

TÂNIA AP. MARCHIORI DE OLIVEIRA CARDOSO

**RETIRADA PARCIAL E TOTAL DE DROGA
ANTIÉPILEPTICA EM PACIENTES COM EPILEPSIA
CONTROLADA**

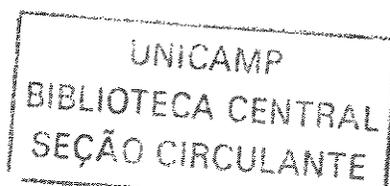
Este exemplar corresponde à versão final da Tese de Doutorado apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, para obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas, Área de Concentração em Neurologia do(a) aluno(a) Tânia Aparecida Marchiori de Oliveira Cardoso.

Campinas, 20 de agosto de 2004.

Prof. Dr(a). Carlos Alberto Mantovani Guerreiro
Orientador(a)

CAMPINAS

2004



TÂNIA AP. MARCHIORI DE OLIVEIRA CARDOSO

**RETIRADA PARCIAL E TOTAL DE DROGA
ANTIEPILÉPTICA EM PACIENTES COM EPILEPSIA
CONTROLADA**

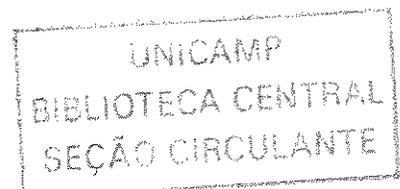
*Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação
da Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas para
obtenção do título de Doutor em Ciências
Médicas, área de Neurologia*

ORIENTADOR: PROF. DR. CARLOS A. MANTOVANI GUERREIRO

CO-ORIENTADOR: PROF. DR. FERNANDO CENDES

CAMPINAS

2004



UNIDADE	BC
Nº CHAMADA	F/Unicamp C179r
V	
TOMBO	62022
PROC	16-P-0086-05
C	<input type="checkbox"/>
D	<input checked="" type="checkbox"/>
PREÇO	11,00
DATA	10/02/05
Nº CPD	

Bibrid: 8341704

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

C179r Cardoso, Tânia Aparecida Marchiori de Oliveira
Retirada parcial e total de droga antiiepilética em pacientes com epilepsia controlada / Tânia Aparecida Marchiori de Oliveira Cardoso. Campinas, SP : [s.n.], 2004.

Orientadores : Carlos Alberto Mantovani Guerreiro, Fernando Cendes
Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Epilepsia. 2. Tratamento. 3. Prognóstico. I. Carlos Alberto Mantovani Guerreiro. II. Fernando Cendes. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Banca examinadora da tese de Doutorado

Orientador:

Prof. Dr. Carlos Alberto Mantovani Guerreiro

Membros:

1. Prof. Dr. Carlos Alberto Mantovani Guerreiro - FCM/UNICAMP

2. Prof. Dr. Jaderson Costa da Costa - PUC/RS

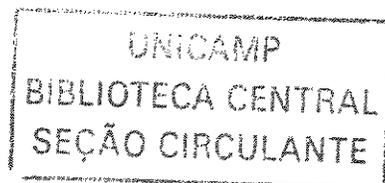
3. Prof. Dr. João Pereira Leite - FMUSP/RP

4. Prof. Dr. Benito Pereira Damasceno - FCM/UNICAMP

5. Prof. Dr. Li Li Min - FCM/UNICAMP

Curso de pós-graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas.

Data: 20/08/2004

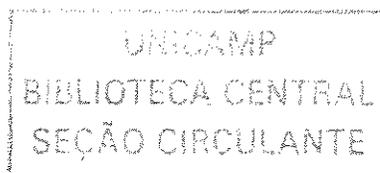


DEDICATÓRIA

Aos meus amados filhos, Lucas e Fernando, a razão maior da minha vida.

Aos meus queridos pais, Zélia (in memoriam) e Irineu, pelo amor, generosidade e grandiosidade de suas almas.

Ao Paulo, o amor da minha vida.



Agradeço especialmente aos pacientes, que depositaram em mim a confiança, que me permitiu realizar este estudo, com satisfação, e que me dá a certeza da escolha correta da minha profissão.

Ao Prof. Dr. Carlos Guerreiro, a pessoa que primeiro me incentivou a ficar na Universidade e cujo exemplo de excelência clínica me encaminhou ao prazeroso exercício da clínica neurológica. Por ter confiado a mim a idéia deste estudo.

Prof. Dr. Fernando Cendes, pela sua grande contribuição no refinamento desta pesquisa, com seu exemplo de seriedade e profunda competência científica. Pela disponibilidade para a minuciosa avaliação dos exames de imagem. Por sua amizade.

Prof. Dr. Benito Pereira Damasceno, pelo privilégio de poder compartilhar do seu enorme conhecimento e de sua sabedoria.

Prof. Dr. Li Li Min, pela grande contribuição com a realização e análise dos exames de imagem. Pelo agradável convívio.

Prof. Dra. Verônica Zanardi, pela grande colaboração com a análise dos exames de imagem.

À secretária do serviço de EEG, Luciene, e às técnicas Cláudia, Maria Aparecida, Cássia e Florisa, pelo profissionalismo e pela atenção, sempre pronta, com a realização dos exames de EEG.

Ao Márcio, Solange e Cecília, secretários do Depto. de Neurologia, pelo auxílio persistente ao nosso trabalho.

Hélio J. Abreu, pela assessoria estatística.

Dra. Eliane Kobayashi, pela sua amizade, pela contribuição, com a sua grande capacidade profissional, para a realização deste trabalho.

Andréa Aléssio, pela amizade e pela colaboração com os testes da avaliação da função cognitiva dos pacientes.

À minha grande amiga Anna Elisa, que sempre acreditou neste projeto, pelo incentivo constante. Pelo seu afeto e generosidade.

À minha maravilhosa família, o meu esteio.

Aos meus filhos, Lucas e Fernando, pelo seu amor. Pela paciência com que suportaram comigo as angústias, durante este caminho.

	<i>Pág.</i>
RESUMO	xxxv
ABSTRACT	xli
1 - INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA	47
1.1 - História natural da epilepsia.....	51
1.2 - História natural da epilepsia não tratada.....	56
1.3 - Abrasamento (kindling) e dano neuronal progressivo.....	57
1.4 - Efeito do tratamento medicamentoso.....	62
1.5 - Retirada de DAE.....	65
1.5.1 - Risco de recorrência de crises após a retirada da DAE.....	65
1.5.2 - Fatores de risco para a recorrência de crises após a retirada da DAE.....	68
a - Etiologia.....	68
b - Idade no início da epilepsia e na retirada da DAE.....	80
c - Eletrencefalograma e síndromes electroclínicas.....	81
d - Tipo de crise epiléptica.....	85
e - “Marcadores de gravidade da epilepsia”.....	85
f - História familiar de epilepsia.....	87

g - Duração do controle de crises.....	88
h - Tipo de DAE e nível sérico.....	89
i - Método de retirada da DAE.....	91
1.5.3 - Risco de recorrência em indivíduos com controle de crises sob o uso de medicação.....	92
1.5.4 - Riscos da terapia com DAE a longo prazo.....	93
1.5.5 - Conseqüências da recorrência de crises.....	95
1.5.6 - Prognóstico para o controle de crises após a recorrência.....	96
2 - OBJETIVOS.....	99
3 - MATERIAL E MÉTODOS.....	103
3.1 - Desenho do estudo.....	105
3.2 - Identificação e inclusão dos indivíduos.....	105
3.3 - Critérios de exclusão.....	106
3.4 - Aspectos éticos.....	106
3.5 - Aleatorização dos indivíduos.....	106
3.6 - Método e taxa de retirada da DAE.....	106
3.7 - Seguimento.....	107
3.8 - Variáveis potencialmente prognósticas e categorizações.....	107
3.9 - Resumo das variáveis estudadas.....	114
3.10 - Análise estatística.....	115

4 - RESULTADOS	117
4.1 - Pacientes.....	119
4.2 - Características clínicas e demográficas dos pacientes.....	120
4.3 - Risco geral de recorrência de crises.....	120
4.4 - Fatores de risco para a recorrência de crises – análise univariada.....	123
4.5 - Fatores de risco para a recorrência de crises – análise multivariada.....	145
4.6 - Análise de associação de variáveis.....	146
4.7 - Descrição dos pacientes que apresentaram recorrência de crises em uso de 75% da dose da DAE.....	147
5 - DISCUSSÃO	149
5.1 - Risco geral de recorrência de crises.....	151
5.2 - Fatores de risco para a recorrência de crises, após a retirada da DAE.....	152
6 - CONCLUSÕES	163
7 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	167
8 - ANEXOS	189
Anexo 1 - Parecer da Comissão de Ética do HC/UNICAMP.....	191
Anexo 2 - Termo de consentimento informado para a participação do paciente no estudo.....	193
Anexo 3 - Formulário de Consentimento para Pesquisa Médica.....	195
Anexo 4 - Tabela 1 - Planilha de Dados.....	199

Anexo 5 - Tabela 2 - Características clínicas e demográficas dos pacientes do estudo.....	209
Anexo 6 - Tabela 5 - Análise dos fatores de risco em relação à recorrência de crises, após a retirada da DAE, no seguimento de dois anos - Modelo de riscos proporcionais de Cox.....	211
Anexo 7 - Ilustrações de Achados dos Exames de Ressonância Magnética.....	215
Anexo 8 - Figura 10 - Espectro de variação das alterações hipocampais e das manifestações clínicas associadas.....	223

LISTA DE ABREVIATURAS

AH	Atrofia Hipocampal
anl	Anormal
CA1,2,3,4	Subdivisões Citoarquitetônicas do <i>Cornu Ammonis</i> (1,2,3,4)
CBZ	Carbamazepina
CF	Convulsão Febril
CPC	Crise Parcial Complexa
CPS	Crise Parcial Simples
CTCG	Crise Tônico Clônica Generalizada
DAE	Droga Antiepiléptica
DDC	Distúrbios do Desenvolvimento Cortical
DM	Deficiência Mental
EEG E	Eletrencefalograma
EEG E	Eletrencefalograma com Anormalidade Epileptiforme
ELT	Epilepsia do Lobo Temporal
ELTM	Epilepsia do Lobo Temporal Mesial
EME	Estado de Mal Epiléptico
EMT	Esclerose Mesial Temporal
G1	Grupo Um – retirada completa
G2	Grupo Dois – retirada parcial
I	Epilepsia Indeterminada

IAHc	Índice da Assimetria Hipocampal
IC	Intervalo de Confiança
ILAE	Liga Internacional Contra Epilepsia
LC	Epilepsia Localizada Criptogênica
LS	Epilepsia Localizada Sintomática
M	Miscelânea
MAV	Malformação Arteriovenosa
NC	Neurocisticercose
nl	Normal
PB	Fenobarbital
PD	Patologia Dupla
PHT	Fenitoína
QI	Quociente de Inteligência
RM	Ressonância Magnética
RR	Razão de Risco
SNC	Sistema Nervoso Central
TC	Tomografia Computadorizada
TCE	Traumatismo Cranioencefálico
VHc	Volume Hipocampal
VPA	Valproato de Sódio
ZHD	Zscore do Volume Hipocampal Direito
ZHE	Zscore do Volume Hipocampal Esquerdo
ZIAHc	Zscore do Índice de Assimetria Hipocampal

	<i>Pág.</i>
Tabela 1 - Planilha de Dados.....	200
Tabela 2 - Características clínicas e demográficas dos pacientes do estudo.....	209
Tabela 3 - Estimativa geral de não recorrência de crises, pela curva de Kaplan-Meier, nos diferentes tempos de seguimento, para o G1 e o G2.....	121
Tabela 4 - Época da recorrência das crises, nos diferentes períodos do seguimento, após a retirada da DAE.....	122
Tabela 5 - Análise dos fatores de risco em relação à recorrência de crises, após a retirada da DAE, no seguimento de dois anos - Modelo de riscos proporcionais de Cox.....	211
Tabela 6 - Fatores associados ao risco para a recorrência de crises, após a retirada da DAE, pelo modelo de riscos proporcionais de Cox (análise univariada).....	123
Tabela 7 - Fatores não associados a uma diferença no risco de recorrência de crises, após a retirada da DAE, pelo modelo de riscos proporcionais de Cox (análise univariada).....	124
Tabela 8 - Probabilidade de permanecer sem recorrência de crises, nos diferentes períodos do seguimento, estimado pela curva de Kaplan-Meier – comparação de pacientes com até 10 crises e mais de 10 crises, antes do controle.....	126
Tabela 9 - Probabilidade de permanecer sem recorrência de crises, nos diferentes períodos do seguimento, estimado pela curva de Kaplan-Meier – comparação de pacientes com até 20 anos a pacientes com mais de 20 anos de duração de epilepsia ativa.....	127

Tabela 10 - Probabilidade de permanecer sem recorrência de crises, nos diferentes períodos do seguimento, estimado pela curva de Kaplan-Meier – comparação de pacientes com presença de anormalidade epileptiforme no EEG a pacientes com ausência de anormalidade epileptiforme no EEG, antes da retirada da DAE.....	129
Tabela 11 - Probabilidade de permanecer sem recorrência de crises, nos diferentes períodos do seguimento, estimado pela curva de Kaplan-Meier – comparação de pacientes com presença de anormalidade epileptiforme no EEG a pacientes com ausência de anormalidade epileptiforme no EEG, da ocasião da retirada da DAE..	130
Tabela 12 - Probabilidade de permanecer sem recorrência de crises, nos diferentes períodos do seguimento, estimado pela curva de Kaplan-Meier – comparação de pacientes com presença de anormalidade epileptiforme no EEG a pacientes com ausência de anormalidade epileptiforme no EEG, após a retirada da DAE.....	131
Tabela 13 - Anormalidades encontradas nos exames de imagem: TC + RM.....	134
Tabela 14 - Tipos de lesões associadas à neurocisticercose encontradas nos exames de imagem.....	135
Tabela 15 - Probabilidade de permanecer sem recorrência de crises, nos diferentes períodos do seguimento, estimado pela curva de Kaplan-Meier – comparação entre pacientes com NC isolada a pacientes com epilepsia LC, EMT/AH isolada e PD.....	137
Tabela 16 - Probabilidade de permanecer sem recorrência de crises, nos diferentes períodos do seguimento, estimado pela curva de Kaplan-Meier – comparação de pacientes com a presença a pacientes com ausência de AH.....	139

Tabela 17 - Probabilidade de permanecer sem recorrência de crises, nos diferentes períodos do seguimento, estimado pela curva de Kaplan-Meier – comparação de pacientes com ZIAHc \leq -2 a pacientes com ZIAHc $>$ 2.....	141
Tabela 18 - Variação do período de controle de crises, antes da retirada da DAE..	141
Tabela 19 - Variação das doses diárias das DAE, na ocasião da retirada, e dos níveis séricos com 100% da dose.....	143
Tabela 20 - Resultados das dosagens séricas realizadas durante a retirada da DAE, com 75%, 50% e 25% da dose.....	144
Tabela 21 - Fatores associados ao risco para a recorrência de crises, após a retirada da DAE, pelo modelo de riscos proporcionais de Cox (análise multivariada).....	145

	<i>Pág.</i>
Figura 1 - Probabilidade acumulada de pacientes com epilepsia controlada permanecerem sem crises, após a interrupção da DAE, em um seguimento de 24 meses: risco geral de recorrência de crises – curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier, comparando a retirada total com a retirada parcial (50% dose) de DAE.....	121
Figura 2 - Probabilidade acumulada de pacientes com epilepsia controlada permanecerem sem crises, após a interrupção da DAE, em um seguimento de 24 meses - <u>efeito do nº de crises antes de atingir o controle</u> : curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier, comparando pacientes com até 10 crises e com mais que 10 crises, antes do controle.....	125
Figura 3 - Probabilidade acumulada de pacientes com epilepsia controlada permanecerem sem crises, após a interrupção da DAE, em um seguimento de 24 meses - <u>efeito do tempo de epilepsia ativa</u> : curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier comparando pacientes com até 20 anos a pacientes com mais de 20 anos de epilepsia ativa.....	127
Figura 4 - Probabilidade acumulada de pacientes com epilepsia controlada permanecerem sem crises, após a interrupção da DAE, em um seguimento de 24 meses - <u>efeito da presença de anormalidade epileptiforme no EEG, antes da retirada da DAE</u> : curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier, comparando pacientes com presença de anormalidade epileptiforme no EEG a pacientes com ausência de anormalidade epileptiforme no EEG.....	129

Figura 5 -	Probabilidade acumulada de pacientes com epilepsia controlada permanecerem sem crises, após a interrupção da DAE, em um seguimento de 24 meses - <u>efeito da presença de anormalidade epileptiforme no EEG da ocasião da retirada da DAE</u> : curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier, comparando pacientes com presença de anormalidade epileptiforme no EEG a pacientes com ausência de anormalidade epileptiforme no EEG.....	130
Figura 6 -	Probabilidade acumulada de pacientes com epilepsia controlada permanecerem sem crises, após a interrupção da DAE, em um seguimento de 24 meses - <u>efeito da presença de anormalidade epileptiforme no EEG após a retirada da DAE</u> : curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier, comparando pacientes com a presença de anormalidade epileptiforme no EEG a pacientes com ausência de anormalidade epileptiforme no EEG.....	131
Figura 7 -	Probabilidade acumulada de pacientes com epilepsia controlada permanecerem sem crises, após a interrupção da DAE, em um seguimento de 24 meses - <u>efeito do tipo de etiologia</u> : curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier, comparando pacientes com a NC isolada, a epilepsia LC, a EMT/AH isolada e a PD.....	137
Figura 8 -	Probabilidade acumulada de pacientes com epilepsia controlada permanecerem sem crises, após a interrupção da DAE, em um seguimento de 24 meses - <u>efeito da presença de AH</u> : curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier, comparando pacientes com a presença a pacientes com ausência de AH.....	139
Figura 9 -	Probabilidade acumulada de pacientes com epilepsia controlada permanecerem sem crises, após a interrupção da DAE, em um seguimento de 24 meses - <u>efeito da presença de um ZIAHc \leq -2</u> : curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier, comparando pacientes com um ZIAHc \leq -2 a pacientes com ZIAHc $>$ -2.....	140
Figura 10 -	Espectro de variação das alterações hipocâmpais e das manifestações clínicas.....	223



RESUMO

A epilepsia é uma condição crônica que necessita frequentemente de tratamento medicamentoso prolongado. No entanto, a maioria dos pacientes com epilepsia atinge a remissão prolongada das crises, podendo ser submetidos, com sucesso, à retirada da medicação. Os efeitos tóxicos das drogas antiepilépticas (DAE) constituem o principal argumento para a sua interrupção nos pacientes com epilepsia controlada. Por outro lado, as conseqüências da recorrência de crises, após a retirada da DAE, não são desprezíveis e, até o momento, não foram determinados fatores indiscutíveis de predição da recorrência de crises, após tal intervenção, para orientar a tomada da decisão.

Na prática clínica, não é incomum a observação de pacientes com crises controladas, utilizando “baixas” doses de DAE. Entretanto, não é conhecido se doses menores de medicação são eficazes nesses pacientes. Da mesma forma, não há dados disponíveis sobre a retirada parcial de DAE em indivíduos com epilepsia em remissão.

O objetivo deste estudo foi investigar o valor da retirada parcial de DAE e/ou da manutenção de “baixas” doses de medicação DAE em pacientes com epilepsia controlada e os fatores de risco para a recorrência de crises, em um seguimento de 24 meses.

Realizou-se um estudo prospectivo aleatorizado exploratório, que avaliou o risco de recorrência de crises em pacientes submetidos à retirada completa da DAE, comparando com o risco de recorrência nos pacientes que realizaram a retirada parcial da medicação. Os candidatos foram pacientes com epilepsia parcial, secundariamente generalizada ou indeterminada, com crises controladas por, pelo menos, dois anos, e idade ≥ 14 anos, à entrada no estudo. Os pacientes foram divididos em dois grupos: Grupo 1 (G1, retirada completa da DAE) e Grupo 2 (G2, retirada parcial da DAE). A retirada parcial da DAE foi estabelecida como uma redução de 50% da dose em uso na ocasião da introdução no estudo. A medicação foi retirada lentamente nos dois grupos: em 6 meses, no G1 e, em dois meses, no G2.

Noventa e quatro pacientes foram seguidos: 45, selecionados para a retirada completa (G1) e 49, para a retirada parcial (G2).

As taxas de recorrência de crises, após dois anos de seguimento, foram 31,1% (14/45) para o G1 e 28,6% (14/49) para o G2. A análise de sobrevivência mostrou que a probabilidade de permanecer livre de crises aos 6, 12, 18 e 24 meses, após a aleatorização, não diferiu entre os dois grupos ($p = 0,81$): G1 - 0,89; 0,80; 0,71 e 0,69; G2 - 0,86; 0,82; 0,75 e 0,71.

Além dos fatores de risco para a recorrência de crises, comumente relatados na literatura, este estudo avaliou, de forma sistemática, a presença de etiologia detectável, através da tomografia computadorizada (TC) e da ressonância magnética (RM) de alta resolução, incluindo a volumetria hipocampal.

A análise univariada dos fatores de risco para a recorrência de crises, após a retirada da DAE, demonstrou significância para um número de crises maior que 10, antes de atingir o controle; uma duração da epilepsia ativa maior que 20 anos; a presença de anormalidade epileptiforme no EEG (anterior à retirada, da ocasião da retirada e após a retirada da DAE); a presença de patologia dupla; a presença de atrofia hipocampal (AH) e a presença de um Zscore para o índice de assimetria hipocampal (ZIAHc) ≤ -2 .

A análise dos fatores de risco, pelo modelo multivariado, demonstrou como significantes o EEG com anormalidade epileptiforme na ocasião da retirada da DAE e a presença de um ZIAHc ≤ -2 .

A presença de etiologia identificável vem-se demonstrando um reconhecido fator de risco para a recorrência de crises, após a retirada da DAE. A amostra em questão constituiu-se, em sua maioria, de pacientes com epilepsia sintomática (72%), nos quais foram identificados quatro subgrupos de patologias: neurocisticercose (NC) isolada, esclerose mesial temporal (EMT)/AH isolada, patologia dupla (PD) e miscelânea (M).

Houve uma elevada proporção de EMT/AH nos pacientes deste estudo, presente em 50,6% dos casos que realizaram RM com volumetria, sendo: 37,5% casos de EMT/AH isolada e 62,5%, de PD. A análise univariada demonstrou dois fatores etiológicos associados com um aumento do risco de recorrência de crises, após a retirada da DAE: a presença de PD e a presença de AH/assimetria hipocampal. Os pacientes com AH apresentaram um risco 2,77 vezes maior do que aqueles sem AH. Da mesma forma, os pacientes com um ZIAHc ≤ -2

apresentaram um risco significativamente maior, não só na análise univariada, como também na análise multivariada (3,88 vezes maior do que o dos pacientes com ZIAHc >-2 ; $p = 0,0014$). Esses resultados demonstraram que a presença de AH, principalmente aquela revelada pelo índice de assimetria hipocampal, constituiu-se um fator de risco importante para a recorrência de crises, após a suspensão da medicação.

A frequência de PD, nesta amostra, foi elevada: presente em 31,3% dos pacientes que realizaram a RM. Esta elevada prevalência se deveu, em parte, ao grande número de casos com NC e à avaliação sistemática e minuciosa dos exames de imagem. Os pacientes que apresentaram PD mostraram um risco de recorrência de crises 3,61 vezes maior do que aqueles com NC isolada ($p = 0,046$), na análise univariada, entretanto este fator não se demonstrou significativo na análise multivariada.

A frequência de NC também mostrou-se elevada, estando presente em 48,5% dos pacientes com etiologia identificável e manifestou-se, mais frequentemente, na forma de calcificações intraparenquimatosas múltiplas. A presença de um diagnóstico de NC isolada não acarretou um aumento do risco de recorrência de crises, demonstrando que a presença isolada de calcificações intraparenquimatosas não implica, invariavelmente, um pior prognóstico para a evolução, após a retirada da DAE.

Nesta casuística, não foi incomum o achado de sinais de EMT/AH, na RM, associados à presença de calcificações de NC (15/79 pacientes que realizaram a RM com volumetria). Entretanto, a evolução dos pacientes com EMT/AH isolada não foi diferente daquela dos pacientes com este achado associado à NC.

Concluindo, a manutenção de doses "baixas" de medicação em pacientes com epilepsia parcial controlada, não reduz o risco de recorrência de crises. Portanto, caso a decisão de retirar a DAE tenha sido estabelecida, a retirada deve ser completa. Os marcadores de gravidade da epilepsia e o EEG são guias importantes para a predição do risco de recorrência de crises, após a retirada da DAE, nos pacientes com epilepsia parcial controlada. Além disso, a etiologia da epilepsia, demonstrada através de uma busca criteriosa, também revelou-se um importante fator de predição na avaliação do risco de recorrência nestes pacientes.



ABSTRACT

Partial and Total Antiepileptic Drug Withdrawal In Seizure-Free Patients with Controlled Epilepsy

Epilepsy is a chronic disorder and prolonged medical treatment is usually necessary. However, the majority of patients achieves a prolonged seizure remission and may withdraw the drug treatment successfully. Adverse events of antiepileptic drugs (AED) are the main argument for AED interruption in seizure-controlled patients. On the other hand, the consequences of seizure recurrence after AED withdrawal may be harmful to the patient and the predicting factors for an adequate decision have still not been identified.

It is not uncommon in daily practice to see seizure-free patients in a low-dose AED regimen. Nevertheless, it is not known whether these lower medication doses are efficacious. It is also unknown if partial AED withdrawal is an adequate procedure for patients in prolonged remission.

The objective of this study was to investigate the usefulness of maintaining seizure-free patients on low-dose medication and the predictive factors for seizure recurrence in a two-year follow-up.

This exploratory prospective randomized study assessed the seizure recurrence risk of complete AED withdrawal compared to partial AED withdrawal in seizure-free patients. The inclusion criteria included partial and secondarily generalized or undetermined epilepsy with controlled seizures for at least two years and age ≥ 14 . Patients were divided into two groups: Group 1 (G1, complete AED withdrawal) and Group 2 (G2, partial AED withdrawal). Partial AED withdrawal was established as a 50% reduction of the initial dose. The medication was slowly tapered off: in six months for the G1 and in two months for the G2 group.

Ninety-four patients were followed, with 45 assigned to complete AED withdrawal (G1) and 49 to partial AED withdrawal (G2).

Seizure recurrence frequency after a two-year follow-up was 31.1% (14/45) in G1 and 28.6% (14/49) in G2. Survival analysis showed that the probability of remaining seizure-free at 6, 12, 18 and 24 months after randomization did not differ between the two groups ($p = 0.81$): G1 - 0.89, 0.80, 0.71 and 0.69; G2 - 0.86, 0.82, 0.75 and 0.71.

This study included in the analysis of risk factors for seizure recurrence systematic evaluation of etiology detected by computerized tomography (CT) and high resolution magnetic resonance (MRI), including hippocampal volumetric studies.

The univariate analysis of risk factors for seizure recurrence showed the following significant predictive factors: more than 10 seizures prior to seizure control, active epilepsy for more than 20 years, an epileptiform EEG (before drug withdrawal, at the time of withdrawal and afterward), dual pathology (DP), hippocampal atrophy (HA) and hippocampal asymmetry index Z score (ZIAHc) ≤ -2 .

The multivariate analysis of risk factors showed the following significant predictive factors: epileptiform EEG at withdrawal time and ZIAHc ≤ -2 .

The presence of identifiable etiology is an accepted risk factor for the prognosis of epilepsy after AED withdrawal. The studied patients had mostly symptomatic epilepsy. Seventy-two percent of them were diagnosed in four subgroups: isolated neurocysticercosis (NC), isolated mesial temporal sclerosis (MTS)/HA, DP e miscellaneous (M).

A high proportion of MTS/HA was found, 50.6% of the patients who were submitted to MRI volumetrics: 37.5% presented with isolated MTS/HA and 62.5% with DP. Univariate analysis revealed two etiological factors related to high seizure recurrence risk after AED withdrawal: DP and presence of HA/hippocampal asymmetry. HA patients presented a risk 2.77 higher than those without HA. Similarly, patients with ZIAHc ≤ -2 showed a significantly higher risk, not only in univariate but also in multivariate analysis. Patients with ZIAHc ≤ -2 presented a risk 3.88 times higher than patients with ZIAHc > -2 ($p = 0.0014$). These results suggest that HA, revealed mainly by the hippocampal asymmetry index, is a significant predictive factor for seizure recurrence after withdrawal of medication.

There was an elevated frequency of DP in this sample: 31.3% of the patients who underwent MRI exam. This finding may be justified by the great number of NC cases and by the systematic and meticulous evaluation of imaging. Patients with DP showed a seizure recurrence risk 3.61 times higher than isolated NC ($p = 0.046$) in univariate analysis, although this factor was not significant in the multivariate analysis.

NC was present in 48.5% of patients with identifiable etiology. Most of them had multiple intraparenchymal calcifications. Diagnosis of isolated NC does not change the seizure recurrence risk, indicating that cerebral calcifications do not implicate in worse prognosis following AED withdrawal.

The association of MTS/HA findings on MRI and NC calcifications was not uncommon (15/79 patients who underwent MRI with volumetric studies). However, patient outcome following AED withdrawal was not different in isolated MST/HA and DP with NC.

In conclusion, keeping seizure-free partial epilepsy patients on low AED dose did not reduce the risk for seizure recurrence in a two-year follow-up. Therefore, once the decision for AED withdrawal has been established, it should be complete. Maintenance of low AED doses did not reduce the risk for seizure recurrence in patients who had been seizure free for at least two years. Epilepsy severity markers and EEG findings are important guides to predict seizure recurrence risk following AED withdrawal in patients with controlled partial epilepsy. Careful search of etiology by MRI studies revealed an additional important risk factor in the assessment of seizure recurrence prognosis.



***1 - INTRODUÇÃO E
REVISÃO DA LITERATURA***

INTRODUÇÃO

É conhecido que a maior parte dos pacientes com epilepsia beneficia-se do uso de drogas antiepilépticas (DAE), apresentando pronta remissão das crises (ANNEGERS et al., 1979; GOODRIDGE e SHORVON, 1983; BRORSON e WRANNE, 1987; CAMFIELD et al., 1993; SANDEER, 1993; SILLANPÄÄ, 1993; COCKERELL et al., 1997). Segundo vários estudos, as taxas de remissão de um ano em epilepsias recém-diagnosticadas, tratadas com DAE, variam de 58 a 95%, a maioria delas estando entre 65 e 80% (SANDER, 1993). Estudos retrospectivos baseados na população geral também demonstraram taxas elevadas de remissão em pacientes que apresentaram diagnóstico de epilepsia, em algum momento do passado, e foram tratados com DAE (ANNEGERS et al., 1979; GOODRIDGE e SHORVON, 1983).

Sendo uma condição crônica, a epilepsia geralmente demanda tratamento medicamentoso prolongado, o qual pode originar efeitos tóxicos e riscos de morbidade. Entretanto, pouco se sabe atualmente sobre o real efeito das DAE na evolução da epilepsia. Aparentemente, as DAE não modificam a evolução natural da doença e sua ação parece ser simplesmente suprimir crises durante um período de vulnerabilidade (PEDLEY, 1988).

Por outro lado, é fato constatado que a maioria dos pacientes com epilepsia apresenta remissão prolongada das crises a longo prazo, com ou sem medicação. Quando a remissão prolongada das crises é atingida, a questão da interrupção das DAE é inevitável. Entretanto, há dúvida se pacientes com longa remissão de crises encontram-se curados ou se fazem parte de um grupo que ainda apresenta epilepsia ativa, mas com longos intervalos entre as crises (CHADWICK et al., 1996). O argumento mais poderoso a favor da retirada do medicamento, é a toxicidade das DAE a longo prazo (REYNOLDS, 1975). Outros argumentos importantes para a interrupção das DAE são o custo associado aos prolongados tratamentos e o estigma implícito em seu uso, o qual mantém a percepção pela sociedade e pelo próprio paciente como portador de doença crônica.

Estudos realizados, nas últimas décadas, sobre a retirada de DAE em adultos e crianças, após controle prolongado de crises, têm demonstrado que uma grande proporção dos pacientes permanece sem crises, após a suspensão do medicamento

(WALLIS, 1987; BERG e SHINNAR, 1994; SHINNAR e GROSS-TSUR, 2001). Isso torna real a possibilidade da interrupção da droga em indivíduos com epilepsia controlada por longos períodos. No entanto, as consequências físicas e psico-sociais de uma recorrência de crise podem ser marcantes.

Apesar da interrupção da DAE ser uma possibilidade bastante razoável para os pacientes com epilepsia controlada, ela deve sempre ser apresentada como uma “tentativa”, após a qual se aguarda a confirmação da cura.

Muitos fatores de risco são estudados com relação à possibilidade de fornecerem informações prognósticas para a evolução dos pacientes após a retirada das DAE, entretanto, os resultados, muitas vezes, são conflitantes (WALLIS, 1987).

Todas essas questões devem ser devidamente conhecidas, uma vez que é da competência do médico fornecer informação “ótima” sobre os riscos e benefícios da decisão de retirar a DAE.

Há vários estudos na literatura relatando a evolução de pacientes com epilepsia controlada, após a retirada completa da DAE (BERG e SHINNAR, 1994), porém não há dados disponíveis sobre a retirada parcial ou sobre a eficácia do uso de baixas doses de DAE nesses pacientes. Entretanto, não é incomum na prática clínica observarmos pacientes com crises controladas utilizando “doses subterapêuticas” da medicação.

Devido a esse cenário ainda impreciso sobre os resultados da retirada da DAE, decidiu-se por este estudo, cujo objetivo principal foi avaliar a importância da retirada parcial de DAE ou da utilização de baixas doses de medicação, para o controle de crises, em pacientes com epilepsia controlada. Para tal, foi realizada a comparação da retirada completa com a retirada parcial de 50% da dose da medicação, em um seguimento de dois anos. Analisou-se o risco de recorrência de crises nos dois grupos de pacientes e os fatores de risco associados à recorrência.

REVISÃO DA LITERATURA

Para uma compreensão mais adequada do tema a ser desenvolvido, será feita uma discussão sistemática sobre as questões e os fatores envolvidos na retirada da DAE: a história natural da epilepsia; o risco de recorrência de crise, após a retirada da DAE; os fatores de risco, predispondo à recorrência; os riscos relacionados à recorrência de crises; o prognóstico para controle de crises, após a recorrência; o risco de recorrência de crises em indivíduos controlados sob o uso de medicação; os riscos da terapia com DAE, a longo prazo; finalmente, a possibilidade de modificação do limiar epileptogênico com a evolução da epilepsia.

1.1 - HISTÓRIA NATURAL DA EPILEPSIA

Até aproximadamente 30 anos atrás, relatos de observações e estudos, realizados em pacientes de centros terciários de epilepsia e instituições para tratamento de epilepsia intratável, demonstravam prognóstico ruim para a doença, caracterizando-a como crônica, com tendência à autoperpetuação e probabilidade muito baixa de entrar em remissão (GOWERS, 1881, *apud* REYNOLDS, 1987; RODIN, 1968). Porém, nesses estudos, os pacientes com epilepsias graves e crônicas foram selecionados tendenciosamente, de modo a não representar a população geral de pessoas com epilepsia. Também houve falha na avaliação de aspectos temporais da recorrência de crises, um fator importante para o entendimento do prognóstico das crises epiléticas (SANDER, 1993).

Estudos epidemiológicos mais recentes, com metodologias mais apropriadas, demonstraram que o prognóstico para a maioria das pessoas com epilepsia é considerado excelente com relação à probabilidade para o controle de crises, remissão e eventual retirada da medicação (HAUSER e HESDORFFER, 2001). Define-se remissão de crises como o controle total de crises por um período de um, dois ou cinco anos (SANDER, 1993). Atualmente, é aceito, de forma geral, que 70 a 80% dos indivíduos que apresentam crises epiléticas entrarão em remissão, a maioria, precocemente, enquanto que 20 a 30% continuarão a apresentar crises recorrentes, apesar do tratamento, o que é demonstrado tanto em estudos de comunidade como em estudos de epilepsias recém-diagnosticadas em hospitais (SANDER, 1993).

O estudo realizado em Rochester, Minesota (ANNEGERS et al., 1979) observou que a probabilidade de o paciente estar em remissão (por, pelo menos, 5 anos consecutivos), 10 anos após o diagnóstico, é de 61%, e, 20 anos após, é de 70%. Mais da metade dos indivíduos que entraram em remissão, o fizeram durante o primeiro ano após o diagnóstico. Nesse estudo ainda, 50% dos pacientes encontravam-se sem crises e sem medicação antiepiléptica 20 anos após o diagnóstico inicial. É importante ainda ressaltar a diferença nas chances de estar em remissão encontrada entre os indivíduos com e sem déficits neurológicos após 20 anos de observação: 46% e 74% respectivamente.

