



Câmara Municipal de Conselheiro Lafaiete

ESTADO DE MINAS GERAIS

PROJETO DE LEI Nº 102/2023

RECONHECE A EPILEPSIA REFRATÁRIA COMO DEFICIÊNCIA NO ÂMBITO DO MUNICÍPIO DE CONSELHEIRO LAFAIETE E DÁ OUTRAS PROVIDÊNCIAS.

O povo do Município de Conselheiro Lafaiete, por seus representantes, aprovou a seguinte lei:

Artigo 1º - Esta Lei reconhece os portadores de epilepsia (CID G40.2, G40.3, G40.4, G40.5, G40.6, G40.7, G40.8 e G40.9) como pessoas com deficiência.

Artigo 2º - Esta Lei entra em vigor na data de sua publicação.

SALA DAS SESSÕES

Conselheiro Lafaiete, 02 de agosto de 2023.

VEREADOR PROFESSOR OSWALDO BARBOSA

VEREADOR GIUSEPPE LAPORTE

-03-Ago-2023-15:24-04744-1/2

Câmara Municipal de Conselheiro Lafaiete-MG



Câmara Municipal de Conselheiro Lafaiete

ESTADO DE MINAS GERAIS

JUSTIFICATIVA

O presente Projeto de Lei dispõe sobre o reconhecimento da epilepsia como deficiência.

Ressalte-se a existência de legislação para atendimento prioritário, conforme Lei Municipal, nº 6.120, de 11 de julho de 2022.

A iniciativa ao Projeto de Lei visa atender à demanda de parte da população que é acometida pela epilepsia, doença crônica que causa imensas dores e transtornos a quem a possui.

A epilepsia refratária é uma condição neurológica caracterizada por episódios de atividade desordenada das células cerebrais. Em alguns casos, mais característicos, a pessoa pode sofrer convulsões e perder a consciência. Em outros casos, as manifestações não são tão evidentes, podendo circunscrever-se à chamada crise do tipo “ausência”, caracterizada pela desatenção, pelo olhar parado e pela confusão mental. Há pessoas que sofrem convulsões por toda a vida, há casos de epilepsia infantil que desaparecem com o tempo e há pessoas que adquirem essa condição já na vida adulta.

As pessoas com epilepsia geralmente convivem com medo, insegurança e preconceito. Durante uma crise, que pode ocorrer a qualquer momento, elas podem cair e se ferir, ou se afogar, ou sofrer acidentes automobilísticos, por exemplo. Sua autoestima, sua autoconfiança e sua autonomia são abaladas. Muitas evitam se expor a situações nas quais possam correr riscos em caso de convulsão, a tal ponto que algumas evitam sair de casa.

Lamentavelmente, essas pessoas podem sofrer preconceito por parte de outras que, atemorizadas pelo aspecto assustador das convulsões, esquecem completamente da importância da empatia. Há, infelizmente, pessoas que discriminam quem sofre de epilepsia, taxando-as de “anormais” ou “esquisitas”. Alguns chegam ao cúmulo de considerar crises epiléticas como possessão demoníaca, tratando com hostilidade essas pessoas que precisam, simplesmente, de um mínimo de compreensão e solidariedade. No trabalho, também é comum que sejam isoladas ou preteridas, tanto na contratação quanto para efeito de promoção.

Por qualquer dessas razões, o fato é que as pessoas com epilepsia geralmente enfrentam obstáculos que vão além das crises convulsivas. Isso faz com que estejam em desvantagem na sociedade, configurando-se aquilo que a Lei Brasileira de Inclusão descreve como barreiras à sua plena participação.

Ante tudo o que foi exposto, a importância do reconhecimento da epilepsia, como deficiência é incontestável e faz-se necessário e urgente disponibilizar atendimento prioritário aos portadores, a fim de minimizar o seu sofrimento. Desta forma, pleiteamos a aprovação deste projeto de lei pelas razões acima expostas.

SALA DAS SESSÕES

Conselheiro Lafaiete, 02 de agosto de 2023.

VEREADOR PROFESSOR OSWALDO BARBOSA

VEREADOR GIUSEPPE LAPORTE

DEFICIÊNCIA PERMANENTE

Serão consideradas pessoas com deficiência, "aqueles que tem impedimento de longo prazo de natureza física, mental, intelectual ou sensorial, o qual, em interação com uma ou mais barreiras, pode obstruir sua participação plena e efetiva na sociedade em igualdade de condições com as demais pessoas (art. 2º da Lei Brasileira de Inclusão da Pessoa com Deficiência, Ministério do Trabalho, 2018)", que apresentem uma ou mais das seguintes limitações:

1 – Física; 2 – Auditiva; 3- Visual; 4- Intelectual ;5- Mental

- | |
|--|
| 1 - Física: alteração completa ou parcial de um ou mais segmentos do corpo humano que acarreta o comprometimento da função física, apresentando-se sob as formas de paraplegia, paraparesia, monoplegia, monoparesia, tetraplegia, tetraparesia, triplexia, triparexia, hemiplegia, hemiparesia, ostomia, amputação ou ausência de membro, paralisia cerebral, nanismo, membros com deformidade congênita ou adquirida, exceto as deformidades estéticas e as que não produzam dificuldades para o desempenho de funções. |
| 2 – Auditiva: indivíduos com grande dificuldade ou incapacidade de ouvir mesmo com uso de aparelho auditivo (perda bilateral, parcial ou total de 41decibéis (dB) ou mais aferida por audiograma nas frequências de 500Hz, 1.000Hz, 2.000Hz e 3.000Hz). |
| 3- Visual: indivíduos com grande dificuldade ou incapacidade de enxergar mesmo com uso de óculos (cegueira cuja acuidade visual for igual ou menor que 0,05 no melhor olho, com a melhor correção óptica; baixa visão que significa acuidade visual entre 0,3 e 0,05 no melhor olho, com a melhor correção óptica; casos em que o somatório da medida do campo visual, em ambos os olhos, for igual ou menor que 60º; ocorrência simultânea de qualquer das condições anteriores). |
| 4. Intelectual: Funcionamento intelectual significativamente inferior à média, com manifestação antes dos 18 anos e limitações associadas a duas ou mais habilidades adaptativas, tais como: comunicação; cuidado pessoal; habilidades sociais; utilização de recursos da comunidade; saúde e segurança; habilidades acadêmicas; lazer; e trabalho. Se enquadram no conceito, ainda, pessoas com síndromes diversas como a Síndrome de Down. |
| 5. Mental/Psicossocial : transtornos psicóticos de natureza incurável que trazem alterações duradouras nas relações sociais e ocupacionais (disfunção social/ocupacional), comprometendo uma ou mais áreas importantes do funcionamento, tais como trabalho, relações interpessoais ou cuidados pessoais, afetando habilidades adaptativas. Déficits cognitivos originados após os 18 anos, causados por traumatismos crânicos, acidentes vasculares cerebrais ou outros transtornos que produzem sequelas cognitivas. Síndromes epiléticas englobadas no CID G40.0 (Epilepsia Refratária) que causam rebaixamento cognitivo, limitações significativas de funcionalidade e resultam de efeitos colaterais importantes dos medicamentos administrados; Transtorno do Espectro do Autismo, conforme Lei nº 12.764/12. |

GRUPOS DE COMORBIDADES

**Comorbidades incluídas como prioritárias para vacinação contra a covid-19 conforme
PLANO NACIONAL DE OPERACIONALIZAÇÃO DA VACINAÇÃO CONTRA A COVID-19.**

GRUPO DE COMORBIDADES	DESCRIÇÃO
Diabetes mellitus	Qualquer indivíduo com diabetes
Pneumopatias crônicas graves	Indivíduos com pneumopatias graves incluindo doença pulmonar obstrutiva crônica, fibrose cística, fibroses pulmonares, pneumoconioses, displasia broncopulmonar e asma grave (uso recorrente de corticoides sistêmicos, internação prévia por crise asmática).
Hipertensão arterial resistente (HAR)	HAR= Quando a pressão arterial (PA) permanece acima das metas recomendadas com o uso de três ou mais anti-hipertensivos de diferentes classes, em doses máximas preconizadas e toleradas, administradas com frequência, dosagem apropriada e comprovada adesão ou PA controlada em uso de quatro ou mais fármacos anti-hipertensivos
Hipertensão arterial estágio 3	PA sistólica ≥ 180 mmHg e/ou diastólica ≥ 110 mmHg independente da presença de lesão em órgão-alvo (LOA) ou comorbidade
Hipertensão arterial estágios 1 e 2 com lesão em órgão-alvo e/ou comorbidade	PA sistólica entre 140 e 179mmHg e/ou diastólica entre 90 e 109mmHg na presença de lesão em órgão-alvo e/ou comorbidade
DOENÇAS CARDIOVASCULARES	
Insuficiência cardíaca (IC)	IC com fração de ejeção reduzida, intermediária ou preservada; em estágios B, C ou D, independente de classe funcional da New York Heart Association
Cor-pulmonale e Hipertensão pulmonar	Cor-pulmonale crônico, hipertensão pulmonar primária ou secundária Cardiopatia hipertensiva Cardiopatia hipertensiva (hipertrofia ventricular esquerda ou dilatação, sobrecarga atrial e ventricular, disfunção diastólica e/ou sistólica, lesões em outros órgãos-alvo)
Cardiopatia hipertensiva	Cardiopatia hipertensiva (hipertrofia ventricular esquerda ou dilatação, sobrecarga atrial e ventricular, disfunção diastólica e/ou sistólica, lesões em outros órgãos-alvo)
Síndromes coronarianas	Síndromes coronarianas crônicas (Angina Pectoris estável, cardiopatia isquêmica, pós Infarto Agudo do Miocárdio, outras)
Valvopatias	Lesões valvares com repercussão hemodinâmica ou sintomática ou com comprometimento miocárdico (estenose ou insuficiência aórtica; estenose ou insuficiência mitral; estenose ou insuficiência pulmonar; estenose ou insuficiência tricúspide, e outras)
Miocardiopatias e Pericardiopatias	Miocardiopatias de quaisquer etiologias ou fenótipos; pericardite crônica; cardiopatia reumática
Doenças da Aorta, dos Grandes Vasos e Fístulas arteriovenosas	Aneurismas, dissecções, hematomas da aorta e demais grandes vasos
Arritmias cardíacas	Arritmias cardíacas com importância clínica e/ou cardiopatia associada (fibrilação e flutter atriais; e outras)

Próteses valvares e Dispositivos cardíacos implantados	Portadores de próteses valvares biológicas ou mecânicas; e dispositivos cardíacos implantados (marca-passos, cardio desfibriladores, ressincronizadores, assistência circulatória de média e longa permanência
Cardiopatias congênita no adulto	Cardiopatias congênitas com repercussão hemodinâmica, crises hipoxêmicas; insuficiência cardíaca; arritmias; comprometimento miocárdico.
Doenças neurológicas crônicas	Doença cerebrovascular (Acidente vascular cerebral isquêmico ou hemorrágico; ataque isquêmico transitório; demência vascular); doenças neurológicas crônicas que impactem na função respiratória, indivíduos com paralisia cerebral, esclerose múltipla, e condições similares; doenças hereditárias e degenerativas do sistema nervoso ou muscular; deficiência neurológica grave.
Doença renal crônica	Doença renal crônica estágio 3 ou mais (taxa de filtração glomerular $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) e/ou síndrome nefrótica.
Imunocomprometidos	Indivíduos transplantados de órgão sólido ou de medula óssea; pessoas vivendo com HIV e CD4 < 350 células/mm ³ ; doenças reumáticas imunomediadas sistêmicas em atividade e em uso de dose de prednisona ou equivalente $> 10 \text{ mg/dia}$ ou recebendo pulsoterapia com corticoide e/ou ciclofosfamida; demais indivíduos em uso de imunossupressores ou com imunodeficiências primárias; pacientes oncológicos que realizaram tratamento quimioterápico ou radioterápico nos últimos 6 meses; neoplasias hematológicas.
Hemoglobinopatias graves	Doença falciforme e talassemia maior
Obesidade mórbida	Índice de massa corpórea (IMC) ≥ 40
Síndrome de Down	Trissomia do cromossomo 21
Cirrose hepática	Cirrose hepática Child-Pugh A, B ou C

Fonte: CGPNI/DEVIT/SVS/MS. Com base no Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação Contra a COVID-19



CARACTERIZAÇÃO DAS DEFICIÊNCIAS¹

Orientações para fins de cumprimento do art. 93 da Lei nº 8.213/91

Brasília - DF

2018

¹ Documento elaborado pela Auditora-Fiscal do Trabalho Lailah Vilela



MINISTÉRIO DO TRABALHO
Secretaria de Inspeção do Trabalho
Divisão de Fiscalização para Inclusão de Pessoas com Deficiência e Combate à Discriminação no Trabalho

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	3
ENQUADRAMENTO DAS PESSOAS COM DEFICIÊNCIA E REABILITADAS	4
1. Deficiência física:	4
I. Alterações da força:	4
II. Alterações Articulares	6
III. Ostomias	7
IV. Nanismo	7
V. Paralisia Cerebral	7
VI. Amputações, ausência ou deformidade de membros	8
VII. Outras alterações de segmentos corporais	10
VIII. Deformidades estéticas	10
2. Deficiência Auditiva	11
3. Deficiência Visual	13
I. Visão Monocular	14
4. Deficiência intelectual	15
5. Deficiência Mental/Psicossocial	15
I. Transtorno do Espectro Autista: Conforme Lei 12764/12	15
II. Deficiência Mental (Psicossocial)	16
III. Síndromes Epilépticas	16
IV. Déficits cognitivos originados após 18 anos	17
ORIENTAÇÕES PARA PREENCHIMENTO LAUDO CARACTERIZADOR	18



INTRODUÇÃO

Considerando que o Brasil é signatário da Convenção da ONU sobre os direitos das Pessoas com Deficiência desde 2009, a avaliação da deficiência está sendo adaptada de seu modelo muito voltado para critérios médicos, que prevalecia nos Decretos 3298/99 e 5296/2004, para um modelo biopsicossocial, em que a pessoa deve ser avaliada no contexto em que vive, de modo a compreender-se até que ponto o impedimento corporal se torna deficiência por limitar suas atividades e participação na sociedade em função das barreiras existentes e da falta de apoios. A deficiência é um reflexo da sociedade e do ambiente, não uma alteração no corpo.

Estamos em uma fase de transição entre os critérios antigos e os que serão adotados após a regulamentação do Instrumento de Funcionalidade Brasileiro IF-Br para a Lei de Cotas.

Segundo a Lei 13.146/2015 – Lei Brasileira de Inclusão da Pessoa com Deficiência (LBI):

Art 2º: § 1º A avaliação da deficiência, quando necessária, será biopsicossocial, realizada por equipe multiprofissional e interdisciplinar e considerará:

- I - os impedimentos nas funções e nas estruturas do corpo;*
- II - os fatores socioambientais, psicológicos e pessoais;*
- III - a limitação no desempenho de atividades; e*
- IV - a restrição de participação.*

Hoje, prioriza-se a avaliação de funcionalidade, com avaliação das atividades e das barreiras, seguindo os conceitos da Classificação Internacional de Funcionalidade (CIF). No entanto, ainda são necessários alguns balizadores objetivos presentes nos Decretos, até que se tenha o instrumento específico.

Portanto, são descritos aqui os critérios de transição, utilizados atualmente.

O método de avaliação da deficiência será alterado quando houver regulamentação do instrumento previsto no § 2º do artigo 2º da Lei 13.146/2015 – Lei Brasileira de Inclusão da Pessoa com Deficiência (LBI).



ENQUADRAMENTO DAS PESSOAS COM DEFICIÊNCIA E REABILITADAS

Critérios técnicos para o laudo

1. Deficiência física:

Alteração completa ou parcial de um ou mais segmentos do corpo humano, acarretando o comprometimento da função física.

I. Alterações da força

Monoplegia (*Mono- única, -plegia parálisia*) é um termo das ciências da saúde para a parálisia de um único braço (monoplegia de membro superior) ou perna (monoplegia de membro inferior). **Monoparesia**² é a redução da força de um só membro.

Hemiplegia (*Hemi- metade, -plegia parálisia*) é a parálisia de metade sagital (esquerda ou direita) do corpo. É mais grave que **hemiparesia** que se refere apenas a dificuldade de movimentar metade do corpo.

A **tetraplegia** ou **quadriplegia** é quando uma parálisia afeta todas as quatro extremidades, superiores e inferiores, juntamente à musculatura do tronco. A **tetraparesia** é uma redução da força nos quatro membros, pode se dar em graus variáveis.

A **paraplegia** traduz-se na perda de controle e sensibilidade dos membros inferiores, impossibilitando o andar e dificultando permanecer sentado. A **paraparesia** é a redução de força nos membros inferiores, também podendo ocorrer em graus variados.

Na **triplegia**, a interpretação é a mesma só que afetando três membros.

Em todas as situações, o médico deverá descrever qual o grau de redução de força e as limitações advindas da redução, como o prejuízo que existe para a marcha e para a amplitude de movimentos, se for o caso.

Em todas as situações, deve ser descrito qual o grau de redução de força e as limitações advindas da redução, como o prejuízo que existe para a marcha e para a amplitude de movimentos, se for o caso.

² O termo paresia é utilizado quando o movimento está apenas limitado ou fraco.



MINISTÉRIO DO TRABALHO
Secretaria de Inspeção do Trabalho
Divisão de Fiscalização para Inclusão de Pessoas com Deficiência e Combate à Discriminação no Trabalho

Graus de Desempenho ou Força Muscular, conforme Literatura técnica

- Grau 0 – ausência de contração muscular
- Grau 1 – presença de contração muscular, sem movimento
- Grau 2 – movimentos com eliminação da força da gravidade
- Grau 3 – movimento vence a força da gravidade
- Grau 4 – movimento contra a força da gravidade e alguma resistência
- Grau 5 – normal

Na avaliação de redução da força ou da capacidade funcional é utilizada a classificação da carta de desempenho muscular da The National Foundation for Infantile Paralysis, adotada pelas Sociedades Internacionais de Ortopedia e Traumatologia, e a seguir transcrita:

Desempenho muscular

- Grau 5 - Normal - cem por cento - Amplitude completa de movimento contra a gravidade e contra grande resistência.
- Grau 4 - Bom - setenta e cinco por cento - Amplitude completa de movimento contra a gravidade e contra alguma resistência.
- Grau 3 - Sofrível - cinquenta por cento - Amplitude completa de movimento contra a gravidade sem opor resistência.
- Grau 2 - Pobre - vinte e cinco por cento - Amplitude completa de movimento quando eliminada a gravidade.
- Grau 1 - Traços - dez por cento - Evidência de leve contração. Nenhum movimento articular.
- Grau 0 (zero) - zero por cento - Nenhuma evidência de contração.
- Grau E ou EG - zero por cento - Espasmo ou espasmo grave.
- Grau C ou CG - Contratura ou contratura grave.

Do Grau 3 para pior, tem-se significativa alteração da funcionalidade de membros superiores ou inferiores, o que permite o enquadramento. Para o Grau 4, há que se avaliar outras alterações associadas, não basta a redução de força para enquadramento.

Esplanada dos Ministérios, Bloco F, Anexo, Ala B,
1º Andar, Brasília/DF, CEP: 70079-900.



II. Alterações Articulares

Para facilitar o enquadramento, pode-se utilizar os critérios referidos para redução funcional na avaliação de concessão de benefício auxílio-acidente, conforme quadro abaixo.

Alterações articulares

Situações:

- a) redução em grau médio ou superior dos movimentos da mandíbula;
- b) redução em grau máximo dos movimentos do segmento cervical da coluna vertebral;
- c) redução em grau máximo dos movimentos do segmento lombo-sacro da coluna vertebral;
- d) redução em grau médio ou superior dos movimentos das articulações do ombro ou do cotovelo;
- e) redução em grau médio ou superior dos movimentos de pronação e/ou de supinação do antebraço;
- f) redução em grau máximo dos movimentos do primeiro e/ou do segundo quirodáctilo, desde que atingidas as articulações metacarpo-falangeana e falange-falangeana;
- g) redução em grau médio ou superior dos movimentos das articulações coxo-femural e/ou joelho, e/ou tíbio-társica.

NOTA 1 - Os graus de redução de movimentos articulares referidos neste quadro são avaliados de acordo com os seguintes critérios:

- Grau máximo: redução acima de dois terços da amplitude normal do movimento da articulação;
- Grau médio: redução de mais de um terço e até dois terços da amplitude normal do movimento da articulação;
- Grau mínimo: redução de até um terço da amplitude normal do movimento da articulação.

NOTA 2 - A redução de movimentos do cotovelo, de pronação e supinação do antebraço, punho, joelho e tíbio-társica, secundária a uma fratura de osso longo do membro, consolidada em posição viciosa e com desvio de eixo, também é enquadrada dentro dos limites estabelecidos.



III. Ostomias

As **ostomias definitivas** são consideradas deficiências pelo Decreto 3298/99.

Ostomias são aberturas no corpo, produzidas artificialmente pelo cirurgião, para garantir o trânsito de alimento, excretas ou ar quando ocorre obstrução.

Conforme a localização no corpo, apresentam nomes diferentes: traqueostomia (respiração), colostomia, ileostomia (intestinos), urostomia (urina).

IV. Nanismo

Nanismo é o estado de um indivíduo caracterizado por uma estatura muito pequena, decorrente de uma deficiência do crescimento provocada por insuficiência endócrina ou má alimentação. São mais de 80 tipos e 200 subtipos de nanismo. Há nanismos com desproporção entre tronco e membros, como o acondroplásico e diversos outros como o que ocorre por desnutrição, em que a proporção dos segmentos corporais é preservada. No caso de nanismo proporcional, a referência é apenas a baixa estatura.

Considera-se, em alguns livros médicos, que o nanismo pode ser considerado somente para as pessoas que se encontram nos 5% mais baixos de uma população. Em outros, fala-se em 2,5%. Como não há estudos epidemiológicos no nosso país, utiliza-se um referencial da literatura estrangeira, inclusive do Congresso Mundial de Nanismo ocorrido em Portugal em 2013: **140-145cm**.

Conforme parecer do colega José Carlos do Carmo: “A literatura médica, farta em informações sobre o desenvolvimento pondo-estatural de crianças, é escassa quando se trata de curvas de altura dos adultos, que não são universais e devem ser consideradas para cada país ou região. No Brasil, a principal referência é o “Tratado de Pediatria Nelson”, endossado pela Sociedade Brasileira de Pediatria, que estabelece que a altura dos homens que têm nanismo não ultrapassa 1,45metro e a das mulheres é menor que 1,40 metro”.

O CONTRAN (Conselho Nacional de Trânsito) utiliza um referencial de que homens abaixo de 145 cm e mulheres abaixo de 140 cm precisam de adaptações nos veículos. Sendo assim, essa faixa de estatura ou inferior é considerada como deficiência.

V. Paralisia Cerebral

A **paralisia cerebral** pode ocasionar variadas sequelas, desde paresias (redução da força) bem leve até paralisias espásticas em que a pessoa quase não movimenta os membros,



necessita cadeira de rodas etc. Para esse enquadramento, é indispensável a descrição detalhada das alterações anatômicas, reduções de força de cada segmento afetado, se há alterações na amplitude de movimentos e em que grau, se há alteração no trofismo (hipotrofia muscular), assim como para as paralisias decorrentes de sequelas de poliomielite e outras doenças. A avaliação de força e alterações de movimentos devem seguir as orientações já apresentadas no início deste texto.

Pode haver alteração cognitiva associada, em menor proporção, mas que configura uma deficiência múltipla.

VI. Amputações, ausência ou deformidade de membros

Considera-se sempre, como ponto fundamental, a existência de limitação funcional. Para que se tenha parâmetros objetivos para **amputações ou ausências ou deformidade de membros**, utilizam-se os seguintes critérios, os quais devem evidenciados nos laudos.

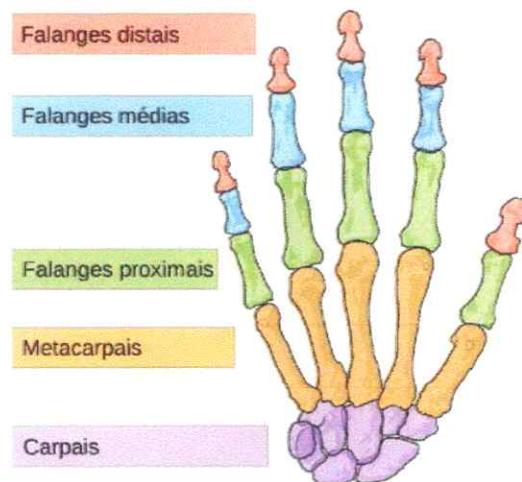
Membros superiores

- perda de segmento ao nível ao acima do carpo (punho)³
- perda de segmento do primeiro quirodáctilo (polegar da mão), desde que atingida a falange proximal⁴
- perda de segmento do segundo quirodáctilo (dedo indicador), desde que atingida a falange proximal
- perda de segmentos de dois quirodáctilos (dois dedos), desde que atingida a falange proximal em pelo menos um deles
- perda de segmento de três ou mais falanges de três ou mais quirodáctilos

³ Para membros com deformidade, considera-se que a alteração da função deve atingir os níveis informados. Se a parte está presente, mas não é funcional, considera-se como se estivesse ausente

⁴ Falanges são os segmentos ósseos que formam os dedos, a proximal é a mais próxima do corpo e a distal a extremidade do dedo (vide figura abaixo).

QUIROdáctilos são dedos da mão e PODOdáctilos são os dedos dos pés. O primeiro dedo é sempre o polegar ou o hálux (dedão do pé) e a contagem é feita a partir deles.

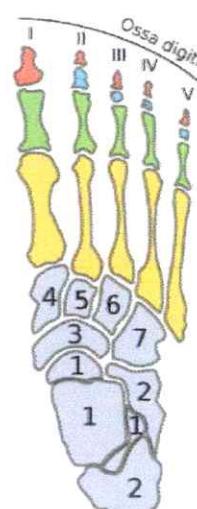


Membros inferiores:

- perda de segmento ao nível ou acima do tarso (tornozelo);
- perda de segmento do primeiro pododáctilo (hálux- dedo maior), desde que atingida a falange proximal;
- perda de segmento de dois pododáctilos, desde que atingida a falange proximal em ambos;
- perda de segmento de três ou mais falanges de três ou mais pododáctilos.



1. Táclus
2. Calcâneo
3. Navicular
4. Cuneiforme I
5. Cuneiforme II
6. Cuneiforme III
7. Cubóide





MINISTÉRIO DO TRABALHO
Secretaria de Inspeção do Trabalho
Divisão de Fiscalização para Inclusão de Pessoas com Deficiência e Combate à Discriminação no Trabalho

VII. Outras alterações de segmentos corporais

Outras situações podem gerar limitações funcionais importantes, também podendo ser consideradas deficiências físicas, principalmente em razão da Convenção da ONU sobre os direitos das Pessoas com Deficiência, tais como:

- Alterações articulares ou da coluna vertebral importantes e que limitam amplitude de movimentos e são sequelas definitivas (ver quadro no início deste texto);
- Encurtamentos de membros inferiores que alteram a marcha comunitária;
- Alterações permanentes do aparelho fonatório (da fala) com importante prejuízo na comunicação, como aquelas advindas das fendas palatinas graus III e IV, extração de pregas vocais;
- A gagueira grave, as dislalias e outros transtornos que prejudicam a comunicação do dia a dia também podem ser considerados como deficiência. Nestes casos, solicita-se um laudo fonoaudiológico que descreva a gravidade e as limitações para a comunicação. O código da CID para esses transtornos é da categoria F, transtornos mentais. Pode-se enquadrar na deficiência mental ou na física, por falta de categoria mais adequada, durante o período de transição, até o desenvolvimento do IF-Br.

VIII. Deformidades estéticas

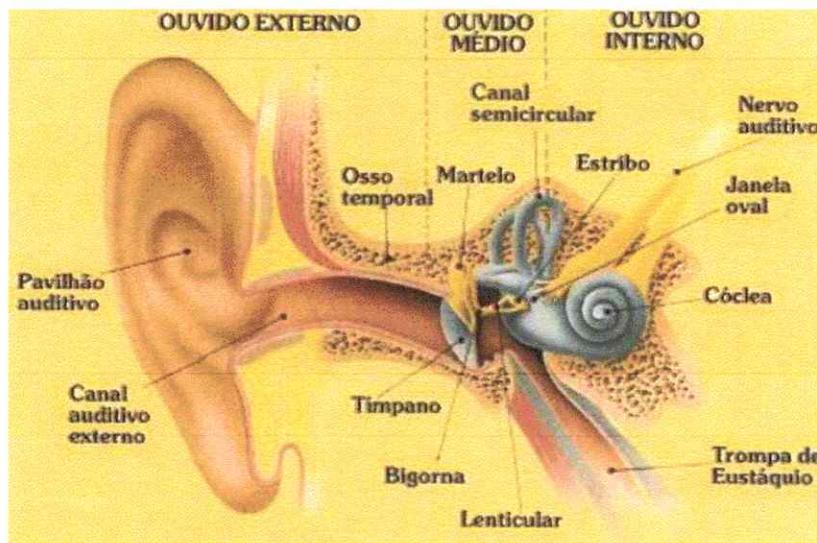
Pelo Decreto 3298/99, as alterações estéticas eram excluídas da cota. No entanto, se a avaliação é feita conforme a visão biopsicossocial da Convenção da ONU, não é possível excluir as pessoas que são estigmatizadas por alguma deformidade, já que a barreira atitudinal ainda é uma das mais significativas no país. Sendo assim, pessoas que são excluídas do trabalho e da vida social por algum estigma estético, fazem jus à ação afirmativa das cotas de inclusão no trabalho. Situações de lesões com deformidade de face, crânio, perda de partes da mandíbula, queimaduras graves, tumorações em face, escalpelamentos como os que ocorrem nas correias de motores de barco na região amazônica, por exemplo, podem ser enquadradas.



2. Deficiência Auditiva

É a **perda bilateral da audição**, parcial ou total, de quarenta e um decibéis (dB) ou mais, aferida por audiograma nas frequências de 500HZ, 1.000HZ, 2.000Hz e 3.000Hz.

Para compreensão desse critério é necessário saber como o ouvido humano funciona.



Conforme Marco Aurélio da Silva⁵:

“As ondas sonoras, após atingir a orelha, são encaminhadas para o interior do canal auditivo, local onde está localizada uma fina membrana que é chamada de timpano. O timpano é muito delicado e sensível, de modo que pequenas variações de pressão são capazes de colocá-lo em estado de vibração. Essas vibrações são transmitidas a um conjunto de três pequenos ossos denominados de martelo, bigorna e estribo. As vibrações passam primeiro pelo martelo, que ao entrar em vibração aciona a bigorna e este finalmente faz o estribo vibrar. Durante esse processo as vibrações são ampliadas de forma que o ouvido passa a ter capacidade de perceber sons de intensidades muito baixas.

Após serem ampliadas, as vibrações alcançam o ouvido interno, o qual possui forma de um caracol. Dentro dessa pequena estrutura existem pequenos pelos e um líquido que facilita a propagação do som. Após passar por essa estrutura, as ondas sonoras estimulam células nervosas que enviam, através de um nervo auditivo, os sinais ao cérebro humano. Já no cérebro esses sinais

⁵ SANTOS, Marco Aurélio da Silva. "A audição humana"; *Brasil Escola*. Disponível em <<https://brasilescola.uol.com.br/fisica/a-audicao-humana.htm>>. Acesso em 05 de setembro de 2018.



MINISTÉRIO DO TRABALHO
Secretaria de Inspeção do Trabalho
Divisão de Fiscalização para Inclusão de Pessoas com Deficiência e Combate à Discriminação no Trabalho

sofrem inúmeras modificações, que no final faz com que o ser humano tenha a percepção do som."

Audiometria é o exame realizado por um fonoaudiólogo ou médico, que busca determinar o grau de perda auditiva de alguém. Os exames audiométricos se dividem em audiometria tonal e audiometria vocal (vide quadro abaixo).

Audiometria tonal

Avalia as respostas do paciente a tons puros, emitidos em diversas frequências, detectando assim o grau e o tipo de perda auditiva. É considerado um teste subjetivo porque depende da resposta do examinando aos estímulos auditivos fornecidos pelo examinador. Pode ser feito por via aérea comum, que vai demonstrar a captação da onda sonora do ouvido externo e sua passagem pelo timpano e ossinhos do ouvido médio (Nos gráficos de audiogramas as marcações aparecem como "O" e "X") ou por via óssea, que mostra a captação do som pela cóclea, parte neurosensorial do ouvido (as marcações aparecem como "<" e ">").

O paciente é colocado em cabine acústica que o isola dos sons ambientais e usa um fone de ouvido acoplado a um pequeno microfone, através do qual ouvirá certos sons emitidos pelo examinador e deverá responder a eles mediante sinais gestuais previamente combinados (levantar uma das mãos, por exemplo). Nos exames de audiometria tonal, por via óssea, um vibrador é colocado sobre osso mastoide do examinando, que acusa as percepções das vibrações do mesmo.

A escala de medida da audição é feita em decibéis e o teste normalmente varia entre zero e 120 decibéis, sendo que a audição normal ocorre até um mínimo de 25 decibéis.

Audiometria vocal

Avalia a capacidade de percepção e compreensão da voz humana. Em uma parte do exame, o paciente deverá repetir palavras emitidas pelo examinador.

As avaliações são feitas sem a correção, quando a pessoa utiliza o aparelho de amplificação sonora.

