. 100 mg Amp. 200 mg		
	Mysoline	Comp. 250 mg Líquido		
Primidona			10-25mg/kg/dia	Crises convulsivas generalizadas e parciais simples. Crises parciais complexas (psicomotoras) (1ª escolha).
Trimetadiona			10-25mg/kg/dia	Ausências — (pequeno mal) (1ª escolha no Brasil) Crises mioclônicas.
Acetazolamida			5-15mg/kg/dia	Ausências (pequeno mal) Crises pré-menstruais.
Diazepam			0.20-2mg/kg/dia	Crises mioclônicas. Estado de mal epiléptico (1ª escolha) Crises generalizadas e psicomotoras (coadjuvante).

N. GENÉRICO	N. COMERCIAL	D O S E	INDICAÇÃO TÊRÁPEU- TICA
Nitrazepam	Mogadon	Comp. 5 mg	Espasmos infantis. Cries mioclônicas.
A C T H	A C T H	40 a 60 U. I. total diária	Espasmos infantis (1ª escolha). Cries mioclônicas rebeldes na infância.
Corticoesteróides	—	—	Espasmos infantis. Cries mioclônicas na infância.
Carbamazepina	Tegretol	Comp. 200 mg	Cries parciais completas (psicomotoras).
Feneturide	Trinuride	Comp. 200 mg (+ 40 mg DFH + 15 mg fenobar)	Cries parciais completas (psicomotoras).
Oxazepam	Notaral	Comp. 15 mg	Cries psicomotoras (co-adjuvante).
Fenobarbital + Fenilaminopropano	Ortenal	Comp. 100 mg + 50 mg	Mesma indicação do Fenobarbital.
Di-fenil-hidantoína + Prominal	Comital	Comp. 50 mg + 50 mg	Cries generalizadas e parciais simples.

Fenobarbital — é uma droga de 1ª linha muito eficaz para crises convulsivas generalizadas e crises focais; não é droga de 1ª linha no tratamento de epilepsia de lobo temporal, nem das diversas formas de pequeno mal, embora possa eventualmente ser útil para estes tipos de epilepsia. O fenobarbital é também eficaz contra crises clônicas e é por isso a droga escolhida no tratamento das convulsões febris (36). As crises pequeno mal podem ser aumentadas pelo fenobarbital (52) e as crises psicomotoras também podem ser pioradas (52).

O Fenobarbital é absorvido do trato gastro-intestinal e os níveis sanguíneos máximos são atingidos em 10 a 12 horas. O principal para-efeito é a sonolência, que é variável de um paciente para outro, com as doses terapêuticas usuais. A sonolência pode ser limitada, seja administrando a dose total diária no início da noite, seja acrescentando anfetaminas no início da manhã.

Primidona — é um congênera do fenobarbital; parte da dose administrada é metabolizada em fenobarbital, porém o efeito da primidona não depende exclusivamente desta transformação. É eficaz no tratamento das crises convulsivas generalizadas e das crises focais, e particularmente eficaz no tratamento das crises psicomotoras — contras as quais é a droga de 1ª escolha (36) — principalmente quando associada à difenilhidantoína (52). É eficaz contra crises tônicas e também, como o fenobarbital, contra crises clônicas

(36). Não tem ação contra pequeno mal, porém pode ser a droga de escolha no tratamento das crises convulsivas generalizadas associadas ao pequeno mal.

Os para-efeitos principais são: sonolência, ataxia e vômitos que ocorrem principalmente nos primeiros dias de administração. A droga deve, por este motivo, ser administrada em doses iniciais pequenas, aumentando progressivamente em alguns dias. A dose eficaz usual para adultos é de 750 mg ao dia, podendo ser aumentada até 1,5g ao dia. Exantemas e leucopenia podem ocorrer mas são raros e cedem com a suspensão da droga.

Difenilhidantoína — é a droga de 1ª escolha contra crises convulsivas generalizadas e focais, e também eficaz, embora não seja a droga de 1ª escolha, contra crises psicomotoras. Não tem ação contra crises pequeno mal, que são mesmo exacerbadas. Entretanto, pode ser usada nas epilepsias pequeno mal, associada aos medicamentos anti-pequeno mal, para o tratamento das crises convulsivas generalizadas associadas. A difenilhidantoína é eficaz contra a crise tônica, porém não tem ação contra a crise clônica e pode mesmo exagerá-la e prolongá-la (52). Por esta razão, esta droga não é eficaz contra as convulsões febris que podem mesmo ser exacerbadas por ela (36).