Um estudo japonês multiinstitucional e retrospectivo (THE GROUP FOR THE STUDY OF PROGNOSIS OF EPILEPSY IN JAPAN, 1981) avaliou, em 1868 pacientes, a evolução das crises epiléticas, dividindo-os em subgrupos com 10, 5 e 3 anos de evolução, após o início da doença. A taxa de remissão foi de 58,3%, e não mostrou diferença significativa entre os três subgrupos.

Outra pesquisa, de comunidade, realizada em Tonbridge (GOODRIDGE e SHORVON, 1983), demonstrou dados semelhantes, com 73% dos pacientes em remissão (dois anos sem crises) e que somente uma pequena minoria das recorrências ocorrem após longa remissão (10% dos casos).

BRORSON e WRANNE (1987) também confirmaram essas elevadas taxas de remissão de crises em um estudo populacional, realizado na Suécia: taxas entre 65 e 80% de remissão, dependendo dos fatores de risco presentes. A presença de déficits neurológicos, crises frequentes e vários tipos de crises foram fatores prognósticos negativos. Somente 11% dos indivíduos sem nenhum desses fatores apresentaram epilepsia ativa após 12 anos de seguimento.

CAMFIELD et al. (1993) relataram um estudo populacional prospectivo realizado em crianças, com o objetivo de determinar a evolução a longo prazo, com um seguimento médio de sete anos. Dos 504 pacientes incluídos, aproximadamente 70% tornaram-se controlados das crises o suficiente para interromper a medicação. Ao final do seguimento, 55% do total de pacientes estavam em remissão. Na ocasião do diagnóstico, os

melhores fatores de predição para a remissão foram: idade no início da epilepsia menor que 12 anos, inteligência normal, ausência de crises neonatais e menos de 21 crises antes do tratamento.

SILLANPÄÄ (1993) e SILLANPÄÄ et al. (1998) realizaram um estudo populacional na Finlândia, onde as informações sobre os pacientes foram complementadas por dados de hospitais, compreendendo crianças e sendo altamente representativo da população infantil com epilepsia ativa da região. Demonstraram taxa igualmente elevada para a remissão de crises em um seguimento de 30 anos: 76% para remissão por três anos ou mais e 74% para remissão por 5 anos ou mais. A etiologia das crises sintomática, definida ou provável, o desenvolvimento ou o estado neurológico anormais, a elevada freqüência inicial de crises, a ocorrência de estado de mal epiléptico (EME) e o pobre efeito inicial da terapia com DAE associaram-se significativamente com refratariedade, em longo prazo. Esses estudos salientaram ainda o risco de problemas sociais e educacionais nos pacientes com epilepsia e o risco de morte, naqueles com epilepsia cujas crises não entram em remissão.

KWAN e BRODIE (2000) avaliaram prospectivamente 525 adolescentes e adultos com epilepsia recém-diagnosticada, verificando a resposta ao tratamento com DAE, em um seguimento médio de 5 anos. A taxa geral de remissão observada foi de 64%, semelhante à de outros estudos realizados em hospital. Os autores acreditam que alguns pacientes apresentam epilepsia refratária desde o início e não que a refratariedade se desenvolveria ao longo do tempo. Portanto, esses pacientes teriam menor chance de atingir a remissão das crises, e as características clínicas desse tipo de epilepsia estariam presentes precocemente no curso da doença. Tais pacientes apresentariam mais freqüentemente anormalidades estruturais cerebrais subjacentes, mais que 20 crises antes do início do tratamento e uma resposta inadequada à primeira DAE prescrita.

COCKERELL et al. (1997) relataram uma revisão e uma nova análise dos primeiros nove anos do “British National General Practice Study of Epilepsy”, o primeiro grande estudo populacional que avaliou, de forma prospectiva, o prognóstico de pacientes com epilepsia recém-diagnosticada, por um longo período. Ao final de 9 anos, 86% dos pacientes com epilepsia definida atingiram uma remissão de três anos e 68%, uma remissão

de 5 anos. A idade e o tipo de crise apresentaram um pequeno efeito na probabilidade de atingir a remissão: crianças demonstraram taxas levemente menores do que pacientes mais velhos; pacientes com crises parciais apresentaram menores taxas de remissão do que aqueles com crises generalizadas. Apesar de confirmarem que pacientes com epilepsia apresentam, no geral, um bom prognóstico para atingir a remissão prolongada de crises, os autores chamam a atenção para o fato de que pacientes com epilepsia secundária a lesões estruturais subjacentes apresentam um risco significativo de morte prematura.

GOOGRIDGE e SHORVON (1983), SHORVON (1984) e SHORVON e SANDER (1986), estudando o curso temporal da atividade da epilepsia, identificaram três padrões de remissão das crises: a) padrão tipo surto, com um período contínuo de atividade de crises, seguido por uma remissão (de, pelo menos, dois anos), que persistiu durante o tempo do estudo; b) padrão intermitente, que consistiu de um período de atividade de crises, seguido por uma remissão de, pelo menos, dois anos, com uma subsequente recorrência; e c) padrão contínuo, com crises repetidas, sem apresentar remissão até o final do estudo. Dos pacientes com história de epilepsia na comunidade, 65% correspondem ao padrão tipo surto, aproximadamente um quarto corresponde ao padrão contínuo e os restantes 12% correspondem ao padrão intermitente (SANDER, 1993).

A propósito da questão que define a epilepsia como um conjunto de síndromes e condições, muito mais do que uma doença ou um processo, cumpre assinalar que muitas dessas condições e síndromes, com evoluções diferentes, são, com frequência, agrupadas conjuntamente. Com o reconhecimento desse fato, a Liga Internacional Contra Epilepsia (ILAE) propôs a classificação das epilepsias e síndromes epiléticas (COMMISSION ON CLASSIFICATION AND TERMINOLOGY OF THE INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY, 1989). SHINNAR e BERG (1996) salientaram que o tipo de epilepsia ou síndrome epilética tem papel importante na determinação do prognóstico e que a presença de anormalidades neurológicas preexistentes evidentes é um importante fator preditivo para o controle de crises em uma variedade de situações. Segundo SANDER (1993), a evolução da epilepsia é determinada em grande extensão pela sua classificação sindrômica e as síndromes e condições epiléticas podem ser classificadas em quatro grupos prognósticos diferentes:

1. Excelente prognóstico: 20 a 30% dos casos. Compreende síndromes e condições auto-limitadas e muito benignas, usualmente com poucas crises e que, comumente, não necessitam de tratamento com DAE, devido à ocorrência de remissão espontânea. Inclui: crises neonatais benignas, epilepsias parciais benignas, epilepsia mioclônica benigna da infância e algumas epilepsias com crises desencadeadas por formas de ativação específica (crises sintomáticas agudas, crises induzidas por drogas, crises febris).
2. Bom prognóstico: 30 a 40% dos casos. Compreende crises facilmente controladas com DAE, remissão espontânea possível em alguns casos. Desde que a remissão seja atingida, ela é permanente e as DAE podem ser retiradas com sucesso. Aqui, as DAE podem ser curativas ou suprimem crises, até que o transtorno epiléptico se resolva espontaneamente. Inclui: epilepsia ausência da infância, epilepsia com crises tônico-clônico generalizadas (CTCG) ao despertar, crises focais tônico-clônicas em pacientes sem sinais neurológicos e algumas das epilepsias localizadas (tanto criptogênicas como sintomáticas).
3. Prognóstico incerto: 10 a 20% dos casos. É provavelmente o menor grupo, compreende o grupo com persistência da tendência a crises, por longo prazo. Aqui, as DAE são muito mais supressoras de crise do que curativas. Pacientes podem atingir a remissão das crises, mas tendem a recorrer se o uso das DAE for interrompido, por isso, esse tratamento deve durar a vida toda. Inclui: epilepsia mioclônica juvenil e a maioria das epilepsias localizadas (tanto criptogênicas como sintomáticas). Alguns pacientes do último grupo podem ser favorecidos por intervenção cirúrgica, com subsequente mudança no grupo prognóstico.
4. Prognóstico ruim: 20% ou menos dos casos. As DAE, neste grupo, são muito mais paliativas do que supressoras de crises. Aqui são incluídos os indivíduos com tendência contínua para crises, apesar do tratamento intensivo com DAE, embora ocasionalmente eles possam mover-se para o

grupo de prognóstico incerto, quando tratados com novas DAE. Alguns pacientes deste grupo podem ser submetidos à intervenção cirúrgica, com subsequente mudança no grupo prognóstico. Inclui: crises associadas com déficits neurológicos presentes no nascimento (esclerose tuberosa, síndrome de Sturge-Weber, malformações, paralisia cerebral); epilepsia parcial contínua; epilepsias mioclônicas progressivas e outras doenças neurológicas progressivas; síndrome de West; síndrome de Lennox-Gastaut e outras síndromes, nas quais as crises atônicas e tônicas são uma característica proeminente; epilepsias localizadas, associadas com lesões estruturais grosseiras e algumas epilepsias localizadas criptogênicas.

1.2 - HISTÓRIA NATURAL DA EPILEPSIA NÃO TRATADA

Não é conhecida, pois, desde a introdução dos brometos, em 1857, e com a grande disponibilidade do fenobarbital e da fenitoína, nos últimos 50 anos (introdução em 1912 e 1938, respectivamente), a maioria dos pacientes têm sido tratados. Isso ocorreu até que métodos epidemiológicos mais modernos fossem desenvolvidos (SHORVON, 1990). Nesse sentido, alguns estudos relativamente recentes permitiram a obtenção de informações sobre a história natural de epilepsias não tratadas em áreas rurais de países em desenvolvimento, onde o tratamento com DAE não está comumente disponível. Essas pesquisas demonstraram que aproximadamente 50% dos pacientes com epilepsia não tratada entram espontaneamente em remissão prolongada das crises (PLACENCIA et al., 1992a, 1992b; WATTS, 1992; KERÄNEN e RIEKKINEN, 1993; SANDER, 1993). WATTS (1992) também concluiu que o curso da epilepsia em uma população não tratada é benigno, com remissão espontânea ocorrendo freqüentemente e que, nesses casos, as DAE teriam apenas a função de reduzir a morbidade e mortalidade.

1.3 - ABRASAMENTO (KINDLING) E DANO NEURONAL PROGRESSIVO

O abrasamento elétrico (método clássico) é a intensificação progressiva da excitabilidade local ou regional pela estimulação elétrica repetida, que finalmente leva ao estabelecimento de um foco epilético e um transtorno com crises permanentes (SANABRIA e CAVALHEIRO, 2000; SHINNAR e BERG, 1996). Tornou-se um importante modelo experimental da epileptogênese e, em animais de laboratório, o abrasamento eventualmente resulta em um foco de crise independente e permanente (MORRELL et al., 1993). Muitos estudos em modelos animais têm demonstrado que crises podem levar a alterações progressivas e finalmente a dano, que resulta em epilepsia crônica, mas isso não tem um claro paralelo com o que ocorre naturalmente na epilepsia em humanos (CENDES, 2003). Uma grande variedade de achados experimentais demonstra muita similaridade entre o método de abrasamento, a crise parcial complexa humana e fenômenos anatomopatológicos e eletrofisiológicos subjacentes. Isso fez pensar na possibilidade de existirem processos semelhantes ao abrasamento na gênese de algumas epilepsias parciais, assim como na aparição de focos epiléticos secundários (epileptogênese secundária) após atividade do foco primário (SANABRIA e CAVALHEIRO, 2000). Caso o abrasamento ocorresse como parte do processo natural da epilepsia em humanos, através do dano excitotóxico das crises repetidas, haveria sérias consequências e implicações imediatas para o tratamento agressivo, até mesmo das atividades eletrencefalográficas anormais com crises clínicas presentes ou não (BERG e SHINNAR, 1997).

WILLIAM GOWERS (1881) compilou a primeira observação sistemática de epilepsia baseada em sua extensa experiência com pacientes tratados em centros terciários. A avaliação desses pacientes selecionados, que apresentavam epilepsias graves e refratárias, levou à interpretação dessa condição como crônica e progressiva, e de que as crises predisõem a novas crises. O mecanismo sugerido por GOWERS é que cada crise facilitaria a ocorrência da próxima, por aumentar a instabilidade dos elementos neurais, levando, então, a uma tendência de autopetpetuação. Desta forma, a epilepsia poderia ser vista como um processo, que apresenta o potencial de evoluir para uma doença intratável.

Desde o final do século XIX, já se discutia se as lesões anatomopatológicas associadas à epilepsia eram causa ou consequência das crises epiléticas (MELDRUM, 1997).

O extenso dano neuronal, seguindo EME, envolvendo o hipocampo, assim como outras estruturas límbicas, neocorticais e subcorticais, é bem documentado na literatura, tanto com estudos anatomopatológicos como com estudos recentes de neuroimagem (TEIXEIRA, 2003; CENDES, 2004).

Entretanto, o potencial destrutivo das crises recorrentes de curta duração ainda é bastante discutido. BERG e SHINNAR (1997) consideram que crises breves, provocadas ou não provocadas - mesmo o EME, se adequadamente tratado - não parecem resultar em uma síndrome progressiva, levando a um foco epilético permanente. Entretanto, não se sabe se há um processo progressivo de dano cerebral e especialmente hipocampal, envolvido nas epilepsias com crises freqüentes e refratárias às DAE. É desconhecido se a progressão é devida às crises, a um processo progressivo subjacente, ou mesmo à interação de ambos. Os autores ainda comentam sobre algumas alterações, encontradas em tecidos ressecados de tais pacientes, sugerindo processos patológicos relacionados à atividade das crises, mas não concluem se essas alterações são causa ou consequência das crises. Salientam, no entanto, que tais pacientes representam uma pequena proporção do total de pacientes com epilepsia.

Técnicas modernas de neuroimagem, incluindo a ressonância magnética (RM) estrutural de alta resolução, a espectroscopia por RM à base de próton e outras modalidades de imagem funcional, assim como os estudos neuropsicológicos a longo prazo e os avanços na biologia molecular têm proporcionado informações substanciais na questão de o dano epileptogênico ser causa ou consequência de crises repetidas. Essas técnicas permitem a monitoração da integridade neuronal *in vivo*, podendo detectar lesão ou disfunção não necessariamente demonstrada macroscopicamente como atrofia (CENDES, 2003, 2004).

Ultimamente, têm surgido diversos estudos que reavivam as questões da possibilidade de perda neuronal progressiva, induzida por crises, e de crises predispor a novas crises. THEODORE e WASTERLAIN (1999) relatam estudos que evidenciam que

crises repetidas em animais experimentais jovens apresentam efeitos sutis, porém duradouros, no crescimento cerebral, nas aquisições comportamentais e no limiar para crises; também relatam evidências de que o EME não convulsivo pode causar dano cerebral extenso e epilepsia crônica no animal jovem.

Nesse contexto, é válido lembrar a questão da associação entre crises febris (CF) na infância e esclerose mesial temporal (EMT)/ epilepsia do lobo temporal (ELT) refratária (outros detalhes sobre EMT constam no tópico “1-5.2.a. etiologia”). Apesar de estudos populacionais e prospectivos mostrarem esta associação como rara (SHINNAR, 1998; TARKKA et al., 2003), várias pesquisas retrospectivas demonstram uma significativa relação entre uma história de CF prolongadas ou focais na infância e EMT/ELT refratária (ABOU-KALIL et al., 1993; CENDES et al., 1993a; KUKS et al., 1993; TRENERRY et al. 1993; DAVIES et al., 1996; MATHERN et al., 1996; HAMATI-HADDAD e ABOU-KHALIL, 1998; THEODORE et al., 1999; JANSZKY et al., 2003; CENDES, 2004). No entanto, a interpretação desta observação permanece controversa. Uma explicação para a associação é a que atribui à CF precoce a lesão do hipocampo, em uma fase em que ele é particularmente vulnerável ao dano excitotóxico crise-induzido e, então, que a CF seja a causa da EMT. Outra possibilidade seria que a CF prolongada ocorreu porque o hipocampo já era previamente lesado, devido a um insulto pré ou perinatal ou a uma predisposição genética (CENDES, 2003, 2004). Estudos de imagem recentes demonstraram que CF prolongadas ou focais podem ocasionalmente produzir lesão hipocampal aguda, que evolui para atrofia hipocampal (AH), e ainda que a CF pode realmente originar-se no lobo temporal em alguns pacientes (VANLANDINGHAM et al., 1998). CENDES (2004) salienta a importância da interação de fatores genéticos (CENDES et al., 1998; KOBAYASHI et al., 2001, 2002, 2003) e ambientais na associação entre CF/EMT, e aponta as evidências de estudos experimentais recentes, demonstrando que uma CF prolongada pode não ser suficiente para causar epilepsia tardiamente, por si só, mas pode baixar permanentemente o limiar para crises, por induzir à reorganização axonal a longo prazo no hipocampo imaturo, o que poderia facilitar um segundo comprometimento (BENDER et al., 2003). Há ainda evidências de que crises prolongadas também podem induzir a alterações a longo prazo nas sinapses gabaérgicas, interferindo no desenvolvimento cerebral normal (KHALILOV et al., 2003). KOBAYASHI

et al. (2001, 2002 e 2003), avaliando epilepsia do lobo temporal mesial (ELTM) familiar, demonstrou que EMT estava presente em indivíduos com ELTM e parentes assintomáticos, sugerindo mecanismos geneticamente determinados no desenvolvimento da lesão hipocampal. VANLANDINGHAM et al. (1998) e SHINNAR (1998) apontaram para a possibilidade da existência de uma patologia hipocampal prévia que seria responsável pelo desencadeamento da CF, que então se apresenta como prolongada e focal e que pode levar o cérebro a ficar mais susceptível a novas crises. Entretanto, permanece a dúvida quanto à possibilidade de uma CF prolongada gerar ou acentuar dano hipocampal.

Outra questão é se a EMT e o dano cerebral são causa ou consequência das crises, ou seja, se a EMT associada à ELT pode surgir de dano progressivo, devido às crises repetidas (TASCH et al., 1999; THEODORE & WASTERLAIN, 1999; SUTULA e PITKÄNEN, 2001). Estudos de autópsias e análise patológica de espécimes cirúrgicos de pacientes com ELT revelaram correlação positiva entre perda celular no hipocampo e duração da epilepsia (MOURITZEN-DAM, 1980, 1982; MATHERN et al., 1995; MATHERN et al., 1996). Alguns estudos de imagem, utilizando volumetria hipocampal, não encontraram correlação entre duração e frequência das crises e o grau de AH em pacientes com ELT (TRENERRY et al., 1993; CENDES et al., 1993c; KUKS et al., 1993). Entretanto, vários estudos de imagem retrospectivos mais recentes também demonstraram que pacientes com longa duração da epilepsia ou grande número total de CTCG apresentam mais frequentemente evidências de alteração hipocampal (VAN PAESSCHEN et al., 1997a; KÄLVIÄINEN et al., 1998; SALMENPERÄ et al., 1998; TASCH et al., 1999; THEODORE et al., 1999; FUERST et al., 2001). Esses estudos levantam a possibilidade de dano progressivo induzido pelas crises e, vários deles, utilizando neuroimagem de alta resolução de pacientes com ELT intratável, demonstraram perda progressiva de volume hipocampal, correlacionada com EMT.

Entretanto, ultimamente têm surgido vários estudos longitudinais, utilizando RM com quantificação do volume hipocampal (volumetria) e/ou relaxometria (mensuração da intensidade de sinal) de T2 hipocampal, documentando o desenvolvimento de EMT ou o aparecimento de AH. VANLANDINGHAM et al. (1998), seguindo crianças com RM, demonstraram que CF complexas podem, ocasionalmente, produzir lesão

hipocampal aguda que evolui para AH. VAN PAESSCHEN et al. (1998) realizaram avaliação volumétrica hipocampal longitudinal em adultos com crises parciais recém-diagnosticadas, detectando alterações hipocampais sutis após um ano de seguimento. O'BRIEN et al. (1999) e FUERST et al. (2003) acompanharam pacientes com ELT refratária, documentando a possibilidade de diminuição progressiva do volume hipocampal. BRIELLMANN et al. (2001) descreveram o aparecimento de sinais de EMT na RM de um adulto, após breves crises generalizadas. WORRELL et al. (2002) chamam a atenção para evidências de um mecanismo induzido pelas crises, no desenvolvimento de AH rapidamente progressiva, em um adulto, após crises parciais secundárias à trombose aguda de um angioma venoso extra-hipocampal. BRIELLMANN et al. (2002) também apontam para a perda de volume hipocampal associada às crises, em pacientes com ELT de evolução benigna.

Um estudo neuropsicológico revelou um aumento progressivo da disfunção cognitiva com a duração da epilepsia mal controlada (JOKEIT e EBNER, 1999). O'BRIEN et al. (1999) observaram um moderado declínio nas funções de memória e aprendizado verbal e um leve declínio nas funções de memória visuoespacial, em um paciente com AH progressiva, ao longo de quatro anos. FUERST et al. (2001) relataram que as crises podem produzir perda neuronal progressiva no hipocampo e que esta progressão pode ter importantes conseqüências funcionais, sendo que crises de início precoce e longa duração da epilepsia associaram-se a uma performance pior nos testes neuropsicológicos.

MATHERN et al. (1995, 1996 e 1997) consideram que haja uma lesão hipocampal adquirida, secundária a um insulto precipitante inicial, ocorrido em uma fase vulnerável da infância, e que a patogênese é uma combinação de alterações agudas, subagudas e, em pequena parte, progressiva, seguindo o insulto inicial. A maior parte do dano ocorreria com o insulto inicial, mas poderia haver perda neuronal adicional, associada com uma história longa de crises, e a reorganização axonal, que ocorre na EMT, provavelmente contribuiria para a gênese e a propagação das crises. Segundo os autores, a perda neuronal adicional ocorre em regiões específicas do hipocampo: camada de células granulares, em CA1 e no prosubiculum.

SUTULA e PITKÄNEN (2001) questionam se a EMT pode ser tanto causa como conseqüência da epilepsia e ainda se o risco de dano neuronal seria resultado de uma complexa interação do padrão genético, de fatores ambientais e da idade, talvez interagindo com a freqüência de crises e com as medicações. Eles apontam para o aumento de evidências de que crises repetidas possam produzir dano neuronal significativo e declínio da memória em alguns pacientes e, portanto, a necessidade da busca de métodos efetivos de tratamentos farmacológicos e cirúrgicos.

1.4 - EFEITO DO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

Não há dúvidas de que a terapia com DAE pode suprimir a ocorrência de crises e abortar crises em andamento, sendo esta uma experiência comumente observada. Há estudos comprovando a eficácia das DAE em prevenir a ocorrência de crises sintomáticas agudas após traumatismo cranioencefálico (TCE) ou craniotomia, a recorrência de crises febris e mesmo em diminuir a recorrência de crises únicas não provocadas (SHINNAR e BERG, 1996).

A eficácia das DAE em pacientes com epilepsia também é inquestionável, sendo que aproximadamente 70% dos pacientes adquirem controle completo das crises, com o tratamento apropriado. A eficácia das DAE em pacientes não tratados previamente tem sido avaliada em vários estudos, e os resultados sugerem que as DAE podem ser efetivas em pacientes virgens de tratamento, tanto com história longa como com história curta de epilepsia. Isso seria uma evidência contra a visão de que uma epilepsia crônica se desenvolverá, a menos que o tratamento seja iniciado precocemente, e, portanto, o tratamento precoce da epilepsia não seria necessariamente um fator preditivo de boa evolução (SANDER, 1993).

Intrigante é a possibilidade da relação entre um tratamento precoce efetivo e a mudança da evolução da epilepsia em longo prazo. Em outras palavras, questiona-se se as DAE podem alterar o curso natural da epilepsia. Dados da literatura, baseados no mecanismo sugerido por Gowers e nas evidências de possível dano neuronal progressivo

seguindo crises recorrentes, sugerem que um tratamento efetivo, suprimindo crises a curto prazo, poderia, de fato, melhorar o prognóstico e diminuir a tendência para a recorrência a longo prazo ou a cronicidade da doença (RODIN, 1968; SHORVON e REYNOLDS, 1982; SHORVON, 1984; REYNOLDS, 1987, 1990, 1995; ELWES et al., 1988). Estes últimos autores basearam sua opinião, em parte, na observação de que a remissão ocorre mais freqüentemente em pacientes com epilepsia recém-diagnosticada que apresentaram poucas crises antes do tratamento e nos quais a doença apresentou curta duração (ELWES et al., 1984). Além disso, esses autores observaram uma redução no intervalo entre as crises, em parte dos pacientes, a qual interpretaram como uma evidência de “aceleração” da doença. BERG e SHINNAR (1997) apontam viés no estudo, o qual poderia comprometer essa interpretação. Entretanto, outros estudos não comprovaram o efeito do número de crises na probabilidade da epilepsia atingir a remissão (COLLABORATIVE GROUP FOR THE STUDY OF EPILEPSY, 1992; CAMFIELD et al., 1996).

Uma dificuldade para acessarmos o impacto da DAE no curso natural da epilepsia é a carência de estudos em indivíduos com epilepsia não tratada. Entretanto, as elevadas taxas de remissão espontânea em grupos de pacientes com epilepsia não tratada, relatadas em estudos populacionais de países em desenvolvimento (SANDER, 1993), também apontam contra a possibilidade das DAE atuarem no curso natural da epilepsia. Comparando o prognóstico para a remissão de crises destes pacientes com aqueles oriundos de estudos de países desenvolvidos (tratados com DAE), não se observa uma pior evolução para os primeiros, como seria esperado, caso realmente as DAE alterassem o curso da epilepsia. CHADWICK (1995) argumentou contra o efeito das DAE no curso natural da epilepsia, baseando-se na falha do uso de fenitoína comparada com placebo, em prevenir a ocorrência de epilepsia um ou dois anos após TCE, referida por TEMKIN et al. (1990). Outra evidência semelhante foi demonstrada pelo FIRST SEIZURE TRIAL GROUP (1993), no qual pacientes com crise única, aleatorizados para receber tratamento com DAE, não apresentaram diferença na probabilidade de atingir a remissão de crises, quando comparados com os que não receberam tratamento.

SHINNAR e BERG (1996) e BERG e SHINNAR (1997) destacam também as evidências sobre a ineficácia do tratamento das crises febris com DAE para prevenir o desenvolvimento de epilepsia. Esses autores interpretam a ocorrência de crises no período agudo, após insultos, como um marcador para a gravidade do comprometimento cerebral e seu potencial epileptogênico, e não como a causa em si de epilepsia tardia: esse marcador pode ser mascarado ou suprimido pelas DAE, mas isso não altera a gravidade do insulto ou suas conseqüências tardias, especialmente o desenvolvimento de epilepsia.

Embora todas as evidências indiquem que as formas vigentes de tratamento possam prevenir (ou mascarar) crises, trazendo um benefício inegável para os pacientes com epilepsia, o tratamento precoce com DAE não parece alterar o processo epileptogênico subjacente ou a evolução a longo prazo, na maioria dos pacientes, e o prognóstico das crises e da epilepsia parece ser vastamente determinado pela causa subjacente e pela síndrome epiléptica em questão.

A propósito da eficácia das DAE na supressão de crises e da possibilidade do seu efeito sobre o processo epileptogênico, surge ainda uma questão, levantada por PEDLEY (1988) e LOISEAU e DUCHÉ (1990): **há justificativa para a retirada parcial da DAE em alguns pacientes?** A retirada parcial aqui pode ser entendida tanto como a redução de politerapia para monoterapia como a redução de dose do esquema de monoterapia. SHIMIDT (1987) não só chamou a atenção para o fato de que a adição de uma segunda DAE favorece apenas 13 a 15% de pacientes com crise parciais ou generalizadas, mas também destacou os claros benefícios da redução de poli para monoterapia. MATRICARDI et al. (1989) consideram que a conduta nos pacientes com epilepsia controlada, mas apresentando risco elevado de recorrência de crises, após a retirada da DAE, deve incluir a possibilidade de deixá-los com baixas doses de medicação. LOISEAU e DUCHÉ (1990) chamam a atenção para a observação de que um número razoável de indivíduos se estabiliza com doses de DAE, que proporcionam concentrações plasmáticas baixas. Esses autores ainda se reportam à hipótese de Janz, de que a doença evoluiria em dois períodos: um início muito ativo, necessitando de um tratamento mais intenso para suprimir as crises e, a seguir, a perda da intensidade da doença, que pode permanecer equilibrada com um tratamento mais leve. Uma constatação desta hipótese

seria que, na prática cotidiana, as recorrências ocorrem mais freqüentemente nas fases finais da retirada lenta das medicações. CHADWICK (1999) relatou que 80% dos indivíduos, recrutados para o estudo do MEDICAL RESEARCH COUNCIL ANTIEPILEPTIC DRUG WITHDRAWAL STUDY GROUP (1991), estavam em uso de monoterapia à aleatorização, sendo que a maioria estava tomando baixas doses e apresentava níveis plasmáticos abaixo da faixa ótima usual à admissão para o estudo. Para esse autor, isso demonstra que, mesmo em baixas doses, as DAE constituem o principal fator que afeta o risco de crises posteriores e que há falhas na definição do limite inferior da faixa “ótima” dos níveis plasmáticos. PEDLEY (1988) questionou se o limiar para crises se modificaria e se o nível terapêutico mínimo das drogas diminuiria com aumento do tempo de controle de crises. Caso isso ocorra, pode haver uma quantidade significativa de pacientes para os quais o tratamento é parcialmente desnecessário. A comprovação dessa hipótese seria de grande importância clínica, pois a manutenção de doses menores de DAE poderia garantir o controle de crises em alguns pacientes, com uma minimização da toxicidade da droga, além de outros benefícios, como a redução do custo do tratamento.

1.5 - RETIRADA DE DAE

1.5.1 - Risco de recorrência de crises após a Retirada da DAE

Nas últimas décadas, foram realizados muitos estudos, a maioria em crianças, relatando a evolução dos pacientes com epilepsia controlada, após a retirada da DAE. Na literatura, o risco de recorrência varia de menos de 10% até aproximadamente 70%, variando de 8 a 40%, em estudos com crianças, e de 28 a 66%, em estudos com adultos (BERG e SHINNAR, 1994). Para estes autores, as razões da disparidade entre os resultados, assim como as divergências nos fatores prognósticos, encontrados na literatura, podem estar relacionadas à grande variação nas populações estudadas, aos critérios de seleção, às fontes dos pacientes, seleção de pacientes com características particulares, auto-seleção por parte do paciente, desenho do estudo, tempo de controle de crises, duração do seguimento, proporção de diferentes tipos de crises e epilepsias, entre outros motivos. As menores taxas de recorrência foram relatadas nos estudos envolvendo crianças e adolescentes, e a maior delas, em um estudo realizado em adultos com início da epilepsia na infância e adolescência.

O “QUALITY STANDARDS SUBCOMMITTEE OF THE AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY” (1996) realizou uma análise de 53 estudos, para definir os parâmetros práticos para a orientação da retirada da DAE em pacientes com epilepsia. Nesse estudo, as taxas médias de recorrência de crises foram 31,2% em crianças e 39,4%, em adultos, após a retirada da DAE, quando todos estes pacientes se enquadravam nas seguintes características: controle de crises entre dois e cinco anos, sob o uso de medicação; um único tipo de crise parcial ou generalizada; exame neurológico e coeficiente de inteligência normais; finalmente, o eletrencefalograma (EEG) normalizado com o tratamento.

BERG e SHINNAR (1994) realizaram uma meta-análise, selecionando 25 estudos considerados metodologicamente adequados e com as informações necessárias. O risco relativo de recorrência de crises, após interrupção das DAE, em grupos relativamente não selecionados de pacientes com epilepsia controlada, é de 25%, 1 ano após a retirada da droga, e de 29%, 2 anos após esta.

Anteriormente, pensava-se que a epilepsia com início na idade adulta possuía um prognóstico menos favorável para a remissão do que aquelas com início na infância. PEDLEY (1988) considerou que muitos neurologistas relutam em extrapolar para adultos os bons resultados de estudos realizados em crianças. Isso devido à maior prevalência de fatores genéticos, idiopáticos e “benignos” nas crianças, o que poderia desviar os resultados para uma irreal boa evolução.

OVERWEG et al. (1987) relataram taxa de recorrência de 66% em adultos após a retirada da DAE, uma das taxas mais elevadas já registradas, entretanto a grande maioria dos participantes apresentavam epilepsia com início na infância ou adolescência, tendo sido acompanhados em clínicas especializadas no tratamento de epilepsia e dos quais a medicação foi retirada muito tardiamente, após o início da doença, sugerindo um grupo de pacientes com epilepsia de prognóstico pior.

JUUL-JENSEN (1964 e 1968), em um estudo prospectivo criterioso com 200 pacientes (adultos e crianças), encontrou taxas de recorrência de 35% até 2 anos e de 40% até 5 anos, após o início da retirada da DAE. CALLAGHAN et al. (1988) observaram taxa de recorrência de 33,7%, não havendo diferença significativa entre adultos e crianças (35% entre adultos e 31%, entre crianças).

Embora o prognóstico em adultos pareça ser pior do que em crianças, BERG & SHINNAR (1994) sugerem que há somente um discreto aumento do risco de recorrência associado à epilepsia com início na idade adulta em relação àquela com início na infância (risco relativo de 1,34). A meta-análise ainda demonstrou que o risco de recorrência, após a retirada da DAE, foi maior nas epilepsias com início na adolescência do que naquelas com início na infância (risco relativo de 1,79) ou na idade adulta. Este fato deve-se, provavelmente, à inclusão de adolescentes “atípicos” em estudos primariamente de crianças ou talvez pela participação das síndromes relacionadas à idade, tais como a epilepsia rolândica benigna ou a epilepsia mioclônica juvenil. Há ainda a variabilidade nos estudos quanto à definição da faixa pediátrica, cujo limite superior variou de 12 até 18 anos, dificultando a comparação entre as séries (DE PAOLA et al., 2000).

No entanto, BERG e SHINNAR (1994) ressaltaram que os riscos de recorrência estatísticos são somente uma peça de informação para a decisão de interromper a medicação. A tomada de decisão deve ser feita sempre de forma individualizada, ponderando-se não só os riscos potenciais, mas também os benefícios de se manter a terapia.

Quanto à época da recorrência de crise, é conhecido que a grande maioria delas ocorre precocemente, muitas delas em relação direta com a retirada da medicação, e a grande maioria até 2 anos, após o início da retirada da DAE. SHINNAR e GROSS-TSUR (2001) relatam que 60% a 90% das recorrências ocorrem em 1 ano, e mais de 85%, em 5 anos, após a retirada. Dos pacientes de JUUL-JENSEN (1964 e 1968), 44% das recorrências aconteceram em relação direta com a retirada da DAE e somente 12%, após os dois anos de seguimento. Segundo EMERSON et al. (1981), 78% das recorrências deram-se no primeiro ano após o início da retirada. HOLOWACH-THURSTON et al. (1982) relataram que mais de dois terços das recorrências ocorreram nos dois primeiros anos da retirada e 85% delas, em 5 anos. MATRICARDI et al. (1989) não observaram nenhuma recorrência após 5,5 anos da interrupção da DAE, em um seguimento médio de pacientes de oito anos. EHRHARDT e FORSYTHE (1989) confirmaram os dados anteriores, mas observaram que recorrências tardias, até oito anos após a retirada da DAE, podem ocorrer, sugerindo que o seguimento deve ser de 10 anos, após a suspensão da medicação.

Entretanto, uma recorrência muito tempo após a última crise pode levantar a suspeita quanto à possibilidade de a crise não estar associada à epilepsia original, mas sim a um novo transtorno com crises (MATRICARDI et al., 1989).

1.5.2 - Fatores de risco para a recorrência de crises após a retirada da DAE

Na literatura há uma grande variabilidade dos fatores de risco relatados como associados à recorrência de crises, após a retirada da DAE (fatores prognósticos). No entanto, a quantificação destes fatores é de grande importância na avaliação prognóstica da retirada da DAE. Vários autores propõem métodos de avaliação de risco através de sistemas de pontuação destes fatores, como o modelo preditivo simples de DOOLEY et al. (1996) ou o índice prognóstico mais complexo do MEDICAL RESEARCH COUNCIL ANTIEPILEPTIC DRUG WITHDRAWAL STUDY GROUP (1993) ou de BRAATHEN e MELANDER (1997).

