

Prevenção da epilepsia na infância: é possível?

Rudimar dos S. Riesgo¹, Newra T. Rotta¹

Recentemente, a avaliação da epilepsia tem melhorado muito, devido aos novos procedimentos diagnósticos e também aos resultados das pesquisas na área clínica e experimental. Anos atrás, a prática neuropediátrica estava muito mais envolvida com as crianças seqüeladas. Atualmente, em especial no campo da pediatria, existe maior ênfase para os aspectos preventivos, incluindo os de saúde mental, nos quais o neuropediatra tem posição estratégica. Neste artigo, seguindo a cadeia fisiopatogênica, são inicialmente discutidos os fatores de risco para epilepsia, além das situações que possam diminuir o limiar para convulsões. A epileptogênese é revisada a partir das publicações com modelos experimentais; são apresentadas as drogas neuroprotetoras e as novas modalidades de tratamento, tais como cirurgia da epilepsia e estimulação vagal, que podem ter ação preventiva. Finalmente, são descritas as futuras abordagens possíveis, que incluem medicações fitoterápicas, terapia gênica e vacinação antiepiléptica específica.

Unitermos: Prevenção; epilepsia; infância.

Prevention of epilepsy in childhood: is it possible?

The evaluation of epilepsy has undergone a significant improvement recently due to new diagnostic procedures and results of clinical and experimental researches. Some years ago, the neuropediatric practice was much more involved with children with sequelae. Nowadays, especially in the pediatric field, there is an emphasis on the preventive aspects, including those of mental health, in which the pediatric neurologist has a strategic position. This article, according to the analysis of etiopathogenic factors, presents a discussion on the risk factors for epilepsy and the situations that can lower the seizure threshold. The epileptogenesis is reviewed based on publications with experimental models. Neuroprotective drugs are presented as well as the new forms of treatment, such as epilepsy surgery and vagal nerve stimulation, which can have a preventive action. Finally, future possible approaches are described, including herbal medicines, gene therapy and specific antiepileptic vaccine.

Key-words: Prevention; epilepsy; childhood.

Revista HCPA 2002;22(1):33-41

¹ Unidade de Neuropediatria, Serviço de Pediatria, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Correspondência: Dr. Rudimar dos Santos Riesgo, Rua Ramiro Barcelos, 2350/11º andar, sala 1143, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil. Fone:+55-51-3316.8486 e-mail:rriesgo@hcpa.ufrgs.br

Introdução

A palavra epilepsia, de origem grega, significa “ser agarrado” ou “ser atacado”. Por isso, a idéia de uma doença que “toma posse” de um homem remonta ao velho conceito mágico de que as doenças são ataques ou possessões comandadas por deuses ou demônios (1,2).

A epilepsia é um dos mais antigos problemas médicos e foi descrita por Hipócrates em detalhes há mais de 2000 anos. Os gregos acreditavam que apenas os deuses poderiam “derrubar” uma pessoa e fazer com que seu corpo se agitasse sem controle, às vezes com a perda da consciência (3).

Em décadas mais recentes, a avaliação da epilepsia vem mudado drasticamente, graças ao desenvolvimento de novos procedimentos diagnósticos aliados ao clássico exame de eletroencefalograma (EEG) - tais como os exames de neuroimagem funcional, o vídeo-EEG e o magnetoencefalograma, dentre outros, os quais melhoraram o entendimento neurofisiológico desse distúrbio do Sistema Nervoso Central (SNC) (4).

A convulsão é a conseqüência de uma disfunção neuronal, que ocorre pela despolarização desordenada e paroxística dos neurônios, com propagação das descargas através do cérebro (5).

A epilepsia é definida quando um paciente tem duas ou mais crises não provocadas. Ficam afastadas do conceito de epilepsia as crises convulsivas na vigência de febre e/ou distúrbios metabólicos, dentre outros fatores provocadores de convulsões (6).

A epilepsia é associada a certas alterações morfológicas no cérebro. Aparentemente, determinadas regiões são mais vulneráveis do que outras, como, por exemplo, o hipocampo, o córtex cerebral, o tálamo e o cerebelo. A discussão de que um dano cerebral “epiléptico” é o resultado de crises convulsivas ou de lesões pré-existentes, que causam as crises, vem ocorrendo há muito tempo e ainda não está resolvida (7,8).