A difenilhidantoína é absorvida lentamente do tracto gastro-intestinal, e ainda mais lentamente por in-

jeção intramuscular (14). É metabolizada lentamente no fígado e excretada, então, quase inteiramente pelos rins. Após cessação do uso, metade das concentrações no sangue são ainda presentes por um ou dois dias (53). A dose usual para adulto é de 100 mg, 3 vezes ao dia. Doses diárias maiores do que 100 mg adulto, produzem nistagmo e acima de 500 mg produzem ataxia, vômitos, náuseas, incoordenação e disartria. Estes para-efeitos surgem após cerca de 10 dias de administração da dose em questão. Doses maiores podem produzir letargia, sonolência, confusão e delírio.

Hipertrofia gengival é comum com o uso crônico da droga, porém pode ser parcialmente prevenida com higiene dental apropriada (52). Hipertrofia é um para-efeito desagradável.

Tanto a difenilhidantoína como a primidona e o fenobarbital podem produzir deficiência de ácido fólico e de Vitamina B 12. Anemias megaloblásticas são raras nestes pacientes, porém muitos sintomas psíquicos têm sido atribuídos à deficiência de B 12 e ácido fólico: retardo das funções intelectuais, confusão, distúrbios de memória, depressão, demência e psicose. (50,51). Não é certo se a adição de ácido fólico ao tratamento reduz esta complicação; alguns autores aconselham o uso de ácido fólico enquanto outros referem que a administração do ácido fólico não previne estes problemas.

Feniltilacetiluréia (Feneturide) — é

uma droga muito eficaz no tratamento de automatismos de lobo temporal, quando usada associada a outros medicamentos (53, 54), e também eficaz para crises convulsivas generalizadas. Não tem ação significativa contra crises pequeno mal. Sua indicação, porém, é limitada por seus para-efeitos: estes, consistem, sobretudo, em ataxia, sonolência, cefaléia e disartria. Leucopenia, toxicidade renal e hepática também foram relatadas. Atualmente, a feniltilacetiluréia deve ser reservada para uso em casos de epilepsia psicomotora resistentes a outros tipos de tratamento, e sob vigilância laboratorial e clínica.

Existe comercializada no Brasil com o nome de Trinuride, que contém 200 mg de feniltilacetiluréia, 30 mg de difenilhidantoína e 15 mg de fenobarbital.

Trimetadione — é um medicamento de ação específica contra as crises de pequeno mal ausência. Esse medicamento não é eficaz para crises convulsivas generalizadas e crises focais podem ser mesmo exacerbadas pelo uso isolado de Trimetadione.

A sua toxicidade limita seu campo de ação, embora seja, ainda, no Brasil, a droga de 1ª escolha no tratamento das epilepsias pequeno mal. Seu efeito tóxico principal é a depressão da medula óssea, que ocorre principalmente durante o 1º ano de tratamento. A leucopenia recorrente constitui indicação para suspensão do uso desta droga. Exantemas podem ocorrer e também indicam

suspensão da droga. Hemeralopia, ou ofuscamento pela luz, ocorre com certa frequência. Raramente têm sido descritos casos de neirose, hepatite e lupus eritematoso.

A droga é comercializada com o nome de Tridione, em cápsulas de 360 mg. A dose usual para adultos é de 900 mg ao dia, podendo ser elevada até 1800 mg. É frequente o desaparecimento rápido dos surtos de ponta-onda 3 por segundo do EEG sob o efeito de Tridione. Os pacientes em uso desta droga, devem ser acompanhados de perto, com repetição frequente de hemograma, exames qualitativos de urina e testes de função hepática, principalmente durante o 1º ano de tratamento.

Etosuximida — é uma droga muito eficaz no tratamento de ausências e crises mioclônicas, sendo a droga de 1ª escolha para o tratamento da epilepsia pequeno mal. Não existe no Brasil.

Acetazolamida — é um inibidor da anidrase carbônica, introduzido em terapêutica de epilepsia com a finalidade de produzir acidose recidival que resulta em elevação do limiar para convulsões (52). A droga bloqueia a ação da anidrase carbônica cerebral, resultando em elevação do CO_2 intracelular, baixa de pH e depressão da atividade neuronal. Entre tanto, a produção de acidose pela acetazolamida parece ser apenas um fator secundário na elevação do limiar convulsivo, pois a acidose provocada por outras substâncias não produz a mesma proteção anticonvul-

siva da acetazolamida (52). Esta droga é eficaz no tratamento da epilepsia pequeno mal, porém seu efeito é transitório e por isto deve ser reservada como droga de associação ou para períodos de piora. A acetazolamida é também eficaz no tratamento de crises convulsivas que ocorrem no período menstrual e pré-menstrual; também nestas situações ela é utilizada durante estes períodos, associada à medicação anticonvulsiva de base. O nome comercial é Diamox, em comprimidos de 250 mg. A dose total diária para adultos é de 250 mg 3 vezes ao dia. Os para-efeitos são pouco importantes: exantemas, distensão abdominal e efeitos alérgicos semelhantes aos das sulfonamidas.