Na distribuição em tópicos que se segue serão detalhados os principais fatores estudados na literatura.

a - Etiologia

A epilepsia é um conjunto de síndromes e condições diferentes que se expressam igualmente através de crises epiléticas recorrentes, muitas vezes diferindo em relação à evolução, mas frequentemente agrupadas conjuntamente. A identificação de uma etiologia para as crises, usualmente, não é possível em mais da metade dos casos (SANDER, 1993). Segundo ANNEGERS et al.(1979), 70% de todos os casos de epilepsia não têm causa conhecida.

Entretanto, a etiologia da epilepsia tem-se mostrado um importante ponto de partida para a avaliação da possibilidade da retirada da DAE (BRITTON, 2002). Na Classificação das Epilepsias e Síndromes Epiléticas da ILAE (1989), as epilepsias são classificadas em três categorias quanto à etiologia: sintomática, criptogênica e idiopática. A

sintomática refere-se à epilepsia considerada como consequência de uma afecção do sistema nervoso central (SNC), conhecida ou suspeitada. A criptogênica refere-se à epilepsia presumida ser sintomática, mas cuja etiologia não é conhecida. Idiopática é a epilepsia sem outra causa subjacente a não ser uma predisposição hereditária. Obviamente, esta classificação é intensamente dependente da sofisticação da investigação utilizada. A introdução de novas técnicas de imagem, como a RM de alta resolução, está permitindo um refinamento na detecção de lesões estruturais que podem potencialmente se transformar em novos marcadores prognósticos (CENDES e LI, 2000). MOSEWICH e SO (1996) apontaram que o sistema vigente de classificação das epilepsias e síndromes epilépticas (1989) não considera suficientemente os dados de neuroimagem.

Técnicas modernas de neuroimagem permitem a identificação de anormalidades estruturais subjacentes a epilepsias localizadas, anteriormente não demonstradas, como é o caso especial da EMT e das displasias corticais. FISH (1994) relatou anormalidades na RM em 85% de pacientes com crises parciais intratáveis. LI et al. (1995) referiram uma taxa próxima (74%), em pacientes semelhantes. VAN PAESSCHEN et al. (1997b), em um estudo de pacientes adultos com crises parciais recém-diagnosticadas, utilizando a RM com a quantificação hipocampal, revelou anormalidades em 24% dos pacientes (10%, EMT e 14%, outras anormalidades). Entretanto, FRANCESCHI et al. (1989) também relataram taxa relativamente elevada de anormalidades na RM de pacientes com ELT criptogênica não refratária: aproximadamente 50% (19/40 pacientes). SEMAH et al. (1998), avaliando 2200 adultos atendidos em hospitais, relataram anormalidades cerebrais em 71% daqueles com epilepsia parcial.

As anormalidades mais freqüentemente encontradas nos pacientes de centros terciários são: EMT, distúrbios do desenvolvimento cortical (DDC), tumores, malformações vasculares e áreas glióticas (LI et al., 1995; SEMAH et al., 1998; CENDES e LI, 2000). Na casuística de SEMAH et al. (1998), 21% do total de casos eram EMT isoladas; 14%, cicatrizes; 8%, disgenesias corticais; 6%, malformações vasculares; 5%, tumores; 4%, patologia dupla e 13%, “miscelânea”.

O prognóstico da epilepsia, relacionado à etiologia subjacente, tem sido abordado por vários autores (ANNEGERS et al., 1979; BRORSON e WRANNE, 1987; FRANCESCHI et al., 1989; SILLANPÄÄ, 1993; VAN PAESSCHEN et al., 1997b;

SEMAH et al., 1998; STEPHEN et al., 2001), os quais atribuíram um pior prognóstico para as epilepsias sintomáticas. Um pior prognóstico para a epilepsia relacionada à EMT, aos distúrbios do desenvolvimento cortical e à patologia dupla tem sido frequentemente relatado na literatura (este aspecto será abordado com mais detalhes, posteriormente, em um tópico específico).

Ainda a propósito das alterações encontradas nos exames de imagem, FRANCESCHI et al. (1989) comentaram sobre o achado de pequenas lesões focais, com alteração de sinal à RM, encontradas na substância branca subcortical. Estas poderiam ser interpretadas como gliose, quando a história e o exame clínico são negativos para aterosclerose ou para fatores de risco, ou como arteriosclerose, com espaços perivasculares dilatados, ou áreas isquêmicas, quando vistas em pacientes idosos. Referiram também que os achados não são incomuns em adultos de média idade assintomáticos, e são freqüentes (20-30%) em pacientes idosos, sua distribuição é, usualmente, periventricular e são interpretados como de origem vascular, sendo um achado inespecífico. Entretanto, há dúvida quanto à correlação destes achados com a epilepsia, naqueles casos em que o início da doença é recente.

Em nosso meio, RIGATTI e TREVISOL-BITTENCOURT (1999), estudando pacientes com epilepsia de início tardio (18 anos ou mais), encontraram as epilepsias sintomáticas como maioria dos casos, sendo que as etiologias mais freqüentes foram: cisticercose (20%) e TCE (15%).

Avanços na neurogenética também têm permitido a identificação de vários genótipos de epilepsias idiopáticas. Portanto, os progressos na investigação etiológica das epilepsias levam a uma progressiva redução no grupo de pacientes com epilepsia classificada como criptogênica. COCKERELL et al. (1997) salientaram que estudos futuros sobre prognóstico da epilepsia deverão definir o seu tipo mais claramente e o exame de RM será essencial para esta definição. Não encontramos na literatura consultada, no entanto, relatos de estudos sobre a retirada de DAE, utilizando a RM, de forma abrangente, na investigação etiológica da epilepsia. O valor deste exame na identificação de indivíduos em risco para recorrência de crises após a retirada da medicação, também não é conhecido.

Vários estudos têm demonstrado que pacientes com epilepsia sintomática apresentam maior risco de recorrência de crises, após a retirada da DAE, do que aqueles com epilepsia criptogênica. Na meta-análise, BERG e SHINNAR (1994) observaram um risco relativo de 1,55, para a recorrência de crises, em pacientes com epilepsia sintomática, em comparação com aqueles com epilepsia criptogênica. Confrontando crianças com retardo mental e presença de déficits motores, com crianças com epilepsia criptogênica, o risco relativo foi de 1,66 e 1,79, respectivamente (BERG e SHINNAR, 1994). Entre os estudos que confirmaram o achado de maior risco de recorrência para as epilepsias sintomáticas, estão: JUUL-JENSEN, 1964 e 1968; EMERSON et al., 1981; HOLOWACH-THURSTON et al., 1982; SHINNAR et al., 1985; OLLER-DAURELLA e OLLER, 1987; ARTS et al., 1988; MATRICARDI et al., 1989; GHERPELLI et al., 1992; SHINNAR et al., 1994; TENNISON et al., 1994; DONATI et al., 1995; DOOLEY et al., 1996; PETERS et al., 1998. SHINNAR et al. (1994) também correlacionaram a gravidade da deficiência mental (DM) com um maior risco de recorrência em crianças.

Entretanto, SHINNAR et al. (1994) demonstraram que mais da metade das crianças com epilepsia sintomática remota controlada permaneceram sem crises, após a retirada da DAE. DELGADO et al. (1996), em um estudo sobre o prognóstico da epilepsia em crianças com paralisia cerebral, após a retirada da DAE, notaram que a minoria destes pacientes atinge a remissão (12,9% dos seus pacientes), entretanto, naqueles cuja medicação foi retirada após dois anos de controle, 58% permaneceram sem crises. Os referidos autores defendem, portanto, a indicação da retirada da DAE, mesmo para os casos de epilepsias sintomáticas.

Neurocisticercose

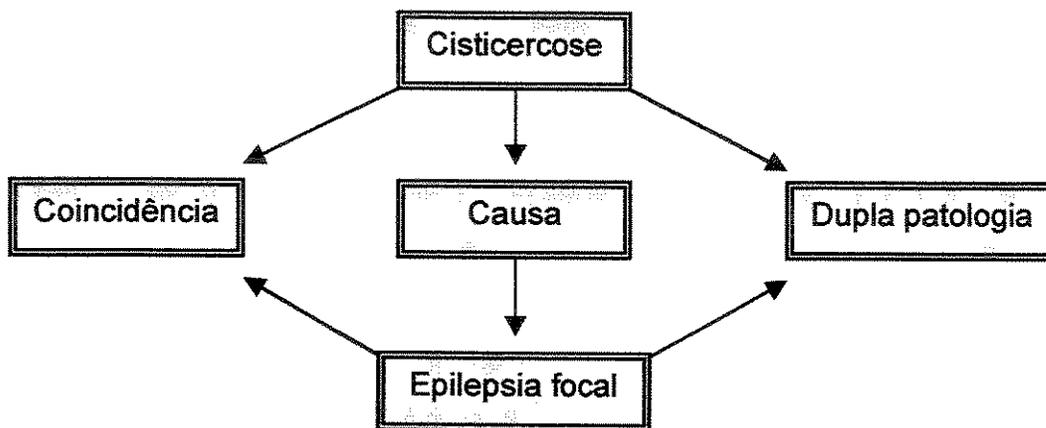
A neurocisticercose (NC) é uma das doenças parasitárias que mais afetam o SNC, apresentando uma elevada prevalência em nosso meio. A incidência de epilepsia nos países em desenvolvimento perfaz mais que o dobro daquela dos países desenvolvidos, sendo que infecções endêmicas, especialmente a NC, têm sido relatadas como a causa deste aumento de incidência, em conjunção com outros fatores, ambientais e sociais

(clima tropical, nichos ecológicos, condições sanitárias precárias, desnutrição, sistemas de saúde inadequados) (PAL et al., 2000; SANDER e PERUCCA, 2003). A NC é um problema de grande relevância econômica, principalmente devido ao custo do tratamento médico, admissões hospitalares e implicações advindas da perda de dias de trabalho. PAL et al. (2000) relataram que os referidos gastos, no Brasil, são estimados em \$ 85 milhões por ano. AGAPEJEV (2003), em uma extensa análise crítica da literatura nacional (136 trabalhos revisados) sobre os aspectos clínico-epidemiológicos da NC no Brasil, mostrou uma incidência de 1,5% nas necrópsias e 3,0% nos estudos clínicos, correspondendo a 0,3% das admissões em hospitais gerais. Estudos *pos mortem* em zonas endêmicas mostram que aproximadamente 80% das infecções são assintomáticas (PAL et al., 2000).

A freqüência de formas parenquimatosas de NC é elevada, em nosso meio, e estas podem ocorrer como cistos viáveis ou, mais freqüentemente, como calcificações puntiformes, geralmente múltiplas. A história natural do cisticerco, no SNC, não é inteiramente conhecida (CARPIO et al., 1998). A tomografia computadorizada (TC) e a RM de crânio têm sido úteis para estudar a evolução do cisticerco no parênquima cerebral. Quando a oncosfera atinge o parênquima cerebral, ela passa pelas fases vesicular, coloidal, granular-nodular e calcificada. A RM tem-se mostrado mais útil que a TC na detecção de cistos intraventriculares e subaracnóides, assim como para o acompanhamento dos sinais de degeneração dos cistos e reação inflamatória ao redor destes. Já a TC é preferida para a detecção das calcificações parenquimatosas (CARPIO et al., 1998). Não é incomum que múltiplas calcificações, disseminadas pelo parênquima, coexistam com cistos viáveis e lesões em estágio transicional, tornando difícil distinguir entre reinfestação e “descompasso” na evolução dos parasitas. CARPIO et al. (1994) propuseram ainda uma classificação, largamente aceita na literatura, baseada na viabilidade e localização do parasita: fases ativa (corresponde à fase vesicular e o parasita está vivo), transicional (o parasita está em degeneração) e inativa (corresponde à fase com calcificação e o parasita está morto), e localização parenquimatosa e extraparenquimatosa. Crises epilépticas foram o principal sintoma nas formas parenquimatosas ativa (82%) e transicional (88%).

A NC sintomática geralmente resulta da reação inflamatória, secundária à interação parasita-hospedeiro, após a morte do parasita. As manifestações clínicas podem ser diversas e ocorrem como consequência da inflamação ao redor do cisto, ocupação de espaço e obstrução do fluxo liquórico. Menos comumente, estas manifestações decorrem da inflamação, meníngea ou vascular, ou de doença fora do SNC (PAL et al., 2000). As crises epilépticas são o sintoma mais comum, presentes em 70 a 90% dos pacientes, ocorrendo tanto quando o cisto está degenerando como quando as lesões estão calcificadas (CARPIO et al., 1998; PAL et al., 2000). Segundo CARPIO (1998), as crises epilépticas que ocorrem com a NC devem ser classificadas como sintomáticas agudas, quando o cisticercosoma está na forma transicional ou na fase degenerativa, para diferenciá-las das crises não provocadas (recorrentes ou não), quando há cistos viáveis, formas calcificadas ou ambos. Segundo AGAJEPEV (2003), a epilepsia ocorreu em 22 a 92% (média = 59%) de pacientes ambulatoriais com NC, e a etiologia cisticercótica correspondeu a 20 a 34% (média = 24%) das causas de epilepsia em pacientes ambulatoriais. MONTEIRO et al. (1995) relataram, em sua casuística, que dois terços dos casos apresentaram crises parciais, com ou sem generalização secundária. Por sua vez, CARPIO (1998) referiu que aproximadamente metade dos casos são epilepsias parciais e a outra metade, epilepsias generalizadas, proporção semelhante à da população geral. MANREZA (1990), avaliando crises epilépticas da NC na infância, relatou crises parciais em 89,2% de sua casuística.

A verdadeira correlação entre NC e epilepsia é bastante controversa e a real frequência da NC como causa da epilepsia é desconhecida. Isso se deve não só às dificuldades metodológicas dos estudos publicados mas também ao desconhecimento do real efeito causal entre a NC e a epilepsia (MANREZA, 2000). SAKAMOTO et al. (1999) propuseram o seguinte esquema quanto às possibilidades de relação entre NC e epilepsia:



A primeira possibilidade é que a epilepsia seja determinada por outra patologia e a NC seja uma patologia associada por coincidência, devido à sua elevada frequência. O achado comum de múltiplas calcificações em TC ou necrósias de pacientes assintomáticos, a baixa frequência (25%) de correspondência dos sinais clínicos com a lesão encontrada na TC e a baixa possibilidade (37%) de se estabelecer uma correlação positiva entre o foco eletrográfico e a topografia das lesões na TC, favorecem esta hipótese (MANREZA, 2000). Em nosso meio, também não é incomum a observação de pacientes com ELT associada à EMT, apresentando calcificações de NC na TC, sendo que o papel destas ainda é incerto. Entretanto, dois estudos avaliaram a relação entre a NC e a ELT associada à EMT, em pacientes com epilepsia refratária e candidatos à cirurgia. A conclusão destes estudos é que a NC não modifica o perfil clínico e patológico ou a evolução pós-cirúrgica destes pacientes, ocorrendo casualmente nesta situação (JORGE et al., 1998; TERRA et al., 1999).

Outra possibilidade é que a NC seja a causa, ou a única etiologia, para a epilepsia. A comprovação desta hipótese é difícil, de acordo com o que já foi discutido anteriormente, e necessitaria da corroboração da semiologia das crises, de exames complementares, como o vídeo-EEG, ou da ressecção cirúrgica da lesão, mostrando correspondência entre as crises e a localização da lesão (MANREZA, 2000).

A terceira possibilidade implicaria a coexistência de duas etiologias, colaborando para a epileptogenicidade, através de ações somatórias. A NC poderia diminuir o limiar para crises da outra patologia, ou vice-versa (SAKAMOTO et al., 1999). Este efeito tem sido aventado na associação da NC com tumores do SNC, ELT e AH, etc (MANREZA, 2000).

O mecanismo envolvido na epileptogênese da NC, em fase inativa, tem sido relacionado à gliose ao redor do parasita calcificado (MEDINA, 1992). MONTEIRO et al. (1995) consideram que a ocorrência de crises na NC depende de vários fatores, incluindo a resposta imune do hospedeiro ao parasita, a localização e o estágio das lesões, o limiar convulsivo do paciente e outros fatores epileptogênicos dependentes do estilo de vida do paciente. Estes últimos pesquisadores também pontuam que o limiar epileptogênico individual é de importância crucial, como se presume pela elevada porcentagem de casos assintomáticos e pelo largo espectro do comportamento das crises em pacientes epiléticos com achados radiológicos similares. Consideram ainda que a epilepsia, causada pela NC, é uma condição heterogênea, relacionada a múltiplos mecanismos patogênicos, com um espectro de comportamento variando desde a crise única até as crises não controladas.

Com relação ao prognóstico, tanto para as crises sintomáticas agudas, como para a epilepsia secundária à NC, a maioria dos estudos confirma uma boa evolução. As crises são facilmente controladas com as DAE, geralmente em monoterapia e em baixas doses, só raramente apresentando difícil controle (MONTEIRO et al., 1995; MONTEIRO, 1999; MANREZA, 1990; CARPIO e HAUSER, 2002). MONTEIRO et al. (1995) relataram que 66% dos seus pacientes atingiram remissão de crises por dois anos, sendo que aqueles nos quais as crises iniciaram em idades maiores (acima dos 19 anos), apresentaram melhor prognóstico. MANREZA (1990) relatou que 50% dos seus pacientes ficaram controlados das crises, durante a evolução.

Poucos estudos abordaram a retirada da DAE em pacientes com epilepsia devida à NC, relatando taxas de remissão, após a retirada, variando de 50 a 76% (MITCHELL e CRAWFORD, 1988; DEL BRUTTO et al., 1992, 1994). DEL BRUTTO (1994) avaliou a retirada da DAE em pacientes com epilepsia por NC controlada por dois anos, encontrando uma taxa geral de recorrência de crises de 50%, com maior taxa de recorrência para os pacientes com múltiplas calcificações, assim como para aqueles com crises recorrentes e múltiplos cistos, antes do tratamento com albendazol. Este autor considera a epilepsia por NC uma condição facilmente tratável, entretanto, não facilmente curável.

Esclerose mesial temporal

Os termos “esclerose mesial temporal”, “esclerose hipocampal” e “esclerose do corno de Ammon” são utilizados como sinônimos. Esclerose é um termo originalmente macroscópico e descritivo, indicando retração e endurecimento da estrutura. Histologicamente ela implica perda neuronal seletiva, com proliferação astrogliar secundária, as quais afetam vários setores do hipocampo em diferentes graus e também em graus variáveis na amígdala, uncus e giro parahipocampal. Os mais vulneráveis ao dano são o setor CA4 (o *endofolium*) e os setores CA3 e CA1, enquanto as células granulares do giro denteado, o setor CA2 e o subículo são os mais resistentes (GLOOR, 1991; MEENCKE e VEITH, 1991; MATHERN et al., 1996; MATHERN et al., 1997). Devido aos progressos nas técnicas de neuroimagem, incluindo a análise estrutural e funcional, bem como avaliação qualitativa e quantitativa, foi possível observar esta perda neuronal, permitindo o diagnóstico *in vivo* da EMT. O padrão característico da EMT na RM é a diminuição de volume da região hipocampal, definindo a AH, com alteração do seu formato e da estrutura interna, além do hipersinal nas aquisições em T2. Quando há dúvidas quanto à presença das alterações na análise visual, podem-se utilizar técnicas de mensuração quantitativa tanto do volume (volumetria) como do sinal em T2 (relaxometria) da estrutura. A volumetria das estruturas mediais do lobo temporal por RM possibilita a detecção da atrofia com maior sensibilidade que a análise qualitativa da RM, e essa redução de volume correlaciona-se com os achados histopatológicos de EMT (CASCINO et al., 1991; JACK et al., 1992; LENCZ et al., 1992; CENDES et al., 1993a; CENDES et al., 1993b; CENDES e KOBAYASHI, 2000). A quantificação do sinal em T2 também pode fornecer informações adicionais sobre a patologia das estruturas em questão (JACKSON, et al., 1993; VAN PAESSCHEN et al., 1995). Os achados de RM permitem o diagnóstico de EMT em 80 a 90% dos casos (KIM et al., 1999).

A relação entre EMT e epilepsia já era conhecida no final do século XIX, mas foi a análise anatomoclínica dos primeiros 40 casos de ELT, operados por Falconer, que evidenciou, de forma contundente, a associação da EMT como causa das crises epilépticas e a existência de uma síndrome clínica distinta (FALCONER, 1953).

A causa e a patogênese da EMT ainda são desconhecidas. A associação entre EMT e CF, assim como a possibilidade da ocorrência de dano adicional cerebral progressivo na ELT, associada à EMT, já foram discutidas no “tópico I-3” (“Dano neuronal progressivo”), desta revisão.

A ELT é a forma mais freqüente de epilepsia parcial em adultos e a EMT é o achado neuropatológico mais comum em pacientes com ELT medicamente refratária, denominada aqui como ELT mesial (ELTM), para diferenciá-la da ELT neocortical ou lateral. Aproximadamente 60 a 75% dos pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico para ELT, apresentam a EMT (BABB e BROWN, 1987; FUERST et al., 2001). A ELT, associada à EMT, é a síndrome epiléptica mais detalhadamente estudada, atualmente, tanto clínica como experimentalmente. A importância desta síndrome se dá pela sua grande prevalência e pela elevada proporção de pacientes que são refratários ao tratamento medicamentoso, mas que, por outro lado, apresentam um bom prognóstico com o tratamento cirúrgico. Apesar da existência de ELTM com RM normal, a maior parte dos pacientes apresenta sinais indicativos de EMT. Entretanto, outros tipos de lesão, na porção medial do lobo temporal, podem causar um quadro clínico e eletrográfico indistinto daquele da EMT (CENDES e KOBAYASHI, 2000).

A relação entre patologia hipocampal, epilepsia e crises refratárias ao tratamento medicamentoso já está, portanto, bem estabelecida. A AH, identificada pela RM, tem sido associada a um pior prognóstico em relação ao controle de crises (FRANCESCHI et al., 1989; SEMAH et al., 1998; KIM et al., 1999; STEPHEN et al., 2001), apesar de pacientes com ELT familiar com AH não necessariamente apresentarem refratariedade (KOBAYASHI et al., 2001).

KOBAYASHI (2002) sugeriu a existência tanto de formas benignas como refratárias de ELTM, sendo que apenas as formas refratárias já foram bem caracterizadas. Destacaram a necessidade de estudos prospectivos para a definição da ELTM benigna e sua distinção dentro do *continuum* da ELTM. É reconhecida uma clara predisposição genética na ELTM e a existência de diferentes tipos de ELTM, associados à EMT: EMT primária, levando à ELTM; ELTM familiar, associada à EMT; finalmente, EMT secundária (por exemplo, após meningoencefalite herpética) (ENGEL et al., 2002).

Apesar da elevada proporção de biópsias e autópsias do lobo temporal, demonstrando EMT, não se conhece a quantidade de pacientes que apresentam formas menos graves ou menos prolongadas de ELT associadas a este achado (FRANCESCHI et al., 1989). Em um estudo de RM em pacientes com formas leves a moderadas de ELT, bem controladas com a medicação e com TC normal, FRANCESCHI et al. (1989) relataram que 9/19 (47%) pacientes com anormalidades na RM, apresentavam EMT, e esses pacientes haviam manifestado ELT mais graves e com duração maior do que aqueles com RM normal. VAN PAESSCHEN et al. (1997b) realizaram um estudo de RM, incluindo quantificação hipocampal, em pacientes com crises parciais recém-diagnosticadas, e encontraram EMT em 10% do total de pacientes. Estes últimos autores sugerem que a RM deva ser realizada em pacientes com crises parciais recém-diagnosticadas, pois ela oferece informação prognóstica, já que os pacientes com EMT apresentaram um prognóstico precoce pior do que aqueles com outros achados no exame. KIM et al. (1999) avaliaram um grupo de 104 pacientes com ELT e EMT na RM, quanto ao prognóstico para o controle de crises com medicação, e observaram que nem todos os portadores de EMT são refratários às DAE, já que 25% dos seus pacientes adquiriram completo controle de crises com medicação. STEPHEN et al. (2001) também avaliaram se a resposta ao tratamento com DAE, em pacientes com epilepsia parcial, é influenciada pela causa da epilepsia e observaram que crises relacionadas à EMT apresentaram o pior prognóstico, embora um considerável número de pacientes tivessem adquirido o controle com DAE. ANDRADE-VALENÇA et al. (2003) analisaram as características clínicas e de neuroimagem de pacientes com ELTM e AH, divididos em grupos com bom controle e pobre controle de crises, concluindo que a ELTM com AH não significa uma indicação inequívoca de intratabilidade. KOBAYASHI et al. (2002) demonstraram que aproximadamente um terço de parentes de primeiro grau assintomáticos de pacientes com ELT familiar apresentam sinais e EMT na RM, comprovando que uma predisposição genética parece ser um importante fator na origem da EMT e, ainda, que a presença desta não necessariamente implica em sintomas clínicos.

Entretanto, não há relatos de estudos avaliando sistematicamente a presença de AH/EMT, em séries de pacientes com epilepsia controlada, selecionados para a retirada da

DAE. Também não é conhecido se há uma correlação deste achado com o prognóstico após a suspensão da medicação nestes pacientes.

Patologia dupla

Após o advento das novas técnicas de neuroimagem, não é incomum a detecção de mais de um tipo de lesão nos pacientes com epilepsia. A associação de lesões mais comumente encontrada é a da EMT e os DDC (TASSI et al., 2002). Entretanto, outras associações têm sido relatadas: atrofia hipocampal e infarto, disgenesia cortical e tumor, dois tumores, tumor e infarto, entre outras (LI et al., 1995).

A coexistência de EMT com lesão extra-hipocampal tem sido referida como patologia dupla (PD) (CENDES et al., 1995; LI et al., 1995; CENDES et al., 1999). A frequência de PD nos pacientes com epilepsia de difícil controle varia de 5% a 30%, dependendo dos métodos diagnósticos utilizados (CENDES e LI, 2000). SEMAH et al. (1998) relataram a presença de PD em 4% de seus pacientes. As lesões extra-hipocampais mais comumente encontradas na PD são: os DDC e as lesões glióticas e císticas (cistos porencefálicos), adquiridas no período pré ou perinatal (CENDES et al., 1995). Os DDC associam-se mais frequentemente à patologia hipocampal, independente da distância entre a lesão e o hipocampo, enquanto nos outros casos, como nas malformações vasculares, geralmente a lesão se encontra próxima ao hipocampo (CENDES et al., 1995). Segundo CENDES et al. (1995), um mecanismo patogênico comum, durante a embriogênese, ou precocemente, durante o desenvolvimento, pode explicar a ocorrência de EMT concomitante com outras lesões estruturais.

SEMAH et al. (1998) relataram que o pior fator prognóstico para o controle das crises nos pacientes com epilepsia parcial foi a presença de PD - somente 4% dos pacientes com PD atingiram o controle das crises.

A presença de PD nas séries de pacientes com epilepsias refratárias e candidatos à cirurgia tem sido alvo de vários estudos, pelas implicações no sucesso do procedimento cirúrgico, dependendo da abordagem indicada (LI et al., 1997; LI et al.,

1999; CENDES e LI, 2000). Entretanto, da mesma forma que para a AH/EMT, é desconhecida a frequência de PD nas séries de pacientes com epilepsia controlada e candidatos à retirada da DAE, e também é desconhecida a sua implicação para a evolução clínica, após a retirada da medicação. Como já foi discutido anteriormente, o papel da NC detectada concomitantemente com outras lesões, é desconhecido, mas, muitas vezes, o achado é suposto como casual.

b - Idade no início da epilepsia e na retirada da DAE

Vale lembrar novamente a freqüente confusão feita entre a idade no início da epilepsia e a idade em que é realizada a retirada da medicação. A primeira é biologicamente determinada; a segunda é um produto do curso da doença, da experiência do médico, da preferência do paciente e de outros fatores de seleção previamente não identificados ou mensurados (BERG e SHINNAR, 1994). Com relação ao prognóstico geral das epilepsias para atingir a remissão, embora se esperasse que epilepsia em crianças tivesse uma evolução mais favorável, isso não tem sido consistentemente demonstrado em estudos populacionais (COCKERELL et al, 1997).

MURAKAMI et al. (1995), estudando crianças e adolescentes, associaram a retirada da DAE em idades mais precoces (7 a 11 anos) a um maior risco de recorrência para a epilepsia benigna da infância com paroxismos centro-temporais, e em idades maiores (17 a 19 anos), a um maior risco de recorrência para a epilepsia parcial sintomática, para a epilepsia mioclônica juvenil e para a epilepsia com CTCG ao despertar.

Outros autores também consideram a idade no início da epilepsia um importante fator prognóstico. A epilepsia com início na infância parece estar associada a uma melhor evolução após a retirada da medicação. Porém, há controvérsias se o início da epilepsia antes de dois ou três anos de idade tem valor prognóstico (SHINNAR e GROSS-TSUR, 2001): estudos que incluíram grande número de crianças com epilepsia sintomática remota encontraram prognóstico ruim para as crianças mais novas (EMERSON et al., 1981); estudos com epilepsias criptogênicas como maioria apresentam dados conflitantes

(SHINNAR et al., 1985; BOUMA et al., 1987; EHRHARDT e FORSYTHE, 1989; MASTROPAOLO et al., 1992; SHINNAR et al., 1994; BRAATHEN et al., 1996; BRAATHEN e MELANDER, 1997; DOOLEY et al., 1996).

JUUL-JENSEN (1964 e 1968) relatou uma maior frequência de recorrências de crises em pacientes com 30 anos ou mais, tanto no início da epilepsia quanto na retirada da DAE, mas este achado não foi confirmado por outros estudos.

Também não há dados convincentes de que a retirada da droga durante a puberdade aumente o risco de recorrência de crises (EMERSON et al., 1981; HOLOWACH-THURSTON et al., 1982; TODT, 1984; MATRICARDI et al., 1989; SHINNAR e GROSS-TSUR, 2001).

c - Eletrencefalograma e síndromes eletroclínicas

A importância do EEG como fator prognóstico para a retirada da DAE é controverso, embora muitos estudos demonstrem que um EEG anormal antes da retirada é um fator prognóstico negativo. A meta-análise de BERG e SHINNAR (1994) avaliou 15 estudos quanto à associação entre a presença de anormalidades no EEG e risco de recorrência de crises. A falta de dados detalhados do EEG, assim como a pobreza de anormalidades específicas encontradas no grupo de pacientes com crises controladas por muitos anos, são apontadas como fatores que dificultam uma análise mais detalhada sobre este risco. A associação da presença de anormalidades no EEG com o aumento do risco de recorrência de crises, tanto em adultos como em crianças, estava presente na maioria dos estudos de retirada de DAE incluídos na meta-análise, embora a intensidade da associação (risco relativo) tenha variado consideravelmente (0,82 a 6,47), entre os diferentes estudos. Um EEG anormal foi associado com um risco relativo de 1,45, modesto mas clinicamente significativo.

Segundo SHINNAR e GROSS-TSUR (2001), uma evidência a favor da importância do EEG na retirada da DAE pode ser inferida pelos baixos riscos de recorrência (8 a 12%), relatados por estudos em crianças, nos quais foram excluídas aquelas que apresentavam anormalidades eletrencefalográficas.

JUUL-JENSEN (1964 e 1968) demonstrou que a presença de foco de ondas lentas (especialmente na faixa delta), ou paroxismos bilaterais no EEG, foi um fator de risco para recorrência de crises, após a interrupção da medicação.

EMERSON et al. (1981) correlacionaram a presença de um EEG “definitivamente anormal” por ocasião da retirada da DAE, com o aumento do risco para a recorrência de crises, ainda que a caracterização das anormalidades fosse pouco clara.

SHINNAR et al. (1985) mostraram valor prognóstico tanto para a lentificação no EEG como para a presença de anormalidade epileptiforme. No estudo de SHINNAR et al. (1994) a presença de lentificação da atividade de base, tanto focal como generalizada, foi associada com um maior risco de recorrência, enquanto que a anormalidade epileptiforme não o foi. Neste último estudo, os achados eletrencefalográficos apresentaram valor de predição somente para o grupo com epilepsia idiopática; 54% das crianças com epilepsia sintomática remota apresentaram anormalidades no EEG, porém sem associação com aumento do risco de recorrência.

OVERWEG et al. (1987), em uma criteriosa avaliação do EEG, a qual incluiu o seguimento eletrencefalográfico, durante o período de retirada da DAE em adultos, não observaram correlação da presença de anormalidades no EEG da ocasião da retirada, ou do aparecimento de anormalidades epileptiformes durante a retirada, com a recorrência de crises. A propósito da persistência de anormalidades no EEG em pacientes que permanecem controlados das crises, os autores sugeriram que, em muitos deles, a remissão da epilepsia não reflete a redução da anormalidade funcional neuronal e sim, uma redução na propensão a crises.

CALLAGHAN et al. (1988) referiram que uma elevada taxa de recorrência pode ser prevista entre pacientes com EEG anormal, antes do tratamento, e persistindo com anormalidades, antes da retirada da DAE. MATRICARDI et al. (1989) demonstraram que a evolução do EEG, durante o seguimento, mostrando o aparecimento ou a persistência de anormalidades, constitui um fator de risco para a recorrência, assim como a presença de anormalidade epileptiforme no EEG, antes da interrupção da DAE. Quando estes últimos autores avaliaram a variável EEG, associada com o tipo de crise/epilepsia, encontraram

taxa significativamente maior de recorrência nos pacientes com EEG anormal e com epilepsia generalizada, parcial secundariamente generalizada, ausência e nas epilepsias benignas.

TINUPER et al. (1996) estudaram o valor prognóstico do EEG na retirada da DAE em adultos com epilepsias parciais. Os autores demonstraram um maior risco de recorrência associado à piora do EEG durante ou após a retirada da DAE, especialmente se houve aparecimento de anormalidade em um EEG previamente normal: 83% dos pacientes cujo EEG denotou piora recorreram, contra 54% daqueles cujo EEG permaneceu inalterado.

MASTROPAOLO et al. (1992) mostraram que a presença de resposta fotoparoxística à estimulação fótica intermitente foi um fator de risco importante para a recorrência de crises, sendo que 63,1% dos pacientes que apresentaram esta resposta recorreram.

TODT (1984), GHERPELLI et al. (1992), TENNISON et al. (1994) e PETERS et al. (1998) também confirmaram que o EEG anterior à retirada da DAE apresentando anormalidade epileptiforme, foi um fator de predição para a recorrência de crises, em crianças. DONATI et al. (1995) demonstraram valor prognóstico do EEG com anormalidade epileptiforme ou lentificação focal, na ocasião da retirada da medicação, para a recorrência de crises em crianças com epilepsia parcial. BRAATHEN e MELANDER (1997) referiram que a presença de atividade espícula-onda irregular no EEG, após um ano de tratamento, e de atividade espícula-onda 3Hz, após seis meses de tratamento, em crianças com epilepsia ausência, constituem fatores de risco para a recorrência de crises após a retirada da DAE.

ANDERSSON et al. (1997) relataram que somente certos padrões epileptiformes específicos, como o padrão espícula-onda irregular generalizada, associam-se com maior risco de recorrência.

A **síndrome eletroclínica**, quando possível de ser identificada, pode ser útil na definição do prognóstico, após a interrupção das DAE. Determinados padrões eletrencefalográficos são marcadores para síndromes epiléticas específicas. Entretanto, a

síndrome eletroclínica é difícil de ser identificada em pacientes que apresentaram poucas crises e que apresentam EEG normal, os quais constituem grande parte dos candidatos à retirada da DAE. DELGADO-ESCUETA e ENRILE-BACSAL (1984) referiram que uma resposta inicial excelente à terapia com valproato de sódio ocorre em 86% dos pacientes com epilepsia mioclônica juvenil, entretanto, há recorrência de crises em mais de 90% destes pacientes, na tentativa de retirada da DAE. SHINNAR et al. (1994) mostraram diferença surpreendente nos riscos de recorrência, dependendo da síndrome: nenhuma recorrência em 14 pacientes com epilepsia rolândica benigna; 100% de recorrência, em 4 pacientes com epilepsia mioclônica juvenil. Nas outras síndromes, as taxas foram variáveis: 19% nos pacientes com epilepsia ausência da infância, 25% naqueles com epilepsia occipital benigna, 43% naqueles com epilepsia do lobo temporal. LOISEAU et al. (1988) e MATRICARDI et al. (1989) confirmaram o excelente prognóstico para as epilepsias benignas da infância. As crises de ausência da epilepsia ausência infantil raramente ocorrem, após a retirada da DAE; entretanto, o risco de recorrência aumenta, se houver associação com mioclonias ou com CTCG (CALLAGHAN et al., 1988). MURAKAMI et al. (1995) encontraram 8,3% de recorrências nas epilepsias parciais idiopáticas; 6,3%, na epilepsia ausência infantil; 25%, na epilepsia ausência juvenil; 100%, na epilepsia mioclônica juvenil e 27,3%, na epilepsia com CTCG ao despertar.