O termo “puericultura” quer dizer *puer* = criança e *cultur* = criação, cuidados dispensados a alguém. O primeiro a utilizar esse conceito foi o francês Adolphe Pinard, que,

em 1895, chegou a causar reações de escárnio, ao usar a expressão “puericultura intra-uterina”. Inventor do estetoscópio de Pinard, ele foi, possivelmente, um dos pioneiros da medicina fetal (9).

O puericultor deve ser um educador por excelência. Deve ter interesse em aprender para poder ensinar e prevenir (9-11).

Antigamente, a prática neuropediátrica era muito mais voltada para o atendimento da criança doente, em especial das crianças com seqüelas e das portadoras de necessidades especiais, tanto decorrentes de eventos perinatais quanto de acidentes e epilepsia, dentre outras doenças.

Atualmente, com os avanços no atendimento pré-natal e neonatológico, aliados ao resgate da puericultura como área nobre da pediatria, podemos observar o retorno do interesse por aspectos preventivos, inclusive os de saúde mental, nos quais o neuropediatra ocupa posição estratégica (9,12).

Os conhecimentos de neurofisiologia e epileptologia pediátricas podem ser de grande valia na prevenção da epilepsia infantil.

Existem diferenças entre profilaxia e prevenção: na primeira, protegemos o paciente do desenvolvimento de uma enfermidade específica, mediante um tratamento ou ação que interfere na patogenia da mesma; a prevenção, por sua vez, pode alterar algum componente da enfermidade, porém de forma inespecífica e sem afetar a patogenia (13).

A importância do tema prevenção em epilepsia decorre dos dados epidemiológicos. As comparações são freqüentemente difíceis de serem estabelecidas, pois os pesquisadores eventualmente partem de diferentes definições para a epilepsia, ou mesmo de critérios diagnósticos muitas vezes discrepantes (14).

No entanto, a maioria das publicações descreve uma prevalência da ordem de cinco a nove casos para 1.000 habitantes; uma incidência de 30 a 50 novos casos para cada 100.000 pessoas por ano e uma incidência cumulativa de 3% até os 75 anos de idade (15,16).

Na verdade, a epilepsia é uma doença eminentemente pediátrica, visto que até 90% dos epilépticos começam a apresentar crises antes dos 18 anos de idade (5).

Como o início das crises atinge em cheio o grupo pediátrico, o tratamento adequado é importante, dada a morbidade associada à epilepsia. A epilepsia pediátrica está associada a aumento do risco de acidentes, dificuldades no relacionamento interpessoal e no aprendizado, problemas sociais e até econômicos envolvidos nos casos de epilepsia na criança, em especial nos de difícil controle, com uso de anticonvulsivantes em politerapia (15,17).

Na epileptologia pediátrica, existem algumas situações de maior prevalência, mas que felizmente são de comportamento clínico benigno. Trata-se do grupo das epilepsias parciais benignas da infância, que podem ter em comum as seguintes características: desenvolvimento neuropsicomotor prévio e exame neurológico normais; história familiar positiva para epilepsia; crises iniciando usualmente após os dois anos de idade e desaparecendo espontaneamente na adolescência; EEG com ritmos de base normais para a idade; e atividade irritativa muito ativada pelo sono, dentre outros dados (18,19).

Dentro desse grupo, merece destaque a epilepsia rolândica benigna da infância, conhecida desde a década de 50, bem mais estudada na década de 90, mas cujas primeiras descrições remontam a 1597 (20-22).

Além das orientações aos pais, pediatras e demais profissionais que lidam com crianças epiléticas, o adequado controle das crises convulsivas pode prevenir o surgimento de novas crises, mais adiante na vida da criança. Ou seja, o objetivo ideal do tratamento das convulsões seria o controle total das mesmas (23).

Também devem ser mencionados os distúrbios paroxísticos não-epiléticos da infância, tais como síncope, crises tipo perda de fôlego, migrana, parassonias, episódios de hipoglicemia e outros. São eventos abruptos e até dramáticos para os familiares, de diferentes etiopatogênias, que podem simular epilepsia e merecem especial atenção (24).

Seguindo a cadeia etiopatogênica, serão discutidas medidas de prevenção das causas da epilepsia; mecanismos da epileptogênese; medidas de prevenção das conseqüências da epilepsia, ou seja, neuroproteção; e novas

modalidades no tratamento da epilepsia, além de futuras abordagens possíveis que têm sido testadas, tais como fitoterapia, terapia gênica e até vacinação específica para epilepsia.