A.C.T.H. — foi introduzido para o tratamento dos espasmos infantis com hipsarritmia. Muitos pacientes com esta síndrome respondem espetacularmente ao A.C.T.H. e aos corticóides, porém as recidivas são frequentes. Estes hormônios não parecem ser tão eficazes na restauração do estado mental do paciente como no controle dos espasmos e na melhora do EEG. A.C.T.H. tem sido também utilizado com bons resultados no tratamento das formas refratárias de pequeno mal e nas epilepsias mioclônico-astáticas (Síndrome de Lennox). Crises convulsivas generalizadas e crises psicomotoras não respondem aos corticóides e ao A.C.T.H. Em regra, o efeito benéfico do A.C.T.H. e dos corticóides em epilepsia é correlacionado com o nível de maturação do sistema nervoso. Nenhum efeito pode ser esperado deles em pacientes adultos (52).

O uso principal do A. C. T. H. é o tratamento dos espasmos em fleção, na dose de 40 U. I. diárias, por via intramuscular, por 4 a 6 semanas, seguidas de Prednisona em doses decrescentes a partir de 40 mg. diárias.

Benzodiazepinas:

O Diazepam é a droga de primeira escolha no tratamento do estado de mal epilético, usada em injeções endovenosas lentas de 10 a 20 mg em um minuto, repetida em doses totais de até 120 mg no adulto.

Esta droga tem ação antiepiléptica eficaz contra crises convulsivas generalizadas e crises psicomotoras; sua utilidade principal é no tratamento das crises mioclônicas (14). É usada em terapêutica de manutenção em epilepsia, nas doses de 15 a 30mg ao dia.

O Nitrazepan tem ação anticonvulsiva muito potente; em um grupo de pacientes com diversas formas de epilepsia focal e generalizada, refratárias ao tratamento pelos anti-convulsivos de 1ª linha, o Nitrazepan foi associado em doses de 2 a 60mg ao dia (44) e o controle das crises foi obtido em 45% dos pacientes, principalmente nos pacientes com crises pequeno mal e mioclônicas. Nitrazepan é a droga de 1ª escolha no tratamento das epilepsias pequeno mal mioclônico e das crises acinético-astáticas (56).

O nome comercial é Mogadon, que existe em comprimidos de 5 mg. O

para-efeito mais importante é a sonolência; os menos freqüentes são a ataxia, disartria e incoordenação.

O Oxazepan é um derivado da benzodiazepina que se mostrou muito eficaz no tratamento das crises psicomotoras em um grupo de pacientes refratários a outros tratamentos (31). O nome comercial é Notaral, e existe em doses de 15 e 50 mg. A dose diária média é de 45 mg para o adulto. O para-efeito principal é a sedação.

Carbamazepina — tem ação eficaz no tratamento das crises psicomotoras (3). As crises convulsivas generalizadas, associadas, destes pacientes, não são controladas da mesma forma que as psicomotoras. Este medicamento tem sido também muito útil no tratamento das desordens de comportamento dos pacientes com epilepsia de lobo temporal. Os para-efeitos mais freqüentes são a sedação, sonolência, ataxia; dermatite esfoliativa pode ocorrer; mais raramente tem sido descritos depressão da medula óssea, toxicidade hepática e turvação visual. O nome comercial é Tegretol, em comprimidos de 200mg e as doses úteis para adultos são de 600 a 1200 mg ao dia. A sua indicação é no tratamento da epilepsia psicomotora, associada às outras drogas anticonvulsivas.

Anfetamicinas — têm ação eficaz contra as crises de pequeno mal ausência. São usadas associadas às outras drogas anti-pequeno mal, ou nos casos refratários aos outros medicamentos, nas doses de 0,2 a 0,3 mg

por kg de peso, dados no início da manhã. Os para-efeitos principais são a insônia, irritabilidade e anorexia.

As anfetaminas nas doses de 0,2 a 0,3 mg/kg, bem como o Metilfenidato (Ritalina) — 5 a 10 mg, dadas de manhã, são também usadas para reduzir a sonolência produzida pelos anticonvulsivantes, principalmente pelo fenobarbital.

CONDUTA TERAPÊUTICA

Algumas normas de conduta terapêutica geral são importantes no tratamento das epilepsias:

a) Afim de diminuir os para-efeitos dos medicamentos, principalmente quando estes devem ser usados em doses maiores do que a média, em regra geral associam-se dois medicamentos.

b) Os pacientes devem ser esclarecidos de que, se o controle de suas crises não for satisfatório com um determinado esquema, modificações deste serão feitas lentamente até um controle melhor ser obtido. Afim de não desorientar o médico, é fundamental que os pacientes não façam modificações sem orientação médica.

c) Cada droga deve ser usada até os limites das doses terapêuticas usuais que não criem para-efeitos importantes, antes de ser abandonada por ineficaz.

d) As modificações dos esquemas terapêuticos devem ser feitas lenta-

Os esquemas de escolha no tratamento das crises grande mal generalizadas e das epilepsias focais, excluídas as de lobo temporal, são:

1. Difenil-hidantoína (DPH) mais fenobarbital.
2. Difenil-hidantoína mais Mysoline.
3. Difenil-hidantoína ou Mysoline, como droga única.