Até o presente momento, há uma preponderância de evidências indicando que padrões eletrencefalográficos anormais constituem um fator de risco para a recorrência de crises em crianças com epilepsia criptogênica ou idiopática, mas não, para aquelas com epilepsia sintomática remota. Em adultos, os dados são inconclusivos, mas sugerem uma associação entre anormalidades eletrencefalográficas e um modesto aumento no risco de recorrência, entretanto, há carência de estudos em adultos. (SHINNAR e GROSS-TSUR, 2001). Algumas síndromes eletroclínicas especiais correlacionam-se intensamente com risco de recorrência de crises, após a retirada da medicação.

d - Tipo de crise epiléptica

Os dados da literatura também são conflitantes quanto ao valor prognóstico do tipo de crise para a recorrência, após a retirada das DAE. Tanto as CTCG como as crises parciais já foram correlacionadas com prognósticos favoráveis e desfavoráveis (SHINNAR e GROSS-TSUR, 2001). Isso não surpreende, já que o prognóstico para determinado tipo de crise depende muito mais da síndrome da qual ela faz parte e da sua etiologia. Portanto, o tipo de crise, por si só, não é um fator prognóstico útil para avaliar a retirada da DAE.

Entretanto, a presença de crises febris atípicas foi associada com maior risco de recorrência em alguns estudos (SHINNAR et al., 1985, 1994; DONATI et al., 1995).

Várias pesquisas também relataram elevados riscos de recorrência em pacientes com múltiplos tipos de crises (HOLOWACH-THURSTON et al., 1982; OLLER-DAURELLA e OLLER, 1987; CALLAGHAN et al., 1988; MATRICARDI et al., 1989; GHERPELLI et al., 1992), porém, um número quase igual de estudos não encontrou tal associação (BERG et al., 1997). No entanto, múltiplos tipos de crises freqüentemente ocorrem em pacientes neurologicamente anormais e em síndromes que apresentam prognóstico ruim, tais como as síndromes de Lennox-Gastaut e West (HOLOWACH-THURSTON et al., 1982; MATRICARDI et al., 1989; SHINNAR e GROSS-TSUR, 2001).

e - “Marcadores de gravidade da epilepsia”

- **Duração da epilepsia:** é comum atribuir-se pior prognóstico, para a retirada da medicação, aos indivíduos que passaram longos períodos com epilepsia ativa. Alguns estudos demonstraram que uma duração maior da epilepsia é um confiável fator preditivo para a recorrência de crises, após a retirada da DAE (HOLOWACH et al., 1972; EMERSON et al., 1981; HOLOWACH-THURSTON et al., 1982; TODT, 1984; PESTRE et al., 1987; DOOLEY et al., 1996; SPECCHIO et al., 2002). EMERSON et al.(1981) relataram um maior risco de recorrência para os pacientes com duração da doença maior que 7 anos. HOLOWACH-THURSTON et al. (1982) associaram o risco com período maior que 6 anos.

- **Número de crises antes de atingir o controle:** há também uma evidente tendência em associar-se um maior risco de recorrência, após a retirada da DAE, para os pacientes que apresentaram maior número de crises, antes do controle. Vários estudos demonstraram esta correlação, embora as faixas definidas por eles sejam muito variáveis para permitir comparações. CALLAGHAN et al. (1988) demonstraram que pacientes que apresentaram mais de 100 crises, antes de se tornarem controlados, apresentaram maior risco de recorrência. EMERSON et al. (1981) relataram um maior risco de recorrência para os indivíduos que apresentaram mais de 30 CTCG, antes do controle. GHERPELLI et al. (1992) associaram maior risco de recorrências às crianças que apresentaram mais de 10 crises antes da remissão, comparado com as que apresentaram menos de 10 crises. TODT (1984) relatou que as crises recorreram em 62% dos pacientes com uma frequência de crises maior do que cinco vezes por ano e em somente 19% daqueles com menos que cinco crises por ano. MATRICARDI et al. (1989) assinalaram que 16,4% dos pacientes com crises diárias ou semanais, antes do controle, recorreram, contra somente 9,6% daqueles com crises mensais ou anuais, antes do controle (estatisticamente significativo). EHRHARDT e FORSYTHE (1989) também demonstraram uma tendência de aumento no risco de recorrência nos pacientes com número igual ou maior que 11 crises, antes da remissão.

É difícil separar esta variável da anterior e ambas servem de medida da intratabilidade da doença. A importância de ambas parece restringir-se às populações de pacientes restritas aos centros terciários de epilepsia (SHINNAR e GROSS-TSUR, 2001).

- **Tentativas prévias de retirada da DAE sem sucesso:** não tem sido demonstrado maior risco de recorrência, após a retirada da DAE, em indivíduos que já realizaram tentativas prévias mal sucedidas (MEDICAL RESEARCH COUNCIL ANTIEPILEPTIC DRUG WITHDRAWAL STUDY GROUP, 1991, 1993).

- **EME:** não se tem demonstrado maior risco de recorrência, após a retirada da DAE, em adultos ou crianças, controlados de crises e com história prévia de estado de mal epilético (MEDICAL RESEARCH COUNCIL ANTIEPILEPTIC DRUG WITHDRAWAL STUDY GROUP, 1991; SHINNAR et al., 1994). Nos estudos que demonstraram algum risco, associado à presença de EME, este não é confirmado quando são empregados métodos mais robustos para a avaliação da associação (análise multivariada) (BERG et al., 1997).
- **Número de DAE utilizadas até atingir o controle de crises e na ocasião da retirada:** o número de DAE necessárias até atingir o controle das crises e o número delas em uso na ocasião da retirada (mono ou politerapia) foram avaliados em alguns estudos. Destes, EMERSON et al. (1981), OVERWEG et al. (1987), ARTS et al. (1988) e CALLAGHAN et al. (1988) relataram que o número de drogas necessárias para o controle das crises foi um fator preditivo significativo para a recorrência de crises após a retirada da DAE. O estudo do MEDICAL RESEARCH COUNCIL ANTIEPILEPTIC DRUG WITHDRAWAL STUDY GROUP (1991) demonstrou que o uso de mais de uma DAE, na ocasião da aleatorização, foi identificado como fator de risco para a recidiva de crises.

f - História familiar de epilepsia

A história de crises epiléticas em parentes de primeiro grau não parece ser um fator de risco para a recorrência. Segundo BERG et al. (1997) aproximadamente 1/3 dos estudos não mostraram associação com recorrência, 1/3 indicou associação protetora e o outro 1/3 encontrou evidência de algum aumento no risco de recorrência, após a retirada da DAE.

g - Duração do controle de crises

Muitos autores têm avaliado o risco de recorrência de crises, após a retirada das DAE, associado com o período que o paciente está sem crises na ocasião da retirada. A maioria dos estudos não tem mostrado diferença significativa quando comparam o tempo de controle de crises de dois anos com períodos maiores de controle (JUUL-JENSEN, 1964, 1968; SHINNAR et al., 1985, 1994; BOUMA et al., 1987; ARTS et al., 1988; MATRICARDI et al., 1989; TENNISON et al., 1994; ALTUNBASAK et al., 1999; SHINNAR e GROSS-TSUR, 2001). Alguns estudos correlacionaram maior risco para os casos que apresentaram tempo mais breve de controle de crises (TODT, 1984; PESTRE et al., 1987; MEDICAL RESEARCH COUNCIL ANTIEPILEPTIC DRUG WITHDRAWAL STUDY GROUP, 1991; MASTROPAOLO et al., 1992; MEDICAL RESEARCH COUNCIL ANTIEPILEPTIC DRUG WITHDRAWAL STUDY GROUP, 1993; BRAATHEN et al., 1996; DOOLEY et al., 1996; BRAATHEN e MELANDER, 1997; PETERS et al., 1998; SPECCHIO et al., 2002). Entretanto, na maioria destes estudos, as taxas de recorrência mais elevadas foram observadas nos indivíduos com retirada da medicação após apenas um ano de controle de crises, ou seja, um período muito breve de remissão de crises.

Estudos mais recentes, realizados em crianças, avaliaram a retirada da DAE, após um período de controle de crises de um ano ou menos: BRAATHEN et al., 1996; DOOLEY et al., 1996; ANDERSSON et al., 1997 e PETERS et al., 1998.

BRAATHEN et al. (1996) relataram um de risco de recorrência de 29%, após a retirada da DAE, em crianças com epilepsia controlada por três anos, contra 47% naquelas com apenas um ano de controle de crises, uma diferença estatisticamente significativa. DOOLEY et al. (1996) relataram uma taxa de 39% em crianças das quais a DAE também foi retirada, após um período de controle de crises de um ano. Alguns autores levantaram a hipótese de que quanto mais rápido for o efeito da DAE, após o seu início, melhor o prognóstico, após a interrupção do tratamento (BOUMA et al., 1987; PETERS et al., 1998). Baseados nesta hipótese, PETERS et al. (1998) avaliaram a retirada da DAE em crianças que ficaram controladas das crises em até dois meses após o início do tratamento (“respondedores rápidos”), comparando o risco de recorrência de crises em grupos com 6 e

12 meses de controle. Os autores não observaram diferença entre esses grupos, relatando taxas de recorrência de aproximadamente 50% em ambos, mais elevadas que a maioria das taxas relatadas dos outros estudos publicados. Embora os riscos de recorrência, nestes estudos, tenham-se mostrado um pouco maiores do que quando as DAE são retiradas após períodos mais longos de controle, em populações selecionadas, as drogas podem ser retiradas com segurança, após breves períodos de controle de crises (SHINNAR e GROSS-TSUR, 2001).

h - Tipo de DAE e nível sérico

A expressão “faixa terapêutica” é uma definição padrão estatística, usada na monitorização terapêutica, para avaliar o balanço entre a eficácia da droga em controlar crises e a evolução dos efeitos adversos dose dependentes. Entretanto, o critério absoluto para a monitorização terapêutica é sempre clínico: pacientes estão “tratados”, quando as crises cessam; “intoxicados”, quando relatam sintomas ou demonstram achados que correspondem a efeitos adversos das DAE, e o nível é considerado “terapêutico” quando o paciente está controlado das crises e livre de efeitos adversos, independente do resultado da dosagem estar fora da faixa terapêutica (TROUPIN, 1993). Embora a maioria dos respondedores atinja níveis dentro da faixa esperada, alguns o fazem abaixo do limite inferior da faixa alvo e outros toleram concentrações bem acima dela, com benefício e sem toxicidade. Determinados pacientes podem demonstrar benefício clínico com concentrações séricas reconhecidas como “baixas” ou potencialmente “tóxicas”. A faixa “ótima” de concentração de drogas para um paciente particular varia de uma forma individual e depende, em alguma extensão, da gravidade e da causa subjacente do processo (McKEE e BRODIE, 1997). Portanto, o nível sérico da DAE deve ser visto apenas como uma peça de informação para auxiliar no manuseio do tratamento, sendo importante lembrar que o controle de crises não é o único objetivo do tratamento. A melhora da qualidade de vida é essencial e freqüentemente depende do balanço entre a eficácia da droga e seus efeitos colaterais (DAM, 1997).

McKEE e BRODIE (1997) relataram que alguns pacientes em uso de fenitoína (PHT) apresentam sintomas tóxicos, com os níveis séricos dentro da faixa alvo, necessitando do ajuste, com diminuição da dose. Outros pacientes permanecem controlados das crises, com concentrações de carbamazepina (CBZ) abaixo de 4 ug/ml (limite inferior da faixa alvo), entretanto, a presença do metabólito ativo carbamazepina-10,11-epóxido contribui para os efeitos farmacológicos e terapêuticos desta droga. Com relação ao valproato de sódio (VPA), a eficácia clínica e o desenvolvimento de efeitos adversos são correlacionados pobremente com as concentrações totais desta droga e a monitorização é desnecessária para a maioria dos pacientes tomando essa medicação em monoterapia. O valor da dosagem do fenobarbital (PB) é limitada, pela grande variação interindividual nas concentrações associadas com bom controle de crises. O nível mínimo efetivo já foi descrito desde 4 ug/ml, por alguns autores, até 10 ug/ml, por outros.

CALLAGHAN et al. (1988) sugeriram um maior risco de recorrência de crises após a retirada do VPA do que após a retirada de CBZ, entretanto, não encontraram uma explicação clara para tal fato, o qual também não foi confirmado por outros estudos..

CHADWICK (1999), relatou uma avaliação da influência das diferentes DAE na recorrência de crises, após a retirada da medicação, no estudo do MEDICAL RESEARCH COUNCIL ANTIEPILEPTIC DRUG WITHDRAWAL STUDY GROUP (1991). O fator mais importante que determinou a recorrência de crises foi a continuação da terapia no caso dos barbituratos, PHT e VPA, não havendo diferença significativa para os pacientes em uso de CBZ na aleatorização. Uma baixa taxa de recorrência foi observada nos pacientes que retiraram esta droga e o autor sugere várias explicações diferentes para o fato, entretanto, reconheceu a necessidade de estudos posteriores para melhor esclarecimento.

Segundo EMERSON et al. (1981) e OVERWEG et al. (1987), a presença de níveis séricos mais elevados, na época da retirada da DAE, correlacionou-se com um maior risco de recorrência de crises, após este procedimento. Sugeriu-se que quanto maior a eficácia da medicação requerida para atingir e manter a remissão das crises, maior a probabilidade de recorrência quando a droga é retirada.

i - Método de retirada da DAE

Já é bem conhecida a possibilidade de ocorrência de crises generalizadas e mesmo estado de mal epilético, após a suspensão abrupta das DAE, especialmente os barbitúricos e benzodiazepínicos. Devido a isto, há um relativo consenso de que a medicação deva ser suspensa gradualmente. Observa-se uma grande variação na duração do período de retirada da DAE recomendado pelos diversos autores mas, a maioria deles, realiza a interrupção do medicamento entre três e seis meses. No estudo de JUUL-JENSEN (1964) a retirada da DAE foi realizada em períodos de durações variadas, desde subitamente até em um período maior que três meses, e por não encontrar diferença nas taxas de recorrência, concluiu que a duração do período de retirada não exerce influência sobre a frequência de recorrência. Um estudo mais recente em crianças (TENNISON et al., 1994) comparou uma retirada rápida da DAE, em seis semanas, com uma retirada gradual em 9 meses e não encontrou diferença nos riscos de recorrência, após dois anos de seguimento. Neste último estudo, um período de retirada de seis semanas foi considerado adequado, mesmo para os barbitúricos. DOOLEY et al. (1996) consideraram seguro um período de retirada entre quatro e seis semanas.

BERG et al (1997) sugeriram que uma forma razoável de retirada de uma DAE é fazê-lo em um período entre quatro e oito semanas. Para os pacientes utilizando mais que uma DAE, aqueles autores recomendaram retirar completamente uma droga, segundo o esquema referido, aguardar um mês e então retirar a segunda. SCHMIDT e GRAM (1996) sugeriram diminuições mensais de 100 mg para a CBZ, 25 a 30 mg para o PB, 50 mg para a PHT e 200 mg para o VPA.

Entretanto, uma das vantagens de um período de retirada mais curto pode ser o conhecimento mais precoce da evolução da tentativa de retirada da medicação, encurtando o período de ajustamento do paciente, assim como o período de restrição para a direção de veículos para os adultos.

1.5.3 - Risco de recorrência em indivíduos com controle de crises sob o uso de medicação

O risco de recorrência em pacientes com crises controladas, os quais permanecem em uso de medicação, ainda não é bem esclarecido na literatura. Dois estudos avaliaram comparativamente o risco de recorrência de crises entre pacientes com epilepsia controlada, mantendo o uso da DAE e aqueles em que foi feita a retirada desta. O MEDICAL RESEARCH COUNCIL ANTIPILEPTIC DRUG WITHDRAWAL STUDY GROUP (1991) realizou um estudo prospectivo aleatorizado multicêntrico, incluindo 1013 indivíduos com epilepsia controlada por dois anos ou mais, e comparou a retirada lenta com a manutenção da medicação. O resultado desta análise demonstrou uma taxa de recorrência de crises, dois anos após a randomização, de 22% para os indivíduos em que a medicação foi mantida, contra 41%, para aqueles submetidos à retirada da DAE. A falha na aderência ao tratamento colaborou somente para uma pequena proporção do risco no grupo que manteve a medicação, entretanto, provavelmente justificou a diminuição na diferença dos riscos de recorrência entre os dois grupos, após dois anos de seguimento.

Um outro estudo recente (SPECCHIO et al., 2002) recrutou 330 adultos e crianças com crises controladas há 2 anos ou mais, para os quais foi proposta a retirada da DAE. Selecionaram-se dois grupos, dependendo da aceitação ou não da proposta (processo não aleatorizado): um grupo com 225 pacientes que decidiram interromper o tratamento e outro grupo com 105 pacientes que decidiram continuar a medicação. O seguimento médio foi de 47 meses para ambos os grupos, com 50% de recorrências no grupo que retirou a medicação, contra 28% naquele que manteve o seu uso. O risco de recorrência estimado para dois anos, após o início do seguimento, foi 18% para os que mantiveram a medicação e 43%, para os que a retiraram. O risco foi 2,9 vezes maior nos pacientes que retiraram a DAE, achados muito semelhantes aos do MEDICAL RESEARCH COUNCIL ANTIPILEPTIC DRUG WITHDRAWAL STUDY GROUP (1991).

1.5.4 - Riscos da terapia com DAE a longo prazo

Os riscos do tratamento, a longo prazo, constituem o principal argumento para a interrupção das DAE nos pacientes com epilepsia controlada. O uso crônico das DAE pode estar associado a efeitos adversos, ao contrário do que, muitas vezes, pensam os pacientes bem adaptados à medicação. Em um estudo colaborativo, os efeitos adversos foram observados em 31% dos pacientes tomando DAE; destes efeitos, 52,5% eram clinicamente importantes (COLLABORATIVE GROUP, 1986). As conseqüências, a longo prazo, das DAE são motivo de ampla discussão na literatura e, no paciente com epilepsia controlada, são mais importantes do que os efeitos idiossincrásicos e dose dependentes (REYNOLDS et al., 1975). Os efeitos adversos das DAE compreendem a toxicidade sistêmica (para a pele, tecido conjuntivo, metabolismo, sistema imunológico, etc) e neurotoxicidade.

Embora as causas do comprometimento cognitivo em pacientes com epilepsia não sejam completamente elucidadas, três fatores estão claramente envolvidos: a causa subjacente da epilepsia, os efeitos das próprias crises e os efeitos das DAE no SNC (ALDENKAMP et al., 2003). Os efeitos cognitivos e comportamentais, já reconhecidos pelo COMITÊ EM DROGAS DA ACADEMIA AMERICANA DE PEDIATRIA (1995), vêm sendo crescentemente comentados, e embora dose dependentes, também ocorrem quando a DAE está em níveis terapêuticos ou subterapêuticos (SHINNAR & GROSS-TSUR, 2001). Estudos recentes em crianças (ALDENKAMP et al., 1998) e idosos (READ et al., 1998) não demonstraram alterações significativas na cognição, com o uso de DAE. Entretanto, segundo ALDENKAMP et al. (2003), todas as DAE de uso comum possuem algum efeito na função cognitiva e este pode ser substancial quando funções cruciais estão envolvidas, como o aprendizado em crianças, a habilidade para dirigir veículos em adultos e a memória em idosos.

O ganho de peso, a teratogênese, o comprometimento do metabolismo ósseo e as alterações endócrino-reprodutivas também são importantes efeitos adversos da DAE.

Para as mulheres em idade fértil, faz-se importante o risco de teratogenicidade das DAE. A incidência de malformações maiores em crianças nascidas de mães com epilepsia em uso de DAE é 4 a 6%, comparado com 2 a 4%, na população geral.

(MORREL, 2003). As alterações menstruais, as alterações endócrino-reprodutivas, as disfunções ovulatórias e a infertilidade também são mais comuns em mulheres com epilepsia (MORRELL, 1998 e 2003).

As alterações do metabolismo ósseo também são observadas em associação com o uso de DAE. As manifestações mais graves desta ordem são: osteopenia/osteoporose, osteomalácia e fraturas. A gravidade das anormalidades bioquímicas e ósseas está correlacionada com a duração da exposição e com o número de DAE usadas (PACK e MORREL, 2001; FARHAT et al., 2002).

Os efeitos colaterais das DAE podem ser exacerbados em idosos. A diminuição no funcionamento cognitivo, associado ao processo de envelhecimento, pode ser intensificado pelos efeitos das DAE; podem mesmo ocorrer efeitos adversos não neurológicos ainda mais marcantes, havendo também maior possibilidade de interação com outros medicamentos, mais freqüentemente usados pelos idosos (JACOBY, 1997).

As DAE podem interagir com outros medicamentos, diminuindo a eficácia terapêutica de alguns, como ocorre com os contraceptivos orais, e aumentando a toxicidade de outros (SCHMIDT e GRAM, 1996).

Outra consequência da manutenção das DAE é a possibilidade de comprometimento do desenvolvimento psicossocial, já que o paciente, a família e a sociedade podem associar o uso crônico da medicação a uma doença incapacitante. O uso diário da medicação, mesmo para indivíduos bem controlados das crises, é uma lembrança constante de que eles apresentam uma condição que pode recorrer a qualquer momento (BRITTON, 2002). Além disso, o tratamento medicamentoso e a assistência médica contínuos podem dificultar a aquisição da carteira de habilitação e emprego (DE PAOLA et al., 2000). A questão do estigma da epilepsia, reforçada pelo uso crônico das DAE, é importante e particularmente sentido pelos adolescentes, cuja auto-imagem é frágil e cuja preocupação sobre como as pessoas o vêem pode causar um desconforto significativo (JACOBY, 1997). Igualmente, os custos do uso contínuo das DAE constituem, obviamente, outro importante argumento para a tentativa da retirada da DAE.

1.5.5 - Conseqüências da recorrência de crises

Os riscos da retirada das DAE são aqueles relacionados à recorrência de crises. A maioria das considerações, neste ponto, são as mesmas válidas para a recorrência após uma primeira crise não provocada.

Os riscos de acidentes, decorrentes da recidiva de crises, variam dependendo da idade do paciente e do tipo de crise. As crianças geralmente são supervisionadas por adultos e apresentam crises relativamente breves, o que diminui o risco de acidentes e lesões. SHINNAR et al. (1994) relataram que somente 0,8% (2/264 crianças) apresentaram estado de mal epilético como forma de recorrência de crise, após a retirada da DAE, e nenhuma delas apresentou seqüelas. Mesmo quando apresentam estado de mal epilético, as crianças possuem baixa morbi-mortalidade, na ausência de doença neurológica aguda ou progressiva e se a situação for tratada agressivamente (MAYTAL et al., 1989). Já os adultos podem apresentar a recorrência da crise em condições adversas, devido às atividades profissionais, estilo de vida, direção de veículos, etc., o que pode aumentar as chances de um acidente e suas conseqüências. Não há relatos de morte por estado de mal epilético ou seqüelas, em longo prazo, ocorrendo após a interrupção das DAE realizada sob supervisão médica (BERG et al., 1997). No estudo do MEDICAL RESEARCH COUNCIL ANTIEPILEPTIC DRUG WITHDRAWAL STUDY GROUP (1991), foram relatadas duas mortes relacionadas a crises, entretanto, elas ocorreram no grupo aleatorizado para a manutenção da DAE. A morte súbita, associada à epilepsia, constitui uma complicação mais dramática das crises epiléticas e, de acordo com o nosso conhecimento, não há relatos desta síndrome associada à retirada da DAE.

As conseqüências psicossociais da recorrência tomam peso importante na decisão da retirada das DAE, sendo menores nas crianças, pois não envolvem o emprego e a carteira de habilitação. A suspensão da medicação, principalmente se sedativa, pode melhorar a função cognitiva das crianças, o que reforça a sugestão para a retirada das DAE, mesmo naquelas com um risco mais elevado de recidiva. As conseqüências de uma recorrência no adulto podem ser graves, incluindo a perda do privilégio de dirigir veículos, problemas profissionais e os efeitos psicológicos, como a ansiedade, a depressão, a perda da percepção do autocontrole e o estigma social (SCHMIDT e GRAM, 1996). Estas

conseqüências são, muitas vezes, motivo para o paciente optar pela manutenção do tratamento, mesmo quando tenha baixo risco de recidiva.

Um momento em que se sugere uma maior agressividade com relação à retirada das DAE é a adolescência, exceto nos casos de epilepsia mioclônica juvenil, pois, neste período, os pacientes ainda permanecem no domicílio, não têm filhos, geralmente não têm trabalho remunerado e não necessitam dirigir veículos (SHINNAR et al., 1994).

OVERWEG et al. (1987) julgam que continuar desnecessariamente com DAE em pacientes que podem permanecer sem crises sem a medicação é um erro mais sério do que causar a recorrência pela tentativa de retirada a droga.

Não há dados sobre a incidência de acidentes com veículos motores, especialmente relacionados à recorrência de crises em pacientes submetidos à retirada supervisionada da DAE. A manutenção da licença para a direção de veículos é um determinante importante para o paciente aceitar a proposta de retirar a DAE. SHINNAR e GROSS-TSUR (2001) insistem que pacientes cuja DAE está sendo retirada devem ser impedidos de dirigir, até que seja demonstrado que estão livres de crises. Recomendam que se aguarde de 6 a 12 meses para liberar o indivíduo para a direção de veículos.

1.5.6 - Prognóstico para o controle de crises após a recorrência

Os estudos demonstram que, após a recorrência de crises, seguindo a suspensão da DAE, um novo controle é geralmente atingido, na maioria dos pacientes, com a reintrodução da DAE. A possibilidade de que as crises passem a se tornar refratárias é temida nesta situação. JUUL-JENSEN (1964) ressaltou que a recorrência de crises não exerce nenhuma influência no prognóstico, que os pacientes respondem satisfatoriamente à restituição da terapia e a epilepsia não apresenta qualquer tendência de agravar-se após a recorrência. TODT (1984) relatou que 86% dos seus pacientes tornaram-se prontamente controlados com a reintrodução da medicação e, ainda que em 14% dos casos o novo tratamento tivesse sido problemático, no final do acompanhamento, somente um caso tornou-se resistente à terapia. ARTS et al. (1988) também relataram que a resposta à

terapia, após a recorrência, geralmente é rápida e boa. MATRICARDI et al. (1989) mostraram que 88% de 50 pacientes recorrentes apresentaram boa evolução e somente 12% deles (6/50) evoluíram com pobre controle das crises, apesar da terapia com DAE. SHINNAR et al. (1985, 1994) e CHADWICK et al. (1996) confirmaram estes dados. PETERS et al. (1998) referiram que apenas 6% dos recorrentes evoluíram mal e permaneceram com crises recorrentes.

CHADWICK et al. (1996) avaliaram a evolução e os fatores que a influenciaram, após a recorrência de crises em pacientes com epilepsia controlada, depois que a DAE foi retirada. Os resultados a que chegaram estes autores sugerem um prognóstico relativamente bom: três anos após uma recorrência, 95% dos pacientes atingirão um ano de remissão e, cinco anos após, 90% apresentarão dois anos de remissão. Os autores ainda concluíram que não há evidências de que a interrupção da DAE modifique o prognóstico do paciente com epilepsia, em longo prazo, embora ela possa aumentar o risco de crises no período de um ou dois anos, após a interrupção.

Muitos dos pacientes com recorrência de crises, após a tentativa de retirada da DAE, apresentarão prognóstico favorável, ainda que permaneçam sem a medicação. A interpretação atual, advinda dos dados de estudos epidemiológicos recentes, é que a evolução a longo prazo reflete a síndrome epiléptica subjacente e não a tentativa da retirada da DAE em si (SHINNAR e BERG, 1996; BERG e SHINNAR, 1997).



2 - OBJETIVOS

Os objetivos deste estudo foram:

1. Determinar o risco de recorrência de crises em pacientes com epilepsia controlada, após a retirada lenta total da DAE em uso, comparando-o com o risco de recorrência de crises naqueles em que foi realizada a retirada lenta parcial de 50% da dose da DAE.
2. Verificar variáveis clínico-laboratoriais quanto ao seu valor prognóstico para a recorrência de crises em pacientes com epilepsia controlada, após a retirada da DAE. A listagem das variáveis analisadas consta nos tópicos do próximo capítulo (3).



3 - MATERIAL E MÉTODOS

3.1 - DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo exploratório, prospectivo aleatorizado, comparando o risco de recorrência de crises, após a retirada total e a retirada parcial de 50% da dose da DAE, em pacientes com epilepsia controlada, em seguimento de dois anos. Foi realizado no Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas, sendo o atendimento inicial e o seguimento dos pacientes realizados exclusivamente pela autora e centralizados em um ambulatório específico do Departamento de Neurologia.

3.2 - IDENTIFICAÇÃO E INCLUSÃO DOS INDIVÍDUOS

Foram avaliados pacientes encaminhados por outros ambulatórios ou pelo setor de triagem do serviço. O período de inclusão de pacientes estendeu-se de janeiro de 1991 a novembro de 1995.

Os candidatos eram pacientes com epilepsia e:

- Crises parciais ou CTCG;
- Epilepsia parcial ou indeterminada;
- Idade igual ou superior a 14 anos;
- Crises controladas há dois anos ou mais;
- Uso regular de doses convencionais de DAE, em monoterapia;
- Que aceitassem participar do estudo, após a apresentação e a assinatura do consentimento informado por escrito (Anexo 2).

A epilepsia foi definida como duas ou mais crises não provocadas, ocorrendo com, pelo menos, 24 horas de diferença (HAUSER e KURLAND, 1975).

As doses convencionais das DAE foram definidas como: 50-300 mg/dia de PB, 400-2000 mg/dia de CBZ, 150-600 mg/dia de PHT e 500-3000mg/dia de VPA (GUERREIRO e PALMINI, 2000).

3.3 - CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Pacientes com crises únicas e sintomáticas agudas;
- Casos de epilepsias generalizadas primárias e parciais idiopáticas (devido à sua história natural);
- Pacientes com doença psiquiátrica reconhecida e sabidamente não aderentes ao tratamento.

3.4 - ASPECTOS ÉTICOS

A decisão da retirada da DAE foi feita depois de cuidadosa discussão, com o paciente e sua família, dos riscos e benefícios do procedimento; após, o paciente foi convidado a participar do estudo. O consentimento informado por escrito, foi obtido de todos os pacientes e/ou familiares (estes, no caso dos pacientes menores de 18 anos), depois da aceitação do convite, na mesma ocasião da aleatorização. O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do HC/UNICAMP (Consulta n.º 534/01) (Anexo 1).

3.5 - ALEATORIZAÇÃO DOS INDIVÍDUOS

A aleatorização foi realizada utilizando a alocação alternante de pacientes consecutivos, pela ordem de chegada, distribuindo-os em dois grupos:

Grupo 1 (G1)- retirada completa e gradual da DAE, em seis meses.

Grupo 2 (G2)- retirada parcial de 50% da dose inicial da DAE, em dois meses.

Visto que a proposta do estudo foi comparar a recorrência de crises especificamente entre os grupos com retirada completa e retirada parcial da DAE, não foi utilizado um grupo controle, mantendo a dose plena de DAE.

3.6 - MÉTODO E TAXA DE RETIRADA DA DAE

Foi realizada a retirada de 25% da dose total, no início do acompanhamento e, depois, a cada dois meses, até a retirada completa para o G1 (período previsto de seis meses), ou até 50% da dose inicial para o G2 (período previsto de dois meses). A dose real administrada da DAE foi a mais próxima possível da calculada, de acordo com as preparações disponíveis comercialmente.

O paciente foi considerado aderente ao procedimento de retirada da DAE, quando concluiu a retirada completa em até quatro semanas (G1), ou a retirada parcial em até duas semanas (G2), após o prazo previsto.

3.7 - SEGUIMENTO

Antes de iniciar a redução da dose da DAE, coletou-se uma história clínica detalhada e completa da epilepsia do paciente, seus antecedentes pessoais e familiares, tratamentos e investigação complementar já efetuados. O exame neurológico foi realizado em todos os pacientes, e a testagem do coeficiente de inteligência foi solicitada em alguns casos de suspeita clínica de deficiência mental.

O início do acompanhamento de cada paciente foi dado como a data do início da retirada da DAE que, na maior parte dos casos, foi o mesmo dia da aleatorização. Porém, para a análise estatística comparativa, o “tempo zero” foi considerado como a data em que ambos os grupos atingiram 50% da dose inicial da DAE (prevista para dois meses, após o início da retirada), ponto a partir do qual os grupos se diferenciaram no que diz respeito à intervenção, permitindo uma maior confiabilidade da comparação. Foram, então, excluídos da análise os pacientes que apresentaram recorrência de crises durante a retirada, enquanto em uso de 75% da dose da DAE.

As consultas de retorno ocorreram a cada dois meses, na fase de retirada e, a cada quatro ou seis meses, durante a fase de acompanhamento, quando também foram mantidos contatos telefônicos semestrais ou anuais, para assegurar a informação quanto à recidiva de crises. Cada paciente também foi orientado a fazer contato telefônico imediato com a autora, caso apresentasse recorrência de crises.

A informação precisa acerca da recorrência de crise foi obtida por detalhada entrevista com o paciente e, sempre que possível, com testemunhas.

3.8 - VARIÁVEIS POTENCIALMENTE PROGNÓSTICAS E CATEGORIZAÇÕES

- a) **Idade no início das crises.** As seguintes divisões categóricas foram avaliadas: até 5 e mais de 5 anos; até 6 e mais de 6 anos; até 7 e mais de 7 anos; até 12 e mais de 12 anos.

b) Idade no início da retirada. Foram avaliadas as categorias: até 30 e mais de 30 anos.

c) Presença de anormalidades no exame neurológico (incluindo a DM): categorizado em exame neurológico normal (nl) ou anormal (anl).

A estimativa da inteligência foi feita clinicamente e a testagem formal foi realizada em parte daqueles com suspeita clínica de DM, ou daqueles que apresentaram história sugestiva de atraso de desenvolvimento neuropsicomotor ou dificuldade escolar na infância. Foi aplicada a escala de Wechsler para adultos revisada (WECHSLER, 1981), com a classificação que se segue: normal (QI > 80); limítrofe (QI 70 a 80); DM leve (QI 50 a 70); DM moderada (QI 35 a 50) e DM grave (QI < 35).

d) Crises e síndromes epilépticas

As crises foram classificadas, de acordo com a Classificação Revisada de Crises da ILAE (COMMISSION ON CLASSIFICATION AND TERMINOLOGY OF THE INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY, 1981), em parciais (com ou sem generalização secundária) e generalizadas. A classificação do tipo de epilepsia foi baseada nos critérios da Classificação de Epilepsias e Síndromes Epilépticas da ILAE (COMMISSION ON CLASSIFICATION AND TERMINOLOGY OF THE INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY, 1989). Um diagnóstico de epilepsia sintomática foi feito quando um fator etiológico foi claramente reconhecido ou quando sinais clínicos ou imageológicos de lesão cerebral, consistente com o tipo de epilepsia, foram detectados. O termo epilepsia criptogênica, ou presumidamente sintomática, foi utilizado quando a etiologia não foi reconhecida. Os pacientes sem características inequívocas da origem focal ou generalizada das crises, e sem achados focais no exame neurológico, nos exames de imagem ou no eletrencefalograma, como aqueles com CTCG exclusivamente durante o sono, foram classificados como apresentando epilepsia indeterminada, se focal ou generalizada (COMMISSION ON CLASSIFICATION AND TERMINOLOGY OF THE INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY, 1989). Além da classificação excludente das epilepsias generalizadas primárias e parciais idiopáticas, já referida anteriormente, não se procedeu à classificação sindrômica sistemática, devido à dificuldade da aplicação desta classificação aos pacientes acima, que, no geral, apresentaram poucas crises e ocorridas muito tempo atrás.