Há Parecer Conselho Federal de Fonoaudiologia – CS nº 31, de 1º de março de 2008 que conclui pela adequação técnica de se considerar pessoa com deficiência auditiva, o indivíduo que possua perda auditiva bilateral, parcial ou total, de quarenta e um decibéis (dB) ou mais, aferida por audiograma, na média das frequências de 500HZ, 1.000HZ, 2.000Hz e 3.000Hz. A média aritmética simples é a soma dos resultados das quatro frequências e divisão por quatro, que deve ser feita em cada ouvido separadamente, atingindo o limiar exigido em cada ouvido.



MINISTÉRIO DO TRABALHO
Secretaria de Inspeção do Trabalho
Divisão de Fiscalização para Inclusão de Pessoas com Deficiência e Combate à Discriminação no Trabalho

Em casos limítrofes, a discriminação vocal pode auxiliar na constatação da limitação da compreensão. Quando uma ou outra frequência não atinge o limiar de 41 dB, mas há prejuízo na comunicação, pode-se verificar a possibilidade de enquadramento por uma audiometria mais completa (vocal), com avaliação do IRF (Índice de Reconhecimento da Fala), que avalia a maneira pela qual o indivíduo reconhece os sons da fala e SRT (Limiar de Recepção da Fala), definido como a menor intensidade na qual o indivíduo consegue identificar 50% das palavras que lhe são apresentadas.

A empresa deverá sempre anexar o Audiograma, sem o qual não há como o auditor fazer a análise.

Em casos de exames com mais de uma página, o nome do paciente deverá constar em todas as folhas.

3. Deficiência Visual

Considera-se deficiência visual:

- a) cegueira, na qual a acuidade visual é igual ou menor que 0,05 (20/400) no melhor olho, com a melhor correção óptica;
- b) baixa visão, que significa acuidade visual entre 0,3 (20/60) e 0,05 (20/400) no melhor olho, com a melhor correção óptica;
- c) somatória da medida do campo visual em ambos os olhos for igual ou menor que 60°;
- d) ocorrência simultânea de quaisquer das condições anteriores

O termo cegueira não é absoluto, pois reúne indivíduos com vários graus de visão residual. Ela não significa, necessariamente, total incapacidade para ver, mas, isso sim, prejuízo dessa aptidão a níveis incapacitantes para o exercício de tarefas rotineiras. Indivíduos apenas capazes de **CONTAR DEDOS** a curta distância e os que só **PERCEBEM VULTOS**, também apresentam cegueira legal.

Mais próximos da cegueira total, estão os indivíduos que só têm **PERCEPÇÃO** e **PROJEÇÃO LUMINOSAS**. No primeiro caso, há apenas a distinção entre claro e escuro; no segundo (projeção) o indivíduo é capaz de identificar também a direção de onde provém a luz.



MINISTÉRIO DO TRABALHO
Secretaria de Inspeção do Trabalho
Divisão de Fiscalização para Inclusão de Pessoas com Deficiência e Combate à Discriminação no Trabalho

A cegueira total ou simplesmente AMAUROSE, pressupõe completa perda de visão. A visão é nula, isto é, nem a percepção luminosa está presente. No jargão oftalmológico, usa-se a expressão 'visão zero'.⁶

Portanto, para ter deficiência visual, a pessoa deve ter acuidade visual com correção de 20/60 ou pior nos dois olhos.

Quanto ao campo visual, que é a área de visão lateral, superior e inferior que se pode enxergar ao olhar em frente, a referência legal é de que seja menor ou igual a 60°. Não é um percentual, mas uma medida de ângulos de visão.

Sendo assim, o exame complementar denominado Campimetria é necessário, assim como o laudo do oftalmologista declarando qual é o somatório do campo visual em graus, já que é um exame de difícil interpretação por outros profissionais.

A empresa deve anexar laudo oftalmológico, utilizar tabela Snellen para avaliar acuidade visual, que é esta representação 20/..., obtida pela leitura de letras em escala ou o laudo com a campimetria em graus, se for o caso.

I. Visão Monocular

Conforme parecer CONJUR 444/11, ratificado pela Coordenação-Geral de Análise Preventiva e Sistematização do Departamento de Coordenação e Orientação de Órgãos Jurídicos da Consultoria-Geral da União da Advocacia-Geral da União, por meio do DESPACHO Nº 013/2013/MAC/CGAPS/DECOR/CGU/AGU, a visão monocular está sendo considerada para fins de cumprimento da cota, mesmo com parecer contrário do CONADE.

Ocorre quando há cegueira, na qual a acuidade visual com melhor correção óptica é igual ou menor que 0,05 (20/400), visão de vultos, conta-dedos em um olho, ou cegueira legal declarada pelo oftalmologista, ou uso de prótese, ou olho enucleado ou *Phthisis bulbi*.

Há casos de acuidade 20/200 ou melhor, mas que, pela existência de comorbidades, como estrabismo (desvio do eixo de um dos olhos), o olho não é funcional, caso o oftalmologista informe visão monocular explicitamente no laudo, pode-se aceitar.

⁶ Adaptado de Antônio João Menescal Conde - Professor do Instituto Benjamin Constant



4. Deficiência intelectual

Funcionamento intelectual significativamente inferior à média, com manifestação **antes dos 18** anos e limitações associadas a **duas ou mais** habilidades adaptativas, tais como:

- a) Comunicação;
- b) Cuidado pessoal;
- c) Habilidades sociais;
- d) Utilização de recursos da comunidade;
- e) Saúde e segurança;
- f) Habilidades acadêmicas;
- g) Lazer;
- h) Trabalho.

São aquelas pessoas com diagnósticos de “retardo mental” pela Classificação Internacional de Doenças (CID). Também as síndromes como a Síndrome de Down e outras que cursam com rebaixamento intelectual podem entrar neste enquadramento.

No laudo caracterizador, devem ser assinaladas as alterações para habilidades adaptativas, sempre duas ou mais. Tais limitações devem ser descritas no laudo do especialista.

5. Deficiência Mental/Psicossocial

I. Transtorno do Espectro Autista:

Conforme Lei nº 12.764/12, é considerada pessoa com transtorno do espectro autista aquela portadora de síndrome clínica caracterizada por:

- a) deficiência persistente e clinicamente significativa da comunicação e da interação sociais, manifestada por deficiência marcada de comunicação verbal e não verbal usada para interação social; ausência de reciprocidade social; falência em desenvolver e manter relações apropriadas ao seu nível de desenvolvimento;
- b) padrões restritivos e repetitivos de comportamentos, interesses e atividades, manifestados por comportamentos motores ou verbais estereotipados ou por comportamentos sensoriais incomuns; excessiva aderência a rotinas e padrões de comportamento ritualizados; interesses restritos e fixos.



MINISTÉRIO DO TRABALHO
Secretaria de Inspeção do Trabalho
Divisão de Fiscalização para Inclusão de Pessoas com Deficiência e Combate à Discriminação no Trabalho

Antes da Convenção da ONU, somente pelo Decreto 3298/99, não entravam para a cota, pois inteligência é até superior à média. Foi importante haver lei específica. Autismo de alto débito, Síndrome de Asperger e outros diagnósticos entram neste item.

II. Deficiência Mental (Psicossocial)

Conforme Convenção ONU, que faz a separação entre deficiência Mental e Intelectual e trata das deficiências “Psicossociais”, podemos enquadrar situações como a Esquizofrenia e outros transtornos psicóticos, excluindo aqueles de curta duração, como o Transtorno Psicótico Breve, e as que não trazem alterações duradouras nas relações sociais e ocupacionais.

Um conceito do DSM pode ser útil para avaliar quais os casos entram aqui, já que não há clareza na legislação: Deve existir disfunção social/ocupacional por uma porção significativa do tempo desde o início da perturbação. Uma ou mais áreas importantes do funcionamento, tais como trabalho, relações interpessoais ou cuidados pessoais, estão acentuadamente abaixo do nível alcançado antes do início do transtorno. E deve ser incurável, dentro dos conhecimentos atuais, mesmo que haja controle dos sintomas.

Importante observar que certas doenças mentais, como depressão, ansiedades, síndrome do pânico, podem até trazer limitações, mas como são curáveis a partir dos conhecimentos de saúde atuais, não podem ser enquadradas como deficiência, pelo menos até que se tenha um instrumento de avaliação.

O laudo deverá informar se há outras doenças associadas (comorbidades) e data de início de manifestação da doença.

Também assinalar as habilidades adaptativas afetadas, como para deficiência intelectual.

III. Síndromes Epilépticas

Englobadas no código CID G40.0 temos a epilepsia em suas diversas apresentações. Um percentual significativo, conhecido como Epilepsia Refratária, não pode ser controlada mesmo com uso massivo de medicamentos e cirurgias neurológicas. Casos desse tipo cursam com rebaixamento cognitivo, limitações significativas de funcionalidade, efeitos colaterais importantes dos medicamentos, assim como ocorre nos transtornos psicóticos. Também o estigma social é importante. Está sendo desenvolvido um questionário de avaliação da funcionalidade na tentativa de incluir tais casos. Por enquanto, na presença de rebaixamento cognitivo, comorbidades com alterações motoras, é possível realizar o enquadramento como deficiência mental, física ou até múltipla. Importante reforçar que não há enquadramento pelo



MINISTÉRIO DO TRABALHO
Secretaria de Inspeção do Trabalho
Divisão de Fiscalização para Inclusão de Pessoas com Deficiência e Combate à Discriminação no Trabalho

simples diagnóstico. Necessário avaliar se há comorbidades enquadráveis nos demais itens até que se tenha um instrumento de avaliação.

IV. Déficits cognitivos originados após 18 anos

A deficiência intelectual (item 5) traz como critério o início do rebaixamento intelectual antes dos 18 anos. No entanto, pessoas sofrem traumatismos crânicos, acidentes vasculares cerebrais ou outros transtornos que produzem sequelas cognitivas após 18 anos. Em função da Convenção da ONU, também devem ser acolhidas para a Inclusão no Trabalho via ação afirmativa da Lei 8213/91.

6. Deficiência Múltipla

Associação de duas ou mais deficiências. A empresa deve marcar quais deficiências a pessoa apresenta e comprovar cada uma delas com os documentos descritos anteriormente.

7. Reabilitado

Pessoa que passou por processo de reabilitação junto ao Instituto Nacional de Seguro Social (INSS) e recebeu um Certificado de Reabilitação Profissional.

Seja qual for a doença de base e limitações funcionais a época de reabilitação, mesmo que em outra empresa ou para função diversa da que vai exercer, a reabilitação é válida. Importante que a lei prevê a possibilidade de exercer qualquer função para a qual a pessoa se encontre habilitada, não somente aquela desenvolvida durante a Reabilitação.

Nenhum laudo de adoecimento é necessário.



ORIENTAÇÕES PARA PREENCHIMENTO LAUDO CARACTERIZADOR

O Laudo deve ser legível e preferencialmente digitado.

1. Cabeçalho: É fundamental o preenchimento dos dados que identifiquem o trabalhador, tais como o nome e CPF.
2. Origem da deficiência: Assinalar a opção correspondente e anotar CID. Quando decorrente de acidente de trabalho, ocorrido na vigência do presente contrato, anexar a CAT.
3. Descrições e documentos adicionais:

Fundamental a descrição de quais as dificuldades que a pessoa apresenta para as atividades da vida diária, como alterações de marcha, perda de força ou mobilidade doméstica e urbana, dificuldades de comunicação, dificuldades no cuidado pessoal, dificuldades de leitura, escrita e compreensão, dificuldades nas interações sociais, dentre outras.

Não podem ser descrições genéricas como “carregar peso excessivo”, “caminhar distâncias excessivas”, afinal, ninguém deve carregar peso excessivo ou realizar qualquer excesso de esforço. Se a pessoa não consegue carregar 5Kg, por exemplo, pode-se constatar que realmente existe limitação.

Informar quando a pessoa necessita de apoios para as atividades da vida diária (órteses, próteses, aparelho auditivo, lentes especiais, bengalas, muletas, softwares de adaptação, tecnologias assistivas etc.)

Em seguida, o avaliador deverá **marcar o tipo de deficiência**. Observar que, em caso de deficiência múltipla, deve-se assinalar, descrever e apresentar os documentos comprobatórios de cada uma das deficiências que a compõem:

- a. DEFICIÊNCIA FÍSICA: preencher o laudo de caracterização de deficiência. Qualquer profissional de saúde de nível superior habilitado na área da deficiência pode preencher, não somente o Médico do Trabalho. Fisioterapeutas são profissionais altamente capacitados para descrever alterações motoras. Detalhar bem a descrição dos impedimentos (alterações nas funções e anatomia do corpo) e as limitações no desempenho de atividades da vida diária e restrições de participação social que a pessoa apresenta. Lembrar que não são limitações para o trabalho, pois pressupõe-se que seu posto de trabalho está adaptado e acessível, mas para as funções do dia a dia, em comparação com uma pessoa que não tem o impedimento.



MINISTÉRIO DO TRABALHO
Secretaria de Inspeção do Trabalho

Divisão de Fiscalização para Inclusão de Pessoas com Deficiência e Combate à Discriminação no Trabalho

- b. DEFICIÊNCIA AUDITIVA: além do laudo, deve ser apresentado o exame audiométrico. É importante destacar que os parâmetros balizadores da perda auditiva foram significativamente alterados pelo Decreto nº 5.296, de 02 de dezembro de 2004. Desta forma, as pessoas que estavam empregadas na empresa e se enquadram nos critérios anteriores (perdas auditivas leves ou em frequências elevadas), cuja deficiência for comprovada por meio de exames audiométricos, registro em CAGED e RAIS, prontuários médicos ou outros documentos produzidos até aquelas datas, podem ser consideradas para o cumprimento da cota. Para tanto a empresa tem que fazer prova do início do contrato de trabalho e da condição de enquadramento anteriores ao Decreto (vide IN 98/2012 da Secretaria de Inspeção do Trabalho – SIT).
- c. DEFICIÊNCIA VISUAL: além do laudo, deve ser apresentada acuidade visual com correção em ambos os olhos ou exame de campimetria com o laudo declarando o somatório, se o caso for de redução de campo visual. Somente não é necessária acuidade para os casos de visão monocular com uso de prótese ou perda do olho visível ao exame físico, quando o médico deve declarar no laudo tal condição.
- d. TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA, DEFICIÊNCIA MENTAL (PSICOSSOCIAL), DEFICIÊNCIA INTELECTUAL: deve ser anexado laudo do especialista em saúde mental, com a conclusão sobre o diagnóstico e alterações das habilidades adaptativas existentes. Pode ser de psiquiatra, neurologista, psicólogo, psicopedagogo especializado ou outros profissionais de nível superior da área da saúde afetos.
- e. DEFICIÊNCIA MÚLTIPLA: cada uma deve ser comprovada conforme descrito, com marcação dos itens correspondentes no laudo.
- f. REABILITADO PELO INSS basta apresentar o certificado de reabilitação emitido pelo INSS/Previdência Social e a concordância do trabalhador em ser considerado para a cota da Lei 8213/91.
4. Ao final, há a conclusão de que a pessoa avaliada está enquadrada legalmente nos critérios para o enquadramento na reserva legal, o local para assinatura do examinador e carimbo.
5. O trabalhador deverá concordar expressamente com sua inclusão na cota da empresa e com o fornecimento dos documentos à fiscalização. Para tanto, deverá assinar o termo de consentimento ao final do laudo caracterizador. Caso seja trabalhador reabilitado pelo INSS, essa concordância também deverá ser registrada por escrito (§2º do artigo 4º da LBI).

Esplanada dos Ministérios, Bloco F, Anexo, Ala B,
1º Andar, Brasília/DF, CEP: 70079-900.



MINISTÉRIO DO
TRABALHO



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS

PORTARIA CONJUNTA N° 17, DE 21 DE JUNHO DE 2018.

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO À SAÚDE e o SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS, no uso das atribuições,

Considerando a necessidade de se atualizarem parâmetros sobre a epilepsia no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando os relatórios de recomendação nº 248 de Fevereiro de 2017, nº 281 de Julho de 2017, nº 290 de Julho de 2017 e nº 353 de Fevereiro de 2018 e o Registro de Deliberação nº 329/2018 e o Relatório de Recomendação nº 347 de Novembro de 2017 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), a atualização da busca e avaliação da literatura;

Considerando a avaliação técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAS/MS), resolvem:

Art. 1º Fica aprovado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Epilepsia.

Parágrafo único. O Protocolo objeto deste artigo, que contém o conceito geral da epilepsia, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, disponível no sitio <http://portalms.saude.gov.br/protocolos-e-diretrizes>, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e resarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a identificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento da epilepsia.

Art. 3º Os gestores Estaduais, Distrital e Municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com essa doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 5º Fica revogada a Portaria nº 1.319/SAS/MS, de 25 de novembro de 2013, publicada no Diário Oficial da União nº 230, de 27 de novembro de 2013, seção 1, páginas 138 a 149.

FRANCISCO DE ASSIS FIGUEIREDO

MARCO ANTÔNIO DE ARAÚJO FIREMAN

ANEXO
PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS
EPILEPSIA

1 INTRODUÇÃO

A epilepsia é uma doença que se caracteriza por uma predisposição permanente do cérebro em originar crises epilépticas e pelas consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais destas crises¹. A epilepsia está associada a uma maior mortalidade (risco de acidentes e traumas, crises prolongadas e morte súbita), a um risco aumentado de comorbidades psiquiátricas (sobretudo depressão e ansiedade) e também a inúmeros problemas psicossociais (perda da carteira de habilitação, desemprego, isolamento social, efeitos adversos dos fármacos, disfunção sexual e estigma social).

Uma crise epiléptica é a ocorrência transitória de sinais ou sintomas clínicos secundários a uma atividade neuronal anormal excessiva ou sincrônica. A definição de epilepsia requer a ocorrência de pelo menos uma crise epiléptica. Do ponto de vista prático, a epilepsia pode ser definida por uma das seguintes condições:

- Ao menos duas crises não provocadas (ou reflexas) ocorrendo com intervalo maior que 24 horas;
- Uma crise não provocada (ou reflexa) e probabilidade de novas crises ocorrerem nos próximos 10 anos, similar ao risco de recorrência geral (pelo menos 60%) após duas crises não provocadas;
- Diagnóstico de uma síndrome epiléptica.

Estima-se que a prevalência mundial de epilepsia ativa esteja em torno de 0,5% a 1,0% da população. A prevalência da epilepsia difere com as diferentes idades, gêneros, grupos étnicos e fatores socioeconômicos. Nos países desenvolvidos, a prevalência da epilepsia aumenta proporcionalmente com o aumento da idade, enquanto nos países em desenvolvimento geralmente atinge picos na adolescência e idade adulta². A probabilidade geral de um indivíduo ser afetado pela epilepsia ao longo da vida é de cerca de 3%³. No Brasil, Marino e colaboradores encontraram uma prevalência da doença de 11,9/1.000 na Grande São Paulo⁴, enquanto Fernandes e colaboradores descreveram 16,5 indivíduos com epilepsia ativa para cada 1.000 habitantes em Porto Alegre⁵. Num levantamento porta-a-porta realizado em três áreas de duas cidades do Sul do Brasil, Noronha e colaboradores encontraram uma prevalência de epilepsia ativa de 5,4/1.000 habitantes. A prevalência foi maior em classes sociais menos favorecidas (7,5/1.000) e em idosos (8,5/1.000). Este estudo apurou ainda uma grande lacuna no tratamento da epilepsia nas áreas estudadas, com mais de 1/3 dos indivíduos com epilepsia em tratamento inadequado⁶.

O diagnóstico de epilepsia deve ser feito seguindo níveis de classificação, iniciando pelo tipo de crise apresentada e, juntando-se a outras características clínicas e eletroencefalográficas (EEG), classifica-se o paciente dentro de uma síndrome epiléptica, conforme explanado a seguir:

Classificação das crises epilépticas

A nova classificação das crises epilépticas manteve a separação entre crises epilépticas de manifestações clínicas iniciais focais ou generalizadas⁷. Em geral, a Liga Internacional Contra a Epilepsia (ILAE), importante associação internacional promotora e disseminadora do conhecimento sobre esta doença, respeitou o mesmo esquema geral da classificação anterior, modificando alguns termos, por julgá-los mais adequados, flexíveis e transparentes. Assim, o termo "parcial" foi substituído por "focal"; a percepção (consciência) passou a ser utilizada como um classificador das crises focais; os termos "discognitivo", "parcial simples", "parcial complexa", "psíquico" e "secundariamente generalizado", da classificação anterior, foram eliminados; foram incluídos novos tipos de crises focais (automatismos, parada comportamental, hipercinética, autonômica, cognitiva e emocional); foi decidido que as crises atônicas, clônicas, espasmos epilépticos, mioclônicas e tônicas podem ter uma origem tanto focal como generalizada; crises secundariamente generalizadas foram substituídas por crises focais com evolução para crise tônico-clônica bilateral (ver abaixo); foram incluídos novos tipos de crises generalizadas (mioclônias palpebrais, ausência mioclônica, mioclônico-atônica, e mioclônico-tônico-clônica)⁷.

As crises generalizadas têm origem em algum ponto da rede neural que é capaz de recrutar rapidamente outras redes neurais bilaterais⁸. As crises de início generalizado são subdivididas em motoras (tônico-clônicas, clônicas, tônicas, mioclônicas, mioclônico-tônico-clônicas, mioclônico-atônicas, atônicas, espasmos epilépticos) e não motoras, as clássicas crises de ausência, que se subdividem ainda em típicas, atípicas, mioclônicas e ausências com mioclônias palpebrais.

As crises epilépticas focais iniciam-se de forma localizada numa área específica do cérebro, e suas manifestações clínicas dependem do local de início e propagação da descarga epileptogênica para outras áreas. Dois aspectos fundamentais são considerados na subdivisão das crises de início focal: alteração ou não da consciência durante a crise (percepção dos eventos por parte do paciente) e tipo de manifestação da crise (motoras e não motoras). As crises focais motoras são representadas pelos automatismos, crises atônicas, crises clônicas, espasmos epilépticos, crises hipercinéticas, crises mioclônicas e crises tônicas; as não motoras são as crises autonômicas, parada comportamental, cognitivas, emocionais e sensoriais). Por fim, uma crise focal, quando propagada para todo o córtex cerebral, pode terminar numa crise tônico-clônica generalizada, sendo então denominada crise focal com evolução para crise tônico-clônica bilateral⁹.

Nessa nova classificação das crises epilépticas⁷, algumas crises podem ser classificadas como "de início desconhecido", sejam elas motoras (espasmos epilépticos, crises tônico-clônicas) ou não motoras (parada comportamental). Há ainda um lugar para classificar a crise em "inclassificável", seja por informações inadequadas, ou por impossibilidade de colocá-la em outras categorias.

Classificação das síndromes epilépticas (Apêndice 1)

Uma síndrome epiléptica é um conjunto de características clínicas e eletroencefalográficas incorporados ao tipo de crise do paciente, tais como idade de início e remissão (quando aplicável), fatores precipitantes de crises, variação ao longo do dia e prognóstico. Podem estar associadas a comorbidades específicas, intelectuais e psiquiátricas, além de achados específicos de EEG e imagem¹⁰. O EEG não é obrigatório (nem essencial) para diagnosticar epilepsia, pois o diagnóstico de epilepsia é feito com base na descrição da crise epiléptica. (Apêndice 2).

As epilepsias podem ser causadas por lesões estruturais, alterações genéticas, erros inatos do metabolismo, doenças neurocutâneas (esclerose tuberosa, Sturge-Weber), doenças cromossômicas (Angelman, cromossomo 20 em anel, síndrome 4P), doenças mitocondriais, infecciosas, metabólicas ou autoimunes, além de condições adquiridas ao longo da vida (trauma, AVC, etilismo)¹⁰. As causas lesionais mais frequentes das epilepsias focais sintomáticas são esclerose temporal mesial, neoplasias cerebrais primárias, traumatismo craniano, doenças cerebrovasculares, anomalias vasculares e malformações do desenvolvimento cerebral, incluindo hamartomas hipotalâmicos¹¹. A etiologia da epilepsia de um determinado indivíduo pode ser “desconhecida”, devido às limitações dos métodos de investigação.

A identificação de fatores de risco e da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

Este Protocolo visa a estabelecer os critérios diagnósticos e terapêuticos da síndrome de Turner. A metodologia de busca e avaliação das evidências estão detalhadas no Apêndice 3.

2 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE – CID 10

- G40.0 Epilepsia e síndromes epilépticas idiopáticas definidas por sua localização (focal) (parcial) com crises de início focal
- G40.1 Epilepsia e síndromes epilépticas sintomáticas definidas por sua localização (focal) (parcial) com crises parciais simples
- G40.2 Epilepsia e síndromes epilépticas sintomáticas definidas por sua localização (focal) (parcial) com crises parciais complexas
- G40.3 Epilepsia e síndromes epilépticas generalizadas idiopáticas
- G40.4 Outras epilepsias e síndromes epilépticas generalizadas
- G40.5 Síndromes epilépticas especiais
- G40.6 Crises de grande mal, não especificada (com ou sem pequeno mal)
- G40.7 Pequeno mal não especificado, sem crises de grande mal
- G40.8 Outras epilepsias

Nota: (1) o termo idiopático refere-se a uma etiologia possivelmente genética ou genética identificada; (2) o termo sintomático refere-se a uma etiologia identificada; (3) o termo parciais simples refere-se a crises focais sem alteração da consciência; (4) o termo parciais complexas refere-se a crises focais com alteração da consciência; (5) o termo outras epilepsias e síndromes epilépticas generalizadas refere-se às síndromes de Ohtahara, West, Lennox-Gastaut e Doose; (6) o termo síndromes epilépticas especiais refere-se a crises relacionadas ao uso de álcool ou medicamentos, modificações hormonais, privação de sono ou estresse; (7) o termo crise de grande mal refere-se a crise tônico-clônica generalizada; (8) o termo pequeno mal refere-se a crises de ausência típica.

3 DIAGNÓSTICO

3.1 CLÍNICO

Na maioria dos casos, o diagnóstico de uma crise epiléptica pode ser feito clinicamente por meio da obtenção de uma história detalhada e de um exame físico geral, com ênfase nas áreas neurológica e psiquiátrica. Muitas vezes, o auxílio de uma testemunha ocular é importante para que a crise seja descrita em detalhes. A ocorrência de uma aura (manifestação sensorial inicial de uma crise), bem como fatores precipitantes da crise, deve ser registrada. Idade de início, frequência de ocorrência das crises, e intervalos entre as crises (o mais curto e o mais longo obtido na história do paciente) devem ser caracterizados, muitas vezes com o auxílio de um diário de crises. A história deve cobrir ainda a existência de eventos pré- e perinatais, crises no período neonatal, crises febris, qualquer crise não provocada e história de epilepsia na família. Trauma craniano, infecção ou intoxicações prévias também devem ser investigados⁹.

É fundamental também um diagnóstico diferencial correto com outros distúrbios paroxísticos da consciência, como síncope e crises não epilépticas psicogênicas, bem como manifestações neurológicas focais súbitas, como isquemia cerebral aguda e enxaqueca.

3.2 COMPLEMENTAR

Os exames complementares devem ser orientados pelos achados da história e do exame físico. O principal exame é o eletroencefalograma (EEG), cujo papel é auxiliar o médico a estabelecer um diagnóstico acurado. O EEG é capaz de, quando alterado, identificar o tipo e a localização da atividade epileptiforme e orientar na classificação da síndrome epiléptica e na escolha do fármaco antiepileptico (FAE) (10).

Como já mencionado, o EEG não é obrigatório (nem essencial) para diagnosticar epilepsia. O diagnóstico de epilepsia é feito com bases na descrição da crise epiléptica. É importante que, quando realizado, o tempo de registro seja de no mínimo 30 minutos e que seja utilizado o Sistema Internacional 10-20 para colocação de eletrodos (Apêndice 2).

Exames de imagem [ressonância magnética (RM) do encéfalo e tomografia computadorizada (TC) de crânio] devem ser solicitados na suspeita de causas estruturais, que podem estar presentes nos pacientes com epilepsia focal¹². O diagnóstico de uma lesão subjacente pode definir mais precocemente refratariedade ao tratamento medicamentoso e embasar a indicação de tratamento cirúrgico para a epilepsia do paciente. Em torno de 75% dos pacientes avaliados em centros terciários, especializados em epilepsias refratárias, apresentam anormalidades à RM do encéfalo¹³. Metade dos pacientes com epilepsia apresenta anormalidades estruturais detectadas por exame de imagem¹⁴.

A RM do encéfalo é auxiliar na investigação e condução dos casos de pacientes refratários a medicamentosos (persistência de crises epilépticas apesar do uso de dois FAE de primeira linha, em doses adequadas)⁹, sobretudo em pacientes com epilepsias focais, para os quais a presença de uma lesão cerebral é forte preditor de refratariedade a monoterapia medicamentosa¹⁵. Não há necessidade de solicitar TC de crânio previamente a uma RM de encéfalo.

Os seguintes procedimentos também são auxiliares em casos de crises refratárias:

- Diário de registro de crises;
- Relatório médico, com descrição dos fármacos e doses máximas previamente utilizadas; e
- Testes psicométricos, na suspeita de efeitos cognitivos negativos provocados pelo uso de FAE.

4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo pacientes com diagnóstico estabelecido de epilepsia, segundo a Classificação Internacional das Epilepsias e Síndromes Epilépticas, ou seja, os pacientes que tenham apresentado duas crises epilépticas no intervalo mínimo de 24 horas; os que tenham apresentado uma crise e que tenham um risco de recorrência de crises acima de 60%, ou ainda pacientes que tenham um diagnóstico estabelecido de uma síndrome epiléptica específica¹⁷.

5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo pacientes com diagnóstico duvidoso de epilepsia ou suspeita de eventos paroxísticos não epilépticos. Um diagnóstico duvidoso de epilepsia inclui eventos paroxísticos não completamente caracterizados e que necessitam diagnóstico diferencial com outras condições neurológicas (p.ex.: migraña, doença cerebrovascular aguda, síncope).

Intolerância, hipersensibilidade ou contraindicação são critérios de exclusão ao uso do respectivo medicamento preconizado neste Protocolo.

6 CASOS ESPECIAIS

Preconiza-se individualizar o tratamento de acordo com as necessidades específicas dos grupos de pacientes com epilepsia:

Idosos (idade acima de 60 anos) Pacientes idosos podem estar mais sujeitos a efeitos adversos em comparação com pacientes das outras faixas etárias e têm uma janela terapêutica mais estreita e um maior grau de variação interindividual dos efeitos dos fármacos antiepilepticos.

Indica-se evitar o uso de fármacos antiepilepticos indutores enzimáticos clássicos (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital), pelo fato de estes fármacos apresentarem um perfil farmacocinético menos favorável (interações com os outros inúmeros fármacos necessários nesta faixa etária) e também por poderem provocar mais frequentemente osteoporose¹⁸. Nesta faixa etária escalonamento de dose deve ser mais lento, e a dose máxima a ser atingida deve ser menor do que a normalmente recomendada⁹.

Crianças e adolescentes (até 18 anos)

Crianças e adolescentes frequentemente sofrem o estresse não apenas das crises, mas, também, das limitações impostas às suas atividades de lazer, pela doença e pelos efeitos adversos dos fármacos antiepilepticos. A epilepsia mioclonica juvenil (EMJ) inicia-se na adolescência e é relativamente fácil de controlar desde que sejam evitados fatores precipitantes de crises, como privação de sono, ingestão de álcool e má adesão ao tratamento. A EMJ requer tratamento por toda a vida, pois o índice de recorrência de crises após a retirada de fármacos é superior a 90%⁹.

Nas meninas, a contracepção deve começar a ser discutida em seguida à menarca. Deve ser enfatizado que uma gestação não planejada pode ser muito problemática¹⁸. O ácido valproico é associado à síndrome de ovários policísticos. Fármacos indutores do metabolismo hepático aumentam o metabolismo dos contraceptivos orais, podendo reduzir os níveis séricos destes em até 50% e levando a potenciais falhas na contracepção, com consequentes gestações indesejadas. Outras formas de contracepção, como dispositivos intrauterinos (DIU) e diafragmas, devem ser consideradas como alternativas.

Mulheres em idade fértil

Segundo recomendações da ILAE, a escolha do tratamento para as mulheres em idade fértil deve ser baseada em uma decisão compartilhada entre médico e paciente e, quando apropriado, os responsáveis pela paciente. As discussões devem incluir uma avaliação cuidadosa do risco-benefício das opções de tratamento adequadas para o tipo de crise ou da epilepsia da paciente. Sabe-se que crises tônico-clônicas generalizadas (TCG) não controladas podem ser prejudiciais ao feto. Quando o ácido valproico for a opção mais apropriada, a paciente deve estar totalmente informada dos riscos associados ao seu uso durante a gestação, bem como dos riscos e benefícios das alternativas de tratamento. Sempre que possível, o ácido valproico deve ser evitado em mulheres em idade fértil¹⁹. Existem, no entanto, epilepsias para as quais o ácido valproico é o tratamento mais eficaz, e também

situações em que a gestação é extremamente improvável, sendo o ácido valproico, portanto, nestas situações, uma escolha razoável.

Qualquer mudança do fármaco deve ser feita bem antes da concepção. Fármacos potencialmente teratogênicos devem ser evitados, e o esquema de tratamento deve ser simplificado a um mínimo de fármacos, com uma dose mínima que controle as crises da paciente que deseja engravidar. Há diversos registros de aumento dos índices de malformações congênitas maiores (espinha bifida, defeitos de septo atrial, fenda palatina, craniossinostose) com o uso de ácido valproico durante a gestação, comparado com outros fármacos, como carbamazepina e lamotrigina²⁰. Além disto, crianças com exposição pré-natal ao ácido valproico podem apresentar rebaixamento do coeficiente de inteligência (QI)²¹ e maiores índices de incapacidades motoras e de linguagem²², além de uma maior associação com transtornos do espectro autista²³.