Não há vantagem na associação de Mysoline ao fenobarbital, pois os para-efeitos são muito semelhantes. Pacientes com crises exclusivamente noturnas por vezes beneficiam-se com tratamento com doses reduzidas de fenobarbital mais hidantoína, dados no início da noite.

Crises pré-menstruais podem responder bem à associação, durante o período pré-menstrual, de acetazolamida ao esquema comum.

O esquema terapêutico mais eficaz nas epilepsias de lobo temporal, varia muito de um paciente para outro. É comum iniciar-se com D. F. H. e Primidona, aumentando a dose desta até 1g por dia e a da D. F. H. até 200 mg/dia em adultos. Alguns pacientes respondem tão bem à Primidona sozinha como a esta associação.

Outros obtêm controle melhor de suas crises com Carbamazepina associada à D. F. H.

Excepcionalmente aumentamos a Carbamazepina além de 1g diária e nunca a usamos sozinha. Sua associação com a Primidona é dificilmente tolerável por causa da sonolência.

Os benzodiazepínicos podem ser úteis, associados ao esquema mais usual, D. F. H. mais Primidona, ou somente à DFH. A sonolência, importante nos primeiros dias, pode diminuir depois.

Muitos pacientes com epilepsia temporal não conseguem um controle completo de suas crises: são comuns os casos em que doses médias ou reduzidas de antiepilépticos fazem desaparecer as crises generalizadas e reduzem as crises psicomotoras a pequenos automatismos de curta duração, no entanto, o controle completo também destes automatismos, às vezes só é obtido com doses que praticamente incapacitam os pacientes de exercer suas atividades normais. Nestas circunstâncias, é, às vezes, difícil e importante fazer o paciente entender que o controle parcial das crises é o objetivo mais desejável na sua situação, e que é muito importante o tratamento das circunstâncias agravantes e desencadeantes de suas crises emocionais ou outros.

As crises de pequeno mal ausência são tratadas com Tridione, associado a Acetazolamida. No Brasil, foi

suspensa a fabricação de Zarontin, que é o medicamento de escolha no tratamento de epilepsia pequeno mal. Controle clínico e hematológico constante é importante. Recentemente, na Europa, alguns trabalhos relatam resultados com 2 novos antiepilépticos ainda não comercializados no Brasil: Depakine e Clonazepam. (24, 34).

Os medicamentos anti-pequeno mal não oferecem controle eficaz das crises convulsivas associadas. Por isso, sempre, no tratamento da epilepsia pequeno mal, uma droga anti-grande mal deve ser associada. A droga de escolha é o Mysoline, mas resultados bons também foram obtidos com Epelin.

Desde 1925, a dieta cetogênica tem sido usada no tratamento da epilepsia pequeno mal; atualmente, ela tem sido reservada para os casos de difícil controle. Sua finalidade é provocar cetose e baixa de pH intracelular. É, entretanto, difícil de tolerar e freqüentemente os pacientes a abandonam. Apesar de todas as drogas eficazes no tratamento das ausências, cerca de 25% dos pacientes com epilepsias pequeno mal não obtêm controle satisfatório das crises.

As crises mioclônicas reagem escassamente aos agentes anti-grande mal e geralmente não melhoram muito com os medicamentos específicos para as epilepsias pequeno mal ausência. A Etosuximida, não mais existente no Brasil, é às vezes, eficaz, da mesma forma que o Tridione.

ne. Os benzodiazepínicos — Diazepam e principalmente o Nitrazepam, são os medicamentos de escolha, podendo ser associados ao Tridione, Primidona, e ao Diamox. Como quase sempre coexistem crises grande mal, estas devem ser prevenidas pelo uso de Primidona ou Difenhidantoína. O ACTH é reservado para os casos mais graves e refratários.

O tratamento clássico dos espasmos infantis com Hipsarrítmia consiste na administração de ACTH, 40 UI ao dia, por 30 a 40 dias, seguido de corticóides em doses decrescentes por 3 a 6 meses. Recentemente, o Nitrazepam tem sido usado com excelentes resultados e grande vantagem pela menor quantidade e para-efeitos, (56) porém não se sabe se os efeitos do Nitrazepam sobre a deterioração intelectual destes síndromes é tão eficaz como o do ACTH.