O EME foi definido como uma crise contínua ou duas ou mais crises recorrentes, por um período de 30 minutos ou mais, sem uma completa recuperação da consciência entre as crises (COMMISSION ON CLASSIFICATION AND TERMINOLOGY OF THE INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY, 1981; WORKING GROUP ON STATUS EPILEPTICUS, 1993).

e) “Marcadores de gravidade da epilepsia”

- **Número total de crises apresentadas antes do controle.** Categorias testadas: até 10 e mais de 10, e até 20 e mais de 20 crises.
 - **Frequência máxima de crises antes do controle.** Para tal, foi considerado o período em que o paciente apresentou a maior frequência de suas crises. Categorizou-se em até uma vez ao mês e maior que uma vez ao mês.
 - **Tempo de epilepsia ativa:** tempo decorrido entre a primeira e a última crise, antes do controle. Categorias testadas: até 3 e mais de 3 anos; até 3 anos, mais de 3 e até 7 anos, e mais de 7 anos; até 7 e mais de 7 anos; até 20 e mais de 20 anos.
 - **Tentativas prévias sem sucesso de retirada da DAE.** Foram registradas somente as tentativas anteriores sem sucesso, consideradas adequadas, isto é, excluíram-se as retiradas abruptas de DAE e aquelas, nos pacientes com período de controle de crises inferior a dois anos. Categorizado em tentativa prévia sem sucesso: sim (s) ou não (ñ).
 - **Número de DAE em monoterapia necessárias para atingir o controle das crises.** Foram registradas somente as drogas utilizadas por tempo e em doses considerados como suficientes para julgar sua eficácia. Desconsiderou-se, portanto, quando as drogas foram utilizadas em baixas doses ou por períodos muito curtos de tempo. Categorizadas como: uma DAE contra 2 ou mais DAE.
 - **Antecedente EME prévio à retirada:** positivo ou negativo.
- f) Tempo de controle de crises:** maior ou igual a 2, e menor que 3 anos; 3 anos ou mais.
- g) História familiar de epilepsia ou crise epiléptica:** positiva ou negativa.

A história familiar foi considerada positiva quando houve relato de epilepsia ou crise epiléptica única não provocada, ocorrendo em: caso único de parente de primeiro grau e/ou múltiplos casos em parentes.

Considerou-se como múltiplos casos em parentes quando havia mais de um familiar com antecedente positivo para epilepsia ou crise epiléptica, podendo ser parentes de primeiro e/ou segundo e/ou terceiro graus.

h) História de convulsão febril: positiva ou negativa.

i) Tipo de DAE e dosagem sérica antes de iniciar a retirada (com 100% da dose)

Os pacientes do estudo estavam em uso de um dos quatro tipos seguintes de DAE, em monoterapia, na ocasião da retirada: CBZ, PHT, PB e VPA.

As dosagens das DAE foram realizadas antes do início da retirada e, então, a cada redução de dose (com 100%, 75%, 50% e 25% da dose inicial), na maioria dos pacientes, exceto naqueles em uso de VPA (dois pacientes). A dosagem de VPA não foi realizada, porque não era disponível na instituição, na época do estudo. Também foi realizada a dosagem sérica da DAE, sempre que possível, na ocasião da recorrência de crise, nos indivíduos ainda utilizando a DAE. Entretanto, a correlação com o risco de recorrência, após a retirada da DAE, foi avaliada somente para o nível sérico com 100% da dose.

Para a análise dos resultados, utilizaram-se os parâmetros definidos na literatura (ANTIEPILEPTIC DRUGS, 1989) para as faixas terapêuticas: CBZ = 4 a 12 ug/ml; PHT = 10 a 20 ug/ml e PB = 10 a 40 ug/ml. Categorias: dentro, acima, ou abaixo da faixa terapêutica.

O resultado da dosagem realizada antes do início da retirada não influenciou a decisão médica para a retirada.

j) EEG

Os traçados eletrencefalográficos foram efetuados obedecendo-se às normas internacionais para a colocação de eletrodos “Sistema 10-20”, com aparelhos da marca Berger de 8 ou 16 canais. As montagens foram as recomendadas pela AMERICAN EEG

SOCIETY (1986). A duração mínima dos traçados foi de vinte minutos, com velocidade do papel de 30 mm por segundo. Os exames foram realizados em vigília e sono espontâneo, sempre que possível, e utilizando-se métodos de ativação (hiperventilação e estimulação fótica intermitente).

O EEG da ocasião da retirada da DAE foi avaliado, considerando-se, para tal, o período de até 6 meses antes e até, no máximo, 3 meses depois do início da retirada (total ou parcial).

Foram ainda avaliados os exames disponíveis anteriores à retirada e aqueles efetuados depois da retirada da DAE (realizados até, no máximo 3 meses, após concluir os dois anos do seguimento proposto). Tanto para o EEG antes, como para aquele depois da retirada, foi considerado o resultado do exame com anormalidade mais significativa.

Os exames foram analisados qualitativamente pela equipe de eletrencefalografistas do Serviço de Neurofisiologia do Departamento de Neurologia, sem o conhecimento prévio do caso.

Os resultados foram classificados, para uma análise inicial, em normal (nl) e anormal (anl). O EEG foi considerado anormal, quando apresentava qualquer tipo de anormalidade: epileptiforme (E); não epileptiforme ou ambas. Posteriormente, avaliou-se especificamente a presença de anormalidade epileptiforme, contra a sua ausência.

k) Exames de Imagem

- **Investigação com Tomografia Computadorizada:** realizada em todos os pacientes do estudo. Foram utilizados aparelhos da marca Siemens, modelo XT, e da marca GE, modelo CP-9400. Os resultados foram analisados por, pelo menos, dois profissionais.
- **Investigação com Ressonância Magnética:** foi realizada em 80/94 pacientes, após a assinatura de termo de consentimento para pesquisa (Anexo 3).

As imagens foram obtidas em um sistema de 2 T (Elscint Prestige®), com aquisições nos planos coronal, sagital e axial, além de aquisição em 3D (volumétrica), para reconstrução multiplanar. Os parâmetros de imagem para as diferentes aquisições foram:

1. As imagens sagitais T1 ponderadas “spin echo”(espessura de 6mm, ângulo de excitação – “flip angle”- de 180° TR=430, TE=12, matriz de 200X350, FOV=25X25cm). Estas imagens são utilizadas para orientar o plano de aquisição das demais imagens.
2. As imagens no plano coronal oblíquo foram obtidas em um plano perpendicular, ao longo eixo da formação hipocampal, definido nas imagens sagitais.
 - a) T2 ponderadas “fast spin echo” (espessura de 3 a 4mm, ângulo de excitação de 120°, TR=4800, TE=129, matriz de 252X320, FOV=18X18cm).
 - b) T1 ponderadas “inversion recovery” (espessura de 3mm, ângulo de excitação de 200°, TR=2800, TE=14, TI=840, matriz de 130X256, FOV=16X18cm).
3. As imagens no plano axial: “duplo spin echo”(T2 ponderadas e densidade de prótons): T2 ponderadas (espessura de 6mm, ângulo de excitação de 180°; TR=1800, TE=90, matriz de 165X256, FOV=20X24cm) ou “fast spin echo”T2 ponderadas (espessura de 4mm, ângulo de excitação de 120°, TR=6800, TE=129, matriz de 252X328, FOV=21X23cm).
4. Aquisição 3D foi obtida no plano sagital “gradient echo” T1 ponderadas (espessura de 1 a 1,5mm, ângulo de excitação de 35° TR=22, TE=9, matriz de 256X220, FOV=230X250cm, pixel=1X1).

A análise qualitativa das imagens foi realizada em estação de trabalho (OMNIPRO®). Avaliaram-se as características de forma, assimetria e dimensões dos hipocampos, além de evidências de alteração na estrutura interna e sinal. Além disso, a presença de outras alterações, fora das regiões mediais do lobo temporal, também foram contempladas.

A análise quantitativa, com a volumetria dos hipocampos, foi efetuada utilizando as seqüências de cortes coronais T1-IR, através do programa NIH Image®, obtido pela INTERNET (<http://www.rsb.info.nih.gov/nih-image>). Os parâmetros

anatômicos, utilizados para o estudo volumétrico, são os descritos em protocolos publicados previamente (CENDES et al., 1993b; WATSON et al, 1992; WATSON et al,1997), com a determinação do volume hipocampal (VHc), corrigido pelo volume intracraniano total, além do índice de assimetria hipocampal (IAHc). O IAHc é um método que permite calcular a porcentagem de diferença do volume hipocampal, entre um lado e outro. O grupo controle foi composto por 49 voluntários saudáveis, para a determinação do Zscore (número de desvios-padrão distante da média do grupo controle), para os VHc direito (ZHD) e esquerdo (ZHE), e para o IAHc (ZIAHc), de cada paciente. Os Zscores do VHc e/ou os IAHc menores que -2 foram considerados indicativos de atrofia hipocampal.

l) Classificação do tipo de etiologia da epilepsia/anormalidades cerebrais

subjacentes: a definição da etiologia foi baseada nos dados clínicos (história e exame neurológico) e laboratoriais (exames de imagem), sendo codificada com relação ao tipo de condição subjacente. Para a finalidade da análise estatística, as etiologias foram agrupadas nas seguintes categorias: NC isolada, EMT/AH isolada, PD e miscelânea (M), sendo comparadas com a epilepsia localizada criptogênica. Devido ao número reduzido de casos para a análise, foram agrupadas na classe “miscelânea”, várias condições diferentes: DDC, atrofia cerebral focal, atrofia cerebral difusa, cicatriz/gliose (pós-acidente vascular cerebral, pós-TCE, pós-abcesso cerebral, etc) e outras condições neurológicas, que não se enquadravam nas categorias anteriores (adaptado de SEMAH et al., 1998).

m) Presença de sinais de AH na RM. A AH foi avaliada especificamente e categorizada como: presente ou ausente. Foi considerada presente, quando houve sinais de AH na inspeção visual e/ou na volumetria.

n) Grau de AH e de assimetria hipocampal. Os dados da volumetria, com relação ao grau de AH e de assimetria hipocampal, também foram avaliados especificamente, tanto através de categorizações dos Zscores (conforme referido anteriormente), como na forma de variável contínua.

3.9 - RESUMO DAS VARIÁVEIS ESTUDADAS

QUADRO I

Sexo;

Idade no início das crises: ≤ 5 e > 5 ; ≤ 6 e > 6 ; ≤ 7 e > 7 ; ≤ 12 e > 12 anos;

Idade no início da retirada da DAE: ≤ 30 e > 30 anos;

Presença de anormalidades (inclusive deficiência mental) no exame neurológico que é: nl ou anl;

Tipo de crise: parcial ou generalizada/secundariamente generalizada;

Classificação da epilepsia quanto à presença de etiologia identificável: localizada sintomática (LS), localizada criptogênica (LC) e indeterminada (I);

Nº total de crises antes do controle: ≤ 10 e > 10 ; ≤ 20 e > 20 ;

Frequência máxima de crises apresentada: $\leq 1/\text{mês}$ e $> 1/\text{mês}$;

Tempo de epilepsia ativa: ≤ 3 e > 3 ; ≤ 7 e > 7 ; $\leq 3, > 3$ e $\leq 7, > 7$; ≤ 20 e > 20 anos;

Tempo de controle de crises: entre 2 e 3 anos; ≥ 3 anos;

História familiar de epilepsia e crises epilépticas em parentes: positiva ou negativa;

História de convulsão febril: positiva ou negativa;

História de EME: positiva ou negativa;

Número de DAE necessárias para atingir o controle de crises: uma ou ≥ 2 ;

Tipo de DAE utilizada na ocasião da retirada: CBZ, PHT, PB ou VPA;

Dosagem sérica da DAE antes de iniciar a retirada (100% da dose): dentro, acima ou abaixo da faixa terapêutica;

Tentativa prévia, sem sucesso, de retirada da DAE: s ou ã;

EEG (anterior, da ocasião e após a retirada da DAE): nl ou anl; E: s ou ã;

TC e RM: nl ou anl;

Tipo de etiologia da epilepsia: NC isolada, EMT/AH isolada, PD, M e LC;

Presença de sinais de AH na RM: s ou ã;

Grau de AH e assimetria hipocampal.

3.10 - ANÁLISE ESTATÍSTICA

Como a duração do seguimento influencia a probabilidade de se observar a recorrência de crises, o método estatístico utilizado deve levar em consideração o tempo de seguimento. Foi empregada a Análise de Sobrevivência, que é um conjunto de procedimentos estatísticos para a análise de dados, nos quais a variável resposta de interesse é o tempo até a ocorrência de um evento. No caso deste estudo, tal evento foi a recorrência de crise, após a retirada da DAE. A curva de Kaplan-Meier proporciona a probabilidade acumulada de os pacientes permanecerem livres de crises (percentual de não recorrência ou remissão), a partir do “tempo zero” (estipulado no seguimento), com relação ao tempo. Para determinar os fatores prognósticos, relacionados à recorrência de crises, as variáveis contínuas e categóricas foram avaliadas com análise univariada e multivariada, através do Modelo de Riscos Proporcionais de Cox. Foi utilizado o método de seleção de variáveis passo-a-passo, com o objetivo de identificar qual a melhor combinação de variáveis que influencia a função risco para a recorrência. As variáveis contínuas foram transformadas em escalas categóricas, sendo que as categorias para as quais se esperava uma evolução clínica mais favorável foram tomadas como nível de referência. As razões de risco e seus intervalos de confiança (95%) foram calculados. Na análise multivariada, incluíram-se as variáveis com $p < 0,20$, da análise univariada. Com o objetivo de descrever o comportamento das variáveis em relação ao tempo de recorrência de crises, desde a retirada da DAE, foram construídas as curvas de Kaplan Meier para as variáveis prognósticas significativas (COLLET, 1994).

Realizou-se também o estudo da associação de algumas variáveis, cuja significância estatística foi avaliada através do teste Qui-Quadrado ou teste exato de Fisher.

A falta de estudos prévios, com metodologia semelhante à deste, dificulta uma análise do poder do tamanho da amostra, neste estudo, a qual, nestas condições, poderia ser complexa e talvez arbitrária.



4 - RESULTADOS

4.1 - PACIENTES

De janeiro de 1991 a novembro de 1995, foram avaliados 136 candidatos consecutivos, pela ordem de chegada ao ambulatório de atendimento. Destes, 19 não foram incluídos: 6, que já estavam utilizando subdose e/ou reduzindo a dose da DAE; 5, que não aceitaram a entrada no estudo, por receio da retirada da medicação; 4, com tempo de controle de crises menor que dois anos; um, com etilismo crônico como causa das crises (crises por abstinência alcoólica); um, com antecedente psiquiátrico e suspeita de pseudocrises; um, com dúvida diagnóstica; finalmente, um, cujo procedimento foi postergado pela autora, devido à condição clínica geral do paciente. Os 117 pacientes restantes preencheram os critérios de inclusão, concordaram em participar do estudo e foram aleatorizados. Destes, 18 foram excluídos do estudo posteriormente, por erro de inclusão: 10, por não aderência ao procedimento da retirada da DAE e/ou perda de seguimento; dois, que admitiram, posteriormente, tempo de controle de crises inferior a dois anos; um, com epilepsia generalizada primária (diagnóstico a *posteriori*); um, devido a crise não epiléptica (síncope); um paciente, com episódio único de EME; um, que admitiu, durante a retirada, que já estava em uso de subdose da medicação; um, que se recusou a assinar o consentimento informado; finalmente, um, que foi excluído por ter apresentado um tempo de seguimento insuficiente, por óbito (neoplasia de sigmóide). Portanto, dos 117 pacientes aleatorizados, 99 iniciaram o acompanhamento.

As principais informações dos 99 pacientes, que iniciaram o acompanhamento, estão expostas na Tabela 1 - Planilha de Dados, cuja identificação das colunas consta na Ficha de Dados (Anexo 4). Os pacientes estão dispostos consecutivamente, pela ordem de inclusão no estudo.

Os 99 pacientes foram distribuídos aleatoriamente, da seguinte forma: 47 no G1 (retirada completa) e 52 no G2 (retirada parcial). Destes, foram excluídos da análise comparativa 5 pacientes (2 do G1 e 3 do G2), que apresentaram recorrência de crise, durante a retirada, enquanto em uso de 75% da dose da DAE. Estes pacientes foram descritos como grupo único, quanto às suas características. Portanto, a análise comparativa compreendeu um total de 94 pacientes (Grupo total): G1, n = 45 e G2, n = 49.

Todos os 94 pacientes foram seguidos por dois anos, a partir da data em que atingiram 50% da dose da DAE (tempo zero), não havendo perda de pacientes em nenhum dos grupos.

Com relação à aderência ao procedimento de retirada, 79/94 pacientes (84%) foram aderentes ao prazo definido e seus limites de tolerância. Dos 15 pacientes não aderentes (8 do G1 e 7 do G2) os períodos de retirada variaram de 7 meses e 5 dias até 8 meses e 24 dias, para o G1, e de 2 meses e 23 dias até 7 meses e 12 dias, para o G2.

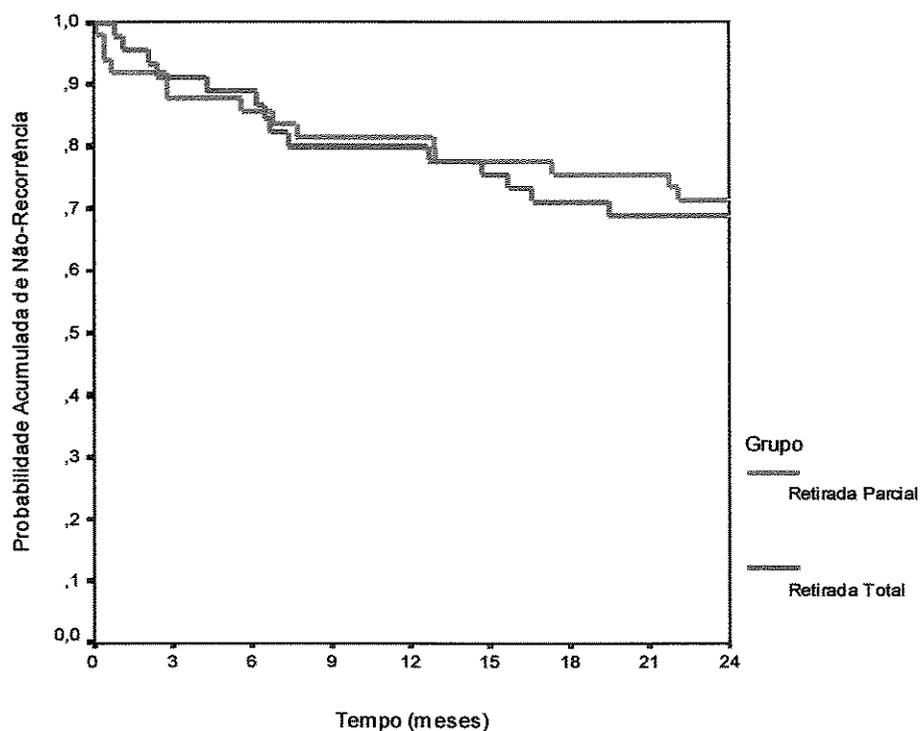
4.2 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DEMOGRÁFICAS DOS PACIENTES

As características clínicas e demográficas dos 94 pacientes, submetidos à análise comparativa, estão representados na Tabela 2 (Anexo 5).

4.3 - RISCO GERAL DE RECORRÊNCIA DE CRISES

Do grupo inicial de 99 pacientes, 16/47 do G1 (34,0%) e 17/52 do G2 (32,7%) apresentaram recorrência de crise, em dois anos de seguimento. Descontadas as recorrências que aconteceram com 75% da dose inicial da DAE, 14/45 pacientes, recorrentes do G1 e 14/49 do G2, foram incluídos na análise de sobrevivência.

Na Figura 1 (curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier) e na Tabela 3, estão representadas as probabilidades de não-recorrência (percentual de indivíduos livres de crises ou em risco de recorrência), distribuídas em intervalos selecionados do seguimento, respectivamente: 6, 12, 18 e 24 meses, após o “tempo zero” do seguimento. Não se demonstrou diferença, entre os dois grupos, quanto às probabilidades dos indivíduos permanecerem livres de crises, nos dois anos de seguimento ($p = 0,81$).



	Tempo (meses)				
Meses Seguimento	0	6	12	18	24
G1					
Pacientes em risco	45	40	36	32	31
Recorrências	0	5	9	13	14
G2					
Pacientes em risco	49	42	40	37	35
Recorrências	0	7	9	12	14

Figura 1 - Probabilidade acumulada de pacientes com epilepsia controlada permanecerem sem crises, após a interrupção da DAE, em um seguimento de 24 meses: risco geral de recorrência de crises – curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier, comparando a retirada total com a retirada parcial (50% dose) de DAE.

Tabela 3 - Estimativa geral de não recorrência de crises, pela curva de Kaplan-Meier, nos diferentes tempos de seguimento, para o G1 e o G2.

	Probabilidade de Não-Recorrência para os tempos de seguimento			
	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses
GRUPO				
G 1	0,89	0,80	0,71	0,69
G 2	0,86	0,82	0,75	0,71
Total (G1 + G2)	0,87	0,81	0,73	0,70

O tempo médio de “sobrevivência” (período de tempo médio em que os indivíduos permaneceram sem recorrência), nos 24 meses de seguimento, foi de 16,0 meses (erro padrão = 0,95), para todos os casos do G1, e de 18,1 meses (erro padrão = 1,11), para todos os indivíduos do G2.

É válido ainda demonstrar o perfil geral das recorrências, com relação à época da sua ocorrência, no grupo total de pacientes que iniciaram o acompanhamento (33/99): 17/33 (51,5%) ocorreram até 6 meses; 6/33 (18,2%), de 6 até 12 meses; 10/33 (30,3%) de 12 até 24 meses, após o “tempo zero” do seguimento. Portanto, 70% do total das recorrências aconteceram no primeiro ano, após o início da retirada total ou parcial da DAE (Tabela 4).

Tabela 4 - Época da recorrência das crises, nos diferentes períodos do seguimento, após a retirada da DAE.

	Época do seguimento			
	Até 6 meses	> 6 e até 12 meses	> 12 e até 24 meses	Total
GRUPO				
G1 – nº recorrências (%)	7 (43,7%)*	4 (25,0%)	5 (31,3%)	16 (100%)
G2 – nº recorrências (%)	10 (58,8%)**	2 (11,8%)	5 (29,4%)	17 (100%)
G1 + G2 – nº recorrências (%)	17 (51,5%)**	6 (18,2%)	10 (30,3%)	33 (100%)

*, ** e *** = inclusive 2, 3 e 5 pacientes, respectivamente, excluídos da análise por recorrência de crise em uso de 75% da dose da DAE.

Quanto ao tipo de crise apresentada, na recorrência, pelo grupo total de 99 pacientes: 20/33 (60,6%) recorrências, com CTCG; 9/33 (27,3%), com crise parcial complexa (CPC); 4/33 (12,1%), com crise parcial simples (CPS).

4.4 - FATORES DE RISCO PARA A RECORRÊNCIA - ANÁLISE UNIVARIADA

Visto que as características clínicas e as distribuições da análise de sobrevivência não diferiram nos dois grupos, a análise dos fatores de risco para a recorrência de crises foi realizada para a população do estudo como um todo (94 pacientes). Na Tabela 5 (Anexo 6), estão representados os fatores analisados pelo modelo univariado, assim como a sua associação com uma modificação do risco de recorrência (razão de risco – RR, e seus respectivos intervalos de confiança - IC). Nesta tabela, estão demonstradas todas as tentativas de categorizações, exploradas para as variáveis.

As variáveis EME e CF foram excluídas da análise, devido ao pequeno número de casos positivos: 4 casos de EME e somente um, de CF, do total de 94 pacientes.

Os fatores que demonstraram associação com uma modificação do risco de recorrência, na análise univariada, foram: número de crises, antes do controle > 10; tempo de epilepsia ativa > 20 anos; EEG epileptiforme, antes da retirada, na ocasião da retirada e depois da retirada da DAE; presença de AH; a presença de patologia dupla; finalmente, um Zscore para o índice de assimetria hipocampal ≤ -2 (Tabela 6).

Tabela 6 - Fatores associados ao risco para a recorrência de crises, após a retirada da DAE, pelo modelo de riscos proporcionais de Cox (análise univariada).

Modelo de riscos proporcionais			
Fatores de risco	Razão de risco	IC (95%)	p valor
Nº crises > 10	2,72	1,23 – 6,01	0,0137
Tempo epilepsia ativa > 20 anos	2,44	1,04 – 5,76	0,0412
EEG E* antes retirada	3,52	1,64 – 7,53	0,0012
EEG E* na ocasião retirada	3,76	1,59 – 8,89	0,0025
EEG E* após retirada	3,38	1,55 – 7,34	0,0021
Presença de patologia dupla	3,61	1,02 – 12,81	0,0468
Presença de AH**	2,77	1,21 – 6,38	0,0165
ZIAHc*** ≤ -2	3,21	1,43 – 7,22	0,0047

*EEG E = EEG epileptiforme; **AH = atrofia hipocampal; ***ZIAHc = Zscore do índice de assimetria hipocampal

A tabela 7 mostra os fatores de risco, para os quais não foi demonstrada associação com uma modificação do risco de recorrência, após a retirada da DAE.

Tabela 7 - Fatores não associados a uma diferença no risco de recorrência de crises, após a retirada da DAE, pelo modelo de riscos proporcionais de Cox (análise univariada).

Modelo de riscos proporcionais			
Fatores de risco	Razão de risco	IC (95%)	p valor
Sexo masculino	0,62	0,29 – 1,30	0,20
Crise tipo parcial	0,64	0,15 – 2,70	0,55
Frequência máxima de crises > 1 vez/mês	1,50	0,72 – 3,16	0,28
Exame neurológico anormal	0,73	0,17 – 3,08	0,67
Antecedente familiar positivo	1,18	0,55 – 2,53	0,66
Idade de início da epilepsia ≤ 5 anos	1,21	0,46 – 3,18	0,70
Idade de início da epilepsia ≤ 12 anos	1,07	0,50 – 2,28	0,86
Idade de início da retirada DAE > 30 anos	1,29	0,62 – 2,72	0,50
Tempo controle crises ≥ 2 e < 3 anos*	1,00	0,45 – 2,22	0,99
Tipo DAE: CBZ**	1,95	0,63 – 6,04	0,25
Tipo DAE: PB**	2,90	0,92 – 9,12	0,07
Dosagem sérica na retir. na faixa ou acima	1,96	0,74 – 5,18	0,17
≥ 2 DAE necessárias para o controle crises	1,21	0,57 – 2,53	0,62
Retirada prévia DAE sem sucesso presente	1,46	0,59 – 3,61	0,41
TC anormal	1,35	0,63 – 2,89	0,44
RM anormal	0,73	0,33 – 1,64	0,44
Etiologia sintomática (CT e RM)	1,13	0,48 – 2,66	0,78

* = comparado com ≥ 3 anos; ** = comparado com a referência que foi a PHT

4.4.1 - N° de crises antes do controle

A maioria das crises, apresentadas pelos pacientes, eram secundariamente generalizadas (somente 10/94 casos eram de crises parciais, como único tipo de crise). Os pacientes com mais de 10 crises, antes de atingir o controle, apresentaram um risco 2,72 vezes maior (19/45 recorreram, 42%), do que aqueles com até 10 crises (9/49 recorreram, 18,4%) ($p = 0,013$). O efeito do número de crises antes do controle, na probabilidade de os pacientes permanecerem sem crises, após a retirada da DAE, nos dois anos de seguimento, é representado pela curva de Kaplan-Meier (Figura 2 e Tabela 8).

Quando se avaliou a frequência máxima de crises, apresentada em algum período da doença, não se observou diferença no risco de recorrência entre o paciente que apresentou crises com frequência maior do que uma vez por mês e aquele que apresentou crises com frequência de até uma vez por mês ($RR = 1,5$; $p = 0,28$).

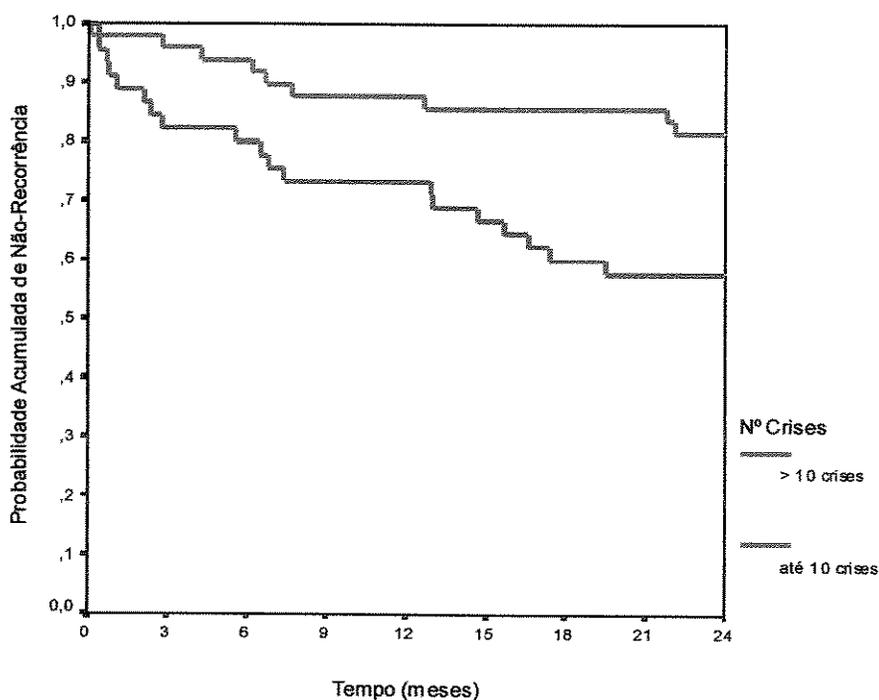


Figura 2 - Probabilidade acumulada de pacientes com epilepsia controlada permanecerem sem crises, após a interrupção da DAE, em um seguimento de 24 meses - efeito do n° de crises antes de atingir o controle: curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier, comparando pacientes com até 10 crises e com mais que 10 crises, antes do controle.

Tabela 8 - Probabilidade de permanecer sem recorrência de crises, nos diferentes períodos do seguimento, estimado pela curva de Kaplan-Meier – comparação de pacientes com até 10 crises e mais de 10 crises, antes do controle.

	Probabilidade de Não-Recorrência para os tempos de seguimento			
	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses
No. de crises				
Até 10 crises	0,94	0,88	0,86	0,82
Mais de 10 crises	0,80	0,73	0,60	0,57

4.4.2 - Tempo de epilepsia ativa

Os indivíduos com tempo de epilepsia ativa maior que 20 anos apresentaram um risco 2,44 vezes maior (7/12 recorreram, 58,3%) do que aqueles que apresentaram epilepsia ativa por 20 anos ou menos (21/61 recorreram, 25,6%) ($p = 0,041$). O efeito da duração da epilepsia ativa na probabilidade de permanecer sem crises, após a retirada da DAE, nos dois anos de seguimento, é representado pela curva de Kaplan-Meier (Figura 3 e Tabela 9).

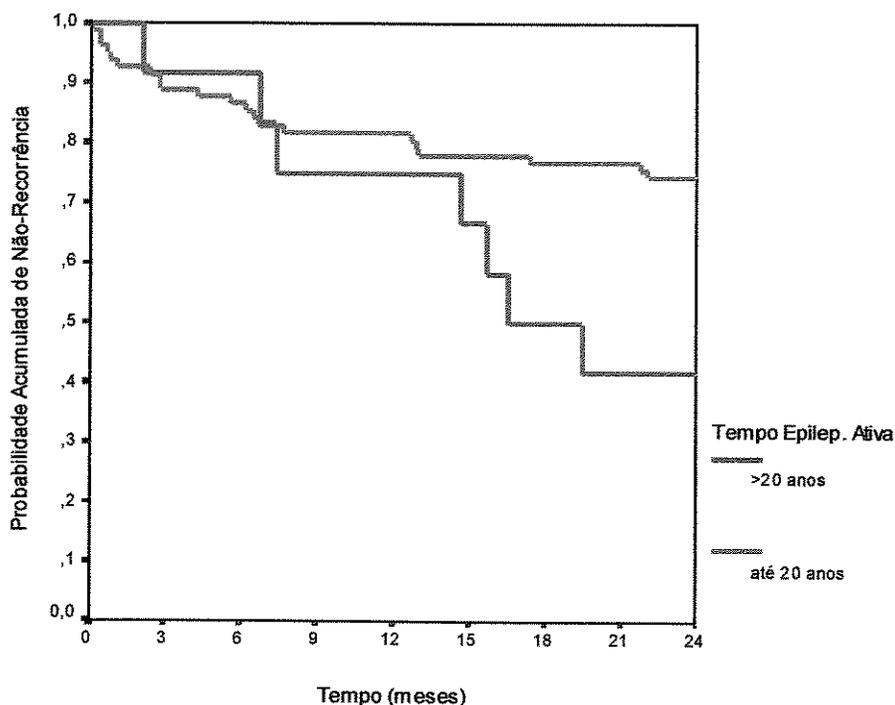


Figura 3 - Probabilidade acumulada de pacientes com epilepsia controlada permanecerem sem crises, após a interrupção da DAE, em um seguimento de 24 meses - efeito do tempo de epilepsia ativa: curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier comparando pacientes com até 20 anos a pacientes com mais de 20 anos de epilepsia ativa.

Tabela 9 - Probabilidade de permanecer sem recorrência de crises, nos diferentes períodos do seguimento, estimado pela curva de Kaplan-Meier – comparação de pacientes com até 20 anos a pacientes com mais de 20 anos de duração de epilepsia ativa.

	Probabilidade de Não-Recorrência para os tempos de seguimento			
	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses
Duração de epilepsia ativa				
Até 20 anos	0,86	0,82	0,77	0,74
> 20 anos	0,92	0,75	0,50	0,42

4.4.3 - EEG

Um EEG foi realizado na ocasião da retirada em 88/94 pacientes. Foram ainda avaliados os exames disponíveis, anteriores à retirada, de 90/94 pacientes e, após a retirada, de 89/94 pacientes. Com a classificação do EEG apenas como “nl” ou “anl”, não se observou uma modificação do risco de recorrência de crises, quando um EEG “anl” foi comparado com aquele “nl”, tanto no caso do EEG da ocasião da retirada (RR = 1,09; $p = 0,83$), como no EEG antes da retirada da DAE (RR = 1,24; $p = 0,57$).

Entretanto, um EEG E, em qualquer uma das três ocasiões estudadas, associou-se com uma modificação do risco de recorrência de crises, na análise univariada. Um paciente com EEG E antes da retirada apresentou um risco 3,52 vezes maior (12/21 recorreram; 57,1%), do que aqueles sem um EEG E nesta ocasião (15/69 recorreram; 21,7%) ($p = 0,0012$). O indivíduo com EEG E na ocasião da retirada apresentou um risco 3,76 vezes maior (7/11 recorreram; 63,6%), do que aqueles sem anormalidades epileptiformes neste exame (21/77 recorreram; 27,3%) ($p = 0,0025$). Um EEG E após a retirada da DAE também modificou a chance de recorrência de crises, com um risco 3,38 vezes maior (10/17 recorreram; 58,8%), do que o dos pacientes com o exame desta época sem anormalidade epileptiforme (18/72 recorreram; 25%) ($p = 0,0021$). O efeito da presença de anormalidade epileptiforme no EEG (nas três ocasiões citadas) na probabilidade de permanecer sem crises, após a retirada da DAE, nos dois anos de seguimento, está representado pela curva de Kaplan-Meier (Figuras 4, 5 e 6; Tabelas correspondentes 10, 11 e 12, respectivamente).

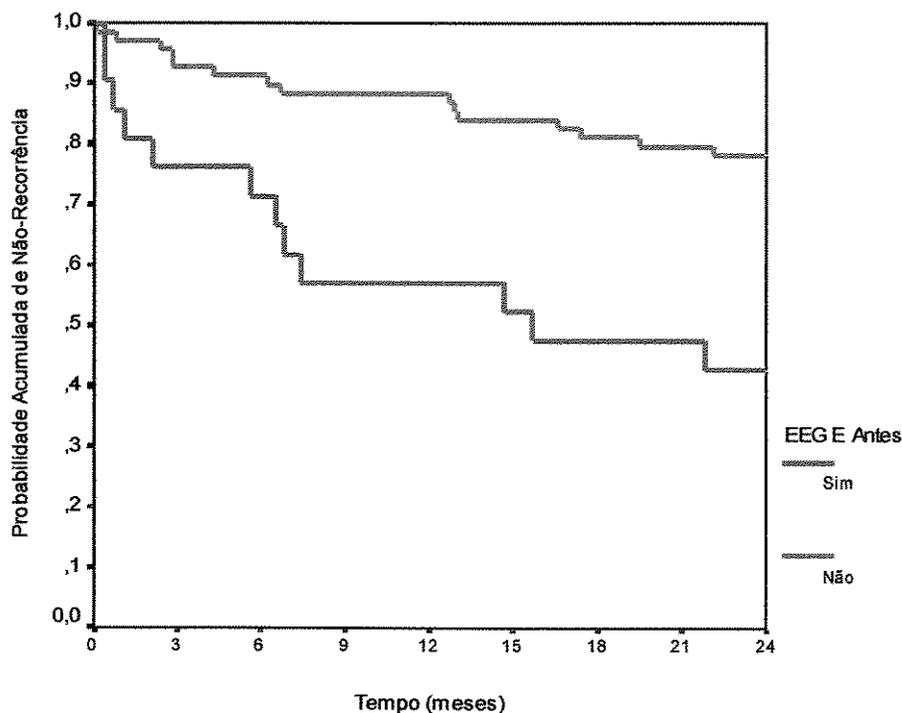


Figura 4 - Probabilidade acumulada de pacientes com epilepsia controlada permanecerem sem crises, após a interrupção da DAE, em um seguimento de 24 meses - efeito da presença de anormalidade epileptiforme no EEG, antes da retirada da DAE: curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier, comparando pacientes com presença de anormalidade epileptiforme no EEG a pacientes com ausência de anormalidade epileptiforme no EEG.