Além do ácido valproico, outros FAE estão implicados em malformações congênitas de bebês expostos a eles durante a gestação: são os casos do fenobarbital (malformações cardíacas), carbamazepina, fenitoína e lamotrigina, estes últimos implicados na ocorrência de fenda palatina, lábio leporino e hipospadie²². No entanto, embora a teratogenicidade dos fármacos antiepilepticos seja uma preocupação significativa durante a gestação, o impacto das crises TCG durante este período tem consequências mais sérias ainda para o feto.

Dada a multiplicidade de alternativas de tratamento de epilepsias focais com eficácia pelo menos comparável, é preferível que o ácido valproico não seja utilizado para esta indicação. A retirada do ácido valproico ou a mudança para outras alternativas de tratamento devem ser consideradas em mulheres em idade fértil que estejam em tratamento de crises focais com ácido valproico e que consideram engravidar. Quando usado em mulheres em idade fértil, o ácido valproico deve ser prescrito na menor dose efetiva, quando possível em doses não superiores a 500-600 mg/dia.

As mulheres em idade fértil que não estão planejando a gestação e continuam o tratamento com ácido valproico devem utilizar métodos de contraceção eficazes ou, de outra forma, garantir que uma gestação não planejada possa ser evitada. As mulheres devem ser informadas sobre as possibilidades e limitações da triagem pré-natal, que não pode identificar crianças cujo desenvolvimento neurológico será afetado.

Crises febris

As crises febris (CF) são o transtorno convulsivo mais comum na infância, afetando 2% a 5% das crianças. O diagnóstico é essencialmente baseado na história clínica e no exame físico. Uma crise febril simples (CFS) é definida como uma breve (<15 min) convulsão generalizada, não recorrente dentro de 24 horas, que ocorre durante uma doença febril não resultante de uma doença aguda do sistema nervoso, em uma criança com idade entre 6 meses e 5 anos, sem déficits neurológicos e sem crises epilépticas afebris anteriores. Já uma crise febril complexa (CFC) é definida como uma crise focal ou generalizada, prolongada, com uma duração maior do que 15 minutos, recorrendo mais de uma vez em 24 horas, ou associada a anormalidades neurológicas pós-ictais, mais frequentemente uma paralisia (de Todd), ou com déficits neurológicos anteriores. Crianças com esta última condição devem ser internadas, devido à ampla variabilidade das condições subjacentes a este evento.

Nos casos de CFS, não estão recomendados exames laboratoriais de rotina, nem EEG ou exames de imagens. Uma punção lombar só é indicada, nestes casos, na presença de sinais meningeos, em pacientes em uso de antibióticos nos dias que antecederam a crise e em crianças com menos de 18 meses de idade com sinais de deterioração clínica²⁴. Já nos pacientes com CFC, estão recomendados exames laboratoriais, de imagem, EEG e punção lombar, na busca de uma causa para a condição, e nestes casos, o tratamento será voltado para a causa encontrada.

Vários estudos, incluindo meta-análises, demonstraram que a administração contínua de fenobarbital e ácido valproico é eficaz na prevenção da recorrência de crises febris simples. Há, no entanto, contraindicações para a administração desses fármacos, como potenciais efeitos adversos, que podem superar os benefícios do tratamento. Portanto, dado o prognóstico benigno das CFS, que não causam danos permanentes e tendem a entrar em remissão espontaneamente com a idade, e os efeitos adversos potenciais dos fármacos antiepilepticos, a profilaxia para recorrências de CFS não é recomendada.

Na maioria dos casos, as CFS cessam espontaneamente (em 2 a 3 minutos) e não requerem tratamento. Os principais fatores de risco para recorrência de crises febris são primeira ocorrência de CF com menos de 1 ano de idade, história familiar (HF) de epilepsia ou CF e curta duração do episódio febril. A frequência de recorrência é de 10% em pacientes sem fatores de risco; 25% a 50% na presença de 1 a 2 fatores de risco; 50% a 100% na presença de 3 ou mais fatores de risco²⁵. O risco de epilepsia é estimado em cerca de 1% a 1,5% em pacientes com CFS²⁶, apenas um pouco maior que a incidência na população em geral, que é aproximadamente 0,5%. O risco de epilepsia em indivíduos com CFC é estimado entre 4 e 15%²⁶. A indicação da profilaxia pode ser feita após o primeiro episódio caso, desde que um ou mais fatores preditivos estejam presentes.

No entanto, dois cenários devem ser considerados: a) pacientes com um ou mais episódios de CFS e pais confiáveis; b) pacientes com CFS frequentes num curto espaço de tempo (3 ou mais em 6 meses, 4 ou mais em 1m ano). Nestes casos, a terapia intermitente, que é a administração retal (primeira escolha), ou oral de diazepam, pode ser considerada como uma medida de emergência e administrada, no início da febre, na dose de 0,4 a 0,5 mg/kg, para repetir uma segunda vez, se a febre persistir após 8 horas. Alternativamente, pode ser utilizado o clobazam por via oral, nas seguintes doses: crianças com até 5 kg, 5 mg/dia; de 5 a 10 kg, 10 mg/dia; de 11 a 15 kg, 15 mg/dia; e acima 15 kg, 20 mg/dia. Tipicamente, a administração de diazepam deve ser limitada a duas doses, embora condições clínicas específicas possam exigir uma terceira dose após pelo menos 24 horas da primeira administração.

Pacientes com doença psiquiátrica

Depressão e ansiedade são frequentemente subdiagnosticados em pacientes com epilepsia, especialmente nos pacientes com epilepsia do lobo temporal (ELT) e nos pacientes com epilepsias refratárias²⁷. No caso da depressão, a utilização de fármacos inibidores da recaptação sináptica seletiva da serotonina (IRSS) e de ansiolíticos é bastante segura, apenas devendo ser evitadas a maprotilina, a bupropiona em altas doses (> 450 mg/dia), a clomipramina e a amitriptilina em altas doses (> 200 mg/dia)²⁸. A

pregabalina está atualmente licenciada para o tratamento de transtorno de ansiedade generalizada, e um estudo recente sugeriu haver efeitos sinergísticos entre fármacos antidepressivos e pregabalina²⁹.

Além disso, nos casos de pacientes com transtornos do humor e de ansiedade, deve ser dada preferência a fármacos antiepilepticos com efeito estabilizador do humor, tais como ácido valproico, lamotrigina e carbamazepina³⁰.

No caso de comorbidade com transtornos psicóticos, não há evidências claras de que uma geração de fármacos antipsicóticos é mais ou menos eficaz do que a outra. Na ausência de orientação específica para tratamento, os sintomas psicóticos no contexto de uma psicose interictal devem ser tratados de acordo com os protocolos estabelecidos de tratamento para esquizofrenia primária e psicoses relacionadas³¹.

Pacientes com HIV/SIDA

O tratamento da epilepsia concomitante com agentes anti-retrovirais (ARV) pode requer ajustes para manter as concentrações séricas destes medicamentos. As recomendações sobre o uso dos ARV devem ser consultadas no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Manejo da Infecção pelo HIV em adultos. Neste protocolo o uso de dolutegravir não é recomendado em uso de fenitoína, fenobarbital, oxicarbamazepina, carbamazepina, devendo ser recomendado o uso do raltegravir. Os pacientes em uso desses anticonvulsivantes e raltegravir deverão passar por avaliação quanto à possibilidade de suspensão ou troca dos anticonvulsivantes, para que seja viável a troca do RAL pelo DTG.

Segundo recomendações de um painel conjunto entre a Academia Americana de Neurologia e a ILAE³², em até 55% das pessoas que tomam agentes anti-retrovirais (ARV) e pacientes sob tratamento com fenitoína podem exigir um aumento de dose de lopinavir/ritonavir de aproximadamente 50%, para manter as concentrações séricas destes ARV.

Pacientes que se tratam com ácido valproico podem exigir uma redução da dose de zidovudina para manter as concentrações séricas deste ARV inalteradas³². A coadministração de ácido valproico e efavirenz pode não requerer ajuste de dose do efavirenz³².

Pacientes que se tratam com ácido valproico podem exigir uma redução da dose de zidovudina para manter as concentrações séricas deste ARV inalteradas³². A coadministração de ácido valproico e efavirenz pode não requerer ajuste de dose do efavirenz³².

Pacientes que se tratam com ritonavir/atazanavir podem requerer um aumento da dose de lamotrigina de aproximadamente 50%, para manter concentrações séricas inalteradas da lamotrigina. A coadministração de raltegravir/atazanavir e lamotrigina pode não requerer ajuste da dose de lamotrigina³². A coadministração de raltegravir e midazolam pode não requerer o ajuste da dose do midazolam³².

Os pacientes devem ser informados que não está claro se o ajuste de doses é necessário quando outros FAE e ARV são combinados. Pode ser importante evitar fármacos antiepilepticos inibidores enzimáticos nos casos sob tratamento com ARV que incluem inibidores de protease ou inibidores da transcriptase reversa, porque as interações farmacocinéticas podem resultar em falhas virológicas, o que tem implicações clínicas para a progressão da doença e desenvolvimento de resistência a ARV. E se tais esquemas terapêuticos são necessários para controle de crises, os pacientes podem ser monitorados por meio de avaliações farmacocinéticas para garantir a eficácia do protocolo ARV³².

Condução de veículos

A permissão para dirigir veículos ou a renovação da habilitação para pessoas com epilepsia é um processo que envolve médicos peritos examinadores, consultores das autoridades de trânsito e os médicos destes pacientes. Para se habilitar como motorista, o candidato deverá submeter-se ao exame de aptidão física e mental (artigo 147 da Lei nº. 9.503 de 23 de setembro de 1997). A Resolução nº 425/2012 do Conselho Nacional de Trânsito (CONTRAN), que estabeleceu normas regulamentadoras para o procedimento do exame, faz referência específica à epilepsia e ela está do ponto de vista legal incluída entre as condições que necessitam de uma avaliação médica, que pode permitir ou restringir a condução veicular.

O candidato deverá passar pelos seguintes procedimentos:

- O condutor ou candidato à habilitação que, no momento do exame de aptidão física e mental, por meio da anamnese ou da resposta ao questionário, declarar ser epiléptico ou fazer uso de fármacos antiepilepticos, deverá ter como primeiro resultado "necessita de exames complementares ou especializados" e ser solicitado a trazer informações do seu médico assistente, que acompanhe o candidato há, no mínimo, um ano, por meio de relatório padronizado.

- O relatório padronizado deverá informar dados sobre o tipo de crise epiléptica, o número estimado de crises nos últimos 6, 12, 18 e 24 meses, grau de confiança na informação prestada, ocorrência de crises exclusivamente no sono, fatores precipitantes conhecidos, tipo da síndrome epiléptica, resultado do último EEG e dos exames de imagem, medicamentos em uso, duração do uso, retirada do medicamento quando for o caso, especialidade do médico assistente, início do tratamento e parecer favorável ou não à liberação para a direção de veículos automotores. O relatório deverá conter a assinatura e o carimbo do médico assistente e a assinatura de ciência do paciente (candidato).

A resolução do CONTRAN, bem como o questionário, a ser respondido pelo candidato, e o relatório padronizado, a ser preenchido pelo médico assistente, encontram-se disponíveis para consulta no site da Associação Brasileira de Epilepsia (<http://www.epilepsiabrasil.org.br/duvidas-frequentes>).

Estado de mal epiléptico

A nova definição de estado de mal epiléptico (EME) proposta pela ILAE é a seguinte: condição resultante da falha dos mecanismos responsáveis pelo término das crises epilépticas ou pelo desencadeamento de mecanismos que levam ao prolongamento anormal das crises (ponto de tempo t1). A EME é uma condição que pode ter consequências em longo prazo (ponto de tempo t2), incluindo morte neuronal, lesão neuronal e alteração de redes neuronais, dependendo do tipo e duração das crises. Esta definição é conceitual, com duas dimensões operacionais: a primeira (t1) é a duração da crise além da qual ela deva ser considerada "atividade de crise contínua". É o momento de iniciar medidas terapêuticas de urgência. O segundo ponto de

tempo (t2) é o tempo de duração de crise após o qual existe um risco aumentado para consequências em longo prazo. Tem, portanto, um valor prognóstico. No caso do EME convulsivo (TCG), os pontos de tempo t1 (5 min) e t2 (30 min) foram definidos, baseados em experiências com animais e pesquisas clínicas³³.

O tratamento medicamentoso precoce ideal para o EME convulsivo ainda não está totalmente esclarecido, mas, apesar da escassez de ensaios controlados randomizados bem desenhados, conclusões práticas e um algoritmo de tratamento integrado para o tratamento do EME convulsivo pode ser estabelecido³⁴. O protocolo de tratamento do EME deve seguir uma sequência pré-estabelecida³⁵, que compreende primeiro fármacos benzodiazepínicos (primeira linha), depois um agente antiepileptico endovenoso (EV) (segunda linha), seguido, quando necessário, por anestesia geral (terceira linha). A primeira linha é o uso de diazepam EV, na dose usual de 5 a 10 mg, conforme a necessidade, até uma dose máxima de 20 mg, numa velocidade de infusão de 5 mg/min, para evitar depressão respiratória. Mesmo que a crise cesse, o índice de recorrência é alto, e a maioria dos pacientes irá precisar de fármacos antiepilepticos de segunda linha. Neste estágio, há no Brasil dois fármacos disponíveis para uso EV: a) fenitoína, na dose de 18 mg/kg (15-20), numa velocidade de infusão máxima de 50 mg/min, que deve ser administrada através de uma veia calibrosa ou central, com monitorização do ECG e da pressão arterial (PA); b) fenobarbital 15 mg/kg, infundidos a 100 mg/min³⁶. Se as crises recorrerem, em pacientes que estão hemodinamicamente estáveis, deve-se otimizar a dose do primeiro fármaco de segunda linha e, após, considerar o uso de um segundo fármaco de segunda linha. O passo seguinte (após 30 minutos da admissão, sem resposta) é a terceira linha, que utiliza anestesia geral, com intubação e ventilação. Os medicamentos devem ser administrados em UTI. Podem ser utilizados: (1) propofol (1,5 a 3 mg/kg, em bolo – com atenção para a ocorrência de hipotensão e bradicardia) e 1 a 5 mg/kg/h, na manutenção; (2) midazolam (1 mg EV em bolo; após 0,05 a 0,20 mg/kg/hora; ou ainda (3) tiopental 3 a 5 mg/kg/h. No caso do uso de anestésicos gerais, está indicada a monitorização contínua por EEG, para avaliar o nível de sedação e abolição das descargas epileptiformes.

Convulsões em pacientes com microcefalia

Diante da epidemia de microcefalia e outras anormalidades congênitas associadas com o vírus Zika no Brasil, foi ampliado o uso de levetiracetam para o tratamento de crises epilépticas em pacientes com microcefalia, como terapia adjuvante, nos casos de falha terapêutica de outros antiepilepticos preconizados neste Protocolo.

7 TRATAMENTO

O objetivo do tratamento da epilepsia é propiciar a melhor qualidade de vida possível para o paciente, pelo alcance de um adequado controle de crises, com um mínimo de efeitos adversos, buscando, idealmente, uma remissão total das crises.

Os fármacos antiepilepticos são a base do tratamento da epilepsia. Os tratamentos não medicamentosos são viáveis apenas em casos selecionados, e são indicados após a falha dos antiepilepticos³⁷.

7.1. TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

Deve-se buscar um fármaco antiepileptico com um mecanismo de ação eficaz sobre os mecanismos de geração e propagação, específicos das crises do paciente, individualmente³⁸. Os principais mecanismos de ação dos fármacos antiepilepticos são: bloqueio dos canais de sódio, aumento da inibição GABAérgica, bloqueio dos canais de cálcio e ligação à proteína SV2A da vesícula sináptica³⁹.

A decisão de iniciar um tratamento antiepileptico baseia-se fundamentalmente em três critérios: risco de recorrência de crises, consequências da continuação das crises para o paciente e eficácia e efeitos adversos do fármaco escolhido para o tratamento. O risco de recorrência de crises varia de acordo com o tipo de crise e com a síndrome epiléptica do paciente⁴⁰, e é maior naqueles com descargas epileptiformes no EEG, transtornos neurológicos congênitos, crises sintomáticas agudas prévias, pacientes com lesões cerebrais e pacientes com paralisia de Todd⁴¹. Recorrência das crises epilépticas são inaceitáveis para pacientes que necessitam dirigir, continuar empregados ou são responsáveis por pessoas mais vulneráveis⁴¹, nestes indivíduos, é racional optar por tratamento mesmo após uma primeira crise. A decisão de iniciar tratamento fica bem mais fortalecida após a ocorrência de duas ou mais crises epilépticas não provocadas com mais de 24 horas de intervalo.

Os fármacos antiepilepticos de 1^a (ditos tradicionais), 2^a (ditos recentes) e 3^a (ditos novos) linhas têm eficácia equivalente, porém o perfil de efeitos adversos e de interações medicamentosas é mais favorável aos fármacos antiepilepticos mais recentes. Por outro lado, por serem recentes, não se conhecem os eventuais efeitos adversos do uso destes fármacos por 20 a 30 anos. O estudo SANAD confirma esta afirmação e agrega que a escolha do tratamento inicial não tem impacto na qualidade de vida (QV) após 2 anos de seguimento. O que influencia significativamente a QV dos pacientes com epilepsia são a persistência de crises, os efeitos adversos do fármaco e a falha do tratamento inicial⁴⁴⁻⁴⁶.

Com relação a ensaios clínicos randomizados (ECR), existem, até o momento, seis estudos bem delineados⁴⁶⁻⁵¹, todos envolvendo pacientes com epilepsias focais. Em geral, a lamotrigina e gabapentina foram mais efetivas do que a carbamazepina em idosos^{50,52}. Em adultos jovens, a carbamazepina foi mais efetiva do que o fenobarbital, primidona e a vigabatrina^{48, 51}, enquanto o ácido valproico teve eficácia comparável à da carbamazepina. Um ensaio aberto randomizado comparou carbamazepina, gabapentina, lamotrigina, oxcarbazepina e topiramato em epilepsias focais, bem como ácido valproico, lamotrigina e topiramato em epilepsias generalizadas e inclassificáveis⁵⁰. O estudo concluiu que a lamotrigina é mais efetiva do que a carbamazepina, gabapentina e topiramato como monoterapia de primeira linha para epilepsia focal, e o ácido valproico é mais efetivo (eficácia + tolerabilidade) do que o topiramato e mais eficaz do que a lamotrigina nas epilepsias generalizadas e inclassificáveis. Entretanto, a revisão sistemática da Cochrane conclui pela igualdade de eficácia⁵¹.

As recomendações da ILAE(43), baseadas apenas em evidências de eficácia e efetividade para escolha de fármacos antiepilepticos, são as seguintes:

- Adultos com epilepsia focal – carbamazepina, fenitoína e ácido valproico;
- Crianças com epilepsia focal – carbamazepina;
- Idosos com epilepsia focal – lamotrigina e gabapentina;

- Adultos e crianças com crises TCG, crianças com crises de ausência, epilepsia rolândica e EMJ – nenhuma evidência alcançou níveis A ou B.

A seleção do fármaco deverá levar em consideração outros fatores além da eficácia, tais como efeitos adversos, especialmente para alguns grupos de pacientes (crianças, mulheres em idade reprodutiva, gestantes e idosos), tolerabilidade individual e facilidade de administração. Especificamente para crises de ausência, uma análise sistemática que incluiu cinco pequenos estudos, dos quais apenas um randomizado, comparando a eficácia de etossuximida, ácido valproico, lamotrigina e placebo, não foi suficiente para levantar evidências úteis para a prática clínica⁵⁵. Mais recentemente, um ECR com 453 crianças com diagnóstico recente de epilepsia do tipo ausência comparou a eficácia do ácido valproico com a da etossuximida e da lamotrigina. Os resultados mostraram eficácia semelhante para o ácido valproico e a etossuximida, e inferior para a lamotrigina⁵⁶.

Em caso de falha do primeiro fármaco, deve-se tentar sempre fazer a substituição gradual por outro, de primeira escolha, mantendo-se a monoterapia. Em caso de falha na segunda tentativa de monoterapia, pode-se tentar a combinação de dois fármacos antiepilepticos conforme evidências de benefício em estudos de nível I e como indicado neste Protocolo^{57,58}. Poucos pacientes parecem obter benefício adicional com a associação de mais de dois fármacos, por isso, tal conduta não está preconizada neste Protocolo. Em um estudo prospectivo, 47% de 470 pacientes em tratamento inicial se beneficiaram com o primeiro fármaco em monoterapia, 13% com o segundo FAE em monoterapia e apenas 3% com associação de dois fármacos. Entretanto, outros autores relatam controle adicional de crises em 10% a 15% dos pacientes refratários a monoterapia com acréscimo de um segundo fármaco⁵⁹.

Carbamazepina

A carbamazepina é um iminodibenzil que inibe as descargas neuronais corticais repetitivas, sustentadas e de alta frequência pelo bloqueio dos canais de sódio dependente de voltagem. Também possui uma discreta ação anticolinérgica.

Sua eficácia foi avaliada em duas revisões sistemáticas^{60,61}. Tudur e colaboradores⁶⁰ compararam carbamazepina e fenobarbital em monoterapia. Em quatro diferentes ensaios, incluindo 684 participantes, o estudo não encontrou diferenças entre esses dois fármacos na remissão de crises por 12 meses, nem no tempo de aparecimento da primeira crise. O fenobarbital é menos tolerado do que a carbamazepina. Gamble e colaboradores⁶¹ compararam a carbamazepina com a lamotrigina e encontraram maior eficácia da carbamazepina e melhor tolerância à lamotrigina em epilepsias focais e generalizadas. Esta revisão sistemática estudou cinco ensaios, com um total de 1.384 pacientes incluídos.

Há uma carência de estudos que comparem a oxcarbazepina e carbamazepina, este último normalmente considerado de primeira linha para crises focais. A igualdade de eficácia foi demonstrada no tratamento de epilepsias focais refratárias em revisão sistemática conduzida por Castillo e colaboradores⁵³, que avaliou dois ECR, incluindo 961 pacientes, e encontrou uma razão de chances (RC) para redução de 50% ou mais na frequência de crises de 2,96 (IC95%: 2,20-4,00). Para as crises generalizadas, o ácido valproico permanece como fármaco antiepileptico de primeira escolha².

Indicações:

- Monoterapia ou terapia adjuvante de crises focais, com ou sem generalização secundária;
- Crises TCG em pacientes com mais de um ano de idade.

Clobazam

O principal sítio de ação dos benzodiazepínicos é um receptor pós-sináptico do ácido gama-aminobutírico (GABA), o principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central (SNC). Ao ligar-se aos receptores GABA-A, o clobazam, como todos os benzodiazepínicos, aumenta a frequência de aberturas destes receptores, aumentando, assim, as correntes inibitórias neuronais.

O clobazam é rapidamente absorvido pelo trato digestivo, atingindo picos de concentração máximos no sangue em cerca de 90 minutos. A meia-vida é longa (em torno de 20 horas). Este fármaco é fortemente ligado às proteínas séricas (cerca de 85% das moléculas). Suas principais vantagens são a alta eficácia, o rápido início de ação e a boa tolerabilidade. Possíveis desvantagens são o desenvolvimento de tolerância em 40% dos casos e problemas relacionados à sua retirada (abstinência).

Revisão sistemática conduzida por Michael e Marson⁶², incluindo 196 pacientes, concluiu que o clobazam como adjuvante pode reduzir a frequência de crises nas epilepsias focais. No entanto, o estudo não define que tipo de paciente poderá se beneficiar mais com o fármaco, nem o período de tempo em que o benefício se manterá.

Indicações:

- Terapia adjuvante de crises parciais e generalizadas refratárias;
- Terapia intermitente (por exemplo, crises catameniais).

Clonazepam

Benzodiazepíno com larga utilização na Europa e nos EUA já há várias décadas, o clonazepam é bastante útil no tratamento de crises mioclônicas, podendo ser usado em monoterapia, mas mais frequentemente é utilizado na terapia adjuvante⁶³. Uma dose única de 0,5 a 2 mg, tomada na hora de deitar, é frequentemente efetiva no controle de crises mioclônicas, tanto em monoterapia como na terapia adjuvante dos casos mais resistentes.

Seu principal mecanismo de ação, a exemplo do clobazam, é sua ligação aos receptores GABA-A, como um agonista, resultando em efeito inibitório sobre o SNC, devido a promoção de influxo neuronal do íon cloreto⁶⁴.

Indicações:

- Adultos e crianças;
- Crises de ausência (incluindo ausências atípicas);
- Crises TCG primárias ou secundárias;
- Crises tônicas;

- Crises clônicas;
- Crises focais;
- Crises mioclônicas;
- Mioclônias e movimentos anormais associados.

Levetiracetam

O levetiracetam é um s-enantiômero, análogo do piracetam, introduzido no mercado em 2000, e que agora é comercializado em mais de 50 países^{72,73}. Acredita-se que o levetiracetam exerce suas propriedades antiepilépticas ligando-se especificamente à proteína 2A da vesícula sináptica⁷⁴, interferindo com a exocitose e liberação de neurotransmissor na fenda sináptica⁷⁵. Com base nos resultados de ensaios pivotais duplo-cegos realizados nos Estados Unidos e na Europa, seu uso como terapia adjuvante para crises focais em adultos foi aprovado, e apresenta controle eficaz de crises em adultos, tanto focais quanto generalizadas. Verificou-se que tem efeito antiepiléptico não inferior à carbamazepina⁷⁶.

O levetiracetam apresenta um perfil farmacocinético favorável, com rápido início de ação e baixa ligação a proteínas, e acredita-se que, por isso, apresente menos efeitos adversos e menor interação com outros fármacos⁷⁷.

Uma meta-análise, com 11 estudos e o total de 1.861 pacientes participantes, concluiu que, comparado a placebo, o levetiracetam como terapia adjuvante, na dose de 2 g/dia, proporcionou redução quatro vezes maior de crises focais em adultos (taxa de resposta de 30%). Em crianças, na dose de 60 mg/kg/dia, o levetiracetam apresenta o dobro de eficácia em relação a placebo, com taxa de resposta de 25%⁷⁸. A eficácia e segurança do levetiracetam foram confirmadas em recente meta-análise⁷⁹, na qual o fármaco utilizado como terapia adjuvante em epilepsias com múltiplos tipos de crises foi significativamente superior ao placebo na redução na frequência de crises em pelo menos 50% e no índice de pacientes com remissão de crises, além de ter demonstrado frequência muito baixa de efeitos adversos sérios (trombocitopenia, leucopenia, rash cutâneo).

Indicações:

- Pacientes com epilepsia focal (crises simples ou complexas) e epilepsia primariamente generalizada em adultos e crianças como terapia adjuvante em casos refratários à monoterapia com antiepiléptico de primeira linha;
 - Crises mioclônicas em pacientes com EMJ, como terapia adjuvante em casos refratários;
 - Tratamento de crises epilépticas em pacientes com microcefalia, como terapia adjuvante, no caso de falha terapêutica de outros antiepilépticos preconizados neste Protocolo.
- O levetiracetam tem diferentes indicações para cada tipo de crise e respectiva faixa etária. As posologias nos esquemas de administração devem ser seguidos conforme descrito na **Sessão 7.3 Fármacos e esquemas de administração**.

Etossuximida

Este fármaco apresenta um espectro de ação antiepiléptico bastante restrito. Seu principal mecanismo de ação é o bloqueio dos canais de cálcio, com consequente inibição do circuito tálamo-cortical, que está intimamente relacionado à geração das crises de ausência.

A etossuximida é útil no tratamento em monoterapia das crises de ausência típicas e como terapia adjuvante nas mioclônias negativas, crises atônicas e mioclônias⁵⁴.

Indicações:

- Tratamento de crises de ausência em pacientes com ou mais de 3 anos de idade;
- Tratamento adjuvante de mioclônias negativas, crises astáticas e certos tipos de epilepsias mioclônicas.

Fenitoína

Seu principal mecanismo de ação é o bloqueio dos canais de sódio dependentes de voltagem, o que lhe confere grande eficácia contra crises epilépticas de início focal.

Após ingestão, a fenitoína atinge picos de concentração em cerca de 6 horas, sendo fortemente ligada às proteínas plasmáticas (mais de 85%), com uma meia-vida de eliminação em torno de 20 horas. Está contraindicada nas crises de ausência e mioclônicas, podendo ser efetiva nas crises tônicas (próprias da síndrome de Lennox-Gastaut)^{89,90}.

Suas principais desvantagens são efeitos adversos de curto e longo prazos, limitações para uso crônico em mulheres (efeitos estéticos e propriedades teratogênicas) e janela terapêutica restrita e muito próxima dos níveis tóxicos, necessitando de frequentes monitorações dos níveis séricos. Devido à sua farmacocinética peculiar, após atingir doses em torno de 300 mg/dia, pequenos incrementos de dose podem gerar aumentos desproporcionais dos níveis séricos, o que exige cautela em sua administração.

Numa revisão sistemática incluindo apenas dois ECR que compararam a oxcarbazepina com a fenitoína, foram estudados 480 pacientes com crises parciais ou convulsões TCG. Os resultados foram controversos: quando utilizados os desfechos “tempo para suspensão do tratamento e tempo para incidência de uma primeira crise”, houve vantagem para a oxcarbazepina. Porém, com o desfecho “remissão de crises, de 6 a 12 meses”, não houve diferença entre os fármacos. Em atualização recente, concluiu-se que não é possível avaliar se a oxcarbazepina é mais eficaz em termos de controles de crises, dada a heterogeneidade dos dados e problemas metodológicos dos estudos originais^{52,53}.

Revisões sistemáticas não encontraram diferenças significativas de eficácia entre fenitoína e fenobarbital em monoterapia para crises focais e TCG (apesar de a fenitoína ter sido mais bem tolerada)^{91,92}, entre fenitoína e ácido valproico em monoterapia para crises focais e TCG⁹³ e entre fenitoína e carbamazepina em monoterapia para crises epilépticas⁵¹.

Indicações:

- Tratamento de crises TCG, focais complexas, ou combinação de ambas, em crianças, adolescentes e adultos;
- Prevenção e tratamento de crises epilépticas durante ou após procedimento neurocirúrgico;
- Tratamento das crises tônicas, próprias da síndrome de Lennox-Gastaut.

Fenobarbital

Este fármaco possui largo espectro de ação com efetividade similar à de outros fármacos antiepilepticos. É seguro e disponível em apresentações orais e parenterais. Seu principal mecanismo de ação é o prolongamento da abertura dos canais de cloro, dos receptores GABA-A e consequente hiperpolarização da membrana pós-sináptica. O fenobarbital também pode bloquear os canais de sódio e potássio, reduzir o influxo de cálcio pré-sináptico e, provavelmente, reduzir as correntes mediadas pelo glutamato.

Apresenta rápida absorção por via oral, porém uma meia-vida de eliminação longa (2 a 7 dias), apesar de ser fracamente ligado às proteínas (20% a 50%). As principais desvantagens são seus efeitos colaterais, principalmente na área cognitiva, o que limita seu uso tanto em crianças quanto em idosos. É inadequado tentar a substituição de fenobarbital em caso de pacientes bem controlados, a menos que seu uso esteja associado a efeitos adversos inaceitáveis. A retirada deve ser feita em dosagens muito pequenas e por longo período de tempo devido ao risco de crises de abstinência. Doses elevadas devem ser evitadas (em adultos, dose máxima de 300 mg/dia).

O fenobarbital ainda é largamente utilizado na prática clínica, por apresentar eficácia equivalente à de fenitoína no tratamento em monoterapia tanto de crises focais como nas generalizadas⁹⁴.

Indicação:

- Tratamento de crises focais e generalizadas de pacientes de qualquer idade, inclusive recém-nascidos.

Gabapentina

A gabapentina apresenta estrutura semelhante à do GABA, no entanto não tem nenhuma interação com os receptores GABA-A ou GABA-B. Seu sítio de ligação é a proteína alfa2-gama, uma sub-unidade dos canais de cálcio dependentes de voltagem, embora ainda não haja uma compreensão completa do exato mecanismo antiepileptico deste fármaco⁹⁵.

Ensaios clínicos testaram sua eficácia apenas com a dose de 2.400 mg/dia, mas, na prática, doses mais elevadas podem ser benéficas^{96,97}. Em ECR duplo-cego, a gabapentina demonstrou eficácia e tolerabilidade semelhantes às de carbamazepina em monoterapia da epilepsia parcial com ou sem generalização secundária^{98,99}. No entanto, num estudo aberto comparativo de efetividade (eficácia mais tolerabilidade), a gabapentina mostrou ser inferior a lamotrigina no desfecho “tempo de falha no tratamento” e inferior a carbamazepina no desfecho “tempo de remissão de crises em 12 meses”⁴³. Em crianças, ela foi avaliada para terapia adjuvante de crises focais refratárias. Em ECR duplo-cego contra placebo, em crianças de 3-12 anos, a eficácia de gabapentina foi significativa em doses de 23-35 mg/kg/dia¹⁰⁰. Em todos os estudos, houve boa tolerabilidade com baixa toxicidade.

A gabapentina apresenta uma absorção saturável, dependente de dose, ou seja, em doses maiores pode haver menor absorção no duodeno, levando a uma menor eficácia¹⁰¹. A absorção varia de indivíduo para indivíduo. Por não ser ligada a proteínas plasmáticas, é eliminada pelos rins, não interferindo com o metabolismo de outros fármacos¹⁰², o que a torna ideal para idosos e para pacientes com doença crônica que geralmente usam outros medicamentos⁴⁸.