Em alguns casos, os espasmos em flexão ocorrem em doenças tais como a fenilcetonúria, e outros erros do metabolismo, algumas delas tratáveis etiológicamente. Cerca de 50% dos pacientes com espasmos em flexão, entretanto, virão a apresentar epilepsias mioclônicas ou acinético-astáticas (Síndrome de Lennox) e 90% dos pacientes apresentarão retardo mental importante apesar de todo o tratamento. As sequelas são principalmente reduzidas pela precocidade do tratamento.

As crises acinético-astáticas constituem uma das formas mais graves de epilepsia, ocorrendo na 2ª infância. Geralmente se associam a cri-

ses tônicas axiais e a crises convulsivas generalizadas. São tratadas com corticóides e ACTH mas sem resultados bons. O Nitrazepam é a droga de segunda escolha, mas também frequentemente ineficaz. Alguns medicamentos novos, ainda em experimentação (Clonazepam) ou inexistentes no Brasil (Depakine) são possivelmente as drogas mais eficazes tanto nesta forma de epilepsia como nas epilepsias mioclônicas. (24, 31).

O tratamento cirúrgico das epilepsias foi introduzido cientificamente por Penfield (49) em 1928, e desde então, tem sido utilizado com êxito em inúmeros casos de epilepsias focais.

Sua indicação é obviamente restrita a certo número de casos de epilepsias incontroláveis clinicamente e obedecer rigidamente aos seguintes critérios (49):

- a — grande frequência de crises epiléticas;
- b — incapacidade de controlar as crises, esgotados todos os recursos terapêuticos, incluindo as associações válidas nas doses máximas bem toleradas e por períodos prolongados de observação;
- c — demonstração nítida, repetida e persistente de um foco epileptógeno e demonstração clínica e EEG de que este foco é o responsável pelas crises do paciente;

d — exequibilidade de extirpação cirúrgica da área focal epileptógena sem acarretar seqüelas importantes ou incapacidades maiores do que a que o paciente já apresenta;

e — investigação diagnóstica visando exclusão de todas as etiologias sistêmicas tratáveis ou progressivas;

f — observação do paciente por um tempo suficientemente longo para assegurar a certeza de que todas as áreas potencialmente epileptógenas estejam expressas e avaliar sua importância como um todo. A cirurgia é raramente recomendada antes de 3 a 5 anos após o início das crises.

A estatística dos principais Serviços sobre os resultados de grande série de pacientes operados apresenta muitos dados em comum. Rasmussen relata os resultados de 1450 pacientes operados por Penfield de 1928 a 1967. Mais de 50% dos pacientes apresentavam epilepsia de lobo temporal, operados sempre de acordo com os critérios referidos acima: 46% dos pacientes ficaram livres das crises e outros 23% tiveram marca da redução do número das crises. Os resultados obtidos com o restante dos pacientes com focos em outras áreas foi aproximadamente o mesmo. Falconer tem levado sua experiência à extrema precisão de análise dos fatores etiológicos, fisiopatológicos e patológicos, nos pacientes por ele submetidos a cirurgia de e-

pilepsia de lobo temporal. De 200 pacientes operados 95 ficaram livres das crises e outros 52 tiveram uma melhora de mais de 50% (15).

TRATAMENTO DO ESTADO DE MAL EPILEPTICO

O estado de mal epilético é definido como um estado de crises recorrentes ou contínuas em que a recuperação entre os ataques é incompleta. Existem estados de pequeno mal e de crises parciais com automatismo, mas a situação mais grave e que exige terapêutica adequada com urgência é o estado de grande mal. A causa possivelmente mais frequente de estado de mal convulsivo é a cessação abrupta do tratamento antiepilético por pacientes com convulsões recorrentes crônicas. Entretanto, estados de mal são complicações frequentes de doenças cerebrais agudas, tais como meningoencefalites, toxemia gravídica, encefalopatia hipertensiva, uremia, hiponatremia, traumatismo craniocerebral. (39). No atendimento de urgência ao paciente em estado de mal convulsivo, todos os esforços devem ser feitos para esclarecer a causa da situação convulsiva e tratá-la tão eficazmente quanto possível. Ao mesmo tempo, devem ser tomados os cuidados gerais dirigidos ao paciente comatoso: manter livres as vias aéreas superiores, procurar diminuir as secreções, diagnosticar e tratar as perturbações do equilíbrio eletrolítico eventualmente já existentes.

Atualmente, o medicamento de escolha para o tratamento do estado

de mal epiléptico é o Diazepam (30, 21) administrado endovenosamente, lentamente, em 1 a 2 minutos. A dose requerida para a maior parte dos pacientes adultos é de 10 mg em uma hora (21) ou 100 mg em 12 horas. Nossos pacientes não têm tido parada respiratória; esta depende principalmente da rapidez da administração.