Como prevenir as causas da epilepsia

Apesar de sabermos que a etiologia da epilepsia pode não ser identificada em até 70% dos casos, sabe-se que certas lesões cerebrais pré, peri e pós-natais aumentam a incidência de convulsões nos pacientes pediátricos. Entre os exemplos, destacam-se a asfixia perinatal, os traumatismos crânio-encefálicos (TCE), as infecções no SNC, os acidentes cerebrovasculares e os tumores do SNC (5).

Evidentemente, existe uma variação ontogenética das causas de epilepsia infantil. Nos bebês, predominam as malformações e os distúrbios do amadurecimento do SNC, além dos erros inatos do metabolismo (EIM), enquanto nas crianças maiores aumentam em importância os TCE (15,16).

Em condições ideais, a prevenção da epilepsia deveria se iniciar já antes da concepção e continuar no período pré-natal, através do diagnóstico precoce das infecções congênitas, malformações fetais e EIM (23).

O aconselhamento genético é uma ferramenta útil, e a terapia gênica uma possibilidade futura, em termos de intervenção precoce na epilepsia infantil (25).

Ainda no período pré-natal, existem outras medidas preventivas contra futuras lesões no SNC e epilepsia na infância, tais como prevenção da prematuridade e também da asfixia perinatal (26).

Já no período neonatal, o diagnóstico preciso e precoce e o uso de medicamentos neuroprotetores, como nos casos de encefalopatia hipóxico-isquêmica, podem ser preventivos. O uso de drogas anti-receptoras n-metil-dietil-aspartato (NMDA) na hiperglicemia não-cetótica, assim como o tratamento precoce das convulsões por déficit de piridoxina surgem como medidas preventivas e também curativas, em se tratando de epilepsia de início precoce na infância (23).

Sabe-se que o diagnóstico correto e o tratamento agressivo das meningites e encefalites infantis, em especial a encefalite

herpética, podem prevenir encefalopatias graves, muitas delas cursando com epilepsia associada.

Nas crianças maiores e adolescentes, surgem os TCE como possíveis causas de epilepsia. Ações para a prevenção dos acidentes – tanto os que ocorrem dentro de casa como os relacionados ao descaso em relação ao uso de capacetes ao andar de bicicleta, *roller* ou *skate*, e também os relacionados ao modo como as crianças são colocadas no interior dos automóveis – podem evitar a epilepsia pós-TCE. A violência contra a criança, tanto a oriunda dos cuidadores como a gerada pelos próprios familiares, pode ser detectada pelas ações do âmbito da puericultura nos consultórios pediátricos e neuropediátricos. Ações preventivas também deveriam receber maior atenção por parte das autoridades governamentais, através de obras nas vias públicas, visando melhorar a segurança do cidadão, e de leis específicas, como as do novo Código Brasileiro de Trânsito (10,27-29).

Apesar de a doença cerebrovascular ser menos freqüente nas crianças do que nos adultos, o tratamento adequado de algumas enfermidades de risco para tais situações poderia prevenir o aparecimento futuro de epilepsia associada. São alguns exemplos as malformações cardíacas, os distúrbios da coagulação, a drepanocitose e a hipertensão arterial sistêmica (30,31).

As crises convulsivas na vigência de febre, em especial aquelas de apresentação atípica, podem trazer um risco potencial de epilepsia temporal tardia de difícil controle. Uma vez identificadas, o tratamento preventivo com diazepam oral ou retal intermitente – só durante os picos febris – seria a medida mais recomendada. No entanto, ainda há controvérsia sobre o momento ideal para iniciar a prevenção nas convulsões febris (23,32).

Winckler & Rotta (33) conduziram um estudo prospectivo para avaliar os fatores de risco para recorrência após a primeira crise convulsiva em 121 crianças, seguidas por 24 meses. A taxa global de recorrência ficou em 36,4%. Crianças com história familiar de epilepsia e aquelas que tiveram EEG com

atividade paroxística apresentaram, respectivamente, 2,4 e 3,4 vezes mais chances de recorrer, quando comparadas com aquelas em que esses dados foram negativos. O maior risco de recorrência aconteceu nos pacientes em que a primeira crise foi parcial, com seis vezes mais chances de repetição das crises. Uma abordagem preventiva da epilepsia certamente deverá levar em conta os estudos, em especial os prospectivos, que avaliam os fatores de risco para recorrência após a primeira crise convulsiva da criança.