Estudos clínicos demonstraram boa tolerância, não tendo observado efeitos adversos significativos. Estudos em crianças indicaram a ocorrência de alguns distúrbios comportamentais, como agressividade e irritabilidade, que parecem ser mais frequentes em crianças com deficiência mental ou com problemas comportamentais prévios^{103,104}. Sedação, ataxia e ganho de peso também foram relatados. A gabapentina tem poucos efeitos cognitivos, não tendo sido observados efeitos teratogênicos durante a gestação^{105,106}.

Revisão sistemática da Cochrane publicada em 2009 e atualizada em 2013, incluindo 11 ensaios clínicos randomizados e um total de 2.125 pacientes, concluiu que a gabapentina tem eficácia como agente adjuvante em pacientes com epilepsia focal refratária. No entanto, foi feita a ressalva de que os trabalhos revisados foram de relativa curta duração, deixando, portanto, de mostrar evidências de eficácia de longo prazo. Os resultados também não podem ser extrapolados para monoterapia ou para pacientes com outros tipos de epilepsia^{107,108}. A prática clínica também mostra que o fármaco é pouco eficaz para o tratamento da epilepsia.

Indicação:

- Terapia adjuvante de crises focais com ou sem generalização secundária em pacientes com mais de 3 anos de idade.

Topiramato

Este fármaco é bem absorvido e minimamente ligado às proteínas plasmáticas. É parcialmente metabolizado no fígado, e cerca de 60% da dose são excretados de forma inalterada na urina. Seu metabolismo sofre a influência de fármacos inibidores de enzimas hepáticas, tendo a meia-vida diminuída com o uso concomitante destes fármacos.

O topiramato apresenta um largo espectro de eficácia, e sua estrutura é distinta da dos outros antiepilepticos, tendo sido implicado em vários mecanismos de ação, incluindo o bloqueio dos canais de sódio dependentes de voltagem, modulação negativa dos canais de cálcio tipo-L, ativação da condutância do potássio, potencialização da ação inibitória GABAérgica, além de antagonismo a receptores glutamatérgicos e inibição da anidrase carbônica⁹⁴.

Revisão sistemática conduzida por Jette e colaboradores¹⁰⁹ confirmou a eficácia do topiramato como fármaco adjuvante no tratamento das epilepsias focais refratárias. Nesse estudo, foram revisados dez ECR, incluindo 1.312 pacientes. Os estudos foram relativamente de curta duração (11-19 semanas na fase duplo-cega). Comparado ao placebo, o risco relativo (RR) para 50% ou mais de redução de crises foi de 2,85 (IC95%: 2,27-3,59). Uma análise de regressão de doses revelou aumento do efeito

terapêutico proporcional à dose utilizada, mas nenhuma vantagem adicional com doses acima de 300 mg/dia. Ataxia, tonturas, fadiga, náusea, sonolência e “anormalidades do pensamento” são efeitos adversos associados ao topiramato.

Em recente revisão sistemática, Ben-Menachem e colaboradores¹⁰⁹ encontraram três estudos randomizados, controlados e duplo-cegos que demonstraram adequada efetividade do topiramato em monoterapia em pacientes com epilepsia recentemente diagnosticada. Os estudos mostraram que o uso de altas doses de topiramato (400-500 mg/dia), comparado ao de baixas doses (50 mg/dia), está associado a significativa redução do número de crises após 6 meses de tratamento (54% *versus* 39%; *p*=0,02) e a maior tempo para a ocorrência de uma primeira crise (*p*<0,001), além de maior probabilidade de remissão de crises após 12 meses de tratamento (76% *versus* 59%; *p*=0,001). Estes desfechos estiveram diretamente ligados às concentrações plasmáticas de topiramato^{109,110}. Em estudo comparativo com carbamazepina (600 mg/dia) e com ácido valproico (1.250 mg/dia), não se observou diferença significativa na redução de crises em 6 meses de tratamento em relação a topiramato (100 mg/dia e 200 mg/dia). Os índices de redução de crises se mantiveram entre 44% e 49% com os três fármacos. Os efeitos adversos mais encontrados com o uso de topiramato durante a fase de escalonamento de doses nos três estudos foram parestesias (25%), fadiga (16%), tontura (13%), sonolência (13%) e náusea (10%). Na fase de manutenção, foram observadas cefaleia (20%), diminuição do apetite (11%) e perda de peso (11%)¹¹⁰⁻¹¹². Arroyo e colaboradores⁹⁷ encontraram disfunção cognitiva em 15% dos pacientes em uso de 50 mg/dia e em 24% dos pacientes em uso de 400 mg/dia. A incidência destes efeitos adversos parece ser menor em crianças e adolescentes¹¹³.

Em estudo comparativo entre topiramato (50-175 mg/dia) e ácido valproico (500-1.750 mg/dia), em pacientes com EMJ, Araújo Filho e colaboradores¹¹⁴ não encontraram diferenças significativas em 11 de 13 subtestes neuropsicológicos (WISC III) entre os grupos. No entanto, o ácido valproico foi associado a escores significativamente maiores em testes de memória de curto prazo, atenção e velocidade de processamento, quando comparado com topiramato. Outro efeito adverso frequente observado com o uso de topiramato foi nefrolitíase (15%).

Recente estudo aberto randomizado demonstrou que a eficácia do topiramato em adultos e crianças é equivalente à de carbamazepina nas epilepsias focais e à de ácido valproico nas epilepsias generalizadas recentemente diagnosticadas. No entanto, o estudo teve uma série de limitações referentes ao não cegamento, não controle de doses utilizadas e a não classificação adequada dos tipos de crises^{32,35}. O topiramato pode ser útil como adjuvante no tratamento de pacientes com síndrome de Lennox-Gastaut^{115,116}.

Indicações:

- Monoterapia de crises focais ou primariamente do tipo TCG em pacientes mais de 10 anos de idade com intolerância ou refratariedade a outros medicamentos de primeira linha;
- Terapia adjuvante de crises focais, primariamente generalizadas ou crises associadas com a síndrome de Lennox-Gastaut em pacientes mais de dois anos de idade.

Lamotrigina

O principal mecanismo de ação da lamotrigina parece envolver a inibição dos canais de sódio dependentes de voltagem, resultando em inibição dos potenciais elétricos pós-sinápticos. Não parece ter efeito GABAérgico e não tem semelhança química com os antiepilepticos indutores enzimáticos¹¹⁷.

Alguns autores sugerem uma associação de lamotrigina com ácido valproico para o tratamento de pacientes refratários, a fim de se obter uma eficácia maior, devido às possíveis interações farmacodinâmicas favoráveis entre os dois fármacos. Revisão sistemática da Cochrane, recentemente revisada, reafirmou a eficácia da lamotrigina como terapia adjuvante na redução da frequência de crises em pacientes com epilepsias focais refratárias. Foram revisados os casos de 1.243 pacientes em três estudos de lamotrigina como fármaco adjuvante e em oito estudos cruzados. Comparada ao placebo, a lamotrigina apresentou maior redução na frequência de crises (50% ou mais), com uma RC geral de 2,71 (IC95%: 1,87-3,91)¹¹⁸.

A efetividade da lamotrigina como tratamento de adição de crises TCG refratárias foi avaliada em revisão sistemática da Cochrane, tendo sido identificados apenas dois estudos de curto prazo mostrando algum benefício. Os autores concluem que as evidências são insuficientes para resultar em recomendação, sendo necessários mais estudos de longo prazo¹¹⁹.

Há estudos demonstrando que a lamotrigina é mais bem tolerada do que a carbamazepina em idosos¹²⁰.

Uma atualização dos parâmetros práticos recomendados pela ILAE no tratamento da epilepsia em mulheres, com foco na gestação, realizou uma revisão sistemática de artigos publicados entre 1985 e 2007. Conclui-se que é altamente provável que a exposição intrauterina a ácido valproico, no primeiro trimestre da gestação, tenha maior risco para malformações congênitas importantes em relação à carbamazepina, e possivelmente em comparação com a fenitoína e com a lamotrigina. No entanto, convém lembrar que o uso de anticoncepcionais orais diminui a concentração plasmática de lamotrigina, além do que, durante a gestação, o metabolismo deste fármaco encontra-se aumentado¹²¹. Recentemente demonstrou que, com uma rigorosa monitorização do paciente, o risco de aumento da frequência de crises não foi maior do que com outros fármacos antiepilepticos¹²². Por conta dos menores riscos de teratogênese, e por proporcionar menor ganho de peso em relação ao ácido valproico, a lamotrigina tem sido apontada como um fármaco de escolha no tratamento da EMJ em mulheres em idade fértil¹²³. Entretanto, nem todos os tipos de crises são tratados com a mesma eficácia pela lamotrigina, e alguns deles inclusive podem ser agravados, como determinadas crises mioclônicas¹²⁴.

Indicações:

- Monoterapia de crises focais com ou sem generalização secundária em pacientes com mais de 12 anos de idade com intolerância ou refratariedade a FAE de primeira linha;
- Monoterapia de crises primariamente generalizadas em pacientes com mais de 12 anos de idade com intolerância ou refratariedade a FAE de primeira linha;
- Terapia adjuvante de crises focais em pacientes mais de 2 anos de idade;
- Terapia adjuvante de crises generalizadas da síndrome de Lennox-Gastaut em pacientes com mais de 2 anos de idade.

Vigabatrina

A vigabatrina é um análogo estrutural do GABA que inibe irreversivelmente a GABA-transaminase (GABA-T), aumentando os níveis sinápticos de GABA no cérebro^{125,126}.

As duas maiores indicações deste fármaco são o tratamento de crises de espasmos epilépticos e de crises focais refratárias. Seu uso em adultos restringe-se a pacientes com epilepsia grave que não respondem a outros FAE, devido a seus potenciais efeitos adversos graves¹²⁵. No entanto, comparada à carbamazepina, sua eficácia é inferior em pacientes com epilepsia recentemente diagnosticada¹²⁷. Revisão sistemática da Cochrane comparando eficácia e segurança em relação a carbamazepina concluiu que as evidências são insuficientes para recomendar a vigabatrina como primeira escolha^{125,128}. Ela também agrava mioclonias¹²⁹. Em crianças, no entanto, a vigabatrina é altamente efetiva na síndrome de West, especialmente quando associada a esclerose tuberosa¹³⁰.

Numa revisão sistemática, incluindo 747 pacientes em uso adjuvante de vigabatrina para tratamento de epilepsias focais, em 11 ECR, Hemming e colaboradores¹²⁹ concluíram que a vigabatrina é 2,5 vezes mais eficaz do que placebo. Também os pacientes tratados com vigabatrina apresentaram 2,5 vezes mais efeitos adversos quando comparados a placebo (principalmente fadiga e sonolência). A eficácia da vigabatrina é maior nas crises focais sem generalização secundária, tanto como terapia adjuvante quanto em monoterapia¹³⁰.

A vigabatrina é eficaz para tratamento da síndrome de West (espasmos epilépticos, EEG com hipsarritmia e retardo do desenvolvimento neuropsicomotor). Apesar de haver poucos estudos metodologicamente aceitáveis e, até o momento, poucos pacientes selecionados, Hancock e colaboradores¹³¹ concluíram, numa revisão sistemática, que a vigabatrina deve ser considerada o fármaco de primeira escolha em espasmos epilépticos associados à esclerose tuberosa.

A vigabatrina piora crises generalizadas primárias, provoca aumento de ausências e pode desencadear crises mioclonicas. É contraindicada para epilepsias mioclonicas e para crises TCG primárias¹³². Os principais efeitos adversos são irritabilidade, insônia e distúrbios psiquiátricos¹³³. Efeitos sobre os campos visuais (retração concêntrica) foram confirmados em muitos estudos, sendo encontrados em até 40% dos pacientes tratados¹²⁵. Eles são progressivos nos pacientes que continuam usando o fármaco e dependem de dose cumulativa, sendo reversíveis apenas quando suspensa precocemente. Estes efeitos são provavelmente resultantes da toxicidade da vigabatrina sobre os cones da retina periférica e devem ser ativamente buscados por meio de estudos de eletroretinografia e potenciais evocados visuais, uma vez que a maioria dos pacientes é assintomática^{134,135}.

Em recente meta-análise, com 11 estudos selecionados e 747 participantes, a vigabatrina mostrou-se eficaz como adjuvante para tratamento de crises refratárias, comparado ao placebo, em doses entre 1.000 e 6.000 mg/dia (OR: 2,58). No entanto, o OR para retirada do estudo também foi elevado, sendo os principais efeitos adversos observados cansaço e confusão mental¹³⁶.

Indicações:

- Monoterapia de espasmos epilépticos, particularmente nos casos de Esclerose Tuberous;
- Terapia adjuvante de crises focais com ou sem generalização secundária em pacientes de qualquer idade.

Precursors do íon valproato (ácido valproico, valproato de sódio)

O valproato é o íon circulante no sangue responsável pelo efeito antiepileptico das diferentes formulações farmacêuticas. Foi inicialmente comercializado sob a forma ácida e depois na de sal (de sódio ou de magnésio) e de amido. Todas essas formulações são equivalentes com relação à eficácia e segurança. Mais recentemente, foi desenvolvida a molécula de divalproato de sódio. Inexiste na literatura ECR que tenha demonstrado superioridade em eficácia antiepileptica entre as diferentes formulações, e o divalproato não está incluído neste Protocolo.

O ácido valproico é um dos principais antiepilepticos utilizados, com eficácia estabelecida para múltiplos tipos de crises. Picos máximos de concentração são atingidos 2 horas após a ingestão oral. É altamente ligado às proteínas (90%), e a meia-vida de eliminação é de cerca de 15 horas.

Seu mecanismo de ação pode envolver redução na frequência de disparos dos canais de sódio, ativação da condutância do potássio e, possivelmente, ação direta sobre outros canais iônicos. É sabido que o ácido valproico tem um efeito GABAérgico por meio da elevação do GABA cerebral por diversos mecanismos: inibição da GABA-transaminase, aumento das enzimas sintetizadoras do GABA, aumento da liberação e inibição da recaptação do GABA.

Suas principais desvantagens são maior incidência de efeitos adversos em mulheres (alterações hormonais, ganho de peso), na gestação (teratogenicidade) e em crianças com menos de 2 anos de idade, especialmente naquelas em politerapia, com doenças metabólicas congénitas ou com retardo mental (devido a risco aumentado de desenvolvimento de hepatotoxicidade fatal). O uso de ácido valproico para casos de crises focais apresenta eficácia limitada, devido principalmente à necessidade de doses significativamente maiores do que as usadas para crises generalizadas.

Revisão sistemática, incluindo cinco ensaios randomizados e o total de 1.265 pacientes, não encontrou evidências para apoiar o uso de carbamazepina em crises focais nem de ácido valproico em crises generalizadas¹³⁷. No entanto, os intervalos de confiança obtidos foram muito amplos para confirmar equivalência entre os dois fármacos nos diferentes tipos de crises epilépticas. Assim, na ausência de evidência definitiva, continuam a ser adotados critérios tradicionais de tratamento.

Indicação:

- Monoterapia e terapia adjuvante de pacientes com mais de 10 anos de idade e com qualquer forma de epilepsia.

Primidona

A primidona, com base em sua estrutura química, não pode ser considerada um barbitúrico; no entanto, parte do seu efeito clínico pode ser atribuído à biotransformação hepática de suas moléculas em fenobarbital.

Um grande estudo multicêntrico controlado comparou 622 pacientes com epilepsia focal, não encontrando qualquer vantagem na eficácia de primidona sobre o fenobarbital, fenitoína e carbamazepina⁴⁷. Além de controlar crises focais em um

menor número de pacientes, houve grande exclusão de pacientes que faziam uso de primidona devido a seus efeitos sedativos. Dessa forma, a primidona tem indicação específica neste Protocolo.

Indicação:

- Tratamento de crises focais e generalizadas em pacientes refratários ou intolerantes aos fármacos de primeira linha.

Tratamento dos espasmos infantis

As recomendações atuais para tratamento de espasmos epilépticos são¹³⁴:

- 1 Se espasmos são suspeitados, um EEG deve ser realizado dentro de poucos dias;
- 2 Se espasmos são diagnosticados, tratamento deve ser iniciado imediatamente;
- 3 A resposta ao tratamento de primeira linha deve ser avaliada clinicamente e com EEG em vigília e sono, após 14 dias;
- 4 Corticosteroide ou vigabatrina devem ser os fármacos de primeira linha utilizados para tratamento de espasmos epilépticos;
- 5 Em crianças portadoras do complexo Esclerose Tuberosa, a vigabatrina deve ser o fármaco de primeira escolha;
- 6 Topiramato, ácido valproico e benzodiazepínicos podem ser utilizados, quando os fármacos de primeira linha forem ineficazes. Dieta cetogênica também deve ser considerada;
- 7 Crianças refratárias à farmacoterapia devem ser avaliadas para possível tratamento cirúrgico, especialmente se uma lesão focal estiver presente.

Outras alternativas medicamentosas

Lacosamida

A lacosamida é um aminoácido funcionalizado com um novo mecanismo de ação, desenvolvido como um fármaco antiepileptico para uso oral e EV, e está disponível também como xarope oral (15 mg/mL) na Europa. O principal mecanismo de ação da lacosamida é um aumento seletivo da inativação lenta dos canais de sódio dependentes de voltagem, sem afetar a inativação rápida, o que pode normalizar os limiares de disparo neuronal⁶⁶.

Três estudos pivotais (um estudo de fase II e dois de fase III) foram conduzidos para estabelecer a eficácia e segurança da lacosamida⁶⁷⁻⁶⁹. No estudo de fase II, tanto as taxas de resposta de 50% (proporção de pacientes que experimentaram uma redução de crises maior que 50%) quanto a percentagem de redução na frequência de crises por 28 dias da dose diária de 400 mg em relação ao placebo foram significativas⁵⁴.

Em um ensaio de fase III a redução média no percentual de frequência de crises foi significativa nas doses de 200mg/dia⁶⁸. Nas doses de 400 e 600mg/dia observou-se a redução média no percentual de frequência de crises além da redução de taxas de resposta 50% significativas em relação ao placebo^{68, 69}. Os efeitos adversos mais comuns foram tontura, cefaleia, náusea e diplopia, todos relacionados à dose⁶⁹.

A análise deste medicamento pela CONITEC incluiu duas relevantes revisões sistemáticas sobre o tratamento da epilepsia em pacientes refratários. A revisão de Bodalia et al. (2013) realizou uma meta-análise em rede com o objetivo de comparar a eficácia e segurança dos medicamentos como adjuvantes no tratamento da epilepsia focal¹³⁸. A meta-análise convencional com modelo de efeitos aleatórios, realizada para avaliar a eficácia e segurança dos estudos controlados por placebo, demonstrou a superioridade dos fármacos antiepilepticos (FAE) em relação ao placebo na redução das crises em pelo menos 50%, identificando que não havia evidências fortes de eficácia e segurança que favorecessem qualquer um dos FAE avaliados. A meta-análise em rede utilizando método Bayesiano de efeitos randômicos foi realizada para a avaliação da eficácia e a segurança entre os FA, permitindo estabelecer a classificação dos FAE de acordo com a eficácia e segurança. A lacosamida apresentou eficácia inferior ao levetiracetam e não apresentou diferença estatística quando comparada aos demais medicamentos.

A Revisão sistemática de Costa et al. (2011) comparou um FAE em terapia adjuvante com placebo ou outro FAE, analisados por meio de meta-análise convencional com modelo de efeitos aleatórios e comparação indireta quanto a sua eficácia e segurança¹³⁹. A meta-análise convencional demonstrou que a taxa de resposta ≥ 50% foi significativamente superior para os FAE em comparação ao placebo, independente da dose. Os resultados apresentados para os medicamentos avaliados nessa análise também não apresentaram heterogeneidade significante. As taxas de abandono do tratamento com topiramato e lacosamida, observadas no estudo, foram significativamente superiores ao placebo, mas não há diferença para os demais FAE analisados. Os autores dessa revisão sistemática relataram que não era possível estabelecer uma conclusão definitiva sobre a superioridade de qualquer um dos FAE em relação a outro. Discutiram sobre as limitações das comparações indiretas e sobre homogeneidade, similaridade e consistência dos estudos incluídos na análise.

Inexistem estudos de comparação direta entre a lacosamida e outro antiepileptico para o tratamento da epilepsia focal. Os resultados obtidos com as comparações indiretas sugerem similaridade de eficácia e segurança entre todos os FAE, avaliados para o tratamento aditivo de pacientes com epilepsia focal, refratários a monoterapia, não sendo possível estabelecer superioridade entre eles. A análise das evidências disponíveis e a avaliação econômica conduziram a deliberação da CONITEC, com posterior publicação da Portaria nº 20/SCTIE/MS, de 27 de abril de 2018, que aprovou a não incorporação da lacosamida no SUS¹⁴⁰.

Oxcarbazepina

A oxcarbazepina é um derivado da carbamazepina, contendo um átomo de oxigênio adicional no anel de dibenzazepina. A oxcarbazepina foi desenvolvida em um esforço para introduzir um novo fármaco antiepileptico com eficácia similar à carbamazepina, mas sem os seus efeitos adversos indesejados⁸¹. Foi usado pela primeira vez para tratar neuralgia do trigêmeo em 1989⁸². Foi introduzido pela primeira vez na Dinamarca em 1990, e agora está registrado em 54 países em todo o mundo como monoterapia e terapia adjuvante para crises focais.

Em um estudo multicêntrico, randomizado, controlado por placebo, a oxcarbazepina mostrou-se segura, eficaz e bem tolerada como terapia adjuvante em uma dose de 6-51 mg/kg/dia em crianças com crises focais⁸³. A oxcarbazepina é estabelecida como eficaz ou efetiva como monoterapia inicial para crianças com epilepsias focais recém diagnosticadas ou não tratadas. No único estudo de classe I nesta categoria, a oxcarbazepina demonstrou eficácia superior (em comparação com a fenitoína) e eficácia igual⁸⁴. Em uma revisão de 2004, os subcomitês da Academia Americana de Neurologia e da *American Epilepsy Society* concluíram que a oxcarbazepina é uma monoterapia efetiva em adolescentes recém diagnosticados e adultos com crises focais ou mistas e em adultos e crianças com crises focais refratárias^{85,86}. Não é recomendada para crises generalizadas primárias ou sintomáticas.

O risco de hiponatremia é significativamente maior em pacientes tratados com oxcarbazepina (29,9%) do que em aqueles tratados com carbamazepina (13,5%). As reações adversas mais comuns são: em crianças - vômitos (33%), dor de cabeça (31%), sonolência (31%), tontura (28%); em adultos - tontura (22%), náusea (16%) e dor de cabeça (13%)⁸⁷.

Em recente meta-análise, que avaliou dois ensaios clínicos randomizados, com 961 participantes, entre adultos e crianças, a oxcarbazepina como terapia adjuvante em epilepsias focais foi 2 a 3 vezes superior ao placebo, tanto na redução da frequência de crises em mais de 50%, como no índice de pacientes que apresentou remissão de crises⁸⁸. No entanto, deve-se lembrar que esses resultados não podem ser extrapolados para o uso da oxcarbazepina em monoterapia.

Este medicamento não está indicado neste Protocolo, visto não possuir vantagens terapêuticas em relação aos demais agentes constantes no elenco de medicamentos disponíveis. O único estudo com evidência classe I no tratamento de crises focais em crianças, o fármaco foi comparado à fenitoína⁸⁴. A literatura carece de estudos comparativos entre a oxcarbazepina e a carbamazepina, que é considerada fármaco de primeira escolha para tratamento desse nicho de pacientes.

7.2. TRATAMENTOS NÃO MEDICAMENTOSOS

Mesmo utilizando fármacos adequados para o tipo específico de crise, um controle insatisfatório ocorre em cerca de 15% dos pacientes com epilepsia focal³⁷, sendo estes candidatos a tratamento cirúrgico da epilepsia, ou ainda, num segundo momento, se indicado, a tratamento de estimulação do nervo vago.

Tratamento cirúrgico

As indicações de cirurgia da epilepsia são respaldadas por dois ensaios clínicos randomizados seminais¹⁴¹. A cirurgia é considerada em pacientes com crises epilépticas focais resistentes aos medicamentos, descontroladas e incapacitantes, e se as crises são originárias de uma região que pode ser removida com um risco inexistente ou mínimo de causar alguma disfunção neurológica ou cognitiva¹⁴².

Existem situações específicas, nas quais claramente o prognóstico do tratamento cirúrgico é mais favorável que o prognóstico do tratamento medicamentoso, e que merecem, no mínimo, uma avaliação pré-cirúrgica em centros especializados. São elas: epilepsia do lobo temporal com esclerose hipocampal, hamartoma hipotalâmico, tumores glioneurais, displasias corticais focais, angioma cavernoso. Algumas doenças podem ser tratadas cirúrgicamente, dependendo do resultado da avaliação pré-cirúrgica: esclerose tuberosa, síndrome de Sturge-Weber, lesões isquêmicas congênitas unilaterais, hemimegalencefalia e síndrome de Rasmussen¹⁴³.

Estimulação do nervo vago (ENV)

Trata-se de uma técnica que estimula diretamente o nervo, incluindo estimulação manual ou elétrica, aplicada de forma invasiva ou não. A forma de ENV mais bem avaliada cientificamente e com maior experiência clínica envolve a implantação de eletrodos helicoidais na região cervical esquerda, os quais disparam estímulos intermitentes oriundos de um gerador implantado na parede anterior do tórax¹⁴⁴.

Em 1994, a técnica foi aprovada pela Agência Europeia para uso clínico em pacientes com epilepsia, e em 1997 recebeu aprovação do FDA para a mesma indicação. A ENV é contraindicada em pacientes previamente submetidos a vagotomia cervical esquerda ou bilateral; outras contraindicações são apneia do sono e distúrbios do ritmo cardíaco^{145,146}.

O mecanismo exato pelo qual a estimulação vagal produz efeito antiepileptico não é bem conhecido, mas acredita-se que seja pela ativação do sistema reticular. A estimulação do vago ativa fibras que se projetam ao núcleo do trato solitário, núcleo sensitivo que se conecta ao córtex e a outras estruturas do tronco cerebral, possivelmente modulando estímulos excitatórios sobre o sistema nervoso simpático¹⁴⁷.

A ENV em sua porção cervical esquerda por meio de eletrodo implantável é uma terapia aprovada pelo FDA para epilepsia refratária de início focal em indivíduos acima de 12 anos. No Brasil a ENV foi aprovada pela ANVISA em 2000 para tratamento de pacientes com diagnóstico há mais de dois anos de epilepsia refratária, focal ou generalizada¹⁴⁸.

Cirurgias de remoção de foco epileptogênico e calosotomia são os principais tipos de procedimentos cirúrgicos, com taxas de sucesso que variam entre 40% e 70% dos casos, sendo maiores na epilepsia parcial do lobo temporal. Uma proporção significativa dos pacientes, entretanto (20% a 30%) não evoluem bem ou não são candidatos à cirurgia^{144,146}.

Evidências baseadas em ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais comparativos com até um ano de acompanhamento indicam que aproximadamente 40% dos pacientes podem alcançar redução em 50% nas crises em até 1 ano. Essa taxa sobe para 42% nos estudos comparativos de médio prazo e para 59% nos estudos não comparativos com acompanhamento superior a 2 anos (registros de pacientes). Nesses estudos, as amostras estudadas tinham em média 1,6 crise por dia ou 584 crises por ano, sem alcançar melhora na redução de crises epilépticas, com tratamento medicamentoso. Com a utilização da electroestimulação do nervo vago, esses pacientes tiveram reduzidas suas crises epilépticas de 584 para 292 crises por ano, as evidências de meta-análise dos estudos de mundo real revelam que a ENV está associada à liberdade de crises em 4,8% a 11,8% dos pacientes pediátricos^{144,147}.

Dieta cetogênica

Criada em 1921 na Mayo Clinic em Rochester, Minnesota por Wilder¹⁴⁹ para crianças com epilepsia refratária, a dieta cetogênica (DC) é rica em gorduras, adequada em proteínas e pobre em carboidratos, foi desenvolvida para mimetizar no nosso

organismo os efeitos bioquímicos do jejum, mantendo um estado de anabolismo¹⁵⁰. A DC pode oferecer em alguns casos resultados muito satisfatórios, sendo que em torno de 10% dos pacientes podem ficar livres de crises, e cerca de 40% dos pacientes têm redução delas em 50%.

Desde o inicio dos anos 1990, foi observado um aumento dramático em artigos científicos sobre DC, e atualmente a DC é bem estabelecida e comprovadamente eficaz para a epilepsia. A DC é atualmente utilizada em mais de 45 países, e novas modalidades de DC estão disponíveis como a dieta modificada de Atkins (DMA), a dieta de baixos índices glicêmicos (DBIG), além de novas fórmulas cetogênicas facilitando a introdução e manutenção da DC¹⁵¹. Em 2009 foi publicado na revista Epilepsia, pelo Dr. Kossoff e outros médicos e nutricionistas especialistas na dieta cetogênica em todo o mundo, o primeiro consenso internacional para implementação da dieta cetogênica¹⁵².

Após 3 meses de tratamento, a eficácia da dieta cetogênica clássica 4:1 em reduzir as crises pode chegar a percentual tão elevado quanto 85%¹⁵⁰. Um dos principais objetivos da DC, além do controle das crises, é a redução das doses dos fármacos antiepilepticos¹⁵². Tanto o menor número e intensidade das crises epilépticas, quanto a redução dos efeitos colaterais dos fármacos podem resultar na melhora do desenvolvimento neuropsicomotor.

Os mecanismos de ação da DC ainda não estão completamente esclarecidos. Os estudos, na maioria experimentais em modelos animais *in vivo* e modelos *in vitro*, apontam para prováveis mecanismos complexos no controle das crises epilépticas, efeito neuroprotector além de diversas alterações metabólicas ocasionadas pela DC¹⁵³.

A dieta cetogênica clássica (DCC) é a mais utilizada para epilepsia resistente a medicamentos, principalmente em lactentes, pré-escolares e nos casos de encefalopatias epilépticas^{152,154}. É uma dieta com alto teor de gordura (90% do valor calórico total da dieta), composta principalmente por triglicérides de cadeia longa (TCL), baixo teor de carboidrato e teor adequado de proteínas, sendo o mínimo de 1 g/kg/dia. É estritamente individualizada, minimamente calculada, baseada nas necessidades energéticas de cada indivíduo. Ela é realizada na proporção 3:1 (3 g de gordura para 1 g de carboidrato e proteína) e 4:1 (4 g de gordura para 1 g de carboidrato e proteína). Esta proporção pode ser modificada de acordo com a resposta clínica e a cetose do indivíduo. A DCC é a que promove os mais altos níveis de cetose¹⁵⁵. Em crianças que recebem a dieta por gastrostomia ou via sonda nasogástrica, como no estado de mal epiléptico, a melhor indicação é a DCC, na proporção 3:1 ou 4:1.

A dieta com triglicérides de cadeia média (DTCM) é uma opção mais palatável e possibilita a ingestão de maior quantidade de carboidratos, já que utiliza óleo rico em triglicérides de cadeia média (TCM)^{156,157} que são mais bem absorvidos que os triglicérides de cadeia longa (TCL)¹⁵⁴, sendo mais cetogênicos que os TCL. A menor quantidade de gordura necessária na DTCM permite um aumento da quantidade de proteínas e carboidratos.

A dieta modificada de Atkins (DMA) foi desenvolvida em 2003, no Hospital Johns Hopkins em Baltimore, EUA¹⁵⁸, é uma dieta com quantidade livre de calorias, gordura e proteína, porém com restrição da quantidade de carboidratos, que pode ser aumentada progressivamente, de acordo com o controle das crises e a tolerabilidade. Cerca de 60% do valor calórico total são obtidos a partir da gordura. A DMA pode ser introduzida de forma mais rápida que a DCC, e permite uma maior flexibilidade e independência do indivíduo, pois os alimentos podem ser encontrados facilmente em restaurantes, cafeteria e lanchonetes da escola.

A dieta de baixo índice glicêmico (DBIG) foi desenvolvida em 2002 no Hospital Geral de Massachusetts, em Boston, EUA, com o objetivo de manter os níveis de glicemia estáveis e mais baixos, por meio do consumo somente de carboidratos com índice glicêmico (IG) menor ou igual a 50^{154,159}. Permite a ingestão de 40 a 60 g de carboidrato ao dia e incentiva o consumo de gordura, na média de 60% do valor calórico total. Também permite o consumo de alimentos por todos da família e também em restaurantes¹⁵⁴.

A DC está indicada para pacientes desde a infância até a fase adulta com epilepsia refratária^{152, 154, 160, 161}. A DC também é altamente eficaz e bem tolerada em crianças abaixo de 2 anos com epilepsia¹⁶². As condições que melhor respondem ao tratamento com a DC são¹⁶³:

- Síndrome da Deficiência da GLUT-1;
- Deficiência da piruvato-desidrogenase;
- Epilepsia mioclônico – atônica (Síndrome de Doose);
- Espasmos epilépticos (Síndrome de West);
- Síndrome de Lennox – Gastaut;
- Síndrome de Dravet;
- Complexo Esclerose tuberosa;
- Síndrome de Rett;
- Doenças mitocondriais;
- “FIRES”- Estado de mal epiléptico induzido por febre;
- Crianças e adultos que se alimentam somente de fórmulas (lactentes ou pacientes em alimentação enteral).

A DC é considerada como primeira linha de tratamento, independentemente da quantidade de crises epilépticas, na síndrome da deficiência do transportador de GLUT-1 e na deficiência complexo piruvato-desidrogenase¹⁵². No consenso de DC publicado em 2009, algumas síndromes epilépticas como síndrome de Doose, síndrome de Dravet, espasmos infantis e complexo esclerose tuberosa, a DC pode ser indicada precocemente, após ausência de resposta aos fármacos de primeira linha¹⁵².