A Difenil-hidantoína (Hidantal) em ampolas de 250 mg e em 5 ml) é o medicamento de segunda escolha no tratamento do estado de mal epiléptico. Deve ser administrado por via endovenosa, lentamente, a 50mg por minuto e não deve ser diluído em infusões endovenosas. Doses iniciais de até 1g têm sido propostas, porém, embora complicações não tenham sido descritas, a droga pode provocar parada cardíaca e não deve ser administrada a pacientes idosos e com doença miocárdica. (48, 57).

Em algumas ocasiões nós tivemos bons resultados no tratamento de estados de mal, alternando Diazepam e Difenil-hidantoína com intervalos adequados.

A droga de terceira escolha no tratamento do estado de mal é o Thio-barbiturato (Thionembutal). Em todas as situações, o paciente em estado de mal deve ser tratado em Hospital, e material de intubação orotraqueal deve ser prontamente acessível.

Recentemente, estudos com novo derivado diazepínico — Clonazepam — sugerem ter esta droga vantagens sobre as outras até agora utilizadas no tratamento do estado de mal (22).

RESUMO: O autor apresenta o conceito moderno de epilepsia e sua classificação. Descreve sucintamente as principais formas de crises e sua fisiopatogenia. Revisa os fatores etiológicos mais importantes e a necessidade de sua pesquisa. Discute a importância do diagnóstico global em cada caso, que deve incluir o esclarecimento do tipo de crise, de causa provável e dos fatores precipitadores, visando formar base para uma conduta terapêutica eficaz. Revisa as principais drogas atualmente utilizadas. Indica as normas gerais de tratamento das crises recorrentes e do estado de mal epiléptico.

SUMMARY: Modern concept of epilepsies and their classification are presented. The principal types of seizures and their physiopathogenesis are briefly described. The most important etiologic factors are then revised and the necessity of their diagnosis is outlined: in every case an effort must be made to understand both the type of seizure and the most probable causative and triggering factors, i. e., a global comprehension of the patient, in order to form the basis for an adequate therapy. The main drugs now used are then cited of recurrent seizures and of epileptic status are discussed. ...

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

- 1 — AICARDI, J. General conclusions concerning familial factors in epilepsy. *Epilepsia*, 10(1):65-8, Jan. 1969.
- 2 — ALFA, John A. Neurologic manifestations of general diseases. Springfield, Charles C. Thomas, 1964. 921p.
- 3 — ARIEFF, Alex J. & MIER, Manuel. Anticonvulsant and psychotropic action of Tegretol. *Neurology*, 16(1):107-10, Jan. 1966.
- 4 — BANCAUD, J. et alii. La Stéréo-électroencéphalographie dans l'épilepsie. Paris, Masson, 1965. 321p.
- 5 — BONDUELLE, Michel et alii. Automatismes de longue durée et fugues épileptiques chez l'adulte. Paris, Masson, 1963. 136p.
- 6 — BRAIN & STRAUSS. «Consciousness and unconsciousness». In: Recent advances in neurology and neuropsychiatry. 7.ed. London, Churchill, 1962. cap. 1, p.1-34.
- 7 — BROWN, Harold W. «Diseases caused by metazoa». In: BEESON, Paul B. & McDERMATT, Walsch, ed. Cecil-Loeb text book of medicine. 12.ed. Philadelphia, W.B. Saunders, 1967. p.384-414.
- 8 — CHAO, Dora Hsi-Chih; DRUCKMAN, Ralph; KELLAWAY, Peter. Convulsive disorders of Children. Philadelphia, W.B. Saunders, 1958. 151p.
- 9 — CORSELLIS, J.A.N. «The Neuropathology of temporal lobe epilepsy». In: WILLIAMS, Denis. Modern trends in neurology. London, Butterworths, 1970. cap. 15, p.254-70.
- 10 — DALBY, M.A. Epilepsy and 3 per second spike and wave rhythms. *Acta Neurológica Scandinavica. Supplementum*, 45(40):1-182, 1969.
- 11 — DAM, Mogens Vendelin — Intramuscular administration of phenytoin. *Neurology*, 16(3):288-92, Mar. 1966.
- 12 — DREYFUS-BRISAC, C. & MONOD, N. «Electroclinical studies of status epilepticus and convulsions in the newborn». In: KELLAWAY, Peter & PETERSEN, Ingemar. Neurological and electroencephalographic correlative studies in infancy. New York, Grune & Stratton, 1964. cap. 15, p.250-71.
- 13 — EARLE, K.M.; BALDWIN, M.; PENFIELD, W. Incurable sclerosis and temporal lobe seizures produced by hippocampal herniation at birth. *Archives of Neurology & Psychiatry*, 69:27-42, 1951.
- 14 — ELIAN, M. The Long-term oral use of Valium (Diazepam) in epilepsy. *Epilepsia*, 10(4):487-93, Dec. 1969.
- 15 — FALCONER, Murray A. Genetic and related aetiological factors in temporal lobe epilepsy; a review. *Epilepsia*, 12(1):13-31, Mar. 1971.
- 16 — Significance of surgery for temporal lobe epilepsy in childhood