Em algumas situações, o limiar para desenvolver crises convulsivas está diminuído, tanto de forma inata como de forma adquirida. Cansaço, privação de sono, estresse emocional, retirada abrupta de medicações anti-epilépticas – e aqui se incluem os casos de má adesão ao tratamento medicamentoso –, estímulos luminosos intermitentes ou até estímulos térmicos são alguns dos fatores que podem diminuir o limiar convulsígeno. A identificação e a eliminação desses fatores podem prevenir as convulsões (23).

É necessário chamar a atenção para o fato de que o distúrbio de hiperatividade com déficit de atenção, situação freqüente na criança em idade escolar, muitas vezes é tratado com medicações psicoestimulantes, as quais diminuem o limiar convulsígeno. O EEG é indispensável antes de prescrevê-las (34).

Entendendo a epileptogênese

Epileptogênese é o processo pelo qual um cérebro previamente hígido torna-se epilético e começa a gerar convulsões espontâneas. Portanto, esse conceito só é aplicável à epilepsia adquirida e não aos casos decorrentes de malformações do SNC ou alterações genéticas (35).

Grande parte do conhecimento sobre a epileptogênese humana foi extrapolada de modelos animais, muitos dos quais difíceis de serem validados em humanos (3).

O mecanismo pelo qual as crises iniciam e terminam ainda permanece obscuro. Não se sabe como ocorre a transição entre os paroxismos interictais e ictais, assim como

quais são exatamente os fatores que limitam uma crise convulsiva não-provocada (36,3).

Acredita-se que crises convulsivas prolongadas – as que duram mais de 30 minutos – podem causar dano celular, cujas alterações lembram as que são observadas nos casos de hipóxia prolongada com perda neuronal, proliferação de astrócitos, atrofia e escara glial (36).

A observação de que neurônios normais podem se tornar epileptogênicos após repetida estimulação, em um processo denominado efeito *kindling*, permitiu o estudo mais aprofundado da bioquímica e eletrogênese dos processos convulsivos. Dentre as estruturas do SNC dos primatas, parece que a amígdala e o hipocampo são particularmente susceptíveis a esse fenômeno (36,7,8).

Sabe-se que tanto os neurotransmissores – os inibitórios são mais numerosos do que os excitatórios – como as células gliais exercem influência no controle dos estados convulsivos (7,37).

O conceito de neuroplasticidade também tem conexões com a epileptogênese. Ele é válido para uma série de situações dentro da neurologia, em especial da neurologia pediátrica, que é uma área em que os pacientes estão em franco desenvolvimento, concomitante com o surgimento de disfunções e lesões no SNC. É sabido que existe um nítido descompasso entre os achados de laboratório, obtidos em modelos experimentais, e os dados aplicáveis na clínica neurológica diária, em se tratando de neuroplasticidade e epileptogênese. Também é consensual que na epilepsia de longa duração pode ocorrer brotamento de colaterais axonais, modificações na forma e funções dos neurônios, hiperatividade de determinados grupamentos neuroquímicos e alterações em circuitos neuronais (38).

Ainda sabemos muito pouco sobre a epileptogênese, em que pese o extremo interesse pelo assunto (5).

Em resumo, o modelo mais aceito é o do *kindling*. Existem outros modelos na área experimental, como aqueles que usam drogas com poder epileptogênico, como a penicilina, o pentilentretazol e o flurotil (38,39).

Diferentes drogas anti-epilépticas têm diferentes ações, quando usadas em modelos experimentais de epileptogênese. No geral, a ação do fenobarbital, do ácido valpróico e do diazepam é mais eficaz do que a da difenil-hidantoína e da carbamazepina. Esta última tem se mostrado praticamente ineficaz no estudo da antiepileptogênese em animais de laboratório (40).

Em uma metanálise de 47 publicações a cerca do efeito anti-epiléptico das drogas clássicas sobre os humanos, verificou-se que o fenobarbital foi eficaz para prevenir as crises convulsivas na vigência de febre; que o diazepam funcionou bem para prevenir as crises desencadeadas por meio de contraste; que a difenil-hidantoína mostrou eficiência nas crises do pós-operatório (craniotomias); e que a carbamazepina teve alguma eficácia ao prevenir as crises convulsivas pós-TCE. Contudo, verificou-se que nenhuma das drogas clássicas foi efetiva para prevenir crises convulsivas não-provocadas (35).

Não foi possível demonstrar que o uso crônico do fenobarbital ou do ácido valpróico é suficiente para diminuir o risco posterior de epilepsia nos casos de crises convulsivas na vigência de febre (41).