Tabela 10 - Probabilidade de permanecer sem recorrência de crises, nos diferentes períodos do seguimento, estimado pela curva de Kaplan-Meier – comparação de pacientes com presença de anormalidade epileptiforme no EEG a pacientes com ausência de anormalidade epileptiforme no EEG, antes da retirada da DAE.

	Probabilidade de Não-Recorrência para os tempos de seguimento			
	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses
EEG E* antes da retirada				
Não	0,91	0,88	0,81	0,78
Sim	0,71	0,57	0,48	0,43

*EEG E = EEG epileptiforme

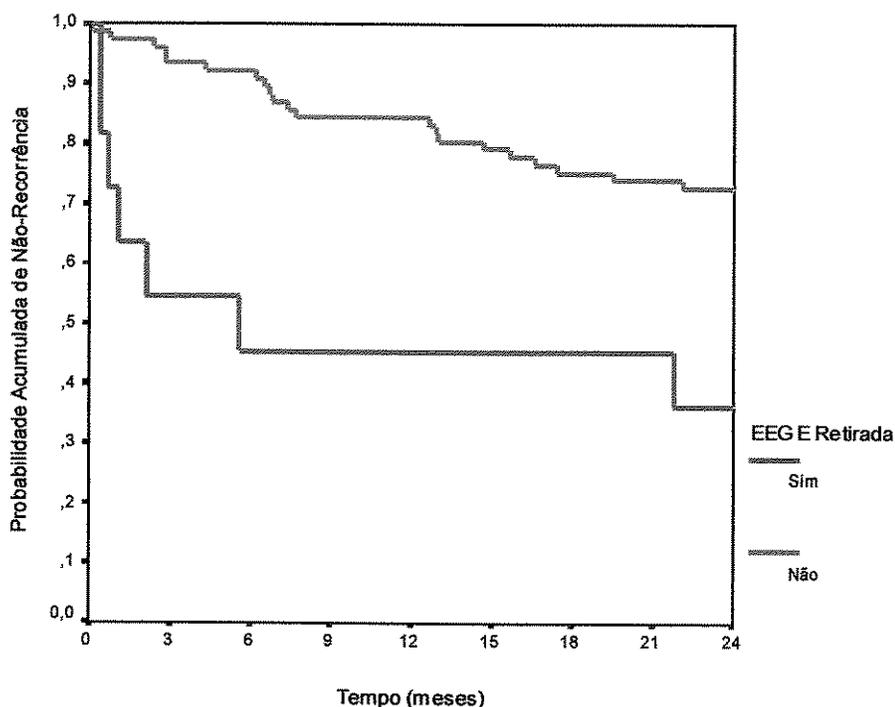


Figura 5 - Probabilidade acumulada de pacientes com epilepsia controlada permanecerem sem crises, após a interrupção da DAE, em um seguimento de 24 meses - efeito da presença de anormalidade epileptiforme no EEG da ocasião da retirada da DAE: curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier, comparando pacientes com presença de anormalidade epileptiforme no EEG a pacientes com ausência de anormalidade epileptiforme no EEG.

Tabela 11 - Probabilidade de permanecer sem recorrência de crises, nos diferentes períodos do seguimento, estimado pela curva de Kaplan-Meier – comparação de pacientes com presença de anormalidade epileptiforme no EEG a pacientes com ausência de anormalidade epileptiforme no EEG, da ocasião da retirada da DAE.

	Probabilidade de Não-Recorrência para os tempos de seguimento			
	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses
EEG E* na retirada				
Não	0,92	0,84	0,75	0,73
Sim	0,45	0,45	0,45	0,36

*EEG E = EEG epileptiforme

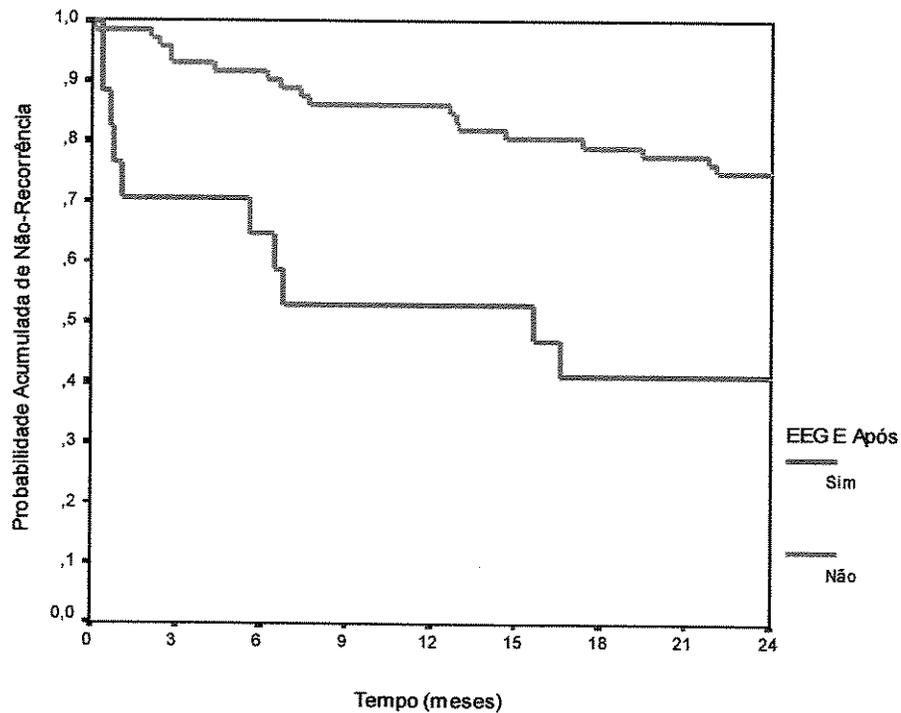


Figura 6 - Probabilidade acumulada de pacientes com epilepsia controlada permanecerem sem crises, após a interrupção da DAE, em um seguimento de 24 meses - efeito da presença de anormalidade epileptiforme no EEG após a retirada da DAE: curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier, comparando pacientes com a presença de anormalidade epileptiforme no EEG a pacientes com ausência de anormalidade epileptiforme no EEG.

Tabela 12 - Probabilidade de permanecer sem recorrência de crises, nos diferentes períodos do seguimento, estimado pela curva de Kaplan-Meier – comparação de pacientes com presença de anormalidade epileptiforme no EEG a pacientes com ausência de anormalidade epileptiforme no EEG, após a retirada da DAE.

	Probabilidade de Não-Recorrência para os tempos de seguimento			
	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses
EEG E* após a retirada				
Não	0,91	0,86	0,79	0,75
Sim	0,65	0,53	0,41	0,41

*EEG E = EEG epileptiforme

4.4.4 - Resultados dos exames de imagem

A TC foi realizada em todos os 94 pacientes, sendo anormal em 51/94 casos (54,3%). No entanto, a presença de anormalidades na TC não modificou o risco de recorrência de crises, no seguimento de dois anos ($RR = 1,35; p = 0,44$).

A RM foi realizada em 80/94 (a volumetria foi efetuada em 79 destes casos), demonstrando-se anormal em 61/80 casos (76,2%), mas a presença de anormalidade na RM também não se correlacionou com o aumento do risco de recorrência de crises, nos dois anos de seguimento ($RR = 0,85; p = 0,72$).

4.4.5 - Etiologia da epilepsia

Anormalidades foram encontradas em 74/94 (78,7%) pacientes, através dos exames de imagem (TC + RM, incluindo a volumetria hipocampal). Em 6 casos, os achados anormais dos exames de imagem tiveram a associação com a causa da epilepsia considerada improvável: um caso de disgenesia hipocampal e cinco casos de achados inespecíficos/inconclusivos. No anexo 7 estão demonstrados exemplos de alguns tipos de anormalidades encontradas nos exames de RM.

- **Classificação quanto à presença de etiologia identificável:**

Com a utilização da clínica/TC, a epilepsia foi classificada como LS em 47/94 (50,0%) casos, LC em 45/94 (47,9%) e I em 2/94 (2,1%) casos. Quando se utilizou a clínica/TC + RM, para a classificação da epilepsia quanto à etiologia, demonstrou-se que 68/94 (72,3%) dos casos eram LS; 25/94 (26,6%) dos casos eram LC e somente um caso (1,1%) era I. Entretanto, a RM não foi realizada em 7 dos casos que, quanto a esta última classificação, ainda se mantiveram como LC.

A presença de epilepsia LS, tanto na classificação que utilizou somente a TC, como naquela com a TC e a RM juntas, não causou modificação do risco de recorrência de crises, após a retirada da DAE, no seguimento de 2 anos, quando comparada com a epilepsia LC ($RR = 0,99; p = 0,98$ e $RR = 1,13; p = 0,78$, respectivamente).

No entanto, 20 casos, inicialmente classificados como LC, com a TC, apresentaram mudança da classificação para sintomáticos, com a utilização da RM com volumetria: 15 pacientes com EMT/AH isolada, 1 paciente com polimicrogiria perisylviana e AH; 1 paciente com displasia cortical focal; 1 paciente com lesão gliótica focal; 1 paciente com lesão gliótica focal e AH; finalmente, 1 paciente com AH e NC (esta última, demonstrada só pela RM).

A mudança da classificação da epilepsia, quanto à etiologia, também ocorreu em 1 caso de epilepsia, classificada como I através da TC, e que passou a ser classificada como LS, após a RM demonstrar sinais de EMT.

No caso das epilepsias classificadas como LS, através da TC, a RM acrescentou lesões em 22/46 pacientes: 13 casos de NC, pela TC, nos quais a RM demonstrou sinais de EMT e 1, no qual a RM mostrou displasia cortical focal; 1 caso em que a TC mostrava sinais de atrofia do lobo temporal esquerdo e que a RM demonstrou disgenesia deste lobo, com sinais de EMT no mesmo lado; 1 paciente com TC normal, epilepsia classificada como LS pós-TCE e RM demonstrando sinais de atrofia perisylviana à esquerda e EMT homolateral; outro paciente com TC normal, epilepsia LS (presença de DM) e RM revelando AH bilateral; 1 caso, em que a TC já demonstrava sinais de heterotopia nodular periventricular, e no qual a RM revelou também sinais de EMT bilateral; outros 4 pacientes com sinais de EMT pela RM, associadas a outras lesões/causas de epilepsia (atrofia cerebral difusa com hidrocefalia; porencefalia; atrofia focal; HHE).

Portanto, a RM revelou a etiologia em 21/80 (26,2%) casos, anteriormente classificados como LC ou I, e modificou a etiologia, anteriormente atribuída à epilepsia, em outros 22/80 (27,5%) casos.

• **Classificação dos tipos de etiologias/anormalidades dos exames de imagem (Tabela 13):**

Tabela 13 - Anormalidades encontradas nos exames de imagem: TC + RM.

ANORMALIDADE	Nº CASOS (%)
Neurocisticercose isolada ¹	18 (24,3%)
EMT/AH isolada	15 (20,3%)
Patologia dupla	25 (33,8%)
Patologia associada:	
Neurocisticercose ¹	15
Porencefalia	1
HHE ²	1
Disgenesia do LTE ³	1
Heterotopia nodular periventricular	1
Polimicrogria perisylviana	1
Área atrófica focal	1
Atrofia perisylviana	1
Atrofia cerebral difusa	1
Atrofia cerebral difusa com hidrocefalia ex-vácuo	1
Gliose focal em lobo temporal	1
Displasia cortical focal	1 (1,35%)
NC + imagem de displasia cortical focal	1 (1,35%)
Gliose focal (com clip metálico) por MAV ⁴ operada	2 (2,7%)
Gliose focal por hemorragia intraparenquimatosa temporal	1 (1,35%)
Atrofia focal	1 (1,35%)
Gliose focal por abscesso operado	1 (1,35%)
Gliose focal de etiologia indeterminada	1 (1,35%)
NC + cisto aracnóide temporal	1 (1,35%)
Infartos lacunares ⁵	1 (1,35%)
Disgenesia hipocampal ⁶	1 (1,35%)
Achados inespecíficos/inconclusivos ⁶	5 (6,8%)

¹ = 14 casos de neurocisticercose com diagnóstico apenas pela TC; ²HHE = síndrome hemiconvulsão-hemiplegia-epilepsia; ³LTE = lobo temporal esquerdo; ⁴MAV = malformação arteriovenosa; ⁵ = paciente apresentou AVC clinicamente, com diagnóstico de epilepsia pós-acidente vascular cerebral; ⁶ = achados não considerados causa da epilepsia nestas situações.

Neurocisticercose: foi demonstrada a presença de NC em 35/94 (37,2%) pacientes deste estudo. Destes, 18 eram casos de NC isolada. Em 17/35 casos, havia a associação com outras anormalidades, nos exames de imagem: 15 casos de NC, associados com EMT; 1 caso de associação com área de displasia cortical focal e 1 caso de associação com um cisto aracnóide temporal (vide Tabela 13).

Os tipos de lesões, encontrados nos exames de imagem dos pacientes com NC, estão demonstrados na Tabela 14. As calcificações intraparenquimatosas foram observadas em todos os 35 casos, sendo: 30/35 (85,7%) casos mostrando somente calcificações (únicas ou, mais freqüentemente, múltiplas); 3 casos de calcificações e cistos viáveis (observados no exame realizado para a investigação da epilepsia); 2 casos de calcificações associadas com hidrocefalia (1 deles com derivação liquórica). Em um dos pacientes, nos quais foram evidenciados cistos viáveis na TC inicial, a RM, realizada 12 anos após, ainda demonstrava cistos em degeneração (fase transicional), entretanto, a paciente não apresentou recorrência de crises, no seguimento de 24 meses. Neste último caso, a possibilidade de reinfestação pela NC não foi descartada.

Tabela 14 - Tipos de lesões associadas à neurocisticercose encontradas nos exames de imagem.

NEUROCISTICERCOSE (N=35)	Nº CASOS (%)
Presença de formas calcificadas*	35 (100,0%)
Formas calcificadas somente	30 (85,7%)
Formas mistas	5 (14,3%)
Calcificações + cistos viáveis	3
Calcificações + hidrocefalia	2

*14 destes casos com diagnóstico somente através da TC.

Ainda foi avaliado o risco de recorrência de crises, com relação aos tipos de etiologias, tomando-se como referência os casos LC, para os quais se supõe uma evolução mais benigna. Para tal, foram avaliados somente os 79 casos que realizaram a RM com

volumetria: PD (25 casos); EMT isolada (15 casos); NC isolada (18 casos); M (4 casos) e LC (18 casos). Não se observou modificação no risco de recorrência de crises quando estes grupos foram comparados entre si, muito embora se tenha observado que a NC isolada apresentou o comportamento mais benigno de todos. A frequência de recorrências nos diferentes tipos de etiologias foram: 3/18 (16,7%) pacientes com NC isolada; 5/18 (27,8%) pacientes com LC; 6/15 (40%) pacientes com EMT/AH isolada; 12/25 (48%) pacientes com PD.

Realizou-se, então, uma nova análise, tomando-se o grupo com NC isolada como a categoria de referência. Observou-se, nesse caso, que, comparando-se pacientes com epilepsia LC a pacientes com NC isolada, os primeiros apresentaram um risco 1,78 vezes maior, para a recorrência de crises, após a retirada da DAE (estatisticamente não significante, $p = 0,43$); os pacientes com EMT/AH isolada demonstraram um risco 2,77 vezes maior (estatisticamente não significante, $p = 0,15$), do que aqueles com NC isolada; entretanto, os pacientes com PD mostraram um risco 3,61 vezes maior do que aqueles com NC isolada ($p = 0,046$). O efeito do tipo de etiologia na probabilidade de os pacientes permanecerem sem crises, após a retirada da DAE, nos dois anos de seguimento, é representado pela curva de Kaplan-Meier (Figura 7 e Tabela 15).

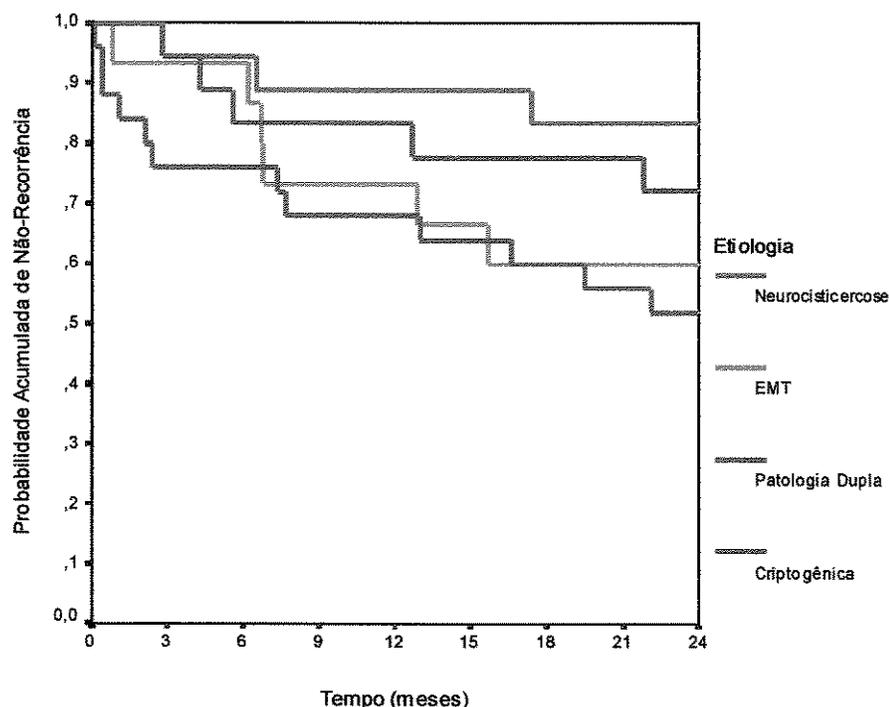


Figura 7 - Probabilidade acumulada de pacientes com epilepsia controlada permanecerem sem crises, após a interrupção da DAE, em um seguimento de 24 meses - efeito do tipo de etiologia: curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier, comparando pacientes com a NC isolada, a epilepsia LC, a EMT/AH isolada e a PD.

Tabela 15 - Probabilidade de permanecer sem recorrência de crises, nos diferentes períodos do seguimento, estimado pela curva de Kaplan-Meier – comparação entre pacientes com NC isolada a pacientes com epilepsia LC, EMT/AH isolada e PD

Etiologia	Probabilidade de Não-Recorrência para os tempos de seguimento			
	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses
NC isolada	0,94	0,89	0,83	0,83
Epilepsia LC	0,83	0,83	0,78	0,72
EMT/AH isolada	0,93	0,73	0,60	0,60
Patologia dupla	0,76	0,68	0,60	0,52

Atrofia hipocampal e índice de assimetria hipocampal: a volumetria hipocampal mostrou AH em 34/79 (43,0%) pacientes avaliados por este método (6 destes, demonstrados apenas pelo ZIAHc), sendo que outros 6/79 apresentaram sinais de EMT somente na análise visual, perfazendo um total de 40/79 pacientes (50,6%) com AH/EMT (15 casos de EMT/AH isolada e 25 com PD) (Tabela 13). Em 3/79 pacientes, a AH, demonstrada pela volumetria, foi a única alteração dos exames de imagem. Os 6 pacientes, com evidências de EMT somente na análise visual, apresentavam as seguintes características: 1 caso de provável falha técnica da volumetria em revelar evidente AH unilateral; 2 pacientes com volume cerebral total bastante diminuído e AH bilateral; 1 paciente com AH bilateral assimétrica (maior à direita), evidente na análise visual, e ZHD = -1,92 (limítrofe); 1 paciente com leve AH unilateral, porém, com evidente alteração de sinal; 1 paciente com foco de hipersinal em T2 na cabeça do hipocampo esquerdo (esclerose *endofolium*).

Na análise univariada, os pacientes com AH apresentaram um risco de recorrência de crises de 2,77 vezes maior (18/40 recorreram, 45%), após a retirada da DAE, do que aqueles, sem AH (8/39 recorreram, 20,5%) ($p = 0,016$). O efeito da presença da AH na probabilidade dos pacientes permanecerem sem crises, após a retirada da DAE, nos dois anos de seguimento, é representado pela curva de Kaplan-Meier (Figura 8 e Tabela 16).

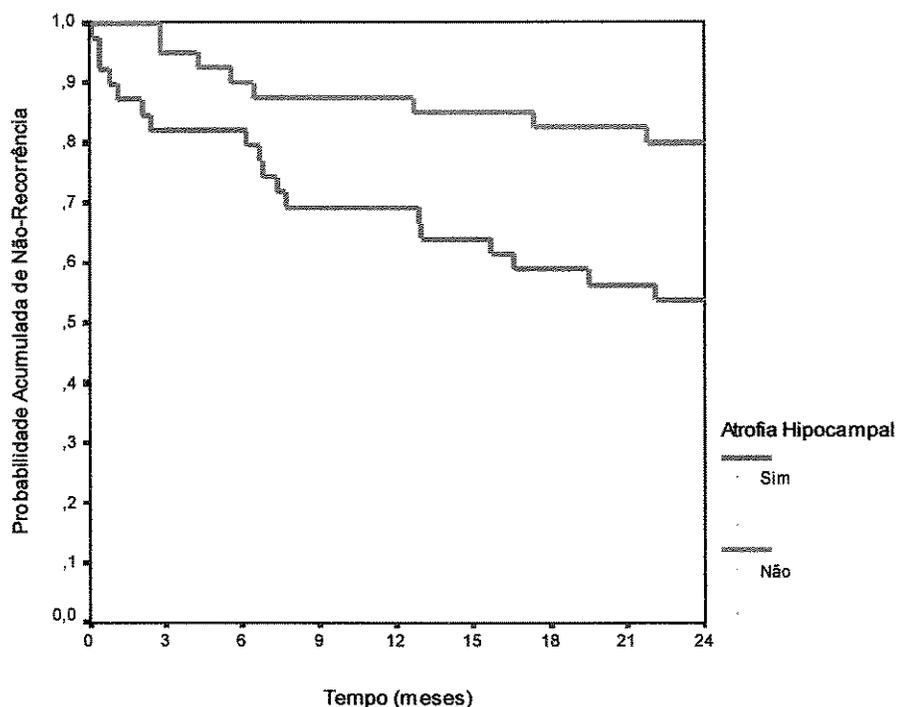


Figura 8 - Probabilidade acumulada de pacientes com epilepsia controlada permanecerem sem crises, após a interrupção da DAE, em um seguimento de 24 meses - efeito da presença de AH: curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier, comparando pacientes com a presença a pacientes com ausência de AH.

Tabela 16 - Probabilidade de permanecer sem recorrência de crises, nos diferentes períodos do seguimento, estimado pela curva de Kaplan-Meier – comparação de pacientes com a presença a pacientes com ausência de AH.

	Probabilidade de Não-Recorrência para os tempos de seguimento			
	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses
AH				
Ausente	0,90	0,87	0,82	0,80
Presente	0,82	0,69	0,59	0,54

Para avaliar a intensidade da AH, os Zscores dos VHc e dos IAHC foram explorados, na análise, como variáveis categóricas, com vários pontos de corte, e como variáveis contínuas. Os Zscores dos hipocampos não se demonstraram correlacionados com o aumento do risco de recorrência de crises, após a retirada da DAE, tanto quando avaliados como variáveis categóricas, como quando avaliados como variáveis contínuas. Para o ZHD contínuo, a RR = 0,98 ($p = 0,84$) e, para o ZHE contínuo, a RR = 1,04 ($p = 0,81$). Entretanto, pacientes com um ZIAHc ≤ -2 apresentaram um risco de recorrência de crises, após a retirada da DAE, 3,21 vezes maior (9/14 recorreram, 64,3%) do que aqueles, com um ZIAHc > -2 (17/65 recorreram, 26,2%) ($p = 0,0047$). O efeito da presença de um ZIAHc ≤ -2 , na probabilidade de permanecer sem crises, após a retirada da DAE, nos dois anos de seguimento, é representado pela curva de Kaplan-Meier (Figura 9 e Tabela 17).

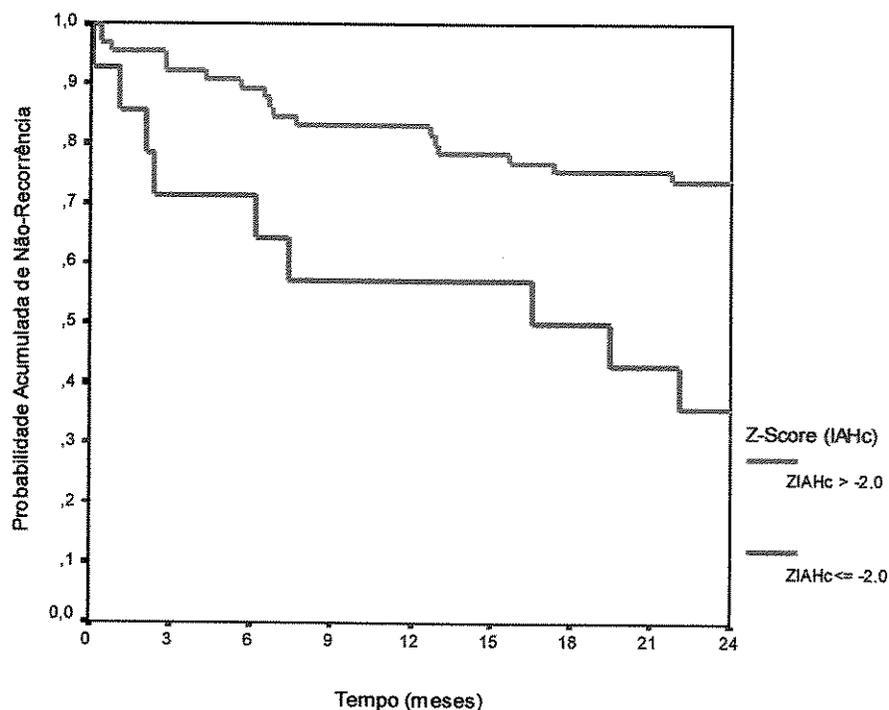


Figura 9 - Probabilidade acumulada de pacientes com epilepsia controlada permanecerem sem crises, após a interrupção da DAE, em um seguimento de 24 meses - efeito da presença de um ZIAHc ≤ -2 : curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier, comparando pacientes com um ZIAHc ≤ -2 a pacientes com ZIAHc > -2 .

Tabela 17 - Probabilidade de permanecer sem recorrência de crises, nos diferentes períodos do seguimento, estimado pela curva de Kaplan-Meier – comparação de pacientes com ZIAHc ≤ -2 a pacientes com ZIAHc > 2 .

	Probabilidade de Não-Recorrência para os tempos de seguimento			
	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses
Pacientes com ZIAHc				
> -2	0,89	0,83	0,75	0,74
≤ -2	0,71	0,57	0,50	0,36

4.4.6 - Resultados de algumas variáveis de interesse que não apresentaram significância estatística

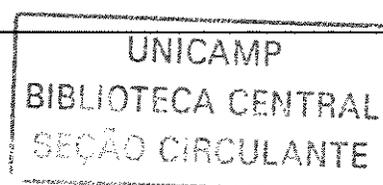
- **Tempo de controle de crises.** A duração do período de controle de crises, antes da retirada da DAE, variou como demonstrado na Tabela 18. Quando se comparou um tempo de controle de crises maior ou igual a dois e menor que três anos, com um tempo maior ou igual a três anos, não se observou modificação do risco de recorrência de crises, após a retirada da DAE, no seguimento de dois anos (RR = 1,00; $p = 0,99$).

Tabela 18 - Variação do período de controle de crises, antes da retirada da DAE.

Tempo de Controle	Frequência	%	Frequência Acumulada	% Acumulada
≥ 2 e < 3 anos	64	68,1	64	68,1
≥ 3 e < 4 anos	17	18,1	81	86,2
≥ 4 anos	13	13,8	94	100,0

- **Exame neurológico:** foi alterado em somente 8/94 (8,5%) pacientes. Dois destes 8 pacientes (25%) apresentaram recorrência de crise, após a retirada da DAE, contra 26/86 (30,2%) daqueles com exame neurológico normal (RR = 0,73; $p = 0,67$).

A testagem do QI foi realizada em 10/94 pacientes, demonstrando QI limítrofe em três casos (nenhum deles recorreu em dois anos), DM leve em dois casos (um deles recorreu em dois anos) e QI normal nos 5 casos restantes (um deles recorreu em dois anos).



Três, dos oito pacientes com exame neurológico anormal, apresentavam déficits neurológicos dimidiados, decorrentes de episódios de acidentes vasculares cerebrais, ocorridos muitos anos após o início da epilepsia, e cuja associação com esta patologia foi considerada improvável. Nenhum destes três pacientes apresentou recorrência de crises, após a retirada da DAE, no seguimento de dois anos. Uma paciente apresentava hemiparesia e hemihipoestesia dimidiadas, como seqüela de um acidente vascular cerebral hemorrágico, secundário a uma MAV cerebral operada, e não apresentou recorrência de crises, nos dois anos de seguimento. Dois pacientes apresentavam vários déficits neurológicos, devido à presença de lesões cerebrais destrutivas precoces: um deles apresentou recorrência de crise, após a retirada da DAE, dentro de dois anos de seguimento. Dois pacientes apresentavam somente evidências clínicas de DM leve (um deles foi um dos dois casos com DM na testagem) e não apresentaram recorrência de crises, nos dois anos de seguimento.

- **História familiar de epilepsia ou crise epiléptica:** inicialmente, avaliou-se a presença do antecedente somente em familiares de primeiro grau. Como não houve significância estatística para a modificação do risco de recorrência de crises, após a retirada da DAE, testou-se a presença do antecedente de epilepsia ou crise epiléptica em caso único de parente de primeiro grau e/ou múltiplos casos em parentes (sim ou não). Ainda assim, não se observou modificação do risco de recorrência de crises, na análise univariada, para os pacientes com o antecedente (como especificado acima) positivo ($RR = 1,18$; $p = 0,66$), comparando-se com aqueles com antecedente negativo.
- **DAE e dosagem sérica:** Dos 94 pacientes do estudo, 41 (43,6%) estavam usando a CBZ; 27 (28,7%) usando o PB; 24 (25,6%) usando a PHT e 2 (2,1%) em uso de VPA (estes foram excluídos da análise desta variável, devido ao número reduzido de casos). Nenhum tipo específico de DAE correlacionou-se com uma modificação do risco de recorrência de crises, após a sua retirada, no seguimento de dois anos, na análise univariada (vide Tabelas 5 e 7).

As dosagens séricas das DAE foram realizadas em 90/94 pacientes, na ocasião da retirada (com 100% da dose), encontrando-se níveis acima da faixa terapêutica, em 3/90 (3,3%) casos; dentro da faixa terapêutica, em 61/90 (67,8%) casos e abaixo da faixa terapêutica, em 26/90 (28,9%) casos.

A variação das doses diárias das DAE, usadas pelos pacientes, e a variação dos níveis séricos destas, na ocasião da retirada (com 100% da dose), estão dispostas na Tabela 19.

Tabela 19 - Variação das doses diárias das DAE, na ocasião da retirada, e dos níveis séricos com 100% da dose.

DAE	Doses de DAE em uso antes da retirada – mg/dia (média)	Níveis séricos c/ 100% da dose – ug/ml (média)	Nº pac. c/ nível sérico na retirada na faixa ou acima (%)
CBZ	400 a 1400 (692,7)	< 1,0 a 12,9 (6,9)**	36/41 (87,8%)
PB	100 a 150 (101,8)	1,0 a 34,6 (15,2)***	20/27 (70,1%)
PHT	200 a 400 (295,8)	< 1,0 a 37,4 (8,6)****	8/26 (36,4%)
VPA*	500 a 1500 (1000)	--	--

*Somente 2 casos, dosagem sérica não realizada. Faixa terapêutica definida na literatura: **CBZ = 4 a 12 ug/ml; ***PB = 10 a 40 ug/ml; ****PHT = 10 a 20 ug/ml.

A presença de um nível sérico na faixa terapêutica ou acima dela, com 100% da dose da DAE, não modificou o risco de recorrência de crises, após a retirada da medicação, no seguimento de dois anos (RR = 1,96; $p = 0,17$).

Os resultados das dosagens séricas, realizadas durante a retirada da DAE, com 75%, 50% e 25% da dose da medicação (inclusive dos 5 pacientes, excluídos por recorrência com 75% da dose da DAE), estão indicados na Tabela 20.

Tabela 20 - Resultados das dosagens séricas realizadas durante a retirada da DAE, com 75%, 50% e 25% da dose.

Dosagem Sérica	Nº pac. com dosagem	Nº pac. c/ nível sérico na faixa terapêutica (%)	Nº pac. c/ nível sérico abaixo da faixa terapêutica (%)
75%	89	57 (64,0%)	32 (36,0%)
50%	86	39 (45,4%)	47 (54,6%)
25%	33	3 (9,1%)	30 (90,9 %)

A dosagem sérica também foi realizada, na ocasião da recorrência da crise, em 11 de 24 pacientes, que ainda estavam em uso da medicação: nos pacientes dos dois grupos, que apresentaram recorrência durante a retirada da DAE, ou nos pacientes do G2, com recorrência durante o acompanhamento. De 4 pacientes que recorreram usando 50 mg/dia de PB, três estavam com nível sérico na faixa terapêutica e um, com nível abaixo da faixa. Um paciente recorreu usando 75 mg/dia de PB e o seu nível sérico, na ocasião, estava na faixa terapêutica. Outro paciente recorreu em uso de 25 mg/dia de PB, com nível sérico baixo. Três pacientes recorreram usando CBZ, nas doses de 500, 400 e 300 mg/dia, com níveis séricos na faixa, para os dois primeiros, e abaixo dela, para o último. Dois pacientes recorreram em uso de PHT, nas doses de 225 e 150 mg/dia, ambos com níveis séricos abaixo da faixa terapêutica.

Ainda com relação às DAE, nem o número delas, que foi necessário para atingir o controle das crises, nem a presença de tentativa prévia, sem sucesso, de retirada da DAE, causaram um aumento do risco de recorrência de crises, após a retirada da medicação, no seguimento de dois anos, na análise univariada (vide Tabelas 5 e 7).

- **Idade:** a variável idade no início da epilepsia foi explorada com várias categorizações. Um início da epilepsia até os 5 anos de idade não modificou o risco de recorrência de crises, após a retirada da DAE, no seguimento de dois anos (RR = 1,21; $p = 0,70$). Isso também ocorreu com os pacientes que apresentaram um início da epilepsia até os 6, até os 7 ou até os 12 anos de idade.

A retirada da DAE em idades maiores do que 30 anos também não se correlacionou, neste estudo, com uma modificação do risco de recorrência de crises, após a retirada da DAE, no seguimento de dois anos (RR = 1,29; $p = 0,50$).

4.5 - FATORES DE RISCO PARA RECORRÊNCIA - ANÁLISE MULTIVARIADA

Quando todas as variáveis com $p < 0,20$, na análise univariada, foram analisados simultaneamente, pelo modelo de riscos proporcionais de Cox, de uma forma passo a passo, o conjunto de variáveis, que se associou mais significativamente com uma modificação do risco de recorrência de crises, após a retirada da DAE, no seguimento de dois anos, foram: EEG epileptiforme na ocasião da retirada da DAE (RR = 4,21; $p = 0,0029$) e ZIAHc ≤ -2 (RR = 3,88; $p = 0,0014$) (Tabela 21). Embora outras variáveis, quando analisadas pelo método univariado, estivessem associadas com um aumento do risco de recorrência de crises, elas não apresentaram nenhum efeito aditivo, para prever a recorrência, além daquele do EEG epileptiforme e do ZIAHc ≤ -2 .

Devido ao pequeno número de pacientes que apresentavam a associação dos dois referidos fatores, não se pôde estabelecer qual era o risco estimado de recorrência para estes indivíduos, ou construir um modelo estatístico de predição para a amostra.

Tabela 21 - Fatores associados ao risco para a recorrência de crises, após a retirada da DAE, pelo modelo de riscos proporcionais de Cox (análise multivariada).