- and adolescence. *Journal of Neurosurgery*, 33(3 part. 1):233-52, Sept. 1970.
- 17 — — — — —; SERAFETINIDES, Eustace A.; CORSELLIS, J.A. Nicholas. — Etiology and pathogenesis of temporal lobe epilepsy. *Archives of Neurology*, 10(3):233-48, Mar. 1954.
 - 18 — FRANTZEN, Esther et alii. A Genetic study of febrile convulsions. *Neurology*, 20(9):909-17, Sept. 1970.
 - 19 — GASTAUT, H. Clinical and electroencephalographical classification of epileptic seizures. In: *International Congress of the International League against Epilepsy*, 11Th, New York, Sept. 27, 1969. *Epilepsia*, 10:S2.S13, 1969. [supplement]
 - 20 — — — — — et alii. Childhood epileptic encephalopathy with diffuse slow spike-waves (otherwise known as «Petit mal variant») or Lennox Syndrome. *Epilepsia*, 7(2):139-79, June, 1966.
 - 21 — — — — — et alii. Treatment of status epilepticus with diazepam (Valium) *Epilepsia*, 6(2):167-82, June 1965.
 - 22 — — — — — et alii. Treatment of status epilepticus with a new benzodiazepine more active than Diazepam. *Epilepsia*, 12(3):197-214, Sept. 1971.
 - 23 — — — — — & TASSINARI, C.A. Triggering mechanisms in epilepsy; the electroclinical point of view. *Epilepsia*, 7(2):85-138, June 1966.
 - 24 — HOOSHMAND, H. Trial of a new anticonvulsant for uncontrollable minor motor seizures. In: *Annual Meeting of the American Epilepsy Society*. New York, Dec. 3, 1970. *Epilepsia*, 12(3):287, Sept. 1971.
 - 25 — JUUL-JENSEN, P. Frequency of recurrence after discontinuance of anticonvulsant therapy in patients with epileptic seizures; a new follow-up study after 5 years. *Epilepsia*, 9(1):11-6, Mar. 1968.
 - 26 — KUGLER, J. «Some considerations on the now-discredited notions of idiopathic, genuine or essential epilepsy; discussions». In: GASTAUT, Henry et alii. *The Physiopathogenesis of the epilepsies*. Part 4. Springfield, Charles C. Thomas, 1969. Part 3, p.303-4.
 - 27 — LAIRY, G. C. & HARRISON, A. «Functional aspects of EEG foci in Children: clinical data and longitudinal studies.» In: KELLAWAY, Peter & PETERSEN, Ingemar. *Clinical electroencephalography of children*. New York, Grune & Stratton, 1968. p.197-212.
 - 28 — LENNOX, W.G. The Heridity of epilepsy as told by relatives and twins. *The Journal of the American Medical Association*, 146(6): 529-36, Jun. 9, 1951.
 - 29 — LOISEAU, P.; COHADON, E.; COHADON, S. Enregistrement d'absences d'allure petit mal, chez un Lévane de 49 ans présentant des crises épileptiques depuis l'âge de 3 ans et porteur d'un gliome frontal. *Revue Neurologique*, 122(6):493-4, juin 1970.