Pouco se sabe sobre o impacto do tratamento anti-epiléptico sobre a história natural tanto de uma primeira crise convulsiva não-provocada como da epilepsia não tratada (42,43).

Admite-se que o risco posterior de epilepsia em crianças, após uma primeira convulsão não-provocada, seja de 30%, 37%, 43% e 46% em 1, 2, 5 e 10 anos de seguimento, respectivamente (44).

Em relação às novas drogas anti-epilépticas, verificou-se que a vigabatrina, o leviracetam, a tiagabina e a zonizamida atenuaram as crises nos modelos experimentais. Já o felbamato teve um efeito antiepileptógeno mais leve, e a lamotrigina e o topiramato foram inteiramente ineficazes, quando testados nos animais de laboratório (40).

Neuroproteção

Dentro da seqüência da cadeia fisiopatológica, discutidos os aspectos preventivos e curativos, é chegado o momento de avaliar a neuroproteção nos caso de lesão cerebral já estabelecida ou em franco desenvolvimento.

A neuroproteção visa a preservar os neurônios e as demais células nervosas das causas de destruição, tais como TCE, encefalopatia hipóxico-isquêmica, convulsões prologadas e outras (45).

Uma possibilidade é tentar a neuroproteção através de drogas anticonvulsivantes, já que os mecanismos de lesão neuronal nos casos de epilepsia são similares – ainda que não totalmente idênticos – aos que ocorrem nos casos de lesão por hipóxia e isquemia. Possivelmente, o efeito neuroprotetor seja maior naquelas drogas anti-epilépticas que tenham vários mecanismos de ação simultâneos, tais como ácido valpróico, dentre as clássicas, e como felbamato, lamotrigina e topiramato, dentre as novas medicações de uso em epilepsia (48).

Evidentemente, existem outras drogas neuroprotetoras, dentre as quais merecem destaque os anti-oxidantes, tais como s-nitrosoglutation, e as seqüestradoras de radicais superóxido, tais como melatonina, pergoloteína e dizocilpina (5).

Várias outras drogas neuroprotetoras foram e têm sido estudadas, notadamente no modelo de epilepsia pós-traumática, que é o mais utilizado na pesquisa experimental. Elas pertencem a vários grupos, tais como: antagonistas dos receptores de glutamato, inibidores da peroxidação lipídica, análogos do TRH, antagonistas dos receptores K-opioides, antioxidantes, análogos da vitamina E, inibidores da síntese do óxido nítrico e seqüestradores de radicais superóxidos, dentre outros (46).

Atualmente, existe uma forte tendência em concentrar esforços para o desenvolvimento de drogas neuroprotetoras que também sejam efetivas no tratamento da epilepsia. Estão em vista os bloqueadores dos canais de sódio, os bloqueadores seletivos dos canais de cálcio, os inibidores do glutamato, os fatores neurotróficos, os agentes antioxidantes, os inibidores das

proteases relacionadas com a apoptose neuronal e as drogas que possam melhorar o fluxo cerebral (5).

Novas modalidades no tratamento da epilepsia

Mais recentemente, duas novidades se consolidaram no arsenal terapêutico da epilepsia infantil.

Nos pacientes pediátricos com epilepsia de difícil controle medicamentoso, uma opção cada vez mais usada é a cirurgia da epilepsia. A abordagem tem sido cada vez mais precoce e agressiva, com intuito de melhorar o prognóstico da epilepsia e salvaguardar o desenvolvimento neuropsicomotor e social normal. Assim, a cirurgia da epilepsia, nas crianças, assume um papel não só curativo, mas também preventivo (47).

A partir da década de 90, a estimulação do nervo vago (ENV) tem sido proposta como alternativa nos casos de epilepsia de difícil controle. É estimada uma redução global na freqüência das crises epilêpticas de aproximadamente 57%, após o uso da ENV (48,49).

Futuras formas de tratamento da epilepsia

Existem várias tendências, a maioria em experimentação, no que se refere a possíveis modalidades futuras no tratamento e até na prevenção da epilepsia.

Dentre as terapias alternativas, pode ser citada a fitoterapia com uma combinação de ervas japonesas, denominada *saiko-keishi-to-kashakuyaku*, abreviada como SK TJ-960. Segundo Sugaya et al. (50), em animais de experimentação, o composto SK regula o gene PTZ-17, que é relacionado com convulsões, além de outros genes. É possível que a administração contínua de SK possa normalizar o limiar da expressão do gene PTZ-17 e que se obtenha uma proteção contra futura aparição de epilepsia.