Alguns estudos recentes têm sido publicados sobre o uso da DC no estado de mal epiléptico tanto em crianças como adultos com resultados favoráveis¹⁶⁴. Estudos preliminares também encontraram efeitos benéficos da DC nas epilepsias sintomáticas da Doença de Lafora, Síndrome de Rett, Síndrome de Landau-Kleffner, ponta-onda contínua durante o sono, panencefalite esclerosante subaguda, deficiência da fosfofrutoquinase, glicogenose tipo V e desordens da cadeia respiratória mitocondrial¹⁶⁵.

Existem condições neurológicas em que a DC não pode ser procedida.

As contraindicações absolutas são¹⁵²:

- Deficiência primária da carnitina;
- Deficiência da carnitina palmitoiltransferase (CPT) tipo I ou II;
- Deficiência da carnitina translocase;
- Defeitos da beta-oxidação:
 - Deficiência da acildesidrogenasae de cadeia média (MCAD);
 - Deficiência da acildesidrogenasae de cadeia longa (LCAD);
 - Deficiência da acildesidrogenase de cadeia curta (SCAD);
 - Deficiência da 3-hidroxiacil-CoA de cadeia longa;
 - Deficiência da 3-hidroxiacil-CoA de cadeia média;
- Deficiência de piruvato carboxilase;
- Porfiria.

As contraindicações relativas são:

- Inabilidade de manter nutrição adequada;
- Possibilidade de cirurgia identificada por vídeo-EEG ou neuroimagem (a DC pode ser realizada para controle das crises enquanto o paciente aguarda o agendamento do procedimento cirúrgico);
- Inaceitação da DC pelos pais ou cuidadores.

A DCC e DTCM podem ser iniciadas de forma ambulatorial (introduzindo a DC em domicílio) ou durante internação hospitalar; com ingestão dos alimentos cetogênicos desde o início, ou mantendo o paciente por um período de jejum, para indução do estado de cetose em menor tempo¹⁶⁶. A cetose é um parâmetro relevante que deve ser acompanhado rigorosamente nos primeiros meses de DC. No decorrer do tratamento, pode-se medir a cetose de forma menos frequente.

Na fase inicial do tratamento, na maioria das vezes os efeitos adversos são leves e de fácil tratamento: hipoglicemias, desidratação, acidose metabólica, alterações gastrointestinais, letargia e recusa alimentar.

Os principais efeitos adversos observados após os três meses iniciais do tratamento são: hiperlipidemia, alterações gastrointestinais, cálculo renal, deficiência de crescimento, alterações ósseas, alterações cardíacas e deficiência de vitaminas e minerais. De uma forma geral, o risco de efeitos adversos graves é baixo, e não há necessidade de suspender a DC por esse motivo na maior parte dos pacientes¹⁵².

A DC deve ser mantida por 3,5 meses para avaliação de sua eficácia¹⁵². Os pacientes que apresentam redução de mais de 50% das crises epilépticas têm indicação de permanecer no tratamento por um período de 2 a 3 anos¹⁶⁷. Se se obtive um controle de > 90% das crises epilépticas, os efeitos adversos forem insignificantes e a possibilidade de recorrência de crises epilépticas for grande, como na esclerose tuberosa e na síndrome de Dravet, a DC deve ser mantida por períodos de 6 a 12 anos¹⁶⁸. Recomenda-se que a retirada da DC seja gradual, ao longo de 2 a 3 meses¹⁶⁹.

Nos pacientes com a deficiência do transportador de glicose GLUT-1 e com deficiência de piruvato desidrogenase, a DC pode ser mantida por toda a vida. Nesses pacientes, é importante avaliar ao longo do tempo a possibilidade de redução da proporção da DC para 3:1, 2:1, 1:1, ou transição para DMA.

7.3 FÁRMACOS E ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

Ácido valproico (valproato de sódio): comprimidos ou cápsulas de 250 mg, comprimidos de 500 mg e solução e xarope de 50 mg/mL.

Dose inicial: 250 mg/dia.

Escalonamento: 250 mg/dia a cada 3 dias.

Dose máxima: 3.000 mg/dia.

Intervalo de dose: 2 administrações/dia.

Intolerância gástrica significativa (menor com o uso de valproato de sódio). Tomar após alimentação

Carbamazepina: comprimidos de 200 e 400 mg, suspensão oral de 20 mg/mL.

Dose inicial:

- Adultos: 200 mg/dia.
- Crianças de 6 a 12 anos: 100 mg/dia.
- Crianças abaixo de 6 anos: 5-10 mg/kg/dia.

• Escalonamento:

- Adultos: 200 mg/dia/semana.
- Crianças de 6 a 12 anos: 100 mg/dia/semana.
- Crianças com menos de 6 anos: 5-10 mg/kg/dia/semana.

• Dose máxima:

- Adultos: 1.800 mg/dia.
- Crianças de 6 a 12 anos: 600-1.000 mg/dia.
- Crianças com menos de 6 anos: 35 mg/kg/dia.

Intervalo de dose: se não for a formulação de liberação lenta, tem de ser utilizada 3 a 4 vezes ao dia, após alimentação.

Clobazam: comprimidos de 10 e 20 mg

Dose inicial: 5-10 mg/dia.

Escalonamento: 5 mg/dia/semana.

Dose máxima: 40 mg/dia.

Intervalo de dose: 1 a 2x/dia

Clonazepam: solução oral (2,5 mg/mL).

Dose inicial: 0,25 mg/dia (crianças de 2 a 12 anos: 0,01 mg/kg/dia).

Escalonamento: 0,25 mg/dia/semana (crianças: 0,1-0,2 mg/kg/dia/semana).

Dose máxima: 10 mg/dia.

Intervalo de dose: 1-2 administrações/dia.

Etosuximida: xarope de 50 mg/mL.

Dose inicial: 250 mg/dia.

Escalonamento: 250 mg/dia/semana.

Dose máxima: 1.500 mg/dia.

Intervalo de dose: 2-3 administrações/dia.

Fenitoína: comprimidos de 100 mg, suspensão oral 20 mg/mL.

Dose inicial: 100 mg/dia.

Escalonamento: 100 mg/dia/semana.

Dose máxima: 500 mg/dia.

Intervalo de dose: 1-2 administrações/dia.

Fenobarbital: comprimidos de 100 mg e solução oral 40 mg/mL.

Dose inicial: 50 mg/dia.

Escalonamento: 50 mg/dia/semana.

Dose máxima: 300 mg/dia.

Intervalo de dose: dose única diária.

Gabapentina: cápsulas de 300 e 400 mg.

Dose inicial: 15 mg/kg/dia ou máximo de 300 mg/dia.

Escalonamento: 300 mg/dia (15 mg/kg/dia).

Dose máxima: 3.600 mg/dia (50-100 mg/kg/dia).

Intervalo de dose: 3 administrações/dia.

Lamotrigina: comprimidos 25, 50 e 100 mg.

• Monoterapia:

Dose inicial: 25 mg/dia por 2 semanas; 50 mg/dia por mais 2 semanas.

Escalonamento: 50-100 mg a cada 1-2 semanas.

Dose máxima: 500 mg/dia (1-5 mg/kg/dia).

Intervalo de dose: 2 a 3 tomadas reduzem efeitos adversos de pico de dose.

• Terapia adjuvante com ácido valproico:

Dose inicial: 25 mg a cada 2 dias por 2 semanas (0,15 mg/kg/dia); 25 mg/dia por mais 2 semanas (0,3 mg/kg/dia).

Escalonamento: 25-50 mg a cada 1-2 semanas (0,3 mg/kg).

Dose máxima: 500 mg/dia (1-5 mg/kg/dia).

Intervalo de dose: 2 a 3 tomadas reduzem efeitos adversos de pico de dose.

• Terapia adjuvante com fármacos antiepilépticos induktores enzimáticos:

Dose inicial: 50 mg/dia por 2 semanas (0,6 mg/kg/dia); 100 mg/dia por mais 2 semanas (1,2 mg/kg/dia).

Escalonamento: 100 mg a cada 1-2 semanas (1,2 mg/kg).

Dose máxima: 700 mg/dia (5-15 mg/dia).

Intervalo de dose: 2 a 3 tomadas reduzem efeitos adversos de pico de dose.

Levetiracetam: comprimidos de 250, 500, 750 e 1.000 mg; solução oral 100 mg/mL.

• Terapia adjuvante no tratamento de crises focais/parciais com ou sem generalização secundária em bebês a partir de 1 mês de idade, crianças, adolescentes e adultos, com epilepsia:

Bebês com mais de 1 mês e menos de 6 meses de idade

Dose inicial: 14 mg/kg/dia

Escalonamento: 14 mg/kg/dia a cada 2 semanas

Dose máxima: 42 mg/kg/dia

Intervalo de dose: 2 administrações/dia

Bebês dos 6 aos 23 meses, crianças (dos 2 aos 11 anos) e adolescentes (dos 12 aos 17 anos) com peso inferior a 50 kg

Dose inicial: 20 mg/kg/dia

Escalonamento: 20 mg/kg/dia a cada duas semanas.

Dose máxima: 60 mg/kg/dia

Intervalo de dose: 2 administrações/dia.

Adolescentes (dos 12 aos 17 anos) e adultos (> 18 anos) com peso igual ou superior a 50 kg

Dose inicial: 1.000 mg/dia

Escalonamento: 1.000 mg/dia, a cada duas a quatro semanas

Dose máxima: 3.000 mg/dia

Intervalo de dose: 2 administrações/dia

- Terapia adjuvante de crises tônico-clônicas primárias generalizadas em crianças com mais de 6 anos de idade, adolescentes e adultos, com epilepsia idiopática generalizada:

Crianças (dos 6 aos 11 anos) e adolescentes (dos 12 aos 17 anos) com peso inferior a 50 kg

Dose inicial: 20 mg/kg/dia

Escalonamento: 20 mg/kg/dia a cada duas semanas

Dose máxima: 60 mg/kg/dia

Intervalo de dose: 2 administrações/dia

Crianças (dos 6 aos 11 anos), adolescentes (dos 12 aos 17 anos) e adultos (> 18 anos) com peso igual ou superior a 50 kg

Dose inicial: 1.000 mg/dia

Escalonamento: 1.000 mg/dia, a cada duas a quatro semanas

Dose máxima: 3.000 mg/dia

Intervalo de dose: 2 administrações/dia

- Terapia adjuvante de crises mioclônicas em adolescentes (>12 anos) e adultos, com epilepsia mioclônica juvenil:

Adolescentes (dos 12 aos 17 anos) com peso inferior a 50 kg

Dose inicial: 20 mg/kg/dia

Escalonamento: 20 mg/kg/dia a cada duas semanas

Dose máxima: 60 mg/kg/dia

Intervalo de dose: 2 administrações/dia

Adolescentes (dos 12 aos 17 anos) e adultos (> 18 anos) com peso igual ou superior a 50 kg

Dose inicial: 1.000 mg/dia

Escalonamento: 1.000 mg/dia, a cada duas a quatro semanas

Dose máxima: 3.000 mg/dia

Intervalo de dose: 2 administrações/dia

Primidona: comprimidos de 100 e 250 mg.

Dose inicial: 100 mg/dia.

Escalonamento: 100 mg/dia/semana.

Dose máxima: 750 mg/dia.

Intervalo de dose: 3 administrações/dia.

Topiramato: comprimidos 25, 50 e 100 mg.

-Adultos:

Dose inicial: 25 mg/dia.

Escalonamento: 25-50 mg/semana.

Dose máxima: 400 mg/dia.

Intervalo de dose: 2 administrações/dia.

-Crianças e adolescentes de 6 a 16 anos:

Dose inicial: 1-3 mg/kg/dia.

Escalonamento: 1-3 mg/kg/semana.

Dose máxima: 9 mg/kg/dia ou 250 mg/dia.

Intervalo de dose: 2 administrações/dia.

-Crianças de 2-6 anos:

Dose inicial: 0,5-1 mg/kg/dia.

Escalonamento: 1-3 mg/kg/semana.

Dose máxima: 9 mg/kg/dia ou 100 mg/dia.

Intervalo de dose: 2 administrações/dia.

Nota: Em pacientes com insuficiência renal recomenda-se utilizar a metade da dose.

Vigabatrina: comprimidos de 500 mg.
 Dose inicial: 500 mg/dia.
 Escalonamento: 500 mg/semana.
 Dose máxima: 3.000 mg/dia (150-200 mg/kg/dia)
 Intervalo de dose: 1 a 2 administrações/dia

As doses máximas indicadas podem variar, pois dependem das características individuais do paciente e da interação com outros fármacos. A dosagem do nível sérico, particularmente nas suspeitas de intoxicação medicamentosa ou quando o paciente está em politerapia, pode ser útil para o ajuste de dose.

7.4 CRITÉRIOS PARA ESCALONAMENTO MEDICAMENTOSO

7.4.1 Critérios para troca de fármaco (manutenção de monoterapia)

Asseguradas a adesão ou nível sérico adequados (quando disponível), recomenda-se a troca de fármacos nas seguintes situações:

- Intolerância à primeira monoterapia ou
- Falha no controle ou exacerbação de crises.

A troca de fármacos deve ser feita numa sequência racional, procedendo-se primeiro à introdução gradual do segundo fármaco, com dose gradativa até que as crises sejam controladas, ou que o paciente demonstre intolerância. Se ocorrer o controle de crises, o primeiro fármaco passa a ser retirado gradativamente.

7.4.2 Critérios para o uso de associação medicamentosa

Poderá ser aplicada uma associação de fármacos em caso de controle inadequado de crises com duas monoterapias sequenciais.

Há evidências de sinergismo entre o ácido valproico e a lamotrigina, quando utilizados em combinação, no tratamento de crises focais e generalizadas. Há, também, evidências de que o uso de carbamazepina em combinação com lamotrigina pode favorecer o aparecimento de efeitos adversos neurotóxicos devido a interações farmacodinâmicas adversas.

De forma geral, as associações devem utilizar um fármaco de espectro amplo (p.ex. ácido valproico, lamotrigina, topiramato, levetiracetam) com um de espectro restrito (p.ex. carbamazepina, fenitoína, fenobarbital). Outro aspecto a ser observado é evitar usar dois fármacos com o mesmo mecanismo de ação (p.ex: carbamazepina + fenitoína fenobarbital + ácido valproico).

7.5 TEMPO DE TRATAMENTO - CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

O tempo de tratamento da epilepsia, em geral, não pode ser pré-determinado. Porém, há duas situações em que ele pode ser interrompido: por falha do tratamento ou por remissão completa das crises.

Por falha de tratamento

O período de avaliação da resposta será de 3 meses com o tratamento em doses máximas toleradas (com o aumento gradual da dose até o controle das crises epilépticas ou presença de efeitos adversos inaceitáveis), após o que, caso não haja resposta, um segundo fármaco será adicionado ao esquema terapêutico.

Se o aumento gradual não produz uma redução na quantidade ou gravidade das crises epilépticas, provavelmente o paciente não terá as crises com este antiepileptico, não sendo necessário atingir a dose máxima tolerada, e, sim, substituir por um outro antiepileptico com um mecanismo de ação diferente.

Pacientes que permanecerem apresentando crises epilépticas apesar do uso de pelo menos dois antiepilepticos adequadamente escolhidos e utilizados em esquemas adequados de doses, tanto em monoterapia como em combinação, serão considerados refratários ao tratamento medicamentoso¹⁷⁰. Neste momento, o paciente deverá ser avaliado para confirmação diagnóstica de epilepsia (20% a 30% dos pacientes encaminhados aos centros especializados em epilepsia não têm crises epilépticas – pseudo-refratariedade) e avaliados para eventual tratamento cirúrgico de epilepsia, ou ainda, num segundo momento, para tratamento de estimulação do nervo vago. Estima-se que 30% sejam refratários aos fármacos atuais.

Por remissão das crises

O paciente é considerado livre de crises quando elas não ocorrerem após um intervalo três vezes maior que o intervalo de crises vigente anteriormente à introdução do tratamento, ou por pelo menos 1 ano.

Inexistem diretrizes definitivas para a interrupção do tratamento. A decisão deve ser tomada individualmente, considerando-se as consequências médicas e psicossociais da recorrência das crises e os riscos de efeitos adversos do tratamento prolongado. Nas epilepsias sintomáticas, a persistência das crises está definida pela persistência da lesão determinante. Nas epilepsias focais complexas associadas a esclerose temporal mesial, apenas 10% dos pacientes ficam livres de crises contra cerca de 60% com bons resultados cirúrgicos¹⁷¹.

A presença de alteração estrutural e crises focais são provavelmente os principais fatores indutores da recidiva após a retirada do antiepileptico (exceção é a EMJ). A presença de alentecimento da atividade de fundo (usualmente associado a lesão cortical) no EEG é o fator mais relevante na recidiva.

Revisão sistemática, que incluiu sete ECR com 924 crianças (não houve estudo elegível com adultos), comparou os riscos de recorrência de crises epilépticas após a retirada precoce (menos de 2 anos de remissão de crises) e tardia (mais de 2 anos sem

crises) dos fármacos antiepilepticos¹⁷². A retirada precoce de antiepilepticos associou-se a maiores índices de recorrência de crises em pacientes com crises focais (RR 1,52; IC (95%): 0,95-2,41) ou ao EEG anormal (RR 1,67; IC (95%): 0,93-3,00).

Portanto, há evidências que apoiam uma espera de pelo menos 2 anos livres de crises antes da retirada do fármaco antiepileptico em crianças, principalmente se o paciente tiver crises focais ou EEG anormal. Inexistem evidências para determinar quando suspender o tratamento em crianças e adolescentes com crises generalizadas nem em adultos livres de crises.

8 MONITORIZAÇÃO

O período de reavaliação é de 3 meses. Na reavaliação, o médico verificará a eficácia e segurança do tratamento. A resposta ao tratamento deve ser avaliada com base na redução do número de crises (diário de crises), bem como na tolerabilidade ao(s) medicamento(s), levando em consideração os efeitos adversos, especialmente os cognitivos e comportamentais. Sugere-se elaboração de um diário de crises contendo doses do fármaco em uso, descrição das crises e efeitos adversos.

Recomenda-se a realização de exames laboratoriais numa frequência anual, realizando-se hemograma, contagem de plaquetas, avaliação das provas de função hepática (aminotransferases/transaminases - ALT/TGP e AST/TGO), eletrólitos (sódio, potássio), perfil lipídico (colesterol total e frações, triglicerídeos), vitamina D e função tireoideana (TSH, T4 livre), com controle de eventuais alterações desses testes (com redução da dose ou troca do fármaco, reposição de carências, solicitação de avaliação por especialistas).

A identificação de comorbidades psiquiátricas, por meio de questionários de fácil aplicação e validados para o Português (GAD-7 e NDDI-E), e suas respectivas condutas terapêuticas (conforme sessão “pacientes com doença psiquiátrica”, na sessão 6 (Casos Especiais), são fundamentais no tratamento do paciente com epilepsia.

O objetivo do tratamento é controlar completamente as crises epilépticas, sem efeitos adversos intoleráveis, permitindo que o paciente atinja a plenitude das suas capacidades. Para atingi-lo, vários objetivos devem ser buscados. O primeiro deles, e certamente o mais importante, é o controle completo das crises. Fármacos antiepilepticos podem produzir efeitos adversos graves, especialmente quando utilizados em doses elevadas ou em combinação com outros fármacos. Sempre que o controle completo de crises for inalcançável, uma conduta alternativa adequada é combinar uma frequência de crises mínima desejável com efeitos adversos mantidos dentro de limites aceitáveis. Por exemplo, em pacientes com vários tipos de crise, como na síndrome de Lennox-Gastaut, é importante evitar as crises com maior impacto sobre a qualidade de vida do paciente. Assim, é muito mais importante tentar suprimir as crises de queda (*drop attacks*) do que as crises focais ou de ausência atípicas que acompanham o quadro. Da mesma forma, o tratamento das crises TCG exerce maior impacto sobre a qualidade de vida do paciente do que o tratamento das crises focais simples.

Mesmo com um tratamento medicamentoso adequado, é importante que o paciente identifique e evite situações que aumentem sua suscetibilidade a crises, como privação de sono ou abuso de bebidas alcoólicas.

Níveis terapêuticos, medidos na corrente sanguínea, foram estabelecidos para os fármacos antiepilepticos. Embora disponíveis no SUS as dosagens de mais antiepilepticos, na maioria dos laboratórios pode-se dosar carbamazepina (níveis terapêuticos entre 1 e 12 g/ml), fenitoína (níveis terapêuticos entre 10 e 20 g/ml), fenobarbital (níveis terapêuticos entre 10 e 30 g/ml) e ácido valproico (níveis terapêuticos entre 50 e 100 g/ml). Eles representam as faixas de concentração dentro das quais a maioria dos pacientes apresenta controle de crises sem efeitos adversos. Recomendam-se medidas da concentração sérica dos fármacos antiepilepticos, podendo ser úteis nas seguintes situações clínicas¹⁴¹: 1) avaliar adesão ao tratamento; 2) diagnosticar intoxicação medicamentosa; 3) estabelecer concentrações terapêuticas individuais para cada paciente; 4) orientar ajuste de doses quando houver variabilidade farmacocinética (mudança de formulação, crianças, idosos, presença de comorbidades); 5) apresentar potenciais alterações farmacocinéticas (gestação, politerapia); e 6) apresentar farmacocinética dependente de dose ou janela terapêutica restrita (p.ex., fenitoína).

Efeitos adversos relacionados ao uso de fármacos antiepilepticos podem ser relacionados ou não à dose. Em geral, os efeitos relacionados à dose utilizada, como letargia, sonolência, ataxia e diplopia, são reversíveis, isto é, desaparecem com a redução da dose ou com a suspensão do fármaco causador dos sintomas. Reações adversas aos fármacos antiepilepticos, dependentes da dose ou não, podem, dependendo da gravidade, requerer suspensão imediata do mesmo. Para evitar quadros clínicos graves e de difícil condução, potencialmente fatais, devem ser identificados pacientes pertencentes a grupos de risco para o desenvolvimento de efeitos adversos, especialmente aqueles com história familiar de graves reações alérgicas, idosos, pacientes com massa corporal baixa e com doenças coexistentes (em uso de vários fármacos).

Na pós-menopausa, artralgias e dores musculares podem indicar osteoporose associada ao uso de fármacos antiepilepticos, especialmente de indutores enzimáticos. Nos homens, disfunção sexual e aumento de peso durante tratamento com fármacos antiepilepticos podem ocorrer.

Os principais efeitos adversos relatados encontram-se a seguir arrolados:

- **Ácido valproico/valproato de sódio:** sonolência, cansaço, tremor, alterações da função do fígado, diminuição das plaquetas, ganho de peso, queda de cabelos;
- **Carbamazepina:** vermelhidão da pele, sonolência, ganho de peso, diarreia, náusea, vômitos, problemas para caminhar, mudanças de humor, tremor, transtorno de memória, visão dupla e impotência;
- **Clobazam:** sonolência, transtornos de memória e de comportamento, perda progressiva do efeito terapêutico;
- **Clonazepam:** sonolência, hiperatividade (em crianças), transtornos cognitivos, sialorreia, diplopia, fadiga e depressão (em adultos);
- **Etossuximida:** diarreia, náusea, vômitos, sonolência, perda de peso, dor de cabeça;
- **Fenitoína:** incoordenação, sonolência, aumento do volume e sangramento das gengivas, crescimento de pelos no corpo e na face;
- **Fenobarbital:** tontura, sonolência, depressão, mudança no comportamento, transtornos de memória e de concentração, hiperatividade em crianças;

- **Gabapentina:** aumento do apetite, ganho de peso, tontura, incoordenação, dor de cabeça, tremor, cansaço, náusea, comportamento agressivo (em crianças);
- **Lamotrigina:** dor de cabeça, náusea, vômitos, visão dupla, tonturas, incoordenação e tremor;
- **Levetiracetam:** tontura, sonolência, desânimo, cansaço e dor de cabeça;
- **Primidona:** semelhantes aos do fenobarbital;
- **Topiramato:** sonolência, perda do apetite, cansaço, nervosismo, pensamento lento, dificuldade de encontrar palavras, dificuldade de concentração, perda de peso, cálculo renal e glaucoma;
 - **Vigabatrina:** defeitos do campo visual, sonolência, dor de cabeça, tontura, incoordenação, transtornos de memória e de comportamento, ganho de peso e tremor.

9 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso de fármaco. De acordo com a complexidade dos casos, os atendimentos podem dar-se da seguinte forma:

Clínicos gerais, pediatras e médicos da família: podem controlar com monoterapia as crises epilépticas de 50% dos pacientes utilizando os antiepilepticos disponíveis nas UBS (vide o Manual do Ministério da Saúde OS - 0454/2015 - Avaliação e Manejo da Epilepsia na Atenção Básica e na Urgência e Emergência).

Neurologistas e neurologistas pediátricos: podem controlar mais 20% dos pacientes com a utilização de mono-, duo- ou politerapia, dispondo de EEG e Ressonância Magnética e antiepilepticos da RENAME.

Epileptologistas, neurocirurgiões e equipe: avaliação para confirmação diagnóstica e tratamento cirúrgico de epilepsia – controlam crises de metade dos pacientes com epilepsia refratários.

Neurologista pediátrico, neurologista, pediatra, nutrólogo, nutricionista: avaliação para confirmação diagnóstica e possibilidade de tratamento com a dieta cetogênica – controlam crises de metade dos pacientes com epilepsia refratários.

Os pacientes com epilepsia refratária devem ser atendidos por médicos especialistas em neurologia em hospitais terciários, habilitados na alta complexidade em Neurologia/Neurocirurgia.

Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

Estados e municípios deverão manter atualizadas as informações referentes aos registros de estoque, distribuição e dispensação dos medicamentos e encaminhar estas informações ao Ministério da Saúde via Base Nacional de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (BNAFAR), conforme as normativas vigentes.

10 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER

Deve-se informar o paciente ou seu responsável legal sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no TER.

11 REFERÊNCIAS

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A et al. A practical clinical definition of epilepsy. ILAE official report. Epilepsia 2014; 55: 475-82.
2. Banerjee PN, Filippi D, Hauser WA. The descriptive epidemiology of epilepsy – a review. Epilepsy Res 2009; 85: 31-45.
3. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. N Engl J Med. 2000; 342: 314-9.
4. Marino R Jr, Cukiert A, Pinho E. [Epidemiological aspects of epilepsy in São Paulo: a prevalence study]. Arq Neuro-Psiquiatr. 1986; 44: 243-54.
5. Fernandes JG, Schmidt MI, Monte TL et al. Prevalence of epilepsy. The Porto Alegre Study. Epilepsia 1992; 33(Suppl 3): 132.
6. Noronha AL, Borges MA, Marques LH et al. Prevalence and pattern of epilepsy treatment in different socioeconomic classes in Brazil. Epilepsia 2007; 48: 880-5.
7. Fisher RS, Cross JH, French JA et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia 2017; 58: 522-30.
8. Panayiotopoulos CP. The new ILAE report on terminology and concepts for organization of epileptic seizures: a clinician's critical view and contribution. Epilepsia. 2011; 52: 2155-60.
9. Elger CE, Schmidt D. Modern management of epilepsy: a practical approach. Epilepsy Behav 2008; 12: 501-39.
10. Sirven JI. Epilepsy: a spectral disorder. Cold Spring Harb Perspect Med 2015;5:a022848.
11. Brigo, F. An evidence-based approach to proper diagnostic use of the electroencephalogram for suspected seizures. Epilepsy Behav 2011; 21: 219-22.
12. Middlebrooks EH, Ver Hoef L, Szaflarski JP. Neuroimaging in epilepsy. Curr Neurol Neurosci Rep 2017; 17: 32-42.
13. Li LM, Fish DR, Sisodiya SM, et al. High resolution magnetic resonance imaging in adults with partial or secondary generalised epilepsy attending a tertiary referral unit. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1995; 59: 384-7.
14. Liu RS, Lemieux L, Bell GS, et al. Progressive neocortical damage in epilepsy. Ann Neurol 2003; 53: 312-24.
15. Koepp MJ, Woermann FG. Imaging structure and function in refractory focal epilepsy. Lancet Neurol. 2005; 4: 42-53.
16. Cascino GD. Neuroimaging in epilepsy: diagnostic strategies in partial epilepsy. Semin Neurol 2008; 28: 523-32.
17. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia 2017; 58: 512-21.
18. Burakgazi E, French JA. Treatment of epilepsy in adults. Epileptic Disord 2016; 18: 1-12.

19. Tomson T, Marson A, Boon P et al. Valproate in the treatment of epilepsy in women and girls. Pre-publication summary of Recommendations from a Joint Task-Force-Commission on European Affairs and European Academy of Neurology. Disponível em: <www.ilae.org/guidelines>.
20. Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, et al. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy-focus on pregnancy (an evidence-based review): teratogenesis and perinatal outcomes. Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Epilepsia* 2009; 50: 1237-46.
21. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 2009; 360: 1597-605.
22. Baker GA, Bromley RL, Briggs M, et al. IQ at 6 years after in utero exposure to antiepileptic drugs: a controlled cohort study. *Neurology* 2015; 84: 382-90.
22. Bromley RL, Mawer GE, Briggs M, et al. The prevalence of neurodevelopmental disorders in children prenatally exposed to antiepileptic drugs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84: 637-43.
24. Capovilla G, Mastrangelo M, Romeo A et al. Recommendations for the management of "febrile seizures". Ad hoc Task Force for LICE Guideliness Commission. *Epilepsia* 2009 (Suppl1): 2-6.
25. Knudsen FU. Febrile seizure: treatment and prognosis. *Epilepsia* 2000; 41: 2-9.
26. Sapir D, Leitner Y, Harel S et al. Unprovoked seizures after complex febrile convulsions. *Brain Dev* 2000; 22: 484-6.
27. Bragatti JA, Torres CM, Londero RG et al. Prevalence of psychiatric comorbidities in temporal lobe epilepsy: the value of structured psychiatric interviews. *Epileptic Disord* 2010; 12: 283-91.
28. Mula M. The pharmacological management of psychiatric comorbidities in patients with epilepsy. *Pharmacol Res* 2016; 107: 147-53.
29. Baldwin DS, Anderson IM, Nutt DJ et al. Evidence based pharmacological treatment of anxiety disorders, post-traumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder: a revision of the 2005 guidelines from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2014; 28: 403-39.
30. Kanner AM. Management of psychiatric and neurological comorbidities in epilepsy. *Nat Rev Neurol* 2016; 12: 106-16.
31. Adachi N, Kanemoto K, De Toffol B et al. Basic treatment principles for psychotic disorders in patients with epilepsy. *Epilepsia* 2013; 54(Suppl. 1): 19-33.
32. Birbeck GL, French JA, Perucca E et al. Antiepileptic drug selection for people with HIV/AIDS: evidence-based guidelines from the ILAE and AAN. *Epilepsia* 2012; 53: 207-14.
33. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D et al. A definition and classification of status epilepticus – Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia* 2015; 56: 1515-23.
34. Glauser T, Shinnar S, Gloss D et al. Evidence-based guideline: Treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Curr* 2016; 16: 48-61.
35. Jones S, Pahl C, Trinka E et al. A protocol for the inhospital emergency drug management of convulsive status epilepticus in adults. *Pract Neurol* 2014; 14: 194-7.
36. Trinka E. What is the relative value of the standard anticonvulsants: Phenytoin and fosphenytoin, phenobarbital, valproate, and levetiracetam? *Epilepsia*. 2009;50 Suppl 12:40-3.
37. Duncan JS, Sander JW, Sisodiya SM et al. Adult epilepsy. *Lancet*. 2006; 367: 1087-100.
38. Perucca E. An introduction to antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2005; 46 (Suppl 4): 31-7.
39. Rogawski MA, Löscher W. The neurobiology of antiepileptic drugs. *Nat Rev Neurosci* 2004; 5: 553-64.
40. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and management of epilepsy in adults. Edinburgh: SIGN; 2015. (SIGN publication no. 143). [May 2015]. Available from URL: <http://www.sign.ac.uk>
41. Stephen LJ, Brodie MJ. Management of a first seizure. Special problems: adults and elderly. *Epilepsia*. 2008; 49 (Suppl 1): 45-9.
42. French JA, Kanner AM, Bautista J et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: treatment of new onset epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2004; 62: 1252-60.
43. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2013; 54: 551-63.
44. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidhi M et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, carbamazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet*. 2007; 369: 1000-15.
45. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidhi M et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet*. 2007; 369: 1016-26.
46. Jacoby A1, Sudell M, Tudur Smith C et al. Quality-of-life outcomes of initiating treatment with standard and newer antiepileptic drugs in adults with new-onset epilepsy: findings from the SANAD trial. *Epilepsia*. 2015; 56: 460-72.
47. Chadwick D. Safety and efficacy of vigabatrin and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy: a multicentre randomised double-blind study. *Vigabatrin European Monotherapy Study Group*. *Lancet*. 1999; 354: 13-9.
48. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF et al. Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and primidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures. *N Engl J Med* 1985; 313: 145-51.
49. Rowan AJ, Ramsay RE, Collins JF et al. New onset geriatric epilepsy: a randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine. *Neurology*. 2005; 64: 1868-73.
50. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF. A comparison of valproate with carbamazepine for the treatment of complex partial seizures and secondarily generalized tonic-clonic seizures in adults. The Department of Veterans Affairs Epilepsy Cooperative Study No. 264 Group. *N Engl J Med* 1992; 327: 765-71.