- 30 — LOMBROSO, Cesare T. Treatment of status epilepticus with diazepam. *Neurology*, 16(7):629-34, July, 1966.
- 31 — LOU, Hans Olav Christensen. Oxazepam in the treatment of psychomotor epilepsy. *Neurology*, 18(10):986-90, Oct. 1968.
- 32 — LUGARESI, E.; PAZZAGLIA, P.; TASSINARI, C.A. Differentiation of «absence status» and «temporal lobe status». *Epilepsia*, 12(1):77-87, Mar. 1971.
- 33 — MASSA, T. & NIEDERMEYER, E. Convulsive disorders during the first three months of life. *Epilepsia*, 9(1):1-9, Mar. 1968.
- 34 — MATTHES, A. & KRUSE, R. New antiepileptic drugs. In: Annual Meeting of the German Section of the International League against Epilepsy. Kehl, 16-8 Oct. 1970. *Epilepsia*, 12:179-89, June, 1971.
- 35 — METRAKOS, K. & METRAKOS, J.D. Genetics of convulsive disorders. *Neurology*, 11:474-83, 1961.
- 36 — MILLICHAP, J.C. Relation of laboratory evaluation to clinical effectiveness of antiepileptic drugs. *Epilepsia*, 10(2):315-28, June 1969.
- 37 — NIEDERMEYER, E. & KHALIFEH, R. Petit mal status («spike-wave stupor») *Epilepsia*, 6(3):250-62, Sept. 1965.
- 38 — OUNSTED, Christopher; LINDSAY, Janet; NORMAN, Ronald. Biological factors in temporal lobe epilepsy. London, William Heinemann Medical Books, 1966. 135p.
- 39 — OXBURY, J.M. & WHITTY, C.W.M. Causes and consequences of status epilepticus in adults: a study of 86 cases. *Brain*, 94 (Part 4):733-44, 1971.
- 40 — PAGE, Larry K. et alii. Childhood epilepsy with late detection of cerebral glioma. *Journal of Neurosurgery*, 31(3):253-61, Sept. 1969.
- 41 — PAILLAS, J.E.; PAILLAS, N.; BUREAU, M. Post-traumatic epilepsy: introduction and clinical observations. *Epilepsia*, 11(1):5-15, Mar. 1970.
- 42 — PENFIELD, Wilder. «The Role of the temporal cortex in recall of past experience and interpretation of the present». In: CIBA FOUNDATION. Symposium on the Neurological Basis of Behavior. London, Churchill, 1958. p.149-74.
- 43 — PETERSEN, I.; EEG-LOFSSON, O.; SELLDÉN, U. «Paroxysmal activity in EEG of normal children». In: KELLAWAY, Peter & PETERSEN, Ingemar. Clinical electroencephalography of children. New York, Grune & Stratton, 1968. p.167-87.
- 44 — PETERSON, William. Clinical study of Mogadon; a new anticonvulsant. *Neurology*, 17(9):878-80, Sept. 1967.
- 45 — POND, D.A. «Behavior disorders in brain damaged children». In: WILLIAMS, Denis. Modern trends in neurology, London, Butter-

- worths, 1967. v.4, p.125-35.
- 46 — PRICHARD, John Stobo. «The Character and significance of epileptic seizures in infancy». In: KELLAWAY, Peter & PETERSEN, Ingemar. **Neurological and electroencephalographic correlative studies in infancy**. New York, Grune & Stratton, 1964. p.273-85.
 - 47 — PUPO, P.P. *Questões sobre epilepsia*. São Paulo, Fundo Editorial Procieux, 1969.
 - 48 — RAND, B.O.; KELLY, W.A.; WARD, A.A. Electrophysiological studies of the action of intravenous diphenylhydantoin (Dilantin). **Neurology**, 16(10):1022-32, Oct. 1966.
 - 49 — RASMUSSEN, Theodore. «The Role of surgery in the treatment of focal epilepsy». In: **Clinical Neurosurgery**. Baltimore, Williams & Wilkins, 1968. v.16, cap. 15, p.288-314. (Proceedings of the neurological surgeons Toronto, 1968).
 - 50 — REYNOLDS; E.H. et alii. Anticonvulsant therapy, folic acid and Vitamin B12 metabolism and mental symptoms. **Epilepsia**, 7(4):261-70, Dec. 1966.
 - 51 — «Iatrogenic disorders in epilepsy». In: WILLIAMS, Denis. **Modern trends in neurology**. London, Butterworths, 1970. v.5, cap. 16, 271-86.
 - 52 — SCHMIDT, Richard Penrose & WILDER, B. Joe. **Epilepsy**. Philadelphia, Davis, 1968.
 - 53 — TOMAN, James E.P. «Drugs effective in convulsive disorders». In: GOODMAN, Louis S. & GILMAN, Alfred. **The Pharmacological bases of therapeutics**. 4.ed. London, MacMillan, 1970. cap. 13, p. 204-25.
 - 54 — VAS, C.J. & PARSONAGE, M.J. Treatment of intractable temporal lobe epilepsy with phenetuide. **Acta Neurologica Scandinavica**, 43(5):580-6, 1967.
 - 55 — VERCELLETTO, P. & DELOBEL COZAN, A. Épilepsie d'apparition très tardive et vasculopathie cérébrale. **Revue Neurologique**, 124(4):309-15, Avr. 1971.
 - 56 — VÖLZKE, E.; DOOSE, H.; STEPHAN, E. The Treatment of infantile spasms and hypsarrhythmia with Mogadon. **Epilepsia**, 8(1):64-70, Mar. 1967.
 - 57 — WALLIS, William; KUTT, Henn; McDOWELL, Fletcher. Intravenous diphenylhydantoin in treatment of acute repetitive seizures. **Neurology**, 18(6 part 1) 513-25, June 1968.
 - 58 — WATSON, Wesley; NIGAM, Mool P.; PAINE, Richmond S. Electroencephalographic abnormalities in phenylpyruvic oligophrenia. **Neurology**, 18(3):203-7, Mar. 1968.
 - 59 — WOLFF, O.H. «Neurological disorders associated with abnormal amino-acid metabolism». In: CUMMINGS, John N. & KREMER, Michael. **Biochemical aspects of neurological disorders**. Third series. Oxford, Blackwell, 1968. cap. 7, p.99-108.