Modelo de riscos proporcionais			
Fatores de risco	Razão de risco	IC (95%)	p valor
EEG E* na ocasião retirada	4,21	(1,63 – 10,87)	0,0029
ZIAHc** ≤ -2	3,88	(1,69 – 8,93)	0,0014

*EEG E = EEG epileptiforme; **ZIAHc = Zscore do índice de assimetria hipocampal

4.6 - ANÁLISE DE ASSOCIAÇÃO DE VARIÁVEIS

Analisou-se a associação de algumas variáveis do estudo:

- ◆ Tempo de epilepsia ativa e número de crises antes do controle;
- ◆ AH e: número de crises antes do controle; exame neurológico; idade no início da epilepsia; tempo de epilepsia ativa; número de DAE necessárias para atingir o controle de crises; frequência máxima de crises apresentada; tentativa prévia de retirada da DAE e presença de antecedente familiar de epilepsia ou de crise epiléptica.

Uma duração de epilepsia ativa maior que 20 anos associou-se com um número de crises maior que 10, antes do controle (Qui-Quadrado, $p = 0,0011$).

A presença de AH associou-se com um número de crises maior que 10, antes do controle (Qui-Quadrado, $p = 0,0024$), e, principalmente, com um número de crises maior que 20 (Qui-Quadrado, $p = 0,0004$), nesta situação. A associação entre a presença de AH e o tempo de epilepsia ativa não foi demonstrada quando se utilizaram as categorias, para a duração da epilepsia ativa, com cortes em 3 anos (Qui-Quadrado, $p = 0,19$) e em 7 anos (Qui-Quadrado, $p = 0,92$). Entretanto, foi demonstrada a associação com uma duração de epilepsia ativa maior ou igual a 15 anos (Qui-Quadrado, $p = 0,0377$), e, de forma mais evidente, com uma duração maior que 20 anos (Qui-Quadrado, $p = 0,0004$). A presença de AH associou-se ainda com uma frequência máxima de crises maior do que uma vez por mês, antes do controle (Qui-Quadrado, $p = 0,030$).

A presença de AH não se associou com a presença de um exame neurológico anormal (teste exato de Fisher, $p = 0,20$); entretanto, o número de casos com a última característica é muito reduzido, por isso a fidedignidade do teste ficou comprometida. Também não se evidenciou associação com nenhuma das categorias da idade no início da epilepsia: até 5 anos (Qui-Quadrado, $p = 0,19$); até 6 anos (Qui-Quadrado, $p = 0,36$); até 7 anos (Qui-Quadrado, $p = 0,95$) e até 12 anos (Qui-Quadrado, $p = 0,71$). A associação entre a presença de AH e um número de DAE necessárias para o controle das crises maior ou igual a dois, não foi demonstrada, mas o resultado do teste aproximou-se da significância

estatística (Qui-Quadrado, $p = 0,0561$). Não houve associação entre a presença de AH e a presença de tentativas prévias sem sucesso de retirada da DAE (Qui-Quadrado, $p = 0,887$) ou com a presença de antecedente familiar positivo de epilepsia ou crise epiléptica (Qui-Quadrado, $p = 0,58$).

4.7 - DESCRIÇÃO DOS PACIENTES QUE APRESENTARAM RECORRÊNCIA DE CRISES EM USO DE 75% DA DOSE DA DAE

Cinco pacientes apresentaram recorrência de crises, durante a retirada da DAE, enquanto em uso de 75% da dose, sendo excluídos da análise comparativa:

- Caso nº 48 (G1): paciente do sexo masculino, com 29 anos na ocasião da retirada, início de crises aos 22 anos, apresentando somente CTCG durante o sono, número de crises antes do controle maior que 10, TC normal, RM com anormalidade inespecífica, epilepsia indeterminada, EEG sem anormalidades epileptiformes, 5 anos de epilepsia ativa, 2,6 anos de controle de crises, em uso de PHT 300 mg/dia na ocasião da retirada da DAE e nível sérico na faixa terapêutica com 100% da dose da DAE.
- Caso nº 58 (G1): paciente do sexo feminino, com 19 anos na ocasião da retirada, início de crises aos 3 anos, apresentando CPS-CPC-CTCG, número de crises antes do controle maior que 10, TC normal, RM com sinais de hipodesenvolvimento do hemisfério cerebral direito e EMT à direita (comprovada pela volumetria), epilepsia LS (patologia dupla), EEG sem anormalidades epileptiformes, 13 anos de epilepsia ativa, 3,1 anos de controle de crises, em uso de CBZ 400 mg/dia na ocasião da retirada da DAE e nível sérico na faixa terapêutica com 100% da dose da DAE.
- Caso nº 63 (G2): paciente do sexo masculino, com 25 anos na ocasião da retirada, início de crises aos 17 anos, apresentando CPS-CPC-CTCG, número de crises antes do controle maior que 10, TC e RM com extensa área gliótica focal frontal à direita secundária a abscesso cerebral operado

(volumetria normal), com deficiência mental leve, epilepsia LS, EEG epileptiformes (antes, na ocasião e depois da retirada), 5 anos de epilepsia ativa, 2,7 anos de controle de crises, em uso de PB 100 mg/dia na ocasião da retirada da DAE e nível sérico na faixa terapêutica com 100% da dose da DAE.

- Caso nº 82(G2): paciente do sexo feminino, com 32 anos na ocasião da retirada, início de crises aos 12 anos, apresentando CPS-CPC-CTCG, número de crises antes do controle maior que 10, TC normal, RM com AH bilateral (confirmada pela volumetria), epilepsia LS, EEG sem anormalidades epileptiformes, 17 anos de epilepsia ativa, 3,1 anos de controle de crises, em uso de CBZ 600 mg/dia na ocasião da retirada da DAE e nível sérico na faixa terapêutica com 100% da dose da DAE.

- Caso nº 93 (G2): paciente do sexo masculino, com 50 anos na ocasião da retirada, início de crises aos 46 anos, apresentando CPS-CPC-CTCG, número de crises antes do controle menor que 10, TC normal, RM com AH à direita (demonstrada pela volumetria), epilepsia LS, EEG epileptiforme após a retirada, 2,5 anos de epilepsia ativa, 2,25 anos de controle de crises, em uso de PHT 350 mg/dia na ocasião da retirada da DAE e nível sérico abaixo da faixa terapêutica com 100% da dose da DAE.



5 - DISCUSSÃO

5.1 - RISCO GERAL DE RECORRÊNCIA DE CRISES

Visto que um número maior de pacientes seria desejável em estudos deste tipo, a proposta para a pesquisa em questão foi uma avaliação exploratória de variáveis relacionadas à recorrência de crises em pacientes com epilepsia controlada, utilizando baixas doses de DAE, em comparação com pacientes que realizaram a retirada completa da medicação.

Os pacientes deste estudo constituíram uma amostra selecionada de um centro terciário de epilepsia, composta por indivíduos com crises parciais e, em sua maioria, com epilepsias sintomáticas (72,3% dos casos).

A maioria dos pacientes mostrou-se aderente ao tratamento, utilizando uma quantidade adequada de DAE e com níveis séricos apropriados (Tabela 19), no momento em que foram incluídos no estudo. A aderência ao procedimento da retirada da DAE também foi demonstrada, através dos níveis séricos encontrados (Tabela 20).

É observado que alguns indivíduos parecem se favorecer da manutenção de doses “baixas” de DAE, após um período de remissão de crises. Nesta situação, estas doses seriam, teoricamente, efetivas para manter o controle de crises. É fato ainda que o uso de doses menores de DAE pode reduzir a sua toxicidade e os custos do tratamento. No entanto, ao contrário do que sugere a observação prática clínica, a eficácia do uso de doses “baixas” de DAE, nestes pacientes, não foi demonstrada neste estudo. Os indivíduos com epilepsia controlada há 2 anos ou mais, submetidos à retirada parcial de 50% da dose da DAE, apresentaram um risco de recorrência de crises semelhante ao daqueles que realizaram a retirada completa (Tabela 3). Esses resultados levam a concluir que não está indicada a manutenção de doses “baixas” de DAE em pacientes com epilepsia parcial controlada. Embora possa haver indivíduos que, após longos períodos de controle de crises, beneficiam-se do uso de doses menores de medicação, para manter este controle, não há ainda medidas objetivas para identificá-los. Estudos posteriores, com amostras maiores, são necessários para esclarecer tais aspectos. Portanto, por estes dados, caso seja tomada a decisão de retirar a DAE de pacientes com epilepsia parcial controlada, deve-se proceder à retirada completa. Não temos dados, no entanto, para dizer que o mesmo seja válido para os pacientes com outros tipos de epilepsias, como as generalizadas ou as idiopáticas.

Apesar da expectativa de uma possível taxa de recorrência de crises mais elevada nos pacientes deste estudo, devido ao tipo selecionado de amostra em questão, a probabilidade geral de recorrência, ao final de dois anos de seguimento ($G2 = 0,29$; $G1 = 0,31$) assemelha-se muito à encontrada em outros estudos e àquela referida na meta-análise de BERG e SHINNAR (1994) (0,29), ainda que a maioria dos estudos, incluídos nessa meta-análise, tivessem sido realizados em crianças.

O padrão de recorrência de crises, com relação à época de sua ocorrência, obedeceu àquele referido na literatura. A maioria das recorrências (51,5%) aconteceu até seis meses, após o início da retirada da medicação, ou seja, em relação direta com ela. Um total de 70% das recorrências ocorreram no primeiro ano, após a retirada da DAE.

Neste estudo, também não se observou diferença nos riscos de recorrência quando a retirada da DAE foi realizada após um período de dois a três anos de controle de crises, em comparação com um tempo de controle de três anos ou mais ($p = 0,99$). Este dado está de acordo com a maioria dos relatos, confirmando que dois anos de controle de crises é um período suficiente para justificar a tentativa de retirada da DAE.

5.2 - FATORES DE RISCO PARA A RECORRÊNCIA DE CRISES, APÓS A RETIRADA DA DAE

A análise univariada demonstrou um aumento no risco de recorrência de crises, após a retirada da DAE, nos pacientes que apresentavam um número total de crises maior que 10, antes do controle; duração da epilepsia ativa maior do que 20 anos; EEG epileptiforme, antes da retirada da DAE; EEG epileptiforme, na ocasião da retirada da DAE; EEG epileptiforme, após a retirada da DAE; presença de patologia dupla como causa da epilepsia; presença de atrofia hipocampal no exame de imagem; finalmente, presença de um $ZIAHc \leq -2$.

Na análise multivariada, os fatores que permaneceram associados a um maior risco de recorrência de crises, após a retirada da medicação, foram: EEG epileptiforme na ocasião da retirada e um $ZIAHc \leq -2$.

- **Número total de crises, antes do controle**

Um elevado número de crises, antes do controle, e uma longa duração da epilepsia ativa são variáveis que traduzem a gravidade da epilepsia. É bem documentada, na literatura, a associação destes dois fatores com um maior risco de recorrência de crises, após a retirada da medicação (BERG et al., 1997; SHINNAR e GROSS-TSUR, 2001), embora o emprego de modelos multivariados muitas vezes demonstrem que esta associação é explicada por outras variáveis (BERG et al., 1997). A análise da associação entre um número de crises > 10, antes do controle, e um tempo de epilepsia ativa > 20 anos, mostrou esta associação nos pacientes aqui estudados (Qui-Quadrado, $p = 0,0011$).

Os indivíduos que apresentaram mais que 10 crises, antes do controle, mostraram um risco 2,72 vezes maior do que aqueles que apresentaram até 10 crises. Esta variável tem sido demonstrada como um fator de predição para a recorrência de crises, após a suspensão da DAE. Por outro lado, os resultados deste estudo podem corroborar a opinião de SHINNAR e GROSS-TSUR (2001) de que a importância desta variável pode estar restrita a populações de centros terciários de epilepsia, como a desta amostra, já que, na maioria dos pacientes da população geral, que apresentam epilepsia recém-diagnosticada, as crises são facilmente controladas. Da mesma forma, a ausência de significância deste fator para o aumento do risco de recorrência, após a retirada da DAE, no modelo multivariado, favorece a hipótese de que seu valor seja explicado por outras variáveis analisadas.

- **A duração da epilepsia ativa**

A duração da epilepsia ativa não se demonstrou associada com um aumento do risco de recorrência, quando se analisaram categorias com tempos mais curtos de doença (tempo de epilepsia ativa com corte em 3 ou 7 anos). Entretanto, um maior risco foi demonstrado para os pacientes com duração da epilepsia ativa maior que 20 anos (risco 2,44 vezes maior do que para aqueles com epilepsia ativa por menos do que 20 anos). No entanto, a duração média de epilepsia ativa dos pacientes deste estudo é longa

(10,7 anos). Este último dado, além da significância encontrada para a variável apenas com corte em 20 anos, comprova que ela associa-se à gravidade da epilepsia e, ainda, que a amostra de pacientes deste estudo selecionou casos com evolução anterior pouco favorável. A duração da epilepsia ativa não apresentou significância na análise multivariada e, portanto, seu valor também deve ter sido explicado por outra variável estudada.

- EEG

A análise univariada não demonstrou um maior risco de recorrência de crises nos pacientes com EEG classificado como “anormal”, antes ($p = 0,57$) ou na ocasião ($p = 0,83$) da retirada da DAE, em comparação com aqueles com EEG normal. Entretanto, quando se selecionou apenas a anormalidade epileptiforme, o EEG passou a demonstrar-se um fator de risco significativo para a recorrência de crises, após a retirada da DAE. A análise univariada mostrou que os pacientes com anormalidade epileptiforme no EEG (anterior à retirada, da ocasião da retirada e depois da retirada da DAE), apresentaram um aumento do risco de recorrência de crises, após a suspensão da medicação, quando comparados com os pacientes com ausência de alteração epileptiforme no EEG. As razões de risco para o EEG epileptiforme antes, da ocasião e depois da retirada, foram: 3,52; 3,76 e 3,38 ($p = 0,0012$; 0,0025 e 0,0021, respectivamente). Entretanto, quando a análise multivariada foi realizada, somente o EEG epileptiforme, na ocasião da retirada da DAE, continuou demonstrando um aumento do risco de recorrência de crises, após a suspensão do medicamento: os indivíduos com um EEG epileptiforme, na ocasião da retirada, apresentaram um risco de recorrência de crises 4,21 vezes maior do que aqueles com um EEG sem anormalidade epileptiforme, nessa ocasião ($p = 0,0029$).

O valor do EEG anormal em predizer a recorrência de crises, após a retirada da medicação, é conflitante. Um EEG com anormalidade epileptiforme vem sendo associado com maior risco de recorrência, após a retirada da medicação, principalmente em estudos com crianças e, especialmente, naqueles que incluem epilepsias idiopáticas. (TODT, 1984; MATRICARDI et al., 1989; GHERPELLI et al., 1992; TENNISON et al., 1994; DONATI et al., 1995; ANDERSSON et al., 1997; BRAATHEN e MELANDER,

1997; PETERS et al., 1998). Entretanto, em muitos destes estudos, o valor do EEG anormal se confunde com aquele da síndrome electroclínica em questão, muitas delas relacionadas a epilepsias idiopáticas, com conhecidos prognósticos, após a retirada da DAE. Em adultos, há uma carência de dados sobre o valor prognóstico do EEG e os dados existentes são inconclusivos, mas há uma sugestão de associação entre um EEG anormal e um discreto aumento do risco de recorrência de crises, após a retirada.

Nesta amostra, cuja média de idade dos pacientes, no início da epilepsia, foi 16,9 anos, a presença de anormalidades epileptiformes no EEG, especialmente na ocasião da retirada da DAE, associou-se, de forma significativa, com um aumento do risco de recorrência de crises, após a suspensão da medicação. Estes resultados corroboram o receio natural dos epileptologistas de retirar a DAE de pacientes que apresentam crises controladas, mas que ainda mantêm alterações epileptiformes no EEG. É difícil, nesta situação, supor que o processo epileptogênico se encontra controlado e, menos ainda “curado”, se um “marcador de anormalidade funcional neuronal” ainda está presente na ocasião em que se intenciona retirar a medicação. Pelos dados deste estudo, a presença deste fator contra-indica a retirada da DAE.

- **Etiologia**

A influência da detecção de uma etiologia, no risco de recorrência de crises, após a retirada da DAE, já é bem documentada (SHINNAR e GROSS-TSUR, 2001). Entretanto, não temos conhecimento de estudos sobre a retirada de DAE em pacientes com epilepsia controlada, nos quais tenha sido realizada uma investigação sistemática com exames de imagem, incluindo a RM de alta resolução, para a avaliação da etiologia da epilepsia. Também desconhecemos estudos tentando correlacionar tipos específicos de etiologias com o risco de recorrência.

Neste estudo, a metodologia utilizada permitiu a demonstração da etiologia da epilepsia em 72,3% dos casos. Esta elevada proporção é semelhante àquela encontrada na casuística de SEMAH et al. (1998) (71%), que também utilizaram sistematicamente a RM,

com um protocolo específico, como método de investigação. Além disso, a frequência de NC na amostra em questão (48,5% dos pacientes com etiologia identificável), certamente foi outro fator que colaborou para a elevada taxa de etiologias aqui demonstradas.

Nos pacientes desta pesquisa, dois fatores etiológicos demonstraram-se significativos para o aumento do risco de recorrência de crises, após a retirada da DAE, na análise univariada: a presença de AH/assimetria hipocampal e a presença de PD. Quando se realizou a análise multivariada, o Zscore para o índice de assimetria hipocampal, um indicativo de patologia hipocampal, persistiu como fator associado a um aumento do risco de recorrência de crises, após a retirada da DAE.

Esclerose mesial temporal/atrofia hipocampal

Neste estudo, foi observada uma elevada proporção de EMT/AH, presente em 40/79 (50,6%) pacientes que realizaram RM com volumetria, sendo 15/40 (37,5%) pacientes com EMT/AH isolada e 25/40 (62,5%) com patologia dupla.

Quando se compararam os pacientes com EMT/AH isolada aos pacientes com NC ou àqueles com epilepsia criptogênica, não se observou um aumento significativo do risco de recorrência, após a retirada da DAE. No entanto, os pacientes com AH apresentaram um risco 2,77 vezes maior (18/40 pacientes recorreram = 45%, $p = 0,016$) para a recorrência de crises, após a retirada da DAE, comparados com os pacientes que não apresentaram AH.

Da mesma forma, os pacientes com um ZIAHc ≤ -2 , apresentaram um risco significativamente maior para a recorrência de crises, após a interrupção da medicação, não só na análise univariada, como também na análise multivariada (risco 3,88 vezes maior do que aquele dos pacientes com ZIAHc > -2 ; $p = 0,0014$).

Esses resultados demonstraram que a presença de AH, principalmente quando revelada através do índice de assimetria hipocampal, um método sensível para a detecção de AH, constituiu-se um fator de risco importante para a recorrência de crises, após a suspensão da medicação.

Apesar de a relação entre patologia hipocampal e crises refratárias, ou pior prognóstico para o controle de crises, já estar bem estabelecida (FALCONER, 1953; BABB e BROWN, 1987; FRANCESCHI et al., 1989; SEMAH et al., 1998; KIM et al., 1999; STEPHEN et al., 2001), não se conhece a proporção de pacientes que apresentam formas menos graves de ELT associadas a este achado. A este propósito, vêm sendo relatadas formas mais brandas de epilepsia, associadas à EMT, em amostras com pacientes não refratários (FRANCESCHI et al., 1989; VAN PAESSCHEN et al., 1997b; KIM et al., 1999; STEPHEN et al., 2001; ANDRADE-VALENÇA et al., 2003).

A frequência elevada de sinais de EMT/AH nos pacientes deste estudo foi curiosa. No entanto, a proporção foi muito semelhante àquela encontrada por FRANCESCHI et al. (1989), que também avaliaram pacientes com ELT “leves a moderadas”, bem controladas com a medicação (EMT em 47% dos casos com RM anormal). A seleção de casos de epilepsia parcial para a inclusão nesta pesquisa pode, em parte, justificar este achado, já que a EMT é o substrato causal mais frequentemente associado à ELT, o tipo mais comum de epilepsia esperado para esta amostra. A limitação para a classificação sindrômica da epilepsia nos pacientes em questão, dificulta a comprovação desta suposição. No entanto, este achado corrobora a hipótese da existência de um espectro clínico variado, associado à EMT (Figura 10, Anexo 8) (KOBAYASHI, 2002). Este *continuum* poderia variar desde a presença de sinais de EMT (como achados de exame) em pacientes assintomáticos (KOBAYASHI et al., 2002), passando pelos casos de EMT com manifestações clínicas de intensidades leves e moderadas (dos quais devem fazer parte os pacientes desta casuística), até os casos de epilepsias graves e refratárias, que também apresentariam o extremo de intensidade do comprometimento estrutural hipocampal (AH assimétrica, ou bilateral e simétrica). Essa variação de comprometimento clínico-estrutural, associada à EMT, ilustra a possibilidade da interação de fatores ambientais e genéticos.

No presente estudo, apesar da dificuldade de classificar a síndrome epiléptica de muitos dos pacientes, em relação ao lobo de origem, foram observados pacientes com sinais de AH/EMT e manifestação clínica de epilepsia extratemporal, com lesões extratemporais compatíveis com a clínica, nos exames de imagem. Isso reforça a hipótese

de que a presença de sinais de AH/EMT não está associada invariavelmente com a presença ou o grau de manifestação clínica, assim como também pode não representar o local responsável pela origem da epilepsia. Além do mais, neste estudo, foram observados pacientes com provável ELT secundária (segundo a definição de ENGEL et al., 2002), cujas características ainda não são bem definidas.

A possibilidade de dano neuronal progressivo, associado à EMT, vem sendo bastante debatida na literatura (THEODORE e WASTERLAIN, 1999). Algumas pesquisas recentes, com seguimento longitudinal de imagem, têm demonstrado o desenvolvimento ou a progressão da EMT (VANLANDINGHAM et al., 1998; VAN PAESSCHEN et al., 1998; O'BRIEN et al., 1999; BRIELLMANN et al., 2001; WORRELL et al., 2002; BRIELLMANN et al., 2002; FUERST et al., 2003).

Muitos dos pacientes desta casuística apresentaram epilepsia por longos períodos e com um elevado número de crises, antes do controle. Demonstrou-se, neste estudo, uma significativa associação da presença de AH com um número de crises maior que 20, antes do controle ($p = 0,0004$), e também com uma duração de epilepsia ativa maior que 20 anos ($p = 0,0004$). Estes últimos dados podem gerar a dúvida quanto à possibilidade de que parte do comprometimento hipocampal, observado nos pacientes, possa ser consequência das crises apresentadas. No entanto, o caráter retrospectivo da investigação de imagem, aqui realizada, não permite fazer inferências a este respeito.

Para uma melhor definição das formas mais benignas da ELTM e sua identificação dentro do espectro da ELTM, assim como para elucidar as questões suscitadas acima, são necessários estudos prospectivos posteriores.

Patologia dupla

A PD é um fator conhecido, indicativo de um pior prognóstico para a evolução da epilepsia, nas séries de pacientes refratários ao tratamento (MATHERN et al., 1997; SEMAH et al., 1998). Sua frequência na amostra, aqui apresentada, foi 25/94 casos (26,6%) ou 25/80 casos (31,3%), nos que realizaram a RM. No entanto, esta elevada frequência se deveu, em parte, ao grande número de casos de NC

(15/25 - 60% - casos de PD com NC). Excluindo-se a NC, ainda assim a freqüência de PD foi elevada nos pacientes deste estudo, estando presente em 10/80 (12,5%) pacientes que realizaram a RM.

Após a NC, a anormalidade mais comumente encontrada foi a atrofia cerebral (focal ou difusa), seguida pelos DDC, pelas lesões destrutivas, ocorridas em fases precoces do desenvolvimento, e, finalmente, pela gliose focal. O fato de os DDC não terem sido a condição mais freqüente, como o são nas séries de pacientes refratários, era previsível, já que é conhecida a sua associação com epilepsias graves, situação oposta ao tipo de epilepsias encontradas nesta casuística.

Os pacientes que apresentaram PD mostraram um risco de recorrência de crises 3,61 vezes maior do que aqueles com NC isolada ($p = 0,046$), na análise univariada, entretanto este fator não se demonstrou significativo na análise multivariada. Isso provavelmente reflete uma maior importância, para a recorrência de crises, da presença da AH do que da PD, propriamente dita.

A elevada freqüência de PD nos pacientes deste estudo também pode ser explicada, em parte, pela avaliação sistemática e minuciosa dos exames de imagem, especialmente a RM de alta resolução.

Neurocisticercose

Aqui se faz importante abordar os resultados referentes à NC. Esta condição teve elevada prevalência nos pacientes deste estudo, estando presente em 33/68 (48,5%) daqueles com etiologia identificável, sendo 18/33 (54,5%) pacientes com NC isolada e 15/33 (45,5%), com NC associada à EMT (PD). A NC apresentou-se, mais freqüentemente, na forma de calcificações intraparenquimatosas múltiplas. A elevada prevalência de NC em uma amostra de pacientes com crises controladas, selecionados para a retirada da DAE, fala, demonstra, por si só, a benignidade da doença em relação à evolução (possibilidade de atingir a remissão). Ainda fica a dúvida quanto à possibilidade de que a presença da NC possa refletir um achado fortuito em pacientes com epilepsia determinada por outra causa, devido à sua grande freqüência em nosso meio.

A presença de um diagnóstico de NC isolada não se associou a um aumento do risco de recorrência de crises, após a retirada da DAE (apenas 3/18 pacientes recorreram, 16,7%). Nesta pesquisa, os pacientes com NC isolada apresentaram, inclusive, uma evolução mais benigna do que aqueles com epilepsia criptogênica. A probabilidade de permanecer sem crises, ao final de dois anos de seguimento, foi de 0,83 para os pacientes com NC isolada; 0,72 para os pacientes com epilepsia criptogênica; 0,60 para aqueles com EMT/AH isoladas e 0,52 para os pacientes com PD. Como a amostra deste estudo foi constituída por uma maioria de pacientes com epilepsia sintomática, é provável que isso reflita uma seleção de pacientes atípicos, apresentando epilepsia criptogênica. Na verdade, talvez parte destes pacientes apresentem epilepsias sintomáticas, das quais não se pode demonstrar a etiologia.

De qualquer forma, a epilepsia dos pacientes com achados de NC não apresentou uma evolução pior, após a retirada de DAE, do que a epilepsia associada à PD e mesmo daquela associada à EMT/AH isolada.

Esses dados demonstraram que a presença isolada de calcificações intraparenquimatosas não implica, invariavelmente, um pior prognóstico para a evolução, após a retirada da DAE.

Não fica claro, no entanto, se na associação da NC com a EMT ou com outros tipos de lesão, a NC colabora para o mecanismo epileptogênico, aumentando o risco de recorrência de crises após a retirada da DAE, ou se ela pode ser encontrada por coincidência, não afetando este risco. Não foi incomum, nesta casuística, o achado de sinais de EMT/AH, na RM, associados à presença de calcificações de NC (15/79 pacientes que realizaram a RM com volumetria = 19%). Destes pacientes, 8/15 (53,3%) apresentaram recorrência de crises, após a retirada da medicação, sem diferença com relação àqueles com EMT/AH isolada (6/15 pacientes recorreram = 40%) (Qui-Quadrado, $p = 0,46$). Também não houve diferença entre a taxa de pacientes com PD associada à NC que apresentaram recorrência (8/15, 53,3%), e aquela dos pacientes com PD associada a outros tipos de condição (4/10, 40%) (Teste exato de Fisher, $p = 0,68$).

Segundo relatos, na associação de calcificações de NC e EMT, a NC não modifica o perfil clínico de pacientes com epilepsia refratária (TERRA et al., 1999) e não guarda relação com a epilepsia destes pacientes (JORGE et al., 1998). Os resultados deste estudo sugerem que isso é verdadeiro também para os pacientes com epilepsia parcial controlada, que apresentam a associação EMT e NC. Nesta associação, a presença de EMT é, provavelmente, o fator mais importante para a determinação do risco de recorrência de crises, após a retirada da medicação.



6 - CONCLUSÕES

Após o exposto, considera-se que não há justificativa para a manutenção de “baixas” doses de medicação em pacientes com epilepsia parcial controlada. Portanto, caso a decisão de suspender a DAE tenha sido estabelecida, a retirada deve ser completa.

No entanto, a definição de dose “baixa” de medicação não é precisa e as doses mínimas eficazes de DAE variam de forma individual, dificultando o estabelecimento de padrões de comparação.

Um período de controle de crises de dois anos é suficiente para autorizar uma tentativa de retirada da DAE.

A presença de marcadores de gravidade da epilepsia e um EEG com anormalidade epileptiforme (especialmente na ocasião da retirada da DAE), demonstraram-se fatores associados ao aumento do risco para a recorrência de crises, após a suspensão da medicação, em pacientes com epilepsia parcial controlada. A etiologia da epilepsia, na forma de uma AH (principalmente aquela demonstrada pelo índice de assimetria hipocampal) e a PD, aparecem como importantes fatores prognósticos para o risco de recorrência de crises nestes pacientes. No entanto, o valor dos marcadores da gravidade da epilepsia parece ser explicado por outras variáveis, já que eles não apresentam significância na análise de fatores pelo modelo multivariado. Da mesma forma, a PD parece ter seu valor, no aumento do risco de recorrência de crises após a retirada da DAE, explicado pela AH.

A investigação criteriosa, com exames de imagem de alta resolução, demonstrou uma elevada frequência de anormalidades associadas à etiologia da epilepsia, nesta casuística (72,3% dos casos), revelando-se um valioso recurso na procura de fatores de risco associados à recorrência de crises, após a retirada da medicação, em pacientes com epilepsia parcial controlada.

Ainda que freqüentemente se tente buscar fatores prognósticos, para orientar a retirada da DAE em pacientes com epilepsia controlada, a decisão deve ser feita sempre de forma cuidadosa e individual. Os riscos e os benefícios do procedimento devem ser discutidos com o paciente e sua família, para uma tomada de decisão conjunta.



7 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABOU-KHALIL, B.; ANDERMANN, E.; ANDERMANN, F.; OLIVIER, A.; QUESNEY, L.F. Temporal lobe epilepsy after prolonged febrile convulsions: excellent outcome after surgical treatment. *Epilepsia*, 34(5): 878-83, 1993.

AGAPEJEV, S. Aspectos clínico-epidemiológicos da neurocisticercose no Brasil. *Arq. Neuropsiquiatr*, 61(3-B): 822-8, 2003.

ALDENKAMP, A.P.; ALPHERTS, W.C.; SANDSTEDT, P.; BLENNOW, G.; ELMQVIST, D. HEIJBEL, J. et al. Antiepileptic drug-related cognitive complaints in seizure-free children with epilepsy before and after drug discontinuation. *Epilepsia*, 39(10): 1070-4, 1998.

ALDENKAMP, A.P.; DE KROM, M.; REIJS, R. Newer antiepileptic drugs and cognitive issues. *Epilepsia*, 44(Suppl 4): 21-9, 2003.

ALTUNBASAK, S.; ARTAR, Ö.; BURGUT, R.; YILDIZTAS, D. Relapse risk analysis after drug withdrawal in epileptic children with uncomplicated seizures. *Seizure*, 8: 384-9, 1999.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, COMMITTEE ON DRUGS. Behavioral and cognitive effects of anticonvulsant therapy. *Pediatrics*, 96: 538-40, 1995.

AMERICAN ELECTROENCEPHALOGRAPHIC SOCIETY GUIDELINES IN EEG AND EVOKED POTENTIALS. Guideline seven: a proposal for standard montages to be used in clinical EEG. *J Clin Neurophysiol*, 3(Suppl 1): 26-33, 1986.

ANDERSSON, T.; BRAATHEN, G.; PERSSON, A.; THEORELL, K. A comparison between one and three years of treatment in uncomplicated childhood epilepsy: a prospective study, II: The EEG as predictor of outcome after withdrawal of treatment. *Epilepsia*, 38: 225-32, 1997.

ANDRADE-VALENÇA, L.P.; VALENÇA, M.M.; RIBEIRO, L.T.; MATOS, A.L.M.; SALES, L.V.; VELASCO, T.R. et al. Clinical and neuroimaging features of good and poor seizure control patients with mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal atrophy. *Epilepsia*, 44(6): 807-14, 2003.

- ANNEGERS, J.F.; HAUSER, W.A.; ELVEBACK, L.R. Remission of seizures and relapse in patients with epilepsy. **Epilepsia**, 20: 729-37, 1979.
- ARTS, W.F.M.; VISSER, L.H.; LOONEN, M.C.B.; TJAM, A.T.; STROINK, H.; STUURMAN, P.M. et al. Follow-up of 146 children with epilepsy after withdrawal of antiepileptic therapy. **Epilepsia**, 29: 244-50, 1988.
- BABB, T.L.; BROWN, W.J. Pathological findings in epilepsy. In: Engel J, Jr. Ed. **Surgical treatment of epilepsies**. New York: Raven Press, 1987.p.511-40.
- BENDER, R.A.; DUBE, C.; GONZALES-VEJA, R.; MINA, E.W.; BARAM, T.Z. Mossy fiber plasticity and enhanced hippocampal excitability, without hippocampal cell loss or altered neurogenesis, in an animal model of prolonged febrile seizures. **Hippocampus**, 13(3): 399-412, 2003.
- BERG, A.; SHINNAR, S.; CHADWICK D. Discontinuing antiepileptic drugs. In: J Engel, Jr. and TA Pedley eds. **Epilepsy: A Comprehensive Textbook**. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997.p.1275-84.
- BERG, A.T.; SHINNAR, S. Do seizure beget seizure? An assessment of the clinical evidence in humans. **J Clin Neurophysiol**, 14: 102-10, 1997.
- BERG, A.T.; SHINNAR, S. Relapse following discontinuation of antiepileptic drugs: a meta-analysis. **Neurology**, 44: 601-608, 1994.
- BOUMA, P.A.; PETERS, A.C.B.; ARTS, R.J.H.M.; STIJNEN, T.H.; VAN ROSSUM, J. Discontinuation of antiepileptic therapy: a prospective study in children. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, 50: 1579-83, 1987.
- BRAATHEN, G.; ANDERSON, T.; GYLJE, H.; MELANDER, H.; NAGLO, A.-T.; NORÉN, L. et al. Comparison between one and three years of treatment in uncomplicated childhood epilepsy: a prospective study, I: outcome in different seizure types. **Epilepsia**, 37: 822-32, 1996.
- BRAATHEN, G.; MELANDER, H. Early discontinuation of treatment in children with uncomplicated epilepsy: a prospective study with a model for prediction of outcome. **Epilepsia**, 38(5): 561-9, 1997.

BRIELLMANN, R.S.; BERKOVIC, S.F.; KING, M.A.; JACKSON, G.D. Seizure-associated hippocampal volume loss: A longitudinal magnetic resonance study of temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol*, 51: 641-4, 2002.

BRIELLMANN, R.S.; NEWTON, M.R.; WELLARD, R.M.; JACKSON, G.D. Hippocampal sclerosis following brief generalized seizures in adulthood. *Neurology*, 57: 315-7, 2001.

BRITTON, J.W. Antiepileptic drug withdrawal: literature review. *Mayo Clin Proc*, 77: 1378-88, 2002.

BRORSON, L.O.; WRANNE, L. Long-term prognosis in childhood epilepsy: survival and seizure prognosis. *Epilepsia*, 28: 324-30, 1987.

CALLAGHAN, N.; GARRET, A.; GOGGIN, T. Withdrawal of anticonvulsants drugs in patients free of seizure for 2 years: a prospective study. *N Eng J Med*, 318: 942-6, 1988.

CAMFIELD, C.; CAMFIELD, P.; GORDON, K.; DOOLEY, J. Does the number of seizures before treatment influence ease of control or remission of childhood epilepsy? Not if the number is 10 or less. *Neurology*, 464: 41-4, 1996.

CAMFIELD, C.; CAMFIELD, P.; GORDON, K.; SMITH, B.; DOOLEY, J. Outcome of childhood epilepsy: A population-based study with a simple predictive scoring system for those treated with medication. *J Pediatr*, 122: 861-8, 1993.

CARPIO, A.; ESCOBAR, A.; HAUSER, W.A. Cysticercosis and Epilepsy: a critical review. *Epilepsia*, 39(10): 1025-40, 1998.

CARPIO, A.; HAUSER, W.A. Prognosis for seizure recurrence in patients with newly diagnosed neurocysticercosis. *Neurology*, 59: 1730-4, 2002.

CARPIO, A.; PLACENCIA, M.; SANTILLÁN, F.; ESCOBAR, A. Proposal for a new classification of neurocysticercosis. *Can J Neurol Sci*, 21: 43-7, 1994.

CASCINO, G.D.; JACK, C.R.; PARISI, J.E.; SHARBROUGH, F.W.; HIRSCHORN, K.A.; MEYER, F.B. et al. Magnetic resonance imaging-based volume studies in temporal lobe epilepsy: pathological correlations. *Ann Neurol*, 30: 31-6, 1991.