51. Brodie MJ, Overstall PW, Giorgi L. Multicentre, double-blind, randomised comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. The UK Lamotrigine Elderly Study Group. *Epilepsy Res* 1999; 37: 81-7.
52. Muller M, Marson AG, Williamson PR. Oxcarbazepine versus phenytoin monotherapy for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(2):CD003615.
53. Nolan Sarah J, Muller M, Tudur Smith C, Marson Anthony G. Oxcarbazepine versus phenytoin monotherapy for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; CD003615
54. Castillo S, Schmidt DB, White S. Oxcarbazepine add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000(3): CD002028.
55. Posner EB, Mohamed K, Marson AG. Ethosuximide, sodium valproate or lamotrigine for absence seizures in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(4): CD003032.
56. Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S et al. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy. *N Engl J Med*. 2010; 362: 790-9.
57. Kwan P, Brodie MJ. Combination therapy in epilepsy: when and what to use. *Drugs*. 2006; 66: 1817-29.
58. French JA, Faught E. Rational polytherapy. *Epilepsia*. 2009; 50 (Suppl 8): 63-8.
59. Elger CE, Fernandez G. Options after the first antiepileptic drug has failed. *Epilepsia* 1999; 40 (Suppl 6): S9-12.
60. Tudur Smith C, Marson AG, Williamson PR. Carbamazepine versus phenobarbitone monotherapy for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003(1):CD001904.
61. Gamble CL, Williamson PR, Marson AG. Lamotrigine versus carbamazepine monotherapy for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(1):CD001031.
62. Michael B, Marson AG. Clobazam as an add-on in the management of refractory epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(2):CD004154.
63. Panayiotopoulos T. A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment. 2nd Ed. 2007; Springer, London, pp: 156-7, 353.
64. Chebib M, Johnston GAR. The "ABC" of Gaba receptors: a brief review. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1999; 26: 937-40.
65. Chung SS. New treatment option for partial-onset seizures: efficacy and safety of lacosamide. *Ter Adv Neurol Disor* 2010; 3: 77-83.
66. Beyreuther BK, Freitag J, Heers C et al. Lacosamide: a review of preclinical properties. *CNS Drug Rev* 2007; 13: 21-42.
67. Ben-Menachem E, Biton V, Jatuzis D et al. Efficacy and safety of oral lacosamide as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures. *Epilepsia* 2007; 48: 1308-17.
68. Chung S, Sperling M, Biton V et al. Lacosamide: efficacy and safety as oral adjunctive treatment for partial-onset seizures [abstract]. *Epilepsia* 2007; 48: 321.
69. Halász P, Kälviänen R, Mazurkiewicz-Beldzinska M et al. Adjunctive lacosamide for partial-onset seizures: efficacy and safety results from a randomized controlled trial. *Epilepsia* 2009; 50: 443-53.
70. Weston J, Shukralla A, McKay AJ et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 (6): CD008841.
71. Chen D, Lin Y, Chen T et al. Dose effects of lacosamide as add-on therapy for partial-onset seizure in adult. *Neurol Sci* 2016; 37: 6; 907-920.
72. Tsai JJ, Yen DJ, Hsieh MS et al. Efficacy and safety of levetiracetam (up to 2000 mg/day) in Taiwanese patients with refractory partial seizures: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsia* 2006; 47: 72-81.
73. Crepeau AZ, Treiman DM. Levetiracetam: a comprehensive review. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2010; 10: 159-71.
74. Lynch BA, Lambeng N, Nocka K, et al. The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 9861-6.
75. Xu T, Bajjalieh SM. SV2 modulates the size of the readily releasable pool of secretory vesicles. *Nat Cell Biol* 2001; 3: 691-8.
76. Cereghino JJ, Biton V, Abou-Khalil B et al. Levetiracetam for partial seizures: results of a double-blind, randomized clinical trial. *Neurology* 2000; 55: 236-42.
77. Brodie MJ, Perucca E, Ryvlin P et al. Levetiracetam Monotherapy Study Group. Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Neurology* 2007; 68: 402-8.
78. Mbizvo GK, Dixon P, Hutton JL, et al. Levetiracetam add-on for drug-resistant focal epilepsy: an updated Cochrane Review. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012 (9): CD001901.
79. Fang Y, Wu X, Xu L et al. Randomized-controlled trials of levetiracetam as an adjunctive therapy in epilepsy of multiple seizure types. *J Clin Neurosci* 2014; 21: 55-62.
80. CONITEC. Relatório de Recomendação: Levetiracetam em monoterapia para epilepsia focal em pacientes com falha no tratamento com carbamazepina. Ministério da Saúde, no. 248, Fevereiro/2017.
81. Houtkooper MA, Lammertsma A, Meyer JW et al. Oxcarbazepine (GP 47.680): a possible alternative to carbamazepine? *Epilepsia* 1987; 28: 693-8.
82. Zakrzewska JM, Patsalos PN. Oxcarbazepine: a new drug in the management of intractable trigeminal neuralgia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52: 472-6
83. Glauser TA, Nigro M, Sachdeo R et al. Adjunctive therapy with oxcarbazepine in children with partial seizures. The oxcarbazepine pediatric study group. *Neurology* 2000; 54: 2237-44.
84. Guerreiro MM, Vigonius U, Pohlmann H, et al. A double-blind controlled clinical trial of oxcarbazepine versus phenytoin in children and adolescents with epilepsy. *Epilepsy Res* 1997; 27:205-213.
85. French JA, Kammer AM, Bautista J et al. Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology, Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, American Epilepsy Society Efficacy

- and tolerability of the new antiepileptic drugs I: Treatment of new onset epilepsy: report of the therapeutics and technology assessment subcommittee and quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2004; 62: 1252-60.
86. French JA, Kanner AM, Bautista J et al. (2004b) Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology, Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, American Epilepsy Society Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment of refractory epilepsy: report of the therapeutics and technology assessment subcommittee and quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2004; 62: 1261-73.
87. Dong X, Leppik IE, White J et al. Hyponatremia from oxcarbazepine and carbamazepine. *Neurology* 2005; 65: 1976-8.
88. Castillo SM, Schmidt DB, White S et al. Oxcarbazepine add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2016 (11): CD002028.
89. Tudur Smith C, Marson AG, Williamson PR. Phenytoin versus valproate monotherapy for partial onset seizures and generalized onset tonic-clonic seizures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001(4):CD001769.
90. Nevitt SJ, Marson AG, Weston J et al. Carbamazepine versus phenytoin monotherapy for epilepsy : an individual participant data review. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Feb 27 (2) CD001911.
91. Taylor S, Tudur Smith C, Williamson PR et al. Phenobarbitone versus phenytoin monotherapy for partial onset seizures and generalized onset tonic-clonic seizures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001 (4):CD002217.
92. Nolan Sarah J, Tudur Smith C, Pulman J et al. Phenobarbitone versus phenytoin monotherapy for partial onset seizures and generalised onset tonic-clonic seizures. *Cochrane Database Syst Rev*; 2013; (1): CD0022217.
93. Nolan Sarah J, Marson Anthony G, Pulman J et al. Phenytoin versus valproate monotherapy for partial onset seizures and generalised onset tonic-clonic seizures. *Cochrane Database Syst Rev*; 2013;(8):CD001769.
94. Rogawski MA, Bazil CW. New molecular targets for antiepileptic drugs: alpha(2)delta, SV2A, and K(v)7/KCNQ/M potassium channels. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2008; 8: 345-52.
95. Fisher RS, Sachdeo RC, Pellock J et al. Rapid initiation of gabapentin: a randomized, controlled trial. *Neurology*. 2001; 56: 743-8.
96. French JA, Kanner AM, Bautista J et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: treatment of refractory epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2004; 62: 1261-73.
97. Chadwick DW, Anhut H, Greiner MJ et al. A double-blind trial of gabapentin monotherapy for newly diagnosed partial seizures. International Gabapentin Monotherapy Study Group 945-77. *Neurology*. 1998; 51: 1282-8.
98. Beydoun A. Monotherapy trials with gabapentin for partial epilepsy. *Epilepsia*. 1999; 40 (Suppl 6): S13-6.
99. Appleton R, Fichtner K, LaMoreaux L et al. Gabapentin as add-on therapy in children with refractory partial seizures: a 12-week, multicentre, double-blind, placebo-controlled study. *Gabapentin Paediatric Study Group*. *Epilepsia*. 1999; 40: 1147-54.
100. Gidal BE, DeCerse J, Bockbrader HN et al. Gabapentin bioácido valproicoavailability: effect of dose and frequency of administration in adult patients with epilepsy. *Epilepsy Res* 1998; 31: 91-9.
101. Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: general features and interactions between antiepileptic drugs. *Lancet Neurol* 2003; 2: 347-56.
102. Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: interactions between antiepileptic drugs and other drugs. *Lancet Neurol* 2003; 2: 473-81.
103. Pellock JM, Appleton R. Use of new antiepileptic drugs in the treatment of childhood epilepsy. *Epilepsia*. 1999; 40 (Suppl 6): S29-38.
104. Bourgeois B. New dosages and formulations of AEDs for use in pediatric epilepsy. *Neurology*. 2002; 58 (Suppl 7): S2-5.
105. Loring DW, Meador KJ. Cognitive and behavioral effects of epilepsy treatment. *Epilepsia*. 2001; 42 (Suppl 8): 24-32.
106. Montouris G. Gabapentin exposure in human pregnancy: results from the Gabapentin Pregnancy Registry. *Epilepsy Behav* 2003; 4: 310-7.
107. Marson AG, Kadir ZA, Hutton JL et al. Gabapentin add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000(3):Cd001415.
108. Al-Bachari S, Pulman J, Hutton Jane L et al. Gabapentin add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*; 2013;(7):CD001415.
109. Jette N, Hemming K, Hutton JL et al. Topiramate add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(3):Cd001417.
110. Ben-Menachem E, Sander JW, Stefan H et al. Topiramate monotherapy in the treatment of newly or recently diagnosed epilepsy. *Clin Ther*. 2008; 30: 1180-95.
111. Gilliam FG, Veloso F, Bomhof MA et al. A dose-comparison trial of topiramate as monotherapy in recently diagnosed partial epilepsy. *Neurology*. 2003; 60: 196-202.
112. Arroyo S, Dodson WE, Privitera MD et al. Randomized dose-controlled study of topiramate as first-line therapy in epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2005; 112: 214-22.
113. Privitera MD, Brodie MJ, Mattson RH et al. Topiramate, carbamazepine and valproate monotherapy: double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2003; 107: 165-75.
114. Glauser TA, Dlugos DJ, Dodson WE et al. Topiramate monotherapy in newly diagnosed epilepsy in children and adolescents. *J Child Neurol*. 2007; 22: 693-9.
115. de Araujo Filho GM, Pascalicchio TF, Lin K et al. Neuropsychiatric profiles of patients with juvenile myoclonic epilepsy treated with valproate or topiramate. *Epilepsy Behav* 2006; 8: 606-9.
116. Hancock Eleanor C, Cross JH. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Cochrane Database of Systematic*; 2013(2):CD003277

117. Landmark CJ. Targets for antiepileptic drugs in the synapse. *Med Sci Monit*. 2007; 13: 1-7.
118. Ramaratnam S, Marson AG, Baker GA. Lamotrigine add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001(3):CD001909.
119. Tjia-Leong E, Leong K, Marson AG. Lamotrigine adjunctive therapy for refractory generalized tonic-clonic seizures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(12):CD007783. doi: 10.1002/14651858.CD007783.pub2.
120. Saetre E, Perucca E, Isojärvi J, Gjerstad L, Group LS. An international multicenter randomized double-blind controlled trial of lamotrigine and sustained-release carbamazepine in the treatment of newly diagnosed epilepsy in the elderly. *Epilepsia*. 2007; 48: 1292-302.
121. Sabers A, Tomson T. Managing antiepileptic drugs during pregnancy and lactation. *Curr Opin Neurol* 2009; 22: 157-61.
122. Sabers A, Petrenaita V. Seizure frequency in pregnant women treated with lamotrigine monotherapy. *Epilepsia*. 2009; 50: 2163-6.
123. Montouris G, Abou-Khalil B. The first line of therapy in a girl with juvenile myoclonic epilepsy: should it be valproate or a new agent? *Epilepsia* 2009; 50 (Suppl 8): 16-20.
124. Sazgar M, Bourgeois BF. Aggracido valproicoation of epilepsy by antiepileptic drugs. *Pediatr Neurol* 2005; 33: 227-34.
125. Willmore LJ, Abelson MB, Ben-Menachem E et al. Vigabatrin: 2008 update. *Epilepsia* 2009; 50: 163-73.
126. Banin E, Shalev etracetam RS, Obolensky A et al. Retinal function abnormalities in patients treated with vigabatrin. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 811-6.
127. Kälviäinen R, Aikiä M, Saukkonen AM et al. Vigabatrin vs carbamazepine monotherapy in patients with newly diagnosed epilepsy. A randomized, controlled study. *Arch Neurol* 1995; 52: 989-96.
128. Xiao Y, Gan L, Wang J et al. Vigabatrin versus carbamazepine monotherapy for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012(1):CD008781.
129. Hemming K, Maguire MJ, Hutton JL, Marson AG. Vigabatrin for refractory partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1:CD007302.
130. Marcianni MG, Maschio M, Spanedda F, Iani C, Gigli GL, Bernardi G. Development of myoclonus in patients with partial epilepsy during treatment with vigabatrin: an electroencephalographic study. *Acta Neurol Scand* 1995; 91: 1-5.
131. Hancock EC, Osborne JP, Edwards SW. Treatment of infantile spasms. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;6:CD001770.
132. Hemming K, Maguire MJ, Hutton JL et al. Vigabatrin for refractory partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 (1): CD 007302.
133. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010; 51: 1069-77.
134. Tibussek D, Klepper J, Korinthenberg R et al. Treatment of Infantile Spasms: Report of the Interdisciplinary Guideline Committee Coordinated by the German-Speaking Society for Neuropediatrics. *Neuropediatrics*. 2016; 47: 139-50.
135. Shumiloff NA, Lam WM, Manasco KB. Adrenocorticotrophic hormone for the treatment of West Syndrome in children. *Ann Pharmacother* 2013; 47: 744-54.
136. Pellock JM, Hrachovy R, Shinnar S et al. Infantile spasms: a U.S. consensus report. *Epilepsia* 2010; 51: 2175-89.
137. Brodie MJ, Mumford JP. Double-blind substitution of vigabatrin and valproate in carbamazepine-resistant partial epilepsy. 012 Study group. *Epilepsy Res* 1999; 34: 199-205.
138. BODALIA, P. N. et al. Comparative efficacy and tolerability of anti-epileptic drugs for refractory focal epilepsy: systematic review and network meta-analysis reveals the need for long term comparator trials. *Br J Clin Pharmacol*, v. 76, n. 5, p. 649-67, Nov 2013.
139. COSTA, J. et al. Clinical comparability of the new antiepileptic drugs in refractory partial epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*, v. 52, n. 7, p. 1280-1291, 2011.
140. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde. Portaria nº 20, de 27 de abril de 2018. Torna Pública a decisão de não incorporar a lacosamida como terapia alternativa aditiva em pacientes com epilepsia focal refratários ao tratamento prévio. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil*, Brasília, Seção 1, p. 104, 30 de abril. 2018.
141. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP et al, Group EaEoSFTLES. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med* 2001; 345: 311-8.
142. Miller JW, Hakimian S. Surgical treatment of epilepsy. *Continuum* 2013; 19: 730-42.
143. Ryvlin P, Cross JH, Rheims S. Epilepsy surgery in children and adults. *Lancet Neurol* 2014; 13: 1114-26.
144. Chambers A, Bowen JM. Electrical stimulation for drug-resistant epilepsy: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2013;13(18):1-37.
145. Schachter S. Vagus nerve stimulation therapy for the treatment of epilepsy. 2016 [cited 25/03/2017]. In: UpToDate [Internet]. [cited 25/03/2017]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/vagus-nerve-stimulation-therapy-for-the-treatment-of-epilepsy>.
146. Cukiert A. Vagus Nerve Stimulation for Epilepsy: An Evidence-Based Approach. *Frog Neurol Surg*. 2015;29:39-52.
147. Terra VC, D'Andrea-Meira I, Amorim R, Arruda F, Oliveira AJd, Paola LD, et al. Neuromodulation in refractory epilepsy: Brazilian specialists consensus. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 2016;74:1031-4.
148. Terra VC, Amorim R, Salvado C, Oliveira AJ, Jorge CL, Fálcido valproicoeret E, et al. Vagus nerve stimulator in patients with epilepsy: indications and recommendations for use. *Arq Neuropsiquiatr*. 2013;71(11):902-6.
149. Wilder RM. The effect of ketonemia on the course of epilepsy. *Mayo Clin Bulletin* 1921; 2: 307-8.
150. Martin K, Jackson CF, Levy RG, Cooper PN. Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 9:2.
151. Kossoff EH, McGrogan JR. Worldwide use of the ketogenic diet. *Epilepsia* 2005; 46:280-9.

152. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Amark PE, Ballaban-Gil KR, Christina Bergqvist AG, Blackford R, Buchhalter JR, Caraballo RH, Helen Cross J, Dahlin MG, Donner EJ, Klepper J, Jehle RS, Kim HD, Christiana Liu YM, Nation J, Nordli DR Jr, Pfeifer HH, Rho JM, Stafstrom CE, Thiele EA, Turner Z, Wirrell EC, Wheless JW, Vengrodt P, Vining EP; Charlie Foundation, Practice Committee of the Child Neurology Society; Practice Committee of the Child Neurology Society; International Ketogenic Diet Study Group. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia* 2009; 50:304-17.
153. Freeman JM, Kossoff EH, Hartman AL. The ketogenic diet: one decade later. *Pediatrics* 2007; 119: 535-43.
154. Kossoff EH, Turner Z, Doerr S, Cervenka MC, Henry BJ. The ketogenic and modified Atkins diet. 6a ed. New York Demos, 2016.
155. Freeman JM, Vining EPG, Kossoff EH, Pyzik PL, Ye X, Goodman SN. A blinded, crossover study of the ketogenic diet. *Epilepsia* 2009; 50:322-25.
156. Huttenlocher PR, Wilbourn AJ, Signore JM. Medium-chain triglycerides as therapy for intractable childhood epilepsy. *Neurology* 1971; 21: 1097-103.
157. Liu YM. Medium-chain triglyceride (MCT) ketogenic therapy. *Epilepsia* 2008; 49 suppl. 8:33-36.
158. Kossoff EH, Dorward JL. The Modified Atkins Diet. *Epilepsia* 2008 49 suppl. 8:37-41.
159. Pfeifer HH, Thiele EA. Low-glycemic-index treatment: a liberalized ketogenic diet for treatment of intractable epilepsy. *Neurology* 2005; 65: 1810-12.
160. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, Moshé SL, Perucca E, Wiebe S, French J. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010; 51:1069-77.
161. McDonald TJW, Cervenka MC. Ketogenic Diets for Adults With Highly Refractory Epilepsy. *Epilepsy Curr*. 2017 Nov-Dec;17(6):346-350.
162. Dressler A, et al. The ketogenic diet in infants e advantages of early use. *Epilepsy Res* 2015; 116:53-8.
163. Cheng CM, Hicks K, Wang J, Eagles DA, Bondy CA. Caloric restriction augments brain glutamic acid decarboxylase-65 and -67 expression. *J Neurosci Res* 2004; 77:270-6.
164. Cervenka MC, Hocker S, Koenig M, Bar B, Henry-Barron B, Kossoff EH, Hartman AL, Probasco JC, Benavides DR, Venkatesan A, Hagen EC, Dittrich D, Stern T, Radzik B, Depew M, Caserta FM, Nyquist P, Kaplan PW, Geocadin RG. Phase I/II multicenter ketogenic diet study for adult superrefractory status epilepticus. *Neurology* 2017; 88:938-43.
165. Kossoff EH, Hartman AL. Ketogenic Diets: New Advances for Metabolism-Based Therapies. *Curr Opin Neuro* 2012; 25: 173-8.
166. Van der Louw E, van den Hurk D, Neal E, Leieneker B, Fitzsimmon G, Dority L, Thompson L, Marchiò M, Dudzińska M, Dressler A, Klepper J, Auvin S, Cross JH. Ketogenic diet guidelines for infants with refractory epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol* 2016; 20:798-809.
167. Huffman J, Kossoff EH. State of the ketogenic diet(s) in epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2006; 6:332-40.
168. Groesbeck DK, Bluml RM, Kossoff EH. Long-term use of the ketogenic diet. *Dev Med Child Neurol* 2006; 48:978-81.
169. Kossoff EH et al. Optimal Clinical Management of Children receiving the ketogenic diet: recommendations of the International ketogenic diet study group. *Epilepsia*. 2009;50(2):304-317
170. Pack AM. Brivaracetam, a novel antiepileptic drug: is it effective and safe? Results from one phase III randomized trial. *Epi Curr* 2014; 14: 196-8.
171. Hosain SA et al. Ketogenic diet in pediatric epilepsy patients with gastrostomy feeding. *Pediatr Neurol*. 2005;32:81-83.
172. Sampaio LPB, Takakura C, Manreza, MLG. The use of a formula-based ketogenic diet in children with refractory epilepsy. *Arq Neuro-Psiquiatr*, 2017 Apr;75(4):234-237.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

ÁCIDO VALPROICO/VALPROATO DE SÓDIO, CARBAMAZEPINA, CLOBAZAM, CLONAZEPAM, ETOSUXIMIDA, FENITOÍNA, FENOARBITAL, GABAPENTINA, LAMOTRIGINA, LEVETIRACETAM, PRIMIDONA, TOPIRAMATO E VIGABATRINA.

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de ácido valproico/valproato de sódio, carbamazepina, clobazam, clonazepam, etossuximida, fenitoína, fenobarbital, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, primidona, topiramato e vigabatrina, indicados para o tratamento da epilepsia. Os termos médicos foram explicados e todas as minhas dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer as seguintes melhoras:

- Controle completo das crises;
- Melhora da qualidade de vida.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso do medicamento:

- **Gravidez:** todos os antiepilepticos tem um risco pequeno de provocar problemas para o feto se usados durante a gestação. Pacientes com vida sexual ativa, que pretendem engravidar ou que estão gestantes devem procurar o seu médico para orientações sobre o risco de malformações e os ajustes de dose dos antiepilepticos que deverão ser realizados durante a gestação;

Os principais efeitos adversos dos medicamentos para epilepsia são:

- **Ácido valproico/valproato de sódio:** sonolência, cansaço, tremor, alterações da função do fígado, diminuição das plaquetas, ganho de peso, queda de cabelos;
- **Carbamazepina:** vermelhidão da pele, sonolência, ganho de peso, diarreia, náusea, vômitos, problemas para caminhar, mudanças de humor, tremor, transtorno de memória, visão dupla e impotência;
- **Clobazam:** sonolência, transtornos de memória e de comportamento, perda progressiva do efeito;
- **Clonazepam:** sonolência, disartria, incoordenação, insônia em caso de interrupção abrupta;
- **Etossuximida:** diarreia, náusea, vômitos, sonolência, perda de peso, dor de cabeça;
- **Fenitoína:** incoordenação, sonolência, aumento do volume e sangramento das gengivas, crescimento de pelos no corpo e na face;
- **Fenobarbital:** tontura, sonolência, depressão, mudança no comportamento, transtornos de memória e de concentração, hiperatividade em crianças;
- **Gabapentina:** aumento do apetite, ganho de peso, tontura, incoordenação, dor de cabeça, tremor, cansaço, náusea, comportamento agressivo (em crianças);
- **Primidona:** os mesmos do fenobarbital;
- **Lamotrigina:** dor de cabeça, náusea, vômitos, visão dupla, tonturas, incoordenação e tremor;
- **Levetiracetam:** tontura, sonolência, desânimo, cansaço e dor de cabeça;
- **Topiramato:** sonolência, perda do apetite, cansaço, nervosismo, pensamento lento, dificuldade de encontrar palavras, dificuldade de concentração, perda de peso, cálculo renal e glaucoma;
- **Vigabatrina:** defeitos do campo visual, sonolência, dor de cabeça, tontura, incoordenação, transtornos de memória e de comportamento, ganho de peso e tremor.

Usualmente estes efeitos adversos são leves e temporários, e se eles se agravarem, ou não desaparecerem, o paciente deve retornar ao médico.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido (a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato. () Sim () Não

O meu tratamento constará do(s) seguinte(s) medicamento (s):

- () ácido valproico/valproato de sódio
 () carbamazepina
 () clobazam
 () clonazepam
 () etossuximida
 () fenitoína
 () fenobarbital
 () gabapentina
 () levetiracetam
 () lamotrigina
 () topiramato
 () primidona
 () vigabatrina

Local:	Data:	
Nome do paciente:		
Cartão Nacional de Saúde:		
Nome do responsável legal:		
Documento de identificação do responsável legal:		
Assinatura do paciente ou do responsável legal		
Médico responsável:	CRM:	UF:
Assinatura e carimbo do médico		
Data:		

Nota: Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

APÊNDICE 1

CLASSIFICAÇÃO DAS SÍNDROMES EPILÉPTICAS

Síndromes eletroclínicas organizadas por faixa etária de início*	
Período neonatal	
Epilepsia familiar neonatal benigna	
Encefalopatia mioclonica precoce	
Síndrome de Gazebo	
Lactente	
Epilepsia do lactente com crises focais migratórias	
Síndrome de West	
Epilepsia mioclonica do lactente	
Epilepsia benigna do lactente	
Epilepsia familiar benigna do lactente	
Síndrome de Dravet	
Encefalopatia mioclonica em distúrbios não progressivos	
Infância	
Crises febre plus (pode começar no lactente)	
Síndrome de Panayiotopoulos	
Epilepsia mioclonica com crises atónicas (anteriormente astáticas)	
Epilepsia benigna com espículas centrotemporais	
Epilepsia do lobo frontal noturna autossómica dominante	
Epilepsia occipital da infância de início tardio (tipo Gastaut)	
Epilepsia com crises mioclonicas	
Síndrome de Lennox-Gastaut	
Encefalopatia epiléptica com espícula-onda contínua durante o sono lento*	
Síndrome de Lennox-Kleffner	
Epilepsia ausência da infância	
Adolescência - Adulto	
Epilepsia ausência juvenil	
Epilepsia mioclonica juvenil	
Epilepsia somente com crises generalizadas tônico-clônicas	
Epilepsias mioclonicas progressivas	
Epilepsia autossómica dominante com características auditivas	
Outras epilepsias familiares do lobo temporal	
Correlação menos específica com o idade	
Epilepsia focal familiar com focos variáveis (da infância à idade adulta)	
Epilepsias reflexas	
Constelações distintas	
Epilepsia do lobo temporal mesial com esclerose do hipocampo	
Síndrome de Rasmussen	
Crises gelásicas com hamartoma hipotalâmico	
Epilepsia-hemiconvulsão-hemiplegia	
Epilepsias que não se enquadram em nenhuma dessas categorias diagnósticas podem ser distinguidas primeiro com base na presença ou ausência de uma condição estrutural ou metabólico conhecida (causa presunsa) e em seguida, com base no principal modo de início da crise (generalizada versus focal)	

APÊNDICE 2

O ELETROENCEFALOGRAMA (EEG) NO DIAGNÓSTICO DE EPILEPSIA

O sistema internacional 10-20 utiliza 21 pontos que são marcados dividindo o crânio em proporções de 10% ou 20% do comprimento das distâncias entre os pontos de referência, nasion e inion no plano medial e os pontos pré-auriculares no plano perpendicular ao crânio.

A nomenclatura dos pontos é dada de acordo com a região em que estão localizados, Fp = frontal polar, F = frontal, T = temporal, C = central, P = parietal e O = occipital. Os pontos localizados sobre a linha média são indexados pela letra "z", de "zero", os pontos localizados do lado esquerdo da linha média por índices ímpares e à direita por índices pares.

Em adultos, em torno de 50% dos EEG serão normais após a primeira crise. Mesmo após 5 exames (incluindo exames em sono), 20% dos pacientes não vão apresentar alteração no EEG convencional (11). O exame repetido e com maior duração, aumenta a chance de identificação de anormalidades. Portanto, um EEG normal não exclui o paciente deste Protocolo. Por outro lado, 2% a 3% da população terão anormalidades epileptiformes no EEG e não terão epilepsia. O EEG desempenha papel importante na classificação do tipo de crise e da síndrome epiléptica do paciente.

APÊNDICE 3

METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

ATUALIZAÇÃO DO DOCUMENTO – NOVEMBRO DE 2021

A Portaria nº 67/SCTIE/MS, de 27 de setembro de 2021, tornou pública a decisão de incorporar novas apresentações de levetiracetam (comprimidos de 500 mg e de 1.000 mg) como tratamento adjuvante da epilepsia.

Durante a atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia, a Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (CPCDT/CGGTS/DGTT/SCTIE/MS) identificou a necessidade de sua atualização do item 7.3 Fármacos e esquemas de administração e deste Apêndice 3.

As alterações foram apresentadas à Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em sua 94ª Reunião Ordinária, ocorrida em 28 de outubro de 2021, com a presença de representantes da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos (SCTIE/MS), da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES/MS), da Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS/MS) e da Secretaria Especial de Saúde Indígena (SESAI/MS).

Durante a reunião, foi acordado que a inclusão das referidas apresentações, sem alteração das indicações, não demandaria nova publicação do PCDT ficando a atualização aprovada, com o encaminhamento de ser apresentada ao Plenário da Conitec como informe. Conforme encaminhamento, o tema foi apresentado à 103ª Reunião Ordinária do Plenário da Conitec, que deliberou favoravelmente à proposta.

ATUALIZAÇÃO DO DOCUMENTO – 2018

A) LEVANTAMENTO DE INFORMAÇÕES PARA PLANEJAMENTO DA REUNIÃO COM OS ESPECIALISTAS

Foram consultados a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), o sítio eletrônico da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), o Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) e o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Epilepsia vigente, para identificação das tecnologias disponíveis e tecnologias demandadas ou recentemente incorporadas.

A partir das consultas realizadas foi possível identificar:

- O tratamento no SUS segue o orientado no PCDT de Epilepsia, conforme Portaria SAS/MS nº 1.319, de 25 de novembro de 2013;
- Os fármacos atualmente disponíveis são: ácido valproico/valproato de sódio, carbamazepina, clobazam, etossuximida, fenitoína, fenobarbital, gabapentina, lamotrigina, topiramato e vigabatrina.

Na Consulta Pública da CONITEC nº 03/2016 realizada sobre o PCDT foram levantadas as seguintes questões:

- Incorporação da oxcarbazepina para casos de epilepsia refratária em crianças: até o momento, não há evidências de superioridade desse fármaco à atual primeira escolha para crises focais, a carbamazepina;
- Recomendações sobre o uso de levetiracetam: foi incluído este medicamento, conforme a recomendação dos relatórios de recomendação nº 248 – Fevereiro de 2017, nº 281 – Julho de 2017, nº 290 – Julho de 2017 e nº 665 – Setembro de 2021, da CONITEC;
- Recomendações sobre o uso de lacosamida: não foi incluído o medicamento, conforme recomendação do Relatório de Recomendação nº 353 – Fevereiro de 2018 da CONITEC;
- Esclarecimentos sobre a obrigatoriedade do EEG em vigília e sono, incluir detalhes técnicos essenciais para a sua realização (sistema 10-20, tempo de registro): o item 4.2.1 (Eletroencefalograma), foi reescrito, com adendos técnicos;
 - Atualizar a classificação das crises e síndromes epilépticas: atualização contemplada na Introdução (item 1);
 - Atualizar a epidemiologia da epilepsia no Brasil: atualização contemplada no item 1 (Introdução);
 - Frisar que a gabapentina é péssima para epilepsia: foi acrescentada uma frase no item referente ao fármaco, frisando essa afirmação;
 - Fluxograma está confuso: será editado na oportunidade da nova publicação do PCDT e disponibilizado no sítio eletrônico da Conitec;
 - Esclarecer com termos atualizados os itens do CID-10 caídos em desuso, como Pequeno Mal e Grande mal: no item 2, foram acrescidos comentários a esse respeito;
 - Revisão do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE): o Termo de Esclarecimento e Responsabilidade (TER), e não TCLE, foi reescrito;
 - Trocar as palavras “epilépticos” por “pacientes com epilepsia”, “psiquiátricos” por “pacientes com doença psiquiátrica”, “refratários” por “pacientes com crises refratárias”, “deficiência mental” por “deficiência intelectual”: atendeu-se, porém respeitando o idioma pátrio;
 - Atualizar a definição de epilepsia: realizada no item 1 (Introdução);
 - Incluir itens em Casos especiais (uso de valproato em mulheres em idade fértil e gestantes, pacientes com HIV, crises febris, condução de veículos): itens acrescentados em Casos Especiais;
 - Comentar sobre o formulário RENACH – Registro Nacional de Carteiras de Habilitação -- para epilepsia: acrescentados esclarecimentos sobre o tema em Casos Especiais;
 - Descrever o uso do fármaco clonazepam: incluído;
 - Descrever um item para tratamento de estado de mal epiléptico (incluir ácido valproico endovenoso): incluído em Casos Especiais;
 - Incluir um item sobre fármacos órfãos (ACTH): Incluído.

- Incluir novos fármacos que podem ser introduzidos no Brasil num futuro próximo (eslicarbazepina, brivaracetam, perampanel, estiripentol) e sobre o uso de canabinoides: “monitoramento do horizonte tecnológico” é feito pela Secretaria Executiva da CONITEC e fármacos que poderão vir a ser introduzidos não se incluem em PCDT, que trata do que é comprovado, disponível no Brasil e avaliado e recomendado por essa Comissão;

- Atualizar a definição de refratariedade: no item 7.3, nos critérios de interrupção de tratamento por remissão de crises, foi incluído um comentário sobre critérios para refratariedade;

- Recomendação clara de indicação para tratamento cirúrgico: incluídas;

- Incluir um item sobre dieta cetogênica: incluído;

- Incluir recomendações da ILAE não contempladas na versão anterior: incluídas.