Recentemente, Stein et al. (51) testaram um sistema automatizado para infusão direta de anticonvulsivantes sobre o foco irritativo em animais, após detecção das descargas por um *software* eletrográfico específico.

Também há esperanças no que se refere às possibilidades em termos de terapia gênica na prevenção e no tratamento da epilepsia (52,5). Há trabalhos experimentais nos quais se fez a transferência de genes para secções do hipocampo de pacientes com epilepsia refratária. O vetor foi um adenovírus. A expressão do gene se fez demonstrar já nas primeiras 5 horas após a transferência e durou todo o tempo em que as amostras hipocâmpais estiveram viáveis (53).

Em 2000, foi publicado um artigo propondo uma idéia original e também polêmica para a prevenção da epilepsia. Nada menos do que uma vacina com partes do receptor NMDA, vinculada através de um adenovírus atenuado. Ela foi ministrada como dose única oral em animais de laboratório. Ficou comprovado um efeito anti-epiléptico no modelo de epilepsia induzida pelo ácido kaínico. Também foi identificado um efeito neuroprotetor, em um modelo de isquemia experimental (54).

Essas são formas de tratamento que necessitam avaliação mais aprofundada no futuro.

Conclusão

A prevenção da epilepsia da infância é possível, tanto na área da pediatria como na da neurologia pediátrica, baseada nas práticas clínicas já consolidadas. Existe uma tendência – bem atual, ainda que praticamente restrita aos experimentos de laboratório – que coloca ênfase na prevenção da epilepsia.

O primeiro passo, na seqüência da cadeia etiopatogênica, é evitar os fatores de risco para epilepsia, muitos dos quais já bem identificados e conhecidos. Alguns dos anticonvulsivantes clássicos tiveram ação preventiva para convulsões provocadas, mas nenhum mostrou-se eficaz nas convulsões espontâneas.

Ainda não está claro se o tratamento da primeira convulsão não-provocada em pacientes de risco tem efeito profilático, à luz dos conhecimentos atuais. São necessários estudos mais aprofundados sobre o efeito neuroprotetor das novas drogas anti-epilépticas.

A neuroproteção parece ocupar posição de destaque no que se refere à prevenção da epilepsia com uso de drogas.

Referências

1. O'Donohoe NV. Epilepsy: history and statistics. In: O'Donohoe NV, editor. *Epilepsies in Childhood*. 2nd ed. London: Butterworth Publishers; 1985. Pp. 01-05.
2. Riesgo RS. *Associações Eletroclínicas na Epilepsia Rolândica Benigna da Infância* [Tese de Doutorado em Pediatria]. Porto Alegre (RS): Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2000.
3. Sander JWAS, Hart YM. O que é epilepsia? In: Sander JWAS, Hart YM, editors. *Epilepsia: um guia prático*. London: Merrit Publishing International; 1999. Pp. 13-14.
4. Villalobos R. Advances in the diagnosis of epilepsy. *Rev Neurol* 2002;34(2):181-6.
5. Legido Prevention of epilepsy. *Rev Neurol* 2002;34(2):186-95.
6. Aicardi J. *Epilepsy in children*. New York: Raven Press; 1994. Pp. 01-08.
7. Martin JH. The collective electrical behavior of cortical neurons: electroencephalogram and the mechanisms of epilepsy. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM, editors. *Principles of Neural Sciences*. 3rd ed. Norwalk: Appleton & Lange; 1991. Pp. 777-91.
8. Colovan L, Mello LEAM. A crise epiléptica causa lesão? In: Costa JCC, Palmira A, Yacubian EMT, Cavalheiro EA, editores. *Fundamentos Neurobiológicos das Epilepsias: Aspectos Clínicos e Cirúrgicos*. Vol. 1. São Paulo: Lemos Editorial; 1998. Pp. 121-36.
9. Ricco RG, Santoro JR, Almeida CA, Del Ciampo LA. Atenção à Saúde da Criança e Puericultura. In: Ricco RG, Del Ciampo LA e Almeida CA, editores. *Puericultura: Princípios e Práticas*. São Paulo: Atheneu; 2001. Pp. 01-04.
10. Blanck D, Eckert GE, coordenadores. *Pediatria Ambulatorial: Elementos Básicos e Promoção da Saúde*. 2^a ed. Porto Alegre: Editora da Universidade (Universidade Federal do Rio Grande do Sul); 1990. 124 Pp.
11. Sucupira ACSL, Novaes HMD. A Prática Pediátrica no Consultório. In: Sucupira ACSL et al; coordenadores. *Pediatria em Consultório*. 4^a ed. São Paulo: Sarvier; 2000. Pp. 03-07.
12. Furtado EF, Cescato MP. *Psiquiatria*. In: Almeida GAM, Loureiro, SR, editores. *Puericultura: Princípios e Práticas*. São Paulo: Atheneu; 2001. Pp. 315-27.