B) Reunião com especialistas

Foi realizada reunião com os consultores especialistas e metodologistas do comitê elaborador dos PCDT, na qual foram apresentadas as informações levantadas pelos metodologistas. Os consultores especialistas apontaram para a necessidade de avaliação da incorporação de levetiracetam e estimulação do nervo vago no PCDT.

Sendo assim, foi estabelecido que este Protocolo destina-se a pacientes de ambos os sexos com epilepsia, sem restrição de idade e tem por objetivo revisar práticas diagnósticas e terapêuticas a partir da data da busca do PCDT vigente.

C) Elaboração de Parecer-técnico científico (PTC) de levetiracetam e estimulação do nervo vago

A fim de revisar a literatura sobre a eficácia, efetividade e segurança do levetiracetam e da estimulação do nervo vago foram elaborados os respectivos PTC. A conclusão foi pela incorporação do levetiracetam para casos específicos, enquanto que o parecer para estimulação do nervo vago foi aprovado, mas pendente de critérios de uso e para inclusão como procedimento na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS.

D) Buscas na literatura para atualização do PCDT

A fim de guiar a revisão do PCDT vigente, foi realizada busca na literatura sobre **intervenções terapêuticas**, definidas pela pergunta PICO estabelecida no Quadro 1.

Quadro 1 – Pergunta PICO

População	Pacientes com epilepsia
Intervenção	Tratamento clínico
Comparação	Sem restrição de comparadores
Desfechos	Segurança e eficácia
Tipos de estudos	Meta-análises e revisões sistemáticas

A seleção dos artigos levou em considerações os seguintes critérios de inclusão:

- Publicações de janeiro de 2013 a junho de 2017;
- Fármacos registrados no Brasil;
- Ensaios clínicos duplo-cegos com mais de 100 indivíduos participantes, duração mínima de 48 semanas;
- Meta-análises ou revisões sistemáticas;
- Desfechos para eficácia: tempo para adquirir de remissão de crises por 6/12 meses; 50% de redução na frequência de crises após randomização; remissão de crises;
- Desfechos para segurança: tempo de retirada do estudo; malformações fetais congênitas maiores (uso de fármacos durante a gestação).

O Quadro 2 apresenta as estratégias de buscas realizadas, bem como o número de artigos localizados e o número de selecionados.

Quadro 2 - Buscas sobre intervenções terapêuticas - meta-análises e revisões sistemáticas

Base	Estratégia	Localizados	Selecionados
Medline (via PubMed) Data da busca: 01/08/2017	"Epilepsy"[Majr] AND "Therapeutics"[Mesh] AND ((systematic[sb] OR Meta-Analysis[ptyp])) AND ("2013/01/01"[PDAT] : "3000/12/31"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang]))	159	11 Motivo das exclusões: - Não respondem à pergunta PICO: 67 - Falta de evidências significativas: 34 - Fármaco não registrado no Brasil: 10 - Tipo de estudo/metodologia: 27 - Revisões desatualizadas (com atualização disponível): 10
Embase	'epilepsy'/exp/mj AND 'therapy'/exp/mj AND ([systematic review]/lm OR [meta	86	4 Motivo das exclusões:

Data da busca: 01/08/2017	analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [2013-2017]/py		<ul style="list-style-type: none"> - Não respondem à pergunta PICO: 37 - Falta de evidências significativas: 25 - Fármaco não registrado no Brasil: 2 - Tipo de estudo/metodologia: 12 - Revisões desatualizadas (com atualização disponível): 4 - Duplicata em relação ao Medline: 4
Cochrane Library Data da busca: 01/08/2017	"epilepsy" in Title, Abstract, Keywords, Publication Year from 2013 to 2017 in Cochrane Reviews (Reviews only)	119	<p>3</p> <p>Motivo das exclusões:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Não respondem à pergunta PICO: 73 - Falta de evidências significativas: 22 - Fármaco não registrado no Brasil: 9 - Revisões desatualizadas (com atualização disponível): 2 - Duplicata em relação ao Medline: 10

Foram localizados 14 artigos referentes ao levetiracetam e 4 de estimulação do nervo vago. Tais artigos foram considerados nos relatórios da CONITEC de solicitação destas tecnologias.

Os artigos selecionados encontram-se na tabela 1.

A fim de guiar a revisão do PCDT vigente foi realizada busca na literatura sobre **diagnóstico** nos principais consensos e *guidelines internacionais*. O Quadro 4 apresenta as estratégias de buscas realizadas, bem como o número de artigos localizados e o número de selecionados.

Quadro 4- Busca por consensos *guidelines internacionais* sobre diagnóstico

Base	Estratégia	Localizados	Selecionados
Medline (via PubMed) Data da busca: 01/08/2017	"Epilepsy"[Mesh] AND ((Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp]) AND ("2013/01/01"[PDAT] : "3000/12/31"[PDAT])) AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang]))	21	4 Motivo das exclusões: - Foco em outros aspectos que não o controle medicamentoso de crises: 11 - Outras doenças que não epilepsia: 4 - Outros aspectos que não tratamento: 2
National Guideline Clearinghouse Data da busca: 01/08/2017	https://www.guideline.gov/search?q=Epilepsy&f_Guideline_Category=Diagnosis&page=1	26	2 Motivo das exclusões: - Uso de exame em investigação pré cirúrgica: 6 - Outras doenças que não epilepsia: 17

As seguintes referências foram selecionadas como relevantes e acrescentadas no Protocolo:

- Tibussek D, Klepper J, Korinthenberg R et al. Treatment of Infantile Spasms: Report of the Interdisciplinary Guideline Committee Coordinated by the German-Speaking Society for Neuropediatrics. *Neuropediatrics*. 2016; 47: 139-50.
- Huff JS, Melnick ER, Tomaszewski CA et al. Clinical policy: critical issues in the evaluation and management of adult patients presenting to the emergency department with seizures. *Ann Emerg Med*. 2014; 63: 437-47.e15.

- De Waele L, Boon P, Ceulemans B et al. First line management of prolonged convulsive seizures in children and adults: good practice points. *Acta Neurol Belg* 2013; 113: 375-80.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2012 Jan. 117 p. (Clinical guideline; no. 137).
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and management of epilepsy in adults. A national clinical guideline. Edinburgh (Scotland): Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); 2015 May. 94 p. (SIGN publication; no. 143).

Para informações adicionais de **dados nacionais** sobre a doença também foi realizada uma busca, conforme o Quadro 5, que apresenta as estratégias de buscas realizadas, bem como o número de artigos localizados e o número de selecionados.

- A seleção dos artigos levou em consideração os seguintes critérios de inclusão:
- Publicações de janeiro de 2013 a junho de 2017.
- Estudos observacionais
- Mais de 100 pacientes
- Prevalência, etiologia e tratamento da epilepsia no Brasil

Os artigos selecionados encontram-se na tabela 2.

Quadro 5 - Busca por dados nacionais sobre a doença

Base	Estratégia	Localizados	Selecionados
Medline (via PubMed) Data da busca: 01/08/2017	"Epilepsy"[Mesh] AND "Brazil"[Mesh] AND ("2013/01/01"[PDAT] : "3000/12/31"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang]))	48	2 Motivo das exclusões: - Outras doenças: 10 - Intervenções não medicamentosas: 17 - Metodologia: 6 - Grupos específicos: 13
Embase Data da busca: 01/08/2017	'epilepsy'/exp AND 'brazil'/exp AND (english)/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [2013-2017]/py	102	2 Motivo das exclusões: - Outras doenças: 47 - Outros países: 4 - Grupos específicos: 13 - Intervenções não medicamentosas: 28 - Metodologia: 6 - Duplicação: 2

Foram também utilizados como referência a base de dados *UpToDate*, versão 2017, livros texto e referências de conhecimento dos autores.

Da versão anterior do PCDT, 67 referências foram mantidas e 74 acrescentadas. Vinte referências saíram.

Tabela 1: Estudos selecionados - intervenções terapêuticas

Referência	Desenho	Amostra	Intervenção/ Controle	Desfechos	Resultados	Observações
Strelzcyk A, Zöller JP, Willems LM et al. Lacosamide in status epilepticus: Systematic review of current evidence. Epilepsia 2017; 58: 933-50	Revisão sistemática	522 episódios de SE 486 adultos 36 crianças e adolescentes	Lacosamide EV.	Resolução do SE.	Eficácia geral: 57%. Maior eficácia: SE focal motor (92%; 34/39, $p = 0,013$). Eficácia comparável entre SE não convulsivo (57%; 82/145) e convulsivo (61%; 30/49; $p = 0,68$). Uso na fase tardia do SE: eficácia caiu para 20%.	Lacosamide é promissora para uso em SE: - sem potenciais interações farmacológicas, - possibilidade de uso EV, ideal para situações de emergência.
Zhao T, Feng X, Liu J et al. Evaluate the Efficacy and Safety of Anti-Epileptic Medications for Partial Seizures of Epilepsy: A Network Meta-Analysis. J Cell Biochem 2017; 118: 9; 2850-64	Meta-análise	90 publicações	17 fármacos antiepilépticos x placebo.	Eficácia: redução de $\geq 50\%$ de crises e liberdade de crises. Segurança: efeitos adversos.	Topiramato, levetiracetam, pregabalina e oxcarbazepina foram recomendados por suas relativas altas eficácia e relativos baixos riscos de efeitos adversos, para crises focais.	
Nevitt S, J. Sudell M. Weston J et al. Antiepileptic drug	Meta-análise	77 publicações (36 elegíveis)	10 fármacos antiepilépticos x placebo.	Segurança: tempo de retirada do estudo.	Levetiracetam leve um tempo de retirada do estudo maior que	

<p>monotherapy for epilepsy: A network meta-analysis of individual participant data. Cochrane Database Syst Rev 2017 (6): CD011412</p>	<p>Pelo menos um desfecho de 12,391 indivíduos (de um total de 17,961 elegíveis)</p>	<p>Eficácia: tempo para adquirir remissão de crises por 6 e 12 meses, tempo de primeira crise após randomização.</p>	<p>Carbamazepina e lamotrigina, em pacientes com crises focais; Valproato foi melhor que carbamazepina, topiramato e fenobarbital, em pacientes com crises generalizadas.</p>	<p>Levetiracetam e lamotrigina possuem os menores riscos de malformações. Valproato apresenta o maior risco.</p>
<p>Weston J, Bromley R, Jackson C.F et al. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: Congenital malformation outcomes in the child. Cochrane Database Syst Rev 2016 (11); CD 010224</p>	<p>Meta-análise 50 estudos (31 elegíveis para meta-análise) 3402 indivíduos</p>	<p>10 fármacos antiepilépticos durante a gestação em monoterapia.</p>	<p>Malformações fetais congênitas maiores.</p>	<p>Levetiracetam e lamotrigina possuem os menores riscos de malformações. Valproato apresenta o maior risco.</p>
<p>Chen D, Lin Y, Chen T et al. Dose effects of lacosamide as add-on therapy for partial-onset seizure in adult. Neurol Sci 2016; 37: 6; 907-920</p>	<p>Meta-análise 4 ECR com 1855 pacientes</p>	<p>Lacosamide adjuvante em adultos com epilepsia focal.</p>	<p>Controle de crises. Doses: 200, 400 e 600 mg/dia.</p>	<p>400 mg/dia foi mais efetivo que 200 mg/dia (RR=1,23; p=0,01). 600 mg/dia não mostrou mais benefícios que 400 mg/dia (RR=1,01; p=0,90).</p>
<p>Castillo SM, Schmidt DB, White S et al. Oxcarbazepina/pinaarbazepina add-on for drug-resistant partial epilepsy.</p>	<p>Meta-análise 2 estudos 961 pacientes (adultos e crianças)</p>	<p>Oxcarbazepina/pinaarbazepina como terapia adjuvante em pacientes com crises focais refratárias x placebo.</p>	<p>50% de redução na frequência de crises. Retirada do estudo. Efeitos adversos.</p>	<p>Maior redução de crises x placebo (OR: 2,96). Saída do estudo > placebo (OR: 2,17).</p>
				<p>Resultados não podem ser extrapolados para o uso da oxcarbazepina em monoterapia.</p>

Cochrane Database Syst Rev 2016 (11); CD002028				Efeitos adversos: ataxia, fadiga, tonturas, náusea, sonolência e diplopia.
Ramaratnam S, Panebianco M, Marson AG. Lamotrigine add-on for drug-resistant partial epilepsy. Cochrane Database Syst Rev 2016 (6); CD 001909	Meta-análise	12 estudos 1322 pacientes (adultos e crianças)	Lamotrigina como terapia adjuvante nas epilepsias focais refratárias x placebo.	50% de redução na frequência de crises. Saída do estudo. Efeitos adversos.
Ghani S, Vilensky J, Turner B et al. Meta-analysis of vagus nerve stimulation treatment for epilepsy: correlation between device setting parameters and acute response. Child Nerv Syst 2015; 31: 12; 2291-2304	Meta-análise	4 ECR Adultos e crianças	Estimulação de nervo vago para crises focais refratárias a tratamento clínico ou cirúrgico.	Redução de crises de 50%. Redução de crises de 75%. Efeitos adversos.
Cukiert A. Vagus Nerve Stimulation for Epilepsy: An Evidence-Based Approach. Prog Neurol Surg 2015; 29: 39-52	Meta-análise	28 estudos	Estimulação do nervo vago em pacientes com epilepsia focal.	Redução de 50% na frequência de crises.

<p>Weston J, Shukralla A, McKay AJ et al. Lacosamide add-on therapy for partial epilepsy. Cochrane Database Syst Rev 2015 (6): CD008841</p> <p>Meta-análise</p> <p>3 ECR</p> <p>1311 pacientes</p> <p>Análise primária: ITT</p>	<p>Lacosamide como terapia adjutiva em pacientes com epilepsia focal refratária x placebo.</p> <p>200 a 600 mg/dia</p> <p>Redução de 50% na frequência de crises.</p> <p>Remissão de crises.</p> <p>Saída do estudo.</p> <p>Efeitos adversos.</p>	<p>OR para 50% de redução: 1,70 (x placebo).</p> <p>OR para remissão de crises: 2,50.</p> <p>OR para saída do estudo: 1,88.</p> <p>Efeitos adversos: incoordenação, diplopia, náusea, tontura e vômitos.</p>	<p>OR para redução de 50% na frequência de crises: 1,73.</p> <p>Salida do estudo: 2,56.</p> <p>Efeitos adversos: ronquidio, tosse, dispneia, parestesia, dor, cefaleia e náusea.</p> <p>RR para redução de 50% na frequência de crises: 2,97.</p> <p>RR para remissão de crises: 3,41.</p> <p>RR para saída do estudo: 2,44.</p> <p>Efeitos adversos:</p>
<p>Panebianco M, Rigby A, Weston J et al. Vagus nerve stimulation for partial seizures. Cochrane Database Syst Rev 2015 (4): CD002896</p> <p>Meta-análise</p> <p>5 estudos</p> <p>439 participantes</p>	<p>VNS em pacientes com epilepsia focal refratária.</p> <p>12 a 20 semanas</p> <p>50% de redução na frequência de crises.</p> <p>Salida do estudo.</p> <p>Efeitos adversos.</p> <p>Efeitos na cognição.</p> <p>Efeitos na qualidade de vida.</p> <p>Efeitos no humor.</p>	<p>OR para redução de 50% na frequência de crises: 1,73.</p> <p>Salida do estudo: 2,56.</p> <p>Efeitos adversos: ronquidio, tosse, dispneia, parestesia, dor, cefaleia e náusea.</p>	<p>RR para redução de 50% na frequência de crises: 2,97.</p> <p>RR para remissão de crises: 3,41.</p> <p>RR para saída do estudo: 2,44.</p> <p>Efeitos adversos:</p>
<p>Pulman J, Jette N, Dykeman J et al. Topiramate add-on for drug-resistant partial epilepsy. Cochrane Database Syst Rev 2014 (2): CD001417</p> <p>Meta-análise</p> <p>11 estudos</p> <p>1401 participantes</p>	<p>Topiramato como terapia adjuvante na epilepsia focal refratária x placebo.</p> <p>11 a 19 semanas</p>	<p>Redução de 50% na frequência de crises.</p> <p>Remissão de crises.</p> <p>Saída do estudo.</p> <p>Efeitos adversos.</p>	<p>RR para redução de 50% na frequência de crises: 2,97.</p> <p>RR para remissão de crises: 3,41.</p> <p>RR para saída do estudo: 2,44.</p> <p>Efeitos adversos:</p>

			ataxia, dificuldades de concentração, tonturas, fadiga, sonolência, parestesias, sonolência, anormalidades de pensamento, perda de peso.	
Bronley R, Weston J, Adab N et al. Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental outcomes in the child. Cochrane Database Syst Rev 2014 (10); CD010236	Meta-análise 22 estudos prospectivos	Exposição à fenitoína, ácido valproico, carbamazepina e lamotrigina na gestação.	Funcionamento cognitivo global.	Mulheres devem seguir tratamento antiepiléptico durante a gestação, pois crises não controladas também trazem riscos maternos. QI mais baixo das crianças expostas à CARBAMAZEPINA x filhos de mulheres sem epilepsia (- 5,58; P=0,04). QI de crianças expostas ao ácido valproico mais baixo que em filhos de mulheres sem epilepsia (-8,94; p<0,00001).
Trinka E, Höfler J, Zerbs A et al. Efficacy and safety of intracido valproicoenous valproate for status epilepticus: a systematic review. CNS Drugs 2014;28: 623-39	Meta-análise 30 estudos 860 pacientes	Valproato EV no SE.	Supressão de crise.	Boa tolerabilidade cardiovascular e respiratória, mesmo em índices mais altos de infusão. Dose mais eficaz: 15-45 mg/kg em bolo, seguido por infusão de 1-3 mg/kg/h. < 10% tiveram efeitos adversos (tonturas,

				trombocitopenia e hipotensão leve.	
Fang Y, Wu X, Xu L et al. Randomized controlled trials of levetiracetam as an adjunctive therapy in epilepsy of multiple seizure types. <i>J Clin Neurosci</i> 2014; 21: 55-62.	Meta-análise	13 ECR	LEVETIRACETAM como terapia adjuntiva em adultos e crianças com epilepsias idiopáticas e secundárias, com múltiplos tipos de crises x placebo. 55-62	Redução de 50% na frequência de crises. Remissão de crises. Efeitos adversos.	OR para 50% de redução de crises x placebo: 3,36 ($p<0,00001$). OR para remissão de crises: 4,72 ($p<0,00001$). Efeitos adversos: sonolência, agitação, tontura, astenia e infecção.
Morris GL 3rd, Gross D, Buchhalter J et al. Evidence-based Guideline update: vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. <i>Neurology</i> 2013; 81: 1453-9	Meta-análise	470 crianças com epilepsia focal e generalizada 113 crianças com síndrome de Lennox-Gastaut 31 adultos	VNS em pacientes com mais de 12 anos e com crises focais.	Redução de 50% na frequência de crises. Melhora de transtornos de humor. Lennox: 55% com 50% de redução. Melhora de transtornos de humor em adultos com epilepsia.	No geral: 55% teve 50% de redução de crises.
Shumiloff NA, Lam WM, Manaseki KB. Adrenocorticotropic hormone for the treatment of West Syndrome in children.	Meta-análise	14 estudos	ACTH em baixas e altas doses, comparados a Corticosteroides orais e vigabatrina, na síndrome de West.	Remissão dos espasmos.	Dados pouco consistentes quanto a regimes de doses, e uso de ACTH natural ou sintético. ACTH mostrou-se mais efetivo que

Ann Pharmacother 2013; 47: 744-54			corticosteroides e vigabatrina no tratamento de espasmos.	Cursos rápidos do fármaco são preconizados para evitar efeitos adversos sérios (hemorragia intracraniana, atrofia cerebral, infecção, síndrome de Cushing, ganho de peso e hipertensão).
Hemming K, Maguire MJ, Hutton JL et al. Vigabatrin for refractory partial epilepsy. Cochrane Database Syst Rev 2013 (1): CD 007302	Meta-análise	11 estudos 747 pacientes	Vigabatrina doses entre 1000 e 6000 mg/dia x placebo para crises refratárias. Saída do estudo. Efeitos adversos.	50% redução de crises. RR para redução de crises: 2,58. RR para saída do estudo: 2,49. Efeitos adversos: cansaço e confusão mental.

Tabela 2: Estudo selecionados – dados nacionais sobre a doença

Referência	Desenho	Amostra	Intervenção/ Controle	Desfechos	Resultados	Observações
Bianchini MM, Velasco TR, Wicher-Ana L et al. Characteristics of mesial temporal lobe epilepsy associated with hippocampal sclerosis plus neurocysticercosis. Epilepsy Res 2014; 108: 1889-95	Caso-controle	191 pacientes	Tratamento cirúrgico de pacientes com epilepsia do lobo temporal e esclerose hippocampal.	Gênero. História de IPI. EEG interictal.	EH mais NCC foram mais frequentes em: - Mulheres (OR: 2,45; p=0,005). - Pacientes sem nenhuma forma clássica de IPI (OR: 2,67; p=0,004). - Pacientes com pontas bitemporais no EEG (OR: 2,0; p=0,03).	NCC pode ser um biomarcador, contribuir para o desenvolvimento, ou ainda causar a EH.

				significativamente mais frequentes no hemisfério da EII	
Ferrari CM, de Sousa RM, Castro LH. Factors associated with treatment non-adherence in patients with epilepsy in Brazil. <i>Seizure</i> 2013; 22: 384-9	Estudo transversal	385 pacientes com epilepsia > 18 anos.	Observacional.	Índice de não-aderência ao tratamento antiepileptico. Gênero. Idade. Controle de crises.	Índice de não-aderência ao tratamento antiepileptico. Maior em homens, pacientes mais jovens e com crises não controladas. Casos mais complexos.
Siqueira HH, Dalbem JS, Papais Alvarenga RM et al. Prevalence of epilepsy in a Brazilian semiurban region: An epidemiological Study. <i>African J Neurol Sci</i> 2016; 35:1	Levetcetamantamento epidemiológico	30.132 habitantes de Barra dos Bugres, MT.	Questionário de Limoges e avaliação neuroológica.	Identificar pacientes com epilepsia.	241 foram identificados como portadores de epilepsia. 76 crianças 165 adultos
Li L.M. Genari C.M. Treatment gap in epilepsy: New insight from analysis of diagnosis gap. <i>Epi Curr</i> 2014; 14 (SUPPL. 1): 281	Levantamento epidemiológico	Consulta ao Censo do IBGE de dados do Ministério da Saúde.	Estimativa de cobertura dos pacientes com epilepsia no Brasil pelo Governo Brasileiro.	Percentagem de pacientes assistidos pelo Governo em relação a uma estimativa de 1% da população (prevalência estimada da epilepsia no	Gap diagnóstico é um dos maiores problemas enfrentados por indivíduos com epilepsia no Brasil. A população de

				pacientes com epilepsia é invisível para o Governo Brasileiro.
--	--	--	--	--

Classificação Operacional dos Tipos de Crises Epilépticas pela International League Against Epilepsy: documento da posição da Comissão da ILAE de Classificação e Terminologia

Robert S. Fisher, J. Helen Cross, Jacqueline A. French, Norimichi Higurashi, Edouard Hirsch, Floor E. Jansen, Lieven Lagae, Solomon L. Moshé, Jukka Peltola, Eliane Roulet Perez, Ingrid E. Scheffer e Sameer M. Zuberi

Nota: No presente texto, procuramos traduzir a nova nomenclatura da International League Against Epilepsy (ILAE) para a língua portuguesa, o que possibilitará seu uso de forma padronizada no Brasil. Entendemos que qualquer tradução apresenta dificuldades e limitações inerentes à versão da língua original para uma outra língua. Alguns termos definidos pela ILAE são de difícil tradução para o português e seu sentido pode não ser exatamente o mesmo. O uso da terminologia aqui sugerida em quaisquer publicações deve citar o artigo original publicado pela ILAE na revista *Epilepsia*. A referência para o artigo original segue abaixo:

Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, Lagae L, Moshé SL, Peltola J, Roulet Perez E, Scheffer IE, Zuberi SM. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 Mar 8 (ainda on line).

Elza Márcia Yacubian, Lécio Figueira Pinto, Márcia Morita e Mirian Fabiola SG Mendes
pela Comissão de Consenso da Liga Brasileira de Epilepsia.

SUMÁRIO

A ILAE apresenta uma classificação operacional revisada dos tipos de crises epilépticas. O objetivo de tal revisão é reconhecer que alguns tipos de crises epilépticas podem apresentar início tanto focal quanto generalizado, permitir a classificação mesmo quando o início não foi observado, incluir alguns tipos de crises epilépticas não contempladas na classificação anterior e adotar termos mais claros. Como o conhecimento atual é insuficiente para formar uma classificação com bases científicas, a Classificação de 2017 é operacional (prática) e baseada na Classificação de 1981, estendida em 2010. Alterações incluem o seguinte: (1)

"Parciais" tornam-se focais; (2) percepção foi usada como classificador das crises focais; (3) Os termos discognitivo, parcial simples, parcial complexa, psíquica e secundariamente generalizadas foram eliminados; (4) novos tipos de crises focais incluem automatismos, parada comportamental, hipercinéticas, autonômicas, cognitivas e emocionais; (5) Crises atônicas, clônicas, espasmos epilépticos, mioclônicas e tônicas podem ser de tanto de início focal quanto generalizado; (6) O termo crises focais evoluindo para tônico-clônica bilateral substitui crise secundariamente generalizada; (7) novos tipos de crise generalizada são ausência com mioclônias palpebrais, ausência mioclônica, mioclono-atônica, mioclono-tônico-clônica; e (8) crises de início desconhecido podem ter características que ainda assim permitem ser classificadas. A nova classificação não representa uma mudança fundamental, mas promove maior flexibilidade e transparência na nomeação dos tipos de crises.

Palavras-chave: classificação, crises epilépticas, focais, generalizadas, epilepsia (taxonomia)

Pontos chave

- A ILAE construiu uma classificação revisada dos tipos de crises. A classificação é operacional e não baseada em mecanismos fundamentais.
- Razões para revisão incluem clareza na nomenclatura, possibilidade de classificar alguns tipos de crises tanto como focal ou generalizada e ainda, classificar quando o início é desconhecido.
- Crises são divididas em crises de início focal, generalizado, desconhecido, com subcategorias de crises motoras, não motoras, com ou sem comprometimento da percepção para as crises de início focal.

INTRODUÇÃO

A ILAE, através da Comissão de Classificação e Terminologia, desenvolveu uma classificação operacional de crises epilépticas e epilepsia. Seguindo a reorganização proposta em 2010^{1,2}, foram discutidos maiores esclarecimentos e solicitados comentários da comunidade. Uma área que exigiu maior elucidação foi a organização dos tipos de crises epilépticas. Uma Força Tarefa de Classificação dos Tipos de Crises Epilépticas foi estabelecida em 2015 para preparar recomendações

de classificação dos tipos de crises epilépticas, que foram resumidas nesse documento. Um documento anexo guia o uso dessa classificação.

Descrições dos tipos de crises epilépticas remontam a pelo menos a época de Hipócrates. Gastaut^{3,4} propôs uma classificação moderna em 1964. Várias estruturas básicas para a classificação das crises epilépticas podem ser consideradas. Manifestações de algumas crises epilépticas são idade-específicas e dependem da maturação cerebral. Classificações prévias foram baseadas na anatomia, e listaram crises temporais, frontais, parietais, occipitais, diencefálicas ou do tronco encefálico. Pesquisas modernas mudaram nossa visão dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos e tem mostrado que a epilepsia é uma doença de redes neurais e não somente um sintoma de anormalidades cerebrais localizadas⁵. Dentro de uma perspectiva de redes, as crises epilépticas podem originar-se de redes neocorticais, tálamo-corticais, límbicas ou do tronco encefálico. Apesar de nossa compreensão das redes neurais envolvidas nas crises epilépticas estar evoluindo rapidamente⁶, não é ainda suficiente para servir de base para sua classificação. Em 1981 uma Comissão da ILAE, liderada por Dreifuss e Penry⁷ avaliou centenas de registros de vídeo-EEG para desenvolver recomendações que dividiram as crises epilépticas entre as de início parcial e generalizado, crises parciais simples e complexas e vários tipos específicos de crises generalizadas. Essa classificação ainda é amplamente utilizada nos dias de hoje, com revisões na terminologia e classificação das crises e epilepsia pela ILAE^{2;8-14} e com sugestões, modificações e críticas por outros¹⁵⁻²⁴. Nós optamos por não desenvolver uma classificação baseada somente na observação do comportamento – mas uma que refletisse a prática clínica; assim, a classificação de 2017 é interpretativa, permitindo o uso de informações adicionais para classificar os tipos de crises epilépticas.

A intenção dos trabalhos nas reclassificações de 2001¹² e 2006¹³ foi identificar entidades diagnósticas únicas com implicações etiológicas, terapêuticas e prognósticas para que, quando um diagnóstico sindrômico não pudesse ser feito, então o prognóstico e o tratamento poderiam se basear no tipo de crise. Tal classificação permitiria agrupamentos de coortes de pacientes razoavelmente homogêneos para descoberta de etiologias, incluindo fatores genéticos, pesquisa de mecanismos fundamentais, circuitos envolvidos e testes clínicos. A Força Tarefa da ILAE de Classificação dos Tipos de Crises Epilépticas (agora chamada de “Força Tarefa”) escolheu utilizar a frase “Classificação Operacional” porque é impossível neste momento basear uma classificação totalmente nos conhecimentos científicos da epilepsia. Na ausência de uma classificação totalmente científica, a Força Tarefa

escolheu utilizar a organização básica iniciada em 1981 e subsequentemente modificada^{1,2}, como ponto de partida para a classificação revisada operacional.

MÉTODOS

O que é um tipo de crise?

Uma crise epiléptica é definida como “a ocorrência transitória de sinais e/ou sintomas secundários a atividade neuronal cerebral anormal excessiva ou síncrona”²⁵. A primeira tarefa do clínico é determinar se um evento tem as características de uma crise epiléptica e não de um dos muitos imitadores de crises²⁶. O próximo passo é a classificação do tipo de crise.

A Força Tarefa operacionalmente define o tipo de crise epiléptica como um agrupamento útil de características de crises, com o propósito de comunicação no cuidado clínico, ensino e pesquisa. A menção de um tipo de crise epiléptica deveria ser imediatamente associada a uma entidade específica, embora às vezes com subcategorias e variações sobre o tema. Escolhas devem ser feitas pelas partes interessadas para destacar o agrupamento de características de crises que será útil para propósitos específicos. Essas partes interessadas incluem pacientes, familiares, médicos, pesquisadores, epidemiologistas, educadores médicos, seguradoras, agências de regulação, grupos de defesa de pacientes e jornalistas da área médica. Agrupamentos operacionais (práticos) podem ser derivados de grupos com interesses específicos. Um farmacologista, por exemplo, pode escolher agrupar as crises pela eficácia das medicações. Um pesquisador fazendo um estudo clínico pode considerar crises como incapacitantes ou não-incapacitantes. Um cirurgião pode agrupar pela anatomia para predizer a elegibilidade para cirurgia e o provável sucesso do tratamento cirúrgico. Um clínico trabalhando na terapia intensiva com pacientes predominantemente inconscientes pode agrupar crises em parte pelo padrão eletrográfico²⁷. O principal objetivo dessa classificação é fornecer uma estrutura de comunicação para uso clínico. Tipos de crises epilépticas são relevantes para a prática clínica em humanos; por outro lado sabe-se que tipos de crises em outras espécies, experimentais ou naturais, podem não ser reproduzidas na classificação proposta. Um objetivo foi tornar a classificação compreensível para pacientes e familiares e amplamente aplicável a todas as idades, inclusive neonatos. A Comissão da ILAE de Classificação e Terminologia reconhece que crises epilépticas no neonato podem ter manifestações motoras, assim como pouca ou nenhuma manifestação comportamental. Uma Força Tarefa separada de Crises Neonatais está trabalhando para o desenvolvimento de uma classificação de crises neonatais. A classificação de crises epilépticas de 2017 não é uma classificação de

padrões eletroencefalográficos ictais ou subclínicos. O princípio que guia a Força Tarefa dos Tipos de Crises Epilépticas é uma citação de Albert Einstein: "Torne as coisas o mais simples possível, mas não seja simplista".

MOTIVAÇÃO PARA MUDANÇA

Adaptação a uma nova terminologia pode ser trabalhosa e necessitar ser motivada por uma razão para a mudança. A Classificação dos tipos de crises epilépticas é importante por várias razões. Primeiro, a classificação torna-se um instrumento prático de comunicação mundial entre médicos que cuidam de pacientes com epilepsia. Segundo, a classificação permite agrupar pacientes para tratamento. Algumas agências regulatórias aprovam fármacos ou dispositivos indicados para tipos específicos de crise epiléptica. Uma nova classificação poderia elegantemente direcionar as indicações de fármacos ou uso de dispositivos existentes. Terceiro, agrupar tipos de crises pode levar a uma associação útil entre síndromes específicas ou etiologias, por exemplo, ao percebermos a associação entre crises gelásticas e hamartomas hipotalâmicos ou espasmos epilépticos e esclerose tuberosa. Quarto, a classificação permite que pesquisadores direcionem mais seus estudos nos mecanismos de diferentes tipos de crises epilépticas. Quinto, a classificação proporciona palavras aos pacientes para descrever sua doença. Motivações para revisar a Classificação de Crises de 1981 estão listadas abaixo.

1. Alguns tipos de crises epilépticas, por exemplo, crise tônicas ou espasmos epilépticos, podem ter início focal ou generalizado.
2. Falta de conhecimento sobre o início tornava uma crise inclassificável e difícil de discutir no sistema de 1981.
3. Descrições retrospectivas de crises epilépticas frequentemente não especificam o nível de consciência e o comprometimento da percepção, os quais, apesar de central em muitas crises, é um conceito complicado.
4. Alguns termos de uso corrente não têm níveis suficientes de aceitação ou entendimento público, como "psíquica", "parcial", "parcial simples", "parcial complexa" e "discognitiva".
5. Alguns tipos importantes de crises não foram incluídos.

RESULTADOS

CLASSIFICAÇÃO DOS TIPOS DE CRISES EPILEPTICAS

A figura 1 retrata a classificação básica das crises epilépticas e a figura 2 a classificação expandida. As duas representam a mesma classificação, com a supressão das subcategorias para formar a versão básica. O uso de uma ou outra depende do nível de detalhes desejado. Variações sobre o tema de crises epilépticas individuais podem ser acrescidas para tipos de crises focais de acordo com o grau de percepção.

Classificação dos Tipos de Crises da ILAE 2017¹



Figura 1. Classificação operacional básica da ILAE 2017 para os tipos de crises epilépticas.¹ Definições, outros tipos de crises e descriptores estão listados no artigo e no glossário de termos que acompanha este artigo.² Por informação inadequada ou impossibilidade de inserir nas outras categorias.

ESTRUTURA DA CLASSIFICAÇÃO

Classificação dos Tipos de Crises da ILAE 2017¹



Figura 2. Classificação operacional expandida da ILAE 2017 para os tipos de crises epilépticas. Os esclarecimentos seguintes devem guiar a escolha do tipo de crise. Para crises focais, a especificação do nível de percepção é opcional. Percepção mantida significa que a pessoa está ciente de si e do meio ambiente durante a crise, mesmo se estiver imóvel. Uma crise focal perceptiva corresponde ao termo anterior crise parcial simples. Uma crise focal disperceptiva ou com comprometimento da percepção corresponde ao termo anterior crise parcial complexa, e o comprometimento da percepção em qualquer parte da crise obriga a utilização da denominação crise focal disperceptiva. Abaixo, há a opção de ulteriormente classificar as crises focais perceptivas e disperceptivas em sintomas motores e não motores, refletindo o primeiro sinal ou sintoma da crise. Crises devem ser classificadas pela característica proeminente mais precoce, exceto em crises focais com parada comportamental a qual deve ser a característica dominante durante toda a crise. O nome crise focal também pode omitir a menção à percepção quando esta percepção não é aplicável ou é desconhecida e então deve-se diretamente classificar a crise pelas características motoras ou não motoras. Em crises atônicas e espasmos epilépticos usualmente não se especifica a percepção. Crises cognitivas implicam em comprometimento da linguagem ou outros domínios cognitivos ou em características positivas tais como déjà vu, alucinações, ilusões ou distorções da percepção. Crises emocionais envolvem ansiedade, medo, alegria, outras emoções, ou aparecimento de afeto sem emoções subjetivas. Uma ausência é atípica por apresentar início e término gradativos ou alterações no tônus corporal acompanhados de complexos de onda aguda-onda lenta no EEG. Uma crise pode ser não classificada por informação inadequada ou incapacidade de colocá-la em outras categorias.¹ Definições, outros tipos de crises e descriptores são listados no artigo e glossário de termos que acompanha este artigo.² Grau de percepção usualmente não é especificado.³ Por informação inadequada ou incapacidade de inserção em outras categorias. Em vermelho estão representadas categorias novas de crises. (modificado do texto original)

O esquema da classificação é colunar, mas não hierárquico (significando que níveis podem ser ignorados), portanto as setas foram intencionalmente omitidas. A classificação de crises epilépticas começa com a determinação se as manifestações iniciais das crises são focais ou generalizadas. O início pode ser não observado ou ser obscuro; nesses casos a crise epiléptica é de início desconhecido. As palavras

"focal" e "generalizado" no início do nome da crise significam crise de início focal ou generalizado.

Para crises focais, o grau de percepção opcionalmente pode ser incluído no tipo de crise. Percepção é apenas uma característica potencialmente importante da crise, mas a percepção tem importância prática suficiente para justificar seu uso como classificador de crise. Percepção preservada significa que a pessoa está consciente de si e do ambiente durante uma crise, mesmo que imóvel. Uma crise focal perceptiva (com ou sem outros classificadores subsequentes), corresponde ao prévio termo "crise parcial simples". Uma crise com percepção comprometida (com ou sem outros classificadores) corresponde ao termo prévio "crise parcial complexa". Percepção comprometida durante qualquer parte da crise torna a crise focal disperceptiva. Além disso, crises focais também são subagrupadas naquelas com sintomas e sinais motores e não motores no início da crise. Se ambos, sinais motores e não motores, estão presentes no início da crise, os sinais motores irão geralmente dominar, a menos que sintomas e sinais não motores (em geral sensoriais) sejam proeminentes.

Crises focais perceptivas ou disperceptivas opcionalmente podem ser também caracterizadas por um dos sintomas listados de início motor ou não motor, refletindo o primeiro sinal ou sintoma mais proeminente da crise epiléptica, por exemplo, crise focal disperceptiva com automatismos. Crises epilépticas devem ser classificadas pela característica de início motor ou não motor proeminente mais precoce, exceto na crise focal com parada comportamental na qual a interrupção de atividade é a característica dominante durante toda a crise, e qualquer comprometimento significante da percepção durante o curso da crise leva a crise focal a ser classificada como tendo percepção comprometida.

A classificação de acordo com o início da crise tem uma base anatômica, enquanto a classificação pelo nível de percepção tem uma base comportamental, justificada pela importância prática do comprometimento da percepção. Ambos os métodos de classificação são disponíveis e podem ser usados concomitantemente. Breve parada comportamental no início de uma crise frequentemente é imperceptível, e assim não deve ser usada como classificador a menos que seja a característica dominante durante toda a crise. O critério de classificação (anatômico) mais precoce não será necessariamente a característica comportamental mais significante da crise. Por exemplo, uma crise pode começar com medo e progredir para atividade focal clônica vigorosa resultando em queda. Essa crise ainda seria uma crise focal emocional (com ou sem alteração de percepção), mas uma descrição das características subsequentes sob a forma de um texto livre poderia ser muito útil.

O denominação crise focal pode omitir a menção de percepção quando a percepção não for aplicável ou for desconhecida; dessa forma, a crise deverá ser classificada diretamente pelas características de início motor ou início não motor. Os termos *início motor* e *início não motor* também podem ser omitidos quando um termo subsequente gera um nome de crise inequívoco.

A classificação de uma crise individual pode parar a qualquer nível: uma crise de “*início focal*” ou “*início generalizado*”, sem outras elaborações, ou uma “*crise focal sensorial*”, “*crise focal motora*”, “*crise focal tônica*” ou “*crise focal com automatismos*”, e assim por diante. Descritores adicionais são incentivados, e seu uso dependerá da experiência e objetivos da pessoa que classifica a crise. Os termos *início focal* e *início generalizado* são para fins de agrupamento. Nenhuma dedução deve ser feita de que cada tipo de crise exista em ambos os grupos; a inclusão de crises de ausência na categoria de *início generalizado* que não implica na existência de crises de “ausências focais”.

Quando a primazia de um versus outro sintoma ou sinal chave é incerto, a crise epiléptica pode ser classificada no nível acima do termo questionável, com uso de descritores adicionais da semiologia da crise relevantes para a crise individual. Quaisquer sinais ou sintomas de crises, termos descritores sugeridos no Manual de Instrução que acompanha este texto ou descrições em texto livre podem ser opcionalmente anexadas às descrições do tipo de crise, sem alterar contudo o tipo de crise.

O tipo de crise “*focal evoluindo para tônico-clônica bilateral*” é um tipo especial de crise, que corresponde ao termo de 1981 “*crise parcial com generalização secundária*”. *Início focal evoluindo para tônico-clônica bilateral* reflete um padrão de propagação da crise, mais do que um tipo unitário de crise epiléptica, mas é uma apresentação tão comum e importante que a categorização separada foi continuada. O termo “*evoluindo para tônico-clônica bilateral*” em vez de “*secundariamente generalizada*” foi usado para distinguir uma crise de *início focal* da crise de *início generalizado*. O termo “*bilateral*” é usado para padrões de propagação e “*generalizado*” para crises epilépticas que envolvem circuitos bilaterais desde o *início*.

A atividade ictal se propaga através de circuitos cerebrais, às vezes promovendo incerteza sobre se um evento é uma crise unitária ou múltiplas crises começando de diferentes circuitos (“*multifocal*”). Uma crise unifocal pode apresentar-se com múltiplas manifestações clínicas como resultado da propagação. O clínico deverá determinar (pela observação da evolução contínua ou apresentação estereotipada de crise para crise) se um evento é crise única ou uma série de

diferentes crises. Quando uma crise focal única se apresenta com uma sequência de sinais e sintomas, então a crise epiléptica é nomeada pelo sinal ou sintoma inicial mais proeminente, refletindo a prática clínica usual de identificar o foco de início da crise ou rede envolvida. Por exemplo, uma crise começando com súbita incapacidade de compreender linguagem seguida por comprometimento da percepção e abalos clônicos no braço esquerdo poderia ser classificada como uma "crise focal disperceptiva (início não motor) cognitiva" (progredindo para abalos clônicos no braço esquerdo). Os termos entre parênteses são opcionais. O tipo de crise formal nesse exemplo é determinado pelo início não motor cognitivo e presença de comprometimento da percepção durante qualquer ponto da crise.

Crises generalizadas são divididas em crises motoras e não motoras (ausências). Outras subdivisões são semelhantes àquelas da classificação de 1981, com a adição das crises mioclono-atônicas, comuns na epilepsia com crises mioclono-atônicas (síndrome de Doose²⁸), crises mioclono-tônico-clônicas, comuns na epilepsia mioclônica juvenil²⁹, ausências mioclônicas³⁰ e crises de ausência com mioclônias palpebrais vistas na síndrome descrita por Jeavons e outros³¹. Manifestações generalizadas das crises podem ser assimétricas, tornando difícil a distinção de crises de início focal. A palavra "ausência" tem um significado comum, mas um olhar vago ou ausente não é sinônimo de crise de ausência, pois interrupção da atividade também ocorre em outros tipos de crises.

A classificação de 2017 permite anexar um número limitado de qualificadores às crises de início desconhecido, a fim de melhor caracterizar a crise. Crises de início desconhecido podem ser referidas pela simples palavra "não classificadas" ou com características adicionais, incluindo motoras, não motoras, tônico-clônicas, espasmos epilépticos e parada comportamental. Um tipo de crise de início desconhecido pode posteriormente ser classificada tanto como de início focal quanto de início generalizado, mas qualquer comportamento associado (por exemplo, tônico-clônico) a uma crise previamente "não classificada" pode ainda ser aplicado. A esse respeito, o termo "início desconhecido" é um termo substituto – não da característica da crise, mas do desconhecimento.

RAZÕES PARA DECISÕES

A terminologia para os tipos de crises epilépticas é designada para ser útil na comunicação de características chave das crises e para servir como um dos componentes para uma maior classificação das epilepsias, que está sendo

desenvolvida por uma outra Força Tarefa de Classificação da ILAE. A estrutura básica da classificação de crises epilépticas usada desde 1981 foi mantida.

Focal versus parcial

Em 1981, a Comissão rejeitou designar como “focal” uma crise que envolveria um hemisfério inteiro, então o termo “parcial” foi preferido. A terminologia de 1981 estava de alguma forma prevendo a ênfase moderna em circuitos, mas “parcial” transmite um sentido de uma parte da crise em vez da localização ou sistema anatômico. O termo “focal” é mais compreensível em termos de localização do início da crise.

Focal versus generalizada

Em 2010¹ a ILAE definiu crise de início focal como “originada em circuitos limitados a um hemisfério. Podem ser bem localizadas ou mais difusamente distribuídas. Crises focais podem se originar em estruturas subcorticais”. Crises de início generalizado foram definidas como “originadas em algum local de uma rede neuronal com rápido envolvimento de redes distribuídas bilateralmente”. Classificar uma crise como de início aparentemente generalizado não descarta um início focal obscurecido por limitações dos nossos métodos clínicos atuais, mas é mais uma questão de diagnóstico correto que de classificação. Além disso, crises focais podem rapidamente envolver circuitos bilaterais, enquanto a classificação é baseada no início unilateral. Para alguns tipos de crise, por exemplo, espasmos epilépticos, a distinção entre início focal versus generalizado requer estudo cuidadoso do registro de vídeo-EEG ou o tipo de início pode ainda ser desconhecido. A distinção entre início focal e generalizado é prática, e pode mudar com avanços na habilidade de caracterizar o início das crises.

Focalidade do início da crise pode ser inferida pelo reconhecimento de padrões de crises de início focal conhecidas, mesmo se a focalidade não for estritamente clara, baseada em termos do comportamento observável. Uma crise é focal, por exemplo, quando começa com sensação de *déjà vu* e então progride com comprometimento da percepção e responsividade, estalar de lábios e fricção de mãos por um minuto. Não há nada intrinsecamente “focal” na descrição, mas registros de vídeo-EEG de incontáveis crises semelhantes mostraram previamente início focal. Se o tipo de epilepsia é conhecido, então o início pode ser presumido

mesmo se não for testemunhado; como, por exemplo, no caso de uma crise de ausência em uma pessoa com epilepsia mioclônica juvenil conhecida.

Clínicos têm conhecimento de que as chamadas crises generalizadas, por exemplo, crises de ausência com espículas-ondas generalizadas no EEG, não se manifestam igualmente em todas partes do encéfalo. A Força Tarefa enfatiza o conceito de bilateral, em vez de envolvimento generalizado, para algumas crises, pois algumas crises podem ser bilaterais sem envolver todos circuitos cerebrais. As manifestações bilaterais não são necessariamente simétricas. O termo "focal evoluindo para tônico-clônico bilateral" substitui o termo "secundariamente generalizado". O termo "generalizado" foi mantido para crises generalizadas desde o início.

Início desconhecido

Clínicos comumente ouvem relatos sobre crises tônico-clônicas nas quais o início não foi presenciado. Talvez o paciente estivesse dormindo, sozinho ou os observadores estavam muito distraídos pelas manifestações da crise para perceber a presença de características focais. Deveria haver uma oportunidade de provisoriamente classificar essa crise, mesmo na ausência de conhecimento sobre sua origem. A Força Tarefa permite descrições adicionais das crises de início desconhecido quando características-chave, como atividade tônico-clônica ou parada comportamental são observadas durante o curso da crise. A Força Tarefa recomenda classificar uma crise como tendo início focal ou generalizado quando há um alto grau de confiança (por exemplo, > 80%, valor escolhido arbitrariamente e comparável ao erro beta aceitável) na acurácia da determinação; caso contrário, a crise deveria permanecer não classificada até que mais informações estejam disponíveis.

Pode ser impossível classificar uma crise epiléptica, tanto por informações incompletas ou pela natureza incomum da crise; nesse caso deverá ser chamada de crise não classificada. Categorização como não classificada deve ser feita somente em situações excepcionais quando o clínico está seguro que o evento é uma crise mas não consegue evoluir na classificação do evento.

Consciência e percepção

A classificação de 1981 e a revisão em 2010^{1,10,32} sugeriram uma diferenciação fundamental entre crises com e sem comprometimento da

consciência. Basear a classificação na consciência (ou uma de suas funções associadas) reflete uma escolha prática, pois crises com comprometimento de consciência deveriam ser abordadas de forma diferente daquelas sem comprometimento da consciência, por exemplo, no que se refere a permissão para direção de veículos em adultos ou interferência com aprendizado. A ILAE escolheu manter comprometimento da consciência como chave na divisão das crises focais. Entretanto, a consciência é um fenômeno complexo, com componentes subjetivos e objetivos³³. Múltiplos tipos diferentes de consciência têm sido descritos para as crises³⁴. Marcadores substitutos³⁵⁻³⁷ para consciência, em geral, compreendem medidas de comprometimento da percepção, responsividade, memória e a percepção de si mesmo como distinto de outros. A classificação de 1981 especificamente mencionou percepção e responsividade, mas não memória para o evento.

A determinação retrospectiva do estado de consciência pode ser difícil. Um classificador inexperiente pode assumir que uma pessoa devesse estar no chão, imóvel, aperceptiva e arresponsiva (ou seja, "desmaiada") para que uma crise seja considerada como crise com comprometimento da consciência. A Força Tarefa adotou a percepção como um marcador substituto relativamente simples da consciência. "Percepção preservada" é considerada uma abreviação para "crises sem comprometimento da consciência durante o evento". Nós utilizamos uma definição operacional de percepção como a ciência de si próprio e do ambiente. Nesse contexto, percepção se refere ao reconhecimento dos eventos ocorridos durante uma crise, não ao reconhecimento de que a crise ocorreu. Em várias línguas, "comprometimento da percepção" se traduz como "comprometimento da consciência"; nesses casos mudar a designação de "parcial complexa" para "comprometimento da percepção" enfatizará a importância da consciência ao colocar uma palavra substituta diretamente no título da crise. Em inglês "crise focal perceptiva" é um termo mais curto que "crise focal sem comprometimento da consciência" e possivelmente melhor entendida pelos pacientes. De uma forma prática, percepção preservada em geral inclui a presunção que uma pessoa que teve uma crise posteriormente poderá lembrar e confirmar que manteve a percepção preservada; caso contrário, comprometimento da percepção deve ser assumida. Excepcionalmente crises podem produzir uma amnesia epiléptica transitória com percepção preservada³⁸, mas para a classificação de uma crise amnéstica como uma crise focal perceptiva seria necessário uma documentação excepcionalmente clara feita por observadores meticolosos. Percepção pode não ser especificada caso não seja possível determiná-la durante a crise.

A responsividade pode ou não estar comprometida durante uma crise focal³⁹. Responsividade não é equivalente a perceptividade ou consciência, pois algumas pessoas permanecem imobilizadas e consequentemente arresponsivas durante uma crise, mas ainda são capazes de observar e recordar o ambiente. Adicionalmente, a responsividade frequentemente não é testada durante as crises. Por essas razões, responsividade não foi escolhida como característica primária para a classificação das crises, contudo responsividade pode ser muito útil para classificar as crises quando puder ser testada e o nível de responsividade pode ser relevante na determinação do impacto promovido pela crise. O termo “discognitivo” não foi utilizado na classificação atual como sinônimo de “parcial complexa” por falta de clareza e comentários negativos vindos de profissionais e do público.

Percepção não é classificador para crises de início generalizado porque a grande maioria das crises generalizadas apresenta comprometimento da percepção ou perda completa da consciência. Entretanto, é reconhecido que a perceptividade e a responsividade podem estar ao menos parcialmente preservadas durante algumas crises generalizadas, por exemplo, crises de ausências curtas⁴⁰, incluindo crises de ausência com mioclonias palpebrais, ou crises mioclônicas.

Etiologias

Uma classificação de tipos de crises pode ser aplicada para crises de diferentes etiologias. Uma crise devido a trauma de crânio ou uma crise reflexa pode ser focal com ou sem comprometimento da percepção. Conhecimento da etiologia, por exemplo, presença de uma displasia cortical, pode ajudar na classificação do tipo de crise. Qualquer crise pode se tornar prolongada, levando a estado de mal epiléptico do tipo de crise em questão.

Informações de apoio

Como parte do processo diagnóstico, um clínico usará comumente evidências e exames complementares para ajudar a classificar uma crise epiléptica, apesar de não fazerem parte da classificação. Tais evidências podem incluir vídeos trazidos pela família, padrões eletroencefalográficos, lesões detectadas pela neuroimagem, resultados de laboratório como detecção de anticorpos antineuronais, mutações genéticas ou diagnóstico de síndrome epiléptica conhecida pela associação com crises focais, generalizadas ou ambas, como a síndrome de Dravet. As crises em geral podem ser classificadas com base nos sintomas e

comportamento, desde que boas informações objetivas e subjetivas estejam disponíveis. O uso de qualquer informação de apoio disponível para diagnóstico é encorajado. Disponibilidade de informação de suporte pode não existir em partes do mundo com menos recursos, o que pode levar a diagnósticos menos específicos, mas ainda assim permitiria uma correta classificação.

CID 9, 10, 11, 12

A Classificação Internacional de Doenças (CID) da Organização Mundial de Saúde é usada para o diagnóstico em pacientes ambulatoriais e hospitalares, para cobranças, pesquisas e outros propósitos ^{41,42}. Concordância do diagnóstico em epilepsia pela CID e pelos tipos de crise da ILAE é desejável para maior clareza e consistência. Isto é possível com algumas limitações com os termos atuais, pois as CID 9, 10 e 11 já foram formuladas. As propostas da ILAE sempre conduzirão os padrões da CID. As CID 9 e CID 10 usam a terminologia antiga, incluindo termos como crises de pequeno e grande mal. A CID 11 não nomeia os tipos de crises, mas enfatiza as etiologias e síndromes epilépticas, como as classificações de epilepsia da ILAE ¹. Por esta razão não há conflito entre a classificação de crises proposta e a CID 11. Esforços poderão ser desenvolvidos para incorporar novas classificações de tipos de crises e síndromes no desenvolvimento da CID 12.

Discussão

Termos descontinuados

Parcial simples/Parcial complexa: Após 35 anos de uso dos termos “crise parcial simples” e “crise parcial complexa”, alguns clínicos poderão sentir falta. As razões para mudança são várias. Primeiro, uma decisão prévia global foi tomada ¹ trocando o termo parcial para focal. Segundo, “parcial complexa” não tem significado intrínseco para o público. A frase “focal com comprometimento da percepção” pode fazer sentido para uma pessoa leiga sem conhecimento da classificação de crises. Terceiro, as palavras “complexa” e “simples” podem ser enganadoras em alguns contextos. Complexo pode implicar que esse tipo de crise é mais complicado ou difícil para entender que outros tipos de crises. Chamar uma crise de “simples” pode banalizar seu impacto a um paciente que não crê que as manifestações e consequências das crises sejam de forma alguma simples.

Convulsão: é um termo popular, ambíguo e não oficial, usado para significar atividade motora substancial durante uma crise. Tal atividade pode ser tônica, clônica, mioclônica ou tônico-clônica. Em algumas línguas, convulsões e crises são consideradas sinônimos e o componente motor não é claro. A palavra “convulsão” não faz parte da classificação de crises de 2017, mas sem dúvida persistirá no uso popular.

Termos adicionados

Percepção comprometida/preservada: como discutido acima, esses termos designam conhecimento de si e do ambiente durante uma crise.

Hipercinética: Crise hipercinéticas foram adicionadas na categoria de crises focais. Atividade hipercinética compreende movimentos de pedalar ou debater, agitados. Hipermotor é um termo anterior introduzido como parte de uma classificação diferente, proposta por Lüders e colegas em 1993 ⁴³. O termo hipermotor, que contém raízes grega e romana, foi substituído no glossário da ILAE de 2001 ⁴⁴ e no relatório de 2006 ² por “hipercinético”; por ser etimológica e historicamente consistente, “hipercinético” foi escolhido para a classificação de 2017.

Cognitivo: O termo substitui “psíquico” e refere-se a alterações cognitivas específicas durante a crise, por exemplo, afasia, apraxia, ou negligência. A palavra “alteração” está implícita, pois crises nunca melhoram a cognição. Uma crise cognitiva pode também compreender fenômenos cognitivos positivos, como déjà vu, jamais vu, ilusões ou alucinações.

Emocional: Uma crise focal não motora pode ter manifestações emocionais, como medo ou alegria. O termo também abrange manifestações afetivas com expressão emocional ocorrendo sem componente subjetivo, como o que ocorre em algumas crises gelásticas ou dacrísticas.

Novos tipos de crise focal: Alguns tipos de crise que previamente eram descritos somente como crises generalizadas, agora aparecem também como crises de início focal, generalizado ou desconhecido. Entre elas estão os espasmos epilépticos, crises tônicas, clônicas, atônicas e mioclônicas. A lista de comportamentos motores constituindo os tipos de crises engloba as crises focais

motoras mais comuns, mas outros tipos de crises menos comuns, como por exemplo a crise focal tônico-clônica, também podem ser encontradas. Crises focais com automatismos, autonômicas, parada comportamental, cognitivas, emocionais e hipercinéticas são novos tipos de crises. Crise focal evoluindo para tônico-clônica bilateral é um novo tipo, renomeando a crise secundariamente generalizada.

Novos tipos de crises generalizadas: Em relação à classificação de 1981, novos tipos de crises incluem: ausências com mioclonias palpebrais, mioclonias atônicas, mioclonia-tônico-clônicas (apesar do início clônico das crises tônico-clônicas ter sido mencionado na publicação de 1981). Crises com mioclonias palpebrais poderiam logicamente ser colocadas na categoria motora, mas como mioclonias palpebrais são mais significantes como características de crises de ausência, crises com mioclonias palpebrais foram colocadas na categoria não motora/ausência. Crises com mioclonias palpebrais podem raramente ter características focais⁴⁵. Similarmente, crises de ausência mioclonicas potencialmente tem características tanto de ausência como de crises motoras e poderiam ser colocadas em qualquer grupo. Espasmos epilépticos são crises representadas nas categorias de início focal, generalizado e desconhecido e a distinção pode requerer registro de vídeo-EEG. O termo “epiléptico” está implícito para todos tipos de crise, mas explicitamente apontado nos espasmos epilépticos, por causa da ambiguidade da palavra “espasmo” em neurologia.

O que é diferente da Classificação de 1981?

A tabela 1 resume as alterações na classificação dos tipos de crises de 2017, em relação a classificação de 1981. Observe que várias alterações já estavam incorporadas na revisão de terminologia de 2010 e revisões subsequentes.^{1;32}

Tabela 1. Mudanças na Classificação dos Tipos de Crises Epilépticas de 1981 para a de 2017

1. Mudança de “parciais” para “focais”;
2. Alguns tipos de crises podem ser de início focal, generalizado ou desconhecido;
3. Crises de início desconhecido podem ter características que ainda podem ser classificadas;

4. Percepção é utilizada como classificador em crises focais;
5. Os termos discognitivo, parcial simples, parcial complexa, psíquica, secundariamente generalizada foram eliminados;
6. Novos tipos de crises focais incluem automatismos, autonômicas, parada comportamental, cognitivas, emocionais, hipercinéticas, sensoriais e focais evoluindo para crises tônico-clônicas bilaterais. Crises atônicas, clônicas, espasmos epilépticos, mioclônicas e tônica podem ter início focal ou generalizado;
7. Novos tipos de crises generalizadas são: ausências com mioclônias palpebrais, ausências mioclônicas, mioclono-atônicas, mioclono-tônico-clônicas, espasmos epilépticos.

Comparando com a classificação de 1981, algumas crises agora aparecem em múltiplas categorias. Espasmos epilépticos podem ter início focal, generalizado ou desconhecido. Representadas tanto entre as crises de início focal como entre as de início generalizado estão as crises atônicas, clônicas, mioclônicas e tônica, apesar de que fisiopatologia desses tipos de crise pode diferir quando de início focal versus generalizado.

Um artigo anexo funcionará como guia para aplicação da classificação de 2017. O emprego da classificação de 2017 por alguns anos provavelmente motivará revisões e esclarecimentos.

REFERÊNCIAS

1. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia* 2010;51:676–685.
2. Engel J Jr. Report of the ILAE classification core group. *Epilepsia* 2006;47:1558–1568.
3. Gastaut H, Magnus O, Caveness W, et al. A proposed international classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1964;5:297–306.
4. Gastaut H. Classification of the epilepsies. Proposal for an international classification. *Epilepsia* 1969;10(Suppl.):14–21.
5. Blumenfeld H. What is a seizure network? Long-range network conse-

quences of focal seizures. *Adv Exp Med Biol* 2014;813:63–70.

6. Centeno M, Carmichael DW. Network connectivity in epilepsy: resting state fMRI and EEG-fMRI contributions. *Front Neurol* 2014; 5:93.
7. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1981;22:489–501.
8. Berg AT. Classification and epilepsy: the future awaits. *Epilepsy Curr* 2011;11:138–140.
9. Berg AT, Scheffer IE. New concepts in classification of the epilepsies: entering the 21st century. *Epilepsia* 2011;52:1058–1062.
10. Korff CM, Scheffer IE. Epilepsy classification: a cycle of evolution and revolution. *Curr Opin Neurol* 2013;26:163–167.
11. Berg AT, Blackstone NW. Concepts in classification and their relevance to epilepsy. *Epilepsy Res* 2006;70(Suppl. 1):S11–S19.
12. Engel J Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001;42:796–803.
13. Engel J Jr. ILAE classification of epilepsy syndromes. *Epilepsy Res* 2006;70(Suppl. 1):S5–S10.
14. Berg AT, Cross JH. Classification of epilepsies and seizures: historical perspective and future directions. *Handb Clin Neurol* 2012;107:99–111.
15. Luders HO, Amina S, Baumgartner C, et al. Modern technology calls for a modern approach to classification of epileptic seizures and the epilepsies. *Epilepsia* 2012;53:405–411.
16. Luders H, Acharya J, Baumgartner C, et al. Semiological seizure classification. *Epilepsia* 1998;39:1006–1013.
17. Panayiotopoulos CP. The new ILAE report on terminology and concepts for the organization of epilepsies: critical review and contribution. *Epilepsia* 2012;53:399–404.
18. Panayiotopoulos CP. The new ILAE report on terminology and concepts for

organization of epileptic seizures: a clinician's critical view and contribution. *Epilepsia* 2011;52:2155–2160.

19. Gomez-Alonso J, Bellas-Lamas P. The new International League Against Epilepsy (ILAE) classification of epilepsies: a step in the wrong direction?. *Rev Neurol* 2011;52:541–547.

20. Shorvon SD. The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia* 2011;52:1052–1057.

21. Beghi E. The concept of the epilepsy syndrome: how useful is it in clinical practice? *Epilepsia* 2009;50(Suppl. 5):4–10.

22. Tuxhorn I, Kotagal P. Classification. *Semin Neurol* 2008;28:277–288.

23. Luders H, Acharya J, Baumgartner C, et al. A new epileptic seizure classification based exclusively on ictal semiology. *Acta Neurol Scand* 1999;99:137–141.

24. Seino M. Classification criteria of epileptic seizures and syndromes. *Epilepsy Res* 2006;70(Suppl. 1):S27–S33.

25. Fisher RS, Boas WV, Blume W, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005;46:470–472.

26. Brodtkorb E. Common imitators of epilepsy. *Acta Neurol Scand Suppl* 2013;196:5–10.

27. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, et al. A definition and classification of status epilepticus—Report of the ILAE Task Force on classification of status epilepticus. *Epilepsia* 2015;56:1515–1523.

28. Kelley SA, Kossoff EH. Doose syndrome (myoclonic-astatic epilepsy): 40 years of progress. *Dev Med Child Neurol* 2010;52:988–993.

29. Wolf P, Yacubian EM, Avanzini G, et al. Juvenile myoclonic epilepsy: a system disorder of the brain. *Epilepsy Res* 2015;114:2–12.

30. Verrotti A, Greco R, Chiarelli F, et al. Epilepsy with myoclonic absences with early onset: a follow-up study. *J Child Neurol* 1999;14:746–749.
31. Striano S, Capovilla G, Sofia V, et al. Eyelid myoclonia with absences (Jeavons syndrome): a well-defined idiopathic generalized epilepsy syndrome or a spectrum of photosensitive conditions? *Epilepsia* 2009;50(Suppl. 5):15–19.
32. Scheffer IE. Epilepsy: a classification for all seasons? *Epilepsia* 2012;53(Suppl. 2):6–9.
33. Ali F, Rickards H, Cavanna AE. The assessment of consciousness during partial seizures. *Epilepsy Behav* 2012;23:98–102.
34. Luders H, Amina S, Bailey C, et al. Proposal: different types of alteration and loss of consciousness in epilepsy. *Epilepsia* 2014;55:1140–1144.
35. Cavanna AE, Monaco F. Brain mechanisms of altered conscious states during epileptic seizures. *Nat Rev Neurol* 2009;5:267–276.
36. Blumenfeld H. Impaired consciousness in epilepsy. *Lancet Neurol* 2012;11:814–826.
37. Blumenfeld H, Taylor J. Why do seizures cause loss of consciousness? *Neuroscientist* 2003;9:301–310.
38. Felician O, Tramoni E, Bartolomei F. Transient epileptic amnesia: update on a slowly emerging epileptic syndrome. *Rev Neurol (Paris)* 2015;171:289–297.
39. Yang L, Shklyar I, Lee HW, et al. Impaired consciousness in epilepsy investigated by a prospective responsiveness in epilepsy scale (RES). *Epilepsia* 2012;53:437–447.
40. Porter RJ, Penry JK. Responsiveness at the onset of spike-wave bursts. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1973;34:239–245.
41. Bergen DC, Beghi E, Medina MT. Revising the ICD-10 codes for epilepsy and seizures. *Epilepsia* 2012;53(Suppl. 2):3–5.
42. Jette N, Beghi E, Hesdorffer D, et al. ICD coding for epilepsy: past, present, and future—a report by the International League Against Epilepsy Task Force on ICD codes in epilepsy. *Epilepsia* 2015;56:348–355

43. Luders HO, Burgess R, Noachtar S. Expanding the international classification of seizures to provide localization information. *Neurology* 1993;43:1650–1655.
44. Blume WT, Luders HO, Mizrahi E, et al. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia* 2001;42:1212–1218.
45. Mourente-Diaz S, Montenegro MA, Lowe JP, et al. Unusual focal ictal pattern in children with eyelid myoclonia and absences. *Pediatr Neurol* 2007;37:292–295.