13. Willmore LJ. Prophylactic treatment. In: Engel J, Pedley TA, editors. *Epilepsy: A comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Ravven; 1997. Pp. 1333-7.
14. Fernandes JG, Sander JWAS. Epidemiologia e história natural das epilepsias. In: Costa JCC, Palmirini A, Yacubian EMT, Cavalheiro EA, editores. *Fundamentos Neurobiológicos das Epilepsias: Aspectos Clínicos e Cirúrgicos*. Vol 1. São Paulo: Lemos Editorial; 1998. Pp. 03-20.
15. Hauser WA. Epidemiology of epilepsy in children. In: Pellock JM, Dodson WE, Bourgeois BFD, editors. *Pediatric epilepsy: diagnosis and therapy*. New York: Demos; 2001. Pp. 81-96.
16. Annegers JF. The epidemiology of epilepsy. In: Wyllie E, editor. *The treatment of epilepsy. Principles and practice*. Philadelphia: Williams & Wilkins; 2001. Pp. 131-8.
17. Perucca E, Beghi E, Dulac O, Shorvon S, Tomsom T. Assessing risk to benefit ratio in antiepileptic drug therapy. *Epilepsy Res* 2000;68:211-3.
18. Fejerman N, Caraballo R, Tenembau S. Epilepsias parciais idiopáticas. In: Costa JCC, Palmirini A, Yacubian EMT, Cavalheiro EA, editores. *Fundamentos Neurobiológicos das Epilepsias: Aspectos Clínicos e Cirúrgicos*. Vol. 1. São Paulo: Lemos Editorial; 1998. Pp. 203-42.
19. Fejerman N. Benign focal epilepsies of infancy, childhood and adolescence. *Rev Neurol* 2002;34(1):7-18.
20. Gastaut H. Un élément déroutant de la séméiologie électroencephalographique: les pointes prérolandiques sans signification focale. *Rev Neurol* 1952;87:488-90.
21. Van Huffelen AC. Tribute to Martinus Rulandus. A 16th century description of benign focal epilepsy of childhood. *Arch Neurol* 1989;46:445-7.
22. Riesgo RS, Jayakar P, Rotta NT. Benign Rolandic Epilepsy: clinical and electroencephalographic correlates. *Arch Neuropsiquiatr* 2000;58(3B):852-61.
23. Dreifuss FE. Prevention as it pertains to epilepsy. *Arch Neurol* 1995;52:363-6.
24. Diament AJ, Riesgo RS. Distúrbios paroxísticos não epilépticos. In: Diament AJ, Cypel S, editores. *Neurologia Infantil-Lefèvre*. 4^a ed. São Paulo: Atheneu; 2002 (no prelo).
25. Delgado Escuetta AV, Vilson WA, Olsen RW, Porter RJ. New waves of research in the epilepsies: crossing into the third millennium. *Adv Neurol* 1999;79:03-58.
26. Clancy R, Legido A. Postnatal epilepsy following EEG confirmed neonatal seizures. *Epilepsia* 1991;32:69-76.
27. Dreifuss FE. Critical review of health care for epilepsy. In: Engel J, Pedley TA, editors. *Epilepsy: A comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. Pp. 2903-6.
28. Durkin MS, Laraque D, Lubman I, Balow B. Epidemiology and prevention of traffic injuries to urban children and adolescents. *Pediatrics* 1999;103:E74.
29. Sucupira ACSL, Schwartsman S. Prevenção de Acidentes e Atendimento Inicial à Criança Acidentada. In: Sucupira ACSL, et al. coordenadores. *Pediatria em Consultório*. 4^a ed. São Paulo: Sarvier; 2000. Pp. 131-40.
30. Gorelick PB, Sacco RL, Smith DB, Alberts M, Mustone-Alexander L, Rader D, et al. Prevention of a first stroke: Review of guidelines and a multidisciplinary consensus statement from the National Stroke Association. *JAMA* 1999;281:1112-20.
31. Arroyo HA, Tamer I. Cerebrovascular disease in childhood and adolescence. Ischemic cerebral accidents. *Rev Neurol* 2002;34(2):133-44.
32. Rantala H, Tarkka R, Uhari M. Preventive treatment for recurrent febrile seizures. *Ann Med* 2000;32:177-80.
33. Winckler MIB, Rotta NT. Prognostic factors for recurrence of a first seizure during childhood. *Arq Neuropsiquiatr* 1997;55(4):749-56.
34. Rotta NT, Guardiola A. Distúrbios do aprendizado. In: Diament AJ, Cypel Saul, editores. *Neurologia Infantil*. 3^a ed. São Paulo: Atheneu; 1996. Pp.1062-74.
35. Temkin NR. Antiepileptogenesis and seizure prevention trials with antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2001;42:515-24.
36. Menkes JH. Paroxysmal disorders. In: Menkes JH, editor. *Textbook of Child Neurology*. 4th ed. Philadelphia: Lea & Fabiger; 1990. Pp. 602-74.
37. Matute P. O papel das células da glia nas epilepsias. In: Costa JCC, Palmirini A, Yacubian EMT, Cavalheiro EA, editores. *Fundamentos Neurobiológicos das Epilepsias: Aspectos Clínicos e Cirúrgicos*. Vol. 1. São Paulo: Lemos Editorial; 1998. Pp. 61-73.
38. Garcia-Cairasco N. Plasticidade neural: da fisiologia às alterações reativas. *Arq Neuropsiquiatr* 1999;57 Supl 2:01-3.

39. Loscher W. Animals models of intractable epilepsy. *Prog Neurobiol* 1997;53:239-58.
40. Temkin NR, Jarel AD, Anderson GD. Antiepileptogenic agents. How close are we? *Drugs* 2001;61:1045-55.
41. Duchowny M. Febrile seizures. In: Wyllie E, editor. *The treatment of epilepsy. Principles and practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. Pp. 601-8.
42. Shorvon SD. Epidemiologia, classificação, história natural e genética da epilepsia. In: Costa JC. *Epilepsy: a Lancet review*. London: Biogalênica; 1990. Pp. 03-13.
43. Fernandes JG, Sander JWAS. Epidemiologia e história natural das epilepsias. In: Costa JCC, Palmira A, Yacubian EMT, Cavalheiro EA, editores. *Fundamentos Neurobiológicos das Epilepsias: Aspectos Clínicos e Cirúrgicos*. Vol 1. São Paulo: Lemos Editorial; 1998. Pp. 204-42.
44. Shinnar S, Berg AT, O'Dell C, Newstein D, Moshé SL, Hauser WA. Predictors of multiple seizures in a cohort of children prospectively followed from the time of their first unprovoked seizure. *Ann Neurol* 2000;48:140-7.
45. Moshé SL. Neuroprotection and epilepsy. Disponível em: <http://www.medscape.com/viewprogram/305>.
46. Iudice A, Murri L. Pharmacological prophylaxis of post-traumatic epilepsy. *Drugs* 2000;59:1091-9.
47. Duchowny M, Jayakar P, Resnick T, et al. Epilepsy surgery in the first three years of life. *Epilepsia* 1998;39:737-43.
48. Alvarez LA, Dean P, Jayakar P, et al. Tratamiento de la epilepsia por estimulación vagal. *Nev Neurol* 1999;29:385-7.
49. Farooqui S, Boswel W, Hemphill JM, Pearlman E. Vagus nerve stimulation in pediatric patients with intractable epilepsy: Case series and operative technique. *Am Surg* 2001;67:119-21.
50. Sugaya A, Yuyama N, Kajiwara K, et al. Regulation of gene expression by herbal medicines. A new paradigm of gene therapy for multifocal abnormalities of genes. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 1999;106:171-80.
51. Stein AG, Eder HG, Blum DE, Drachev A, Fisher RS. Na automated system for focal epilepsy. *Epilepsia Res* 2000;39:103-14.
52. Mc Namara JO. Identification of genetic defect of an epilepsy: strategies for therapeutic advances. *Epilepsia* 1994;35:S51-7.
53. Freese A, Kaplitt MG, O'Connor WM, et al. Gene direct transfer into human epileptogenic hippocampal tissue with an adeno-associated virus vector: implications for a gene therapy approach to epilepsy. *Epilepsia* 1997;38:759-66.
54. During MJ, Symes CW, Lawlor PA, et al. An oral vaccine against NMDAR1 with efficacy in experimental stroke and epilepsy. *Science* 2000;287:1453-60.