- CENDES, F. Febril seizures and Mesial Temporal Sclerosis. **Curr Opin Neurol**, 17(2): 161-4, 2004.
- CENDES, F. Partial epilepsies: Overview. **Arq Neuropsiquiatr**, 61(Supl 1): 1-7, 2003.
- CENDES, F.; ANDERMANN, F.; DUBEAU, F.; GLOOR, P.; EVANS, A.; JONES-GOTMAN, M. et al. Early childhood prolonged febrile convulsions, atrophy and sclerosis of mesial structures and temporal lobe epilepsy: na MRI volumetric study. **Neurology**, 43: 1083-7, 1993a.
- CENDES, F.; ANDERMANN, F.; GLOOR, P.; EVANS, A.; JONES-GOTMAN, M.; WATSON, C. et al. MRI volumetric measurements of amygdala and hippocampus in temporal lobe epilepsy. **Neurology**, 43: 719-25, 1993b.
- CENDES, F.; ANDERMANN, F.; GLOOR, P.; LOPES-CENDES, I.; ANDERMANN, E.; MELANSON, D. et al. Atrophy of mesial structures in patients with temporal lobe epilepsy: cause or consequence of repeated seizures? **Ann Neurol**, 34: 795-801, 1993c.
- CENDES, F.; COOK, M.J.; WATSON, C.; ANDERMANN, F.; FISH, D.R.; SHORVON, S.D. et al. Frequency and characteristics of dual pathology in patients with lesional epilepsy. **Neurology**, 45: 2058-64, 1995.
- CENDES, F.; KOBAYASHI, E. Epilepsia de lobo temporal. In: Guerreiro CAM, Guerreiro MM, Cendes F, Lopes-Cendes I, eds. **Epilepsia**. São Paulo, Lemos Editorial & Gráficos Ltda., 2000.p.201-13.
- CENDES, F.; LI, L.M. Epilepsia lesional e patologia dupla: aspectos gerais e estratégia cirúrgica. In: Guerreiro CAM, Guerreiro MM, Cendes F, Lopes-Cendes I, eds. **Epilepsia**. São Paulo, Lemos Editorial & Gráficos Ltda., 2000.p.283-96.
- CENDES, F.; LI, L.M.; ANDERMANN, F.; WATSON, C.; FISH, D.R.; SHORVON, S.D. et al. Dual pathology and its clinical relevance. **Adv Neurol** 1999; 81: 153-164.
- CENDES, F.; LOPES-CENDES, I.; ANDERMANN, E.; ANDERMANN, F. Familial temporal lobe epilepsy: a clinically heterogeneous syndrome. **Neurology**, 50(2): 554-7, 1998.
- CHADWICK, D. Case for early treatment is not established. **Br Med J**, 310: 177-8, 1995.

CHADWICK, D. representing the MRC Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group. Does withdrawal of different antiepileptic drugs have different effects on seizure recurrence? Further results from the MRC Antiepileptic Drug Withdrawal Study. **Brain**, 122: 441-8, 1999.

CHADWICK, D.; TAYLOR, J.; JOHNSON, T. Outcomes after seizure recurrence in people with well-controlled epilepsy and the factors that influence it. **Epilepsia**, 37(11): 1043-50, 1996.

COCKERELL, O.C.; JOHNSON, A.L.; SANDER, J.W.A.S.; SHORVON, S.D. Prognosis of epilepsy: A review and further analysis of the first nine years of the British National General Practice Study of Epilepsy, a Prospective Population-Based Study. **Epilepsia**, 38: 31-46, 1997.

COLLABORATIVE GROUP FOR EPIDEMIOLOGY OF EPILEPSY. Adverse reactions to antiepileptic drugs: a multicenter survey of clinical practice. **Epilepsia**, 27(4): 323-30, 1986.

COLLABORATIVE GROUP FOR THE STUDY OF EPILEPSY. Prognosis of epilepsy in newly referred patients: a multicenter prospective study of the effects of monotherapy on the long-term course of epilepsy. **Epilepsia**, 33: 45-51, 1992.

COLLET, D. **Modelling survival data in medical research**. Boston: Chapman & Hall, 1994.p.347.

COMMISSION ON CLASSIFICATION AND TERMINOLOGY OF THE INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. **Epilepsia**, 30: 389-99, 1989.

COMMISSION ON CLASSIFICATION AND TERMINOLOGY OF THE INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY. Proposal for revised clinical and eletrencephalographic classification of epileptic seizures. **Epilepsia**, 22: 489-501, 1981.

DAM, M. Goals of therapy. In: J Engel, Jr. and TA Pedley eds. **Epilepsy: A Comprehensive Textbook**. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997.p.1103-6.

- DAVIES, K.G.; HERMANN, B.P.; DOHAN, F.C.Jr; FOLEY, K.T.; BUSH, A.J.; WYLER, A.R. Relationship of hippocampal sclerosis to duration and age of onset of epilepsy, and childhood febrile seizures in temporal lobectomy patients. **Epilepsy Res**, 24: 119-26, 1996.
- DE PAOLA, L.; CARDOSO, T.A.M.O.; GUERREIRO, C.A.M. Quando iniciar e quando interromper as drogas antiepilépticas. In: Guerreiro CAM, Guerreiro MM, Cendes F, Lopes-Cendes I, eds. **Epilepsia**. São Paulo, Lemos Editorial & Gráficos Ltda., 2000.p.297-308.
- DEL BRUTTO, O.H. Prognostic factors for seizure recurrence after withdrawal of antiepileptic drugs in patients with neurocysticercosis. **Neurology**, 44: 1706-9, 1994.
- DEL BRUTTO, O.H.; SANTIBAÑEZ, R.; NOBOA, C.A.; AGUIRRE, R.; DIAZ, E.; ALARCÓN, T.A. Epilepsy due to neurocysticercosis: analysis of 203 patients. **Neurology**, 42: 389-92, 1992.
- DELGADO, M.R.; RIELA, A.R.; MILLS, J.; PITT, A.; BROWNE, R. Discontinuation of antiepileptic drug therapy after two seizure-free years in children with cerebral palsy. **Pediatrics**, 97: 192-7, 1996.
- DELGADO-ESCUETA, A.V.; ENRILE-BACSAL, F. Juvenile mioclonic epilepsy of Janz. **Neurology**, 34: 285-94, 1984.
- DONATI, F.; HASSINK, R.I.; JUNG, H.; VASSELLA, F. Factors predicting the risk of relapse after antiepileptic drug discontinuation in children with partial seizures. **Eur J Pediatr**, 154 (Suppl 3): S44-7, 1995.
- DOOLEY, J.; GORDON, K.; CAMFIELD, P.; CAMFIELD, C.; SMITH, E. Discontinuation of anticonvulsant therapy in children free of seizures for 1 year: a prospective study. **Neurology**, 46: 969-74, 1996.
- EHRHARDT, P.; FORSYTHE, W.I. Prognosis after grand mal seizures: a study of 187 children with three-year remissions. **Dev Med Child Neurol**, 31: 633-9, 1989.
- ELWES, R.D.C.; JOHNSON, A.L.; REYNOLDS, E.H. The course of untreated epilepsy. **Br Med J**, 297: 948-50, 1988.
- ELWES, R.D.C.; JOHNSON, A.L.; SHORVON, S.D.; REYNOLDS, E.H. The prognosis for seizure control in newly diagnosed epilepsy. **N Engl J Med**, 311: 944-7, 1984.

EMERSON, R.; D'SOUZA, B.J.; VINING, E.P.; HOLDER, K.R.; MELLITS, E.; FREEMAN, J.M. Stopping medication in children with epilepsy predictors of outcome. *N Eng J Med*, 304: 1125-9, 1981.

ENGEL, J.JR.; AVANZINI, G.; WILSER, H.G. et al. **Report of the workshop on mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis.** Istambul, 2002 (dados não publicados).

FALCONER, M.A. Discussion on the surgery of temporal lobe epilepsy: surgical and pathological aspects. *Proc R Soc Med*, 46: 971-4, 1953.

FARHAT, G.; YAMOUT, B.; MIKATI, M.A.; DEMIRJIAN, S.; SAWAYA, R.; EL-HAJJ FULEIHAN, G. Effect of antiepileptic drugs on bone density in ambulatory patients. *Neurology*, 58(9): 1348-53, 2002.

FIRST SEIZURE TRIAL GROUP. Randomized clinical trial on the efficacy of antiepileptic drugs in reducing the risk of relapse after a first unprovoked tonic-clonic seizure. *Neurology*, 43: 478-83, 1993.

FISH, D.R. The anatomical bases of the epilepsies and MRI. In: Shorvon SD, Fish DR, Andermann F, Bydder GM, Stefan H, eds. **Magnetic resonance scanning and epilepsy.** New York: Plenum Press, 1994.p.15-20.

FRANCESCHI, M.; TRIULZI, F.; FERINI-STRAMBI, L.; GIUSTI, M.C.; MINICUCCI, F.; FAZIO, F. et al. Focal cerebral lesions found by magnetic resonance imaging in cryptogenic nonrefractory temporal lobe epilepsy patients. *Epilepsia*, 30: 540-6, 1989.

FUERST, D.; SHAH, J.; KUPSKY, W.J.; JOHNSON, R.; SHAH, A.; HAYMAN-ABELLO, B. et al. Volumetric MRI, pathological, and neuropsychological progression in hippocampal sclerosis. *Neurology*, 57: 184-8, 2001.

FUERST, D.; SHAH, J.; SHAH, A.; WATSON, C. Hippocampal sclerosis is a progressive disorder: A longitudinal volumetric MRI study. *Ann Neurol*, 53: 413-6, 2003.

GHERPELLI, J.L.D.; KOK, F.; DAL FORNO, S.; ELKIS, L.C.; LEFEVRE, B.H.W.; DIAMENT, A.J. Discontinuing medication in epileptic children: a study of risk factors related to recurrence. *Epilepsia*, 33: 681-6, 1992.

GLOOR, P. Mesial temporal sclerosis: historical background and an overview from a modern perspective. In: Luders H, ed. **Epilepsy surgery**. New York: Raven Press, 1991.p.689-703.

GOODRIDGE, D.M.G.; SHORVON, S.D. Epileptic seizures in a population of 6000. I: Demography, diagnosis and classification, and role of the hospital services. II: Treatment and prognosis. **Br Med J**, 287: 641-7, 1983.

GUERREIRO, C.A.M.; PALMINI, A. Tratamento medicamentoso das epilepsias. In: Guerreiro CAM, Guerreiro MM, Cendes F, Lopes-Cendes I, eds. **Epilepsia**. São Paulo, Lemos Editorial & Gráficos Ltda., 2000.p.319-37.

HAMATI-HADDAD, A.; ABOU-KALIL, B. Epilepsy diagnosis and localization in patients with antecedent childhood febrile convulsions. **Neurology**, 50: 917-22, 1998.

HAUSER, W.A.; HESDORFFER, D.C. Remission, Intractability, Mortality and Comorbidity of Seizures. In: Wyllie E, ed. **The Treatment of Epilepsy: Principles and Practice**. Third Edition, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.p.139-45.

HAUSER, W.A.; KURLAND, L.T. The epidemiology of epilepsy in Rochester, Minnesota, 1935 through 1967. **Epilepsia**, 16: 1-66, 1975.

HOLLOWACH, J.; THURSTON, D.L.; O'LEARY, J. Prognosis in childhood epilepsy: follow-up of 148 cases in which therapy had been suspended after prolonged anticonvulsant control. **N Engl J Med**, 286: 169-74. 1972.

HOLLOWACH-THURSTON, J.; THURSTON, D.L.; HIXON, B.B.; KELLER, A.J. Prognosis in childhood epilepsy: additional follow-up of 148 children 15 to 23 years after withdrawal of anticonvulsant therapy. **N Engl J Med**, 306: 831-6, 1982.

JACK, C.R.; SHARBROUGH, F.W.; CASCINO, G.D.; HIRSCHORN, K.A.; O'BRIEN, P.C.; MARSH, W.R. Magnetic resonance image-based hippocampal volumetry: correlation with outcome after temporal lobectomy. **Ann Neurol**, 31: 138-46, 1992.

JACKSON, G.D.; CONNELLY, A.; DUNCAN, J.S.; GRUNEWALD, R.A.; GADIAN, D.G. Detection of hippocampal pathology in intractable partial epilepsy: increased sensitivity with quantitative magnetic resonance T2 relaxometry. **Neurology**, 43: 1793-9, 1993.

- JACOBY, A Age related considerations. In: J Engel, Jr. and TA Pedley eds. **Epilepsy: A Comprehensive Textbook**. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997.p.1121-9.
- JANSZKY, J.; SCHULZ, R.; EBNER, A. Clinical features and surgical outcome of medial temporal lobe epilepsy with a history of complex febrile convulsions. **Epilepsy Res**, 55: 1-8, 2003.
- JOKEIT, H.; EBNER, A. Long term effects of refractory temporal lobe epilepsy on cognitive abilities: a cross sectional study. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, 67: 44-50, 1999.
- JORGE, C.L.; VALENTE, K.D.R.; VALERIO, R.M.F.; GUILHOTO, L.M.F.F.; YACUBIAN, E.M.T. Mesial temporal sclerosis: related or not to neurocysticercosis? **Epilepsia**, 39 (Suppl 9): 113-4, 1998.
- JUUL-JENSEN, P. Frequency of recurrence after discontinuance of anticonvulsant therapy in patients with epileptic seizures. **Epilepsia**, 5: 353-63, 1964.
- JUUL-JENSEN, P. Frequency of recurrence after discontinuance of anticonvulsant therapy in patients with epileptic seizures: a new follow-up study after 5 years. **Epilepsia**, 9: 11-6, 1968.
- KÄLVIÄINEN, R.; SALMENPERÄ, T.; PARTANEN, K.; VAINIO, P.; RIEKKINEN, P.; PITKÄNEN, A. Recurrent seizures may cause hippocampal damage in temporal lobe epilepsy. **Neurology**, 50:1377-82, 1998.
- KERÄNEN, T.; RIEKKINEN, P.J. Remission of seizures in untreated epilepsy. **Br Med J**, 307: 483, 1993.
- KHALILOV, I.; HOLMES, G.L.; BEM-ARI, Y. In vitro formation of a secondary epileptogenic mirror focus by interhippocampal propagation of seizures. **Nat Neurosci**, 6(10): 1079-85, 2003.
- KIM, W.; PARK, S.; LEE, S.; LEE, J.; KIM, J.; LEE, B. et al. The prognosis for control of seizures with medications in patients with MRI evidence for mesial temporal sclerosis. **Epilepsia**, 40: 290-3, 1999.

KOBAYASHI, E. **Epilepsia de lobo temporal familiar: aspectos clínicos e investigação por ressonância magnética.** Campinas, 2002. (Tese – Doutorado – Universidade Estadual de Campinas).

KOBAYASHI, E.; D'AGOSTINO, M.D.; LOPES-CENDES, I.; BERKOVIC, S.F.; LI, L.M.; ANDERMANN, E. et al. Hippocampal atrophy and T2-weighted signal changes in familial mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 60(3): 405-9, 2003.

KOBAYASHI, E.; LI, L.M.; LOPES-CENDES, I.; CENDES, F. Magnetic resonance imaging evidence of hippocampal sclerosis in asymptomatic, first-degree relatives of patients with familial mesial temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol*, 59(12): 1891-4, 2002.

KOBAYASHI, E.; LOPES-CENDES, I.; GUERREIRO, C.A.; SOUZA, S.C.; GUERREIRO, M.M.; CENDES, F. Seizure outcome and hippocampal atrophy in familial mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 56(2): 166-72, 2001.

KUKS, J.B.M.; COOK, M.J.; FISH, D.R.; STEVENS, J.M.; SHORVON, S.D. Hippocampal sclerosis in epilepsy and childhood febrile seizures. *Lancet*, 342: 1391-4, 1993.

KWAN, P.; BRODIE, M.J. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*, 342: 314-9, 2000.

LENCZ, T.; McCARTHY, G.; BRONEN, R.A.; SCOTT, T.M.; INSERNI, J.A.; SASS, K.J. et al. Quantitative magnetic resonance imaging in temporal lobe epilepsy: relationship to neuropathology and neuropsychological function. *Ann Neurol*, 31: 629-37, 1992.

LEVY, R.H.; MATTSON, R.H.; MELDRUM, B.S.; PENRY, J.K.; DREIFUSS, F.E. **Antiepileptic Drugs**, third edition, New York: Raven Press, 1989.p.

LI, L.M.; CENDES, F.; ANDERMANN, F.; WATSON, C.; FISH, D.R.; COOK, M.J. et al. Surgical outcome in patients with epilepsy and dual pathology. *Brain*, 122: 799-805, 1999.

LI, L.M.; CENDES, F.; WATSON, C.; ANDERMANN, F.; FISH, D.R.; DUBEAU, F. et al. Surgical treatment of patients with single and dual pathology: relevance of lesion and hippocampal atrophy to seizure outcome. *Neurology*, 48: 437-44, 1997.

LI, L.M.; FISH, D.R.; SISODIYA, S.M.; SHORVON, S.D.; ALSANJARI, N.; STEVENS, J.M. High resolution magnetic resonance imaging in adults with partial or secondary generalized epilepsy attending a tertiary referral unit. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 59: 384-7, 1995.

LOISEAU, P.; DUCHÉ B. L'arret du traitement antiépileptique. *Rev Neurol (Paris)*, 146: 380-2, 1990.

LOISEAU, P.; DUCHÉ, B.; CORDOVA, S.; DARTIGUES, J.F.; COHADON, S. Prognosis of benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: a follow-up study of 168 patients. *Epilepsia*, 29: 229-35, 1988.

MANREZA, M.L.G. Epilepsia e neurocisticercose. In: Guerreiro CAM, Guerreiro MM, Cendes F, Lopes-Cendes I, eds. *Epilepsia*. São Paulo, Lemos Editorial & Gráficos Ltda., 2000.p.255-64.

MANREZA, M.L.G. *Neurocisticercose na infância: aspectos de correlações clínicas e tomográficas*. São Paulo, 1990. (Tese – Doutorado – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo).

MASTROPAOLO, C.; TONDI, M.; CARBONI, F.; MANCA, S.; ZORODDU, F. Prognosis after therapy discontinuation in children with epilepsy. *Eur Neurol*, 32: 141-5, 1992.

MATHERN, G.W.; BABB, T.L.; ARMSTRONG, D.L. Hippocampal Sclerosis. In: J Engel, Jr. and TA Pedley eds. *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. New York: Raven Press, 1997.p.133-55.

MATHERN, G.W.; BABB, T.L.; LEITE, J.P.; PRETORIUS, J.K.; YEOMAN, K.M.; KUHLMAN, P.A. The pathogenic and progressive features of chronic human hippocampal epilepsy. *Epilepsy Res*, 26: 151-61, 1996.

MATHERN, G.W.; BABB, T.L.; VICKREY, B.G.; MELENDEZ, M.; PRETORIUS, J.K. The clinical-pathogenic mechanisms of hippocampal neuron loss and surgical outcomes in temporal lobe epilepsy. *Brain*, 118: 105-18, 1995.

MATRICARDI, M.; BRINCIOTTI, M.; BENEDETTI, P. Outcome after discontinuation of antiepileptic drug therapy in children with epilepsy. *Epilepsia*, 30(5): 582-9, 1989.

- MAYTAL, J.; SHINNAR, S.; MOSHÉ, S.L.; ALVAREZ L.A. Low morbidity and mortality of status epilepticus in children. **Pediatrics**, 83: 323-31, 1989.
- McKEE, P.J.W.; BRODIE, M.J. Therapeutic drug monitoring. In: J Engel, Jr. and TA Pedley eds. **Epilepsy: A Comprehensive Textbook**. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997.p.1181-94.
- MEDICAL RESEARCH COUNCIL ANTIEPILEPTIC DRUG WITHDRAWAL STUDY GROUP. Randomized study of antiepileptic drug withdrawal in patients in remission. **Lancet**, 337: 1175-80, 1991.
- MEDICAL RESEARCH COUNCIL ANTIEPILEPTIC DRUG WITHDRAWAL STUDY GROUP. Prognostic index for recurrence of seizures after remission of epilepsy. **BMJ**, 306: 1374-78, 1993.
- MEDINA, M.T. Epilepsy due to neurocysticercosis. **Neurology**, 42: 389-92, 1992.
- MEENCKE, H.J.; VEITH, G. Hippocampal sclerosis in epilepsy. In: Luders H, ed. **Epilepsy surgery**. New York: Raven Press, 1991.p.705-15.
- MELDRUM, B.S. First Alfred Meyer lecture. Epileptic brain damage: a consequence and a cause of seizures. **Neuropathol Appl Neurobiol**, 23: 185-202, 1997.
- MITCHELL, W.G.; CRAWFORD, T.O. Intraparenchymal cerebral cysticercosis in children: diagnosis and treatment. **Pediatrics**, 82: 76-82, 1988.
- MONTEIRO, L.; NUNES, B.; MENDONÇA, D.; LOPES, J. Spectrum of epilepsy in neurocysticercosis: a long-term follow-up of 143 patients. **Acta Neurol Scand**, 92: 33-40, 1995.
- MONTEIRO, L; LOPES, J; MARTINS DA SILVA, A. Relationship between cysticercosis and epilepsy. **Epilepsia**, 40(10): 1464-5, 1999.
- MORRELL, F.; SMITH, M.C.; DETOLEDO-MORRELL, L. Secondary epileptogenesis and kindling. In: Wyllie E, ed. **The treatment of epilepsy: principles and practice**. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993.p.126-44.
- MORRELL, M.J. Guidelines for the care of women with epilepsy. **Neurology**, 51(Suppl 4): S21-7, 1998.

- MORRELL, M.J. Reproductive and metabolic disorders in women with epilepsy. *Epilepsia*, 44(Suppl 4): 11-20, 2003.
- MOSEWICH, R.K.; SO, E.L. A clinical approach to the classification of seizures and epileptic syndromes. *Mayo Clin Proc*, 71: 405-14, 1996.
- MOURITZEN-DAM, A. Epilepsy and neuron loss in the hippocampus. *Epilepsia*, 21: 617-29, 1980.
- MOURITZEN-DAM, A. Hippocampal neuron loss in epilepsy and after experimental seizures. *Acta Neurol Scand*, 66: 601-42, 1982.
- MURAKAMI, M.; KONISHI, T.; NAGANUMA, Y.; HONGOU, K.; YAMATANI, M. Withdrawal of antiepileptic drug treatment in childhood epilepsy: factors related to age. *J Neuro Neurosurg Psychiatry*, 59: 477-81, 1995.
- O'BRIEN, T.J.; SO, E.L.; MEYER, F.B.; PARISI, J.E.; JACK, C.R. Progressive hippocampal atrophy in chronic intractable temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol*, 45: 526-9, 1999.
- OLLER-DAURELLA, L.; OLLER-FERR-VIDAL, L. Suppression of antiepileptic treatment. *Eur Neurol*, 27: 106-13, 1987.
- OVERWEG, J.; BINNIE, C.D.; OOSTING, J.; ROWAN, A.J. Clinical and EEG prediction of seizure recurrence following antiepileptic drug withdrawal. *Epilepsy Res*, 1: 272-83, 1987.
- PACK, A.M.; MORRELL, M.J. Adverse effects of antiepileptic drugs on bone structure: epidemiology, mechanisms and therapeutic implications. *CNS Drugs*, 15(8): 633-42, 2001.
- PAL, D.K.; CARPIO, A.; SANDER, J.W.A.S. Neurocysticercosis and epilepsy in developing countries. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 68: 137-43, 2000.
- PEDLEY, T.A. Discontinuing antiepileptic drugs. *N Eng J Med*, 318: 982-4, 1988.
- PESTRE, M.; LOISEAU, P.; DARTIGUES, J.F.; LARRIEU, E.; COHADON, S. Arrêt du traitement dans les crises épileptiques de l'adolescence. *Rev Neurol (Paris)*, 143: 40-6, 1987.

PETERS, A.C.B.; BROUWER, O.F.; GEERTS, A.T.; ARTS, W.F.M.; STROINK, H.; VAN DONSELAAR, C.A. Randomized prospective study of early discontinuation of antiepileptic drugs in children with epilepsy. *Neurology*, 50: 724-30, 1998.

PLACENCIA, M.; SHORVON, S.D.; PAREDES, V.; BIMOS, C.; SANDER, J.W.; SUAREZ, J. et al. Epileptic seizures in an Andean region of Ecuador: incidence and prevalence and regional variation. *Brain*, 115: 771-82, 1992a.

PLACENCIA, M.; SUAREZ, J.; CRESPO, F.; SANDER, J.W.; SHORVON, S.D.; ELLISON, R.H. et al. A large scale study of epilepsy in Ecuador: methodological aspects. *Neuroepidemiology*, 11:74-84, 1992b.

READ, C.L.; STEPHEN, L.J.; STOLARECK, I.H.; PAUL, A.; SILLS, G.J.; BRODIE, M.J. Cognitive effects of anticonvulsant monotherapy in elderly patients: a placebo-controlled study. *Seizure* 1998; 7: 159-62.

REPORT OF THE QUALITY STANDARDS SUBCOMMITTEE OF THE AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY. Practice parameter: a guideline for discontinuing antiepileptic drugs in seizure-free patients – summary statement. *Neurology*, 47: 600-2, 1996.

REYNOLDS, E.H. Changing view of prognosis of epilepsy. *Br Med J*, 301: 1112-4, 1990.

REYNOLDS, E.H. Chronic antiepileptic toxicity: a review. *Epilepsia*, 16: 319-352, 1975.

REYNOLDS, E.H. Do anticonvulsants alter the natural course of epilepsy? *Br Med J*, 310: 176-7, 1995.

REYNOLDS, E.H. Early treatment and prognosis of epilepsy. *Epilepsia*, 28: 97-106, 1987.

RIGATTI, M.; TREVISOL-BITTENCOURT, P.C. Causas de epilepsia tardia em uma clínica de epilepsia do Estado de Santa Catarina. *Arq Neuropsiquiatr*, 57(3-B): 787-92, 1999.

RODIN, E.A. **The prognosis of patients with epilepsy**. Springfield, IL: Charles Thomas, 1968.

SAKAMOTO, A.C.; BUSTAMANTE, V.C.T.; GARZON, E.; TAKANAYAGUI, O.M.; SANTOS, A.C.; FERNANDES, R.M.F. et al. Cysticercosis and epilepsy. In: Kotagal P, Lüders HO, eds. **The Epilepsies. Etiologies and Preventions**. New York: Academic Press, 1999.p.275-82.

SALMENPERÄ, T.; KÄLVIÄINEN, R.; PARTANEN, K.; PITKÄNEN, A. Hippocampal damage caused by seizures in temporal lobe epilepsy. **Lancet**, 351: 35, 1998.

SANABRIA, E.R.G.; CAVALHEIRO, E.A. Epileptogênese: Contribuição dos modelos experimentais. In: Guerreiro CAM, Guerreiro MM, Cendes F, Lopes-Cendes I, eds. **Epilepsia**. São Paulo, Lemos Editorial & Gráficos Ltda., 2000.p.29-57.

SANDER, J.W.; PERUCCA, E. Epilepsy and comorbidity: infections and antimicrobials usage in relation to epilepsy management. **Acta Neurol Scand**, 108 (Supl. 180): 16-22, 2003.

SANDER, J.W.A.S. Some aspects of prognosis in the epilepsies: a review. **Epilepsia**, 34: 1007-16, 1993.

SCHMIDT, D. Suppression complète ou partielle des médicaments antiépileptiques. **Rev Neurol (Paris)**, 143: 429-36, 1987.

SCHMIDT, D.; GRAM, L. A practical guide to when (and how) to withdraw antiepileptic drugs in seizure-free patients. **Drugs**, 52(6): 870-4, 1996.

SEMAH, F.; PICOT, M.-C.; ADAM, C.; BROGLIN, D.; ARZIMANOGLU, A.; BAZIN, B. et al. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? **Neurology**, 51: 1256-62, 1998.

SHINNAR, S. Prolonged febrile seizures and mesial temporal sclerosis. **Ann Neurol**, 43(4): 411-2, 1998.

SHINNAR, S.; BERG, A.R.; MOSHÉ, S.; KANG, H.; O'DELL, C.; ALEMANY, M. et al. Discontinuing antiepileptic drugs in children with epilepsy: a prospective study. **Ann Neurol**, 35: 534-45, 1994.

SHINNAR, S.; BERG, A.T. Does antiepileptic drug therapy prevent the development of “chronic” epilepsy? *Epilepsia*, 37: 701-8, 1996.

SHINNAR, S.; GROSS-TSUR, V. Discontinuing Antiepileptic Drug Therapy. In: Wyllie E, ed. **The Treatment of Epilepsy: Principles and Practice**. Third Edition, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.p.811-9.

SHINNAR, S.; VINING, E.P.G.; MELLITS, E.D.; D’SOUZA, B.J.; HOLDEN, K.; BAUMGARDNER, R.A. et al. Discontinuing antiepileptic medication in children with epilepsy after two years without seizures: a prospective study. *N Eng J Med*, 313: 976-80, 1985.

SHORVON, S.D. Epidemiology, classification, natural history and genetics of epilepsy. *Lancet*, 14: 93-6, 1990.

SHORVON, S.D. The temporal aspects of prognosis in epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 47: 1157-65, 1984.

SHORVON, S.D.; REYNOLDS, E.H. Early prognosis of epilepsy. *Br Med J*, 285: 1699-701, 1982.

SHORVON, S.D.; SANDER, J.W.A.S. Temporal patterns of remission and relapse in patients with severe epilepsy. In: Schmidt D, Morceli P, eds. **Intractable epilepsy**. New York: Raven Press, 1986.p.13-23.

SILLANPÄÄ, M. Remission of seizures and predictors of intractability in long-term follow-up. *Epilepsia*, 34: 930-6, 1993.

SILLANPÄÄ, M.; JALAVA, M.; KALEVA, O.; SHINNAR, S. Long-term prognosis of seizures with onset in childhood. *N Engl J Med*, 338: 1715-22, 1998.

SPECCHIO, L.M.; TRAMACERE, L.; LA NEVE, A.; BEGHI, E. Discontinuing antiepileptic drugs in patients who are seizure free on monotherapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 72: 22-5, 2002.

STEPHEN, L.J.; KWAN, P.; BRODIE, M.J. Does the cause of localization-related epilepsy influence the response to antiepileptic drug treatment? *Epilepsia*, 42(3): 357-62, 2001.

- SUTULA, T.P.; PITKÄNEN, A. More evidence for seizure-induced neuron loss: Is hippocampal sclerosis both cause and effect of epilepsy? *Neurology*, 57: 169-70, 2001.
- TARKKA, R.; PAAKKO, E.; PYHTINEN, J.; UHARI, M.; RANTALA, H. Febrile seizures and mesial temporal sclerosis: No association in a long-term follow-up study. *Neurology*, 60(2): 215-8, 2003.
- TASCH, E.; CENDES, F.; LI, L.M.; DUBEAU, F.; ANDERMANN, F.; ARNOLD, D.L. Neuroimaging evidence of progressive neuronal loss and dysfunction in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol*, 45: 568-76, 1999.
- TASSI, L.; COLOMBO, N.; GARBELLI, R.; FRANCIONE, S.; LO RUSSO, G.; MAI, R. et al. Focal cortical displasia: neuropathological subtypes, EEG, neuroimaging and surgical outcome. *Brain*, 125: 1719-32, 2002.
- TEIXEIRA, R.A. Insultos cerebrais destrutivos em fases precoces do desenvolvimento e epilepsia. Campinas, 2003. (Tese – Doutorado – Universidade Estadual de Campinas).
- TEMKIN, N.R.; DIKMEN, S.S.; WILENSKY, A.J.; KEIHM, J.; CHABAL, S.; WINN, H.R. A randomized, double-blind study of phenytoin for the prevention of post traumatic seizures. *N Engl J Med*, 323: 497-502, 1990.
- TENNISON, M.; GREENWOOD, R.; LEWIS, D.; THORN, M. Discontinuing antiepileptic drugs in children with epilepsy: a comparison of a six-week and a nine-month taper period. *N Eng J Med*, 330: 1407-10, 1994.
- TERRA, V.C.; VELASCO, T.R.; GARZON, E.; ASSIRATI, J.A.; SANTOS, A.C.; SAKAMOTO, A.C. et al. Clinical and pathological findings in temporal mesial lobe epilepsy with and without calcified cysticercotics lesions. *Epilepsia*, 40 (Suppl 2): 58, 1999.
- THE GROUP FOR THE STUDY OF PROGNOSIS OF EPILEPSY IN JAPAN. Natural history and prognosis of epilepsy: report of a multi-institutional study in Japan. *Epilepsia*, 22: 35-53, 1981.

- THEODORE, W.; WASTERLAIN, C. Do early seizure beget epilepsy? *Neurology*, 53: 898-9, 1999.
- THEODORE, W.H.; BHATIA, S.; HATTA, J.; FAZILAT, S.; DeCARLI, C.; BOOKHEIMER, S.Y. et al. Hippocampal atrophy, epilepsy duration, and febrile seizures in patients with partial seizures. *Neurology*, 52: 132-6, 1999.
- TINUPER, P.; AVONI, P.; RIVA, R.; PROVINI, F.; LUGARESI, E.; BARUZI, A. The prognostic value of the electroencephalogram in antiepileptic drug withdrawal in partial epilepsies. *Neurology*, 47: 76-8, 1996.
- TODT, H. The late prognosis of epilepsy in childhood: results of a prospective follow-up study. *Epilepsia*, 25(2): 137-44, 1984.
- TRENERRY, M.R.; JACK, C.R.; SHARBROUGH, F.W.; CASCINO, G.D.; HIRSCHORN, K.A.; MARSH, W.R. et al. Quantitative MRI hippocampal volumes: association with onset and duration of epilepsy, and febrile convulsions in temporal lobectomy patients. *Epilepsy Res*, 15: 247-52, 1993.
- TROUPIN, A.S. Antiepileptic drug therapy: a clinical overview. In: Wyllie E, ed. **The treatment of epilepsy: principles and practice**. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993. p.785-90.
- VAN PAESSCHEN, W.; CONNELLY, A.; KING, M.D.; JACKSON, G.D.; DUNCAN, J.S. The spectrum of hippocampal sclerosis: A quantitative magnetic resonance imaging study. *Ann Neurol*, 41: 41-51, 1997a.
- VAN PAESSCHEN, W.; DUNCAN, J.S.; STEVENS, J.M.; CONNELLY, A. Etiology and early prognosis of newly diagnosed partial seizures in adults: a quantitative hippocampal MRI study. *Neurology*, 49: 753-7, 1997b.
- VAN PAESSCHEN, W.; DUNCAN, J.S.; STEVENS, J.M.; CONNELLY, A. Longitudinal quantitative hippocampal magnetic resonance imaging study of adults with newly diagnosed partial seizures: one-year follow-up results. *Epilepsia*, 39(6): 633-9, 1998.

VAN PAESSCHEN, W.; SISODIYA, S.; CONNELLY, A.; DUNCAN, J.S.; FREE, S.L.; RAYMOND, A.A. et al. Quantitative hippocampal MRI and intractable temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 45: 2233-40, 1995.

VANLANDINGHAM, K.E.; HEINZ, E.R.; CAVAZOS, J.E.; LEWIS, D.V. Magnetic resonance imaging evidence of hippocampal injury after prolonged focal febrile convulsions. *Ann Neurol*, 43(40): 413-26, 1998.

WALLIS, W.E. Withdrawal of anticonvulsant drugs in seizure-free epileptic patients. *Clin Neuropharmacol*, 10(5): 423-33, 1987.

WATSON, C.; ANDERMANN, F.; GLOOR, P.; JONES-GOTMAN, M.; PETERS, T.; EVANS, A. et al. Anatomic basis of amygdaloid and hippocampal volume measurement by magnetic resonance imaging. *Neurology*, 42: 1743-50, 1992.

WATSON, C.; JACK, C.R.Jr.; CENDES, F. Volumetric magnetic resonance imaging: clinical applications and contributions to the understanding of temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol*, 54: 1521-31, 1997.

WATTS, A.E. The natural history of untreated epilepsy in a rural community in Africa. *Epilepsia*, 33: 464-8, 1992.

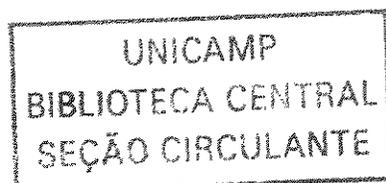
WECHSLER, D. **Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised**. New York: The Psychological Corporation, 1981.

WORKING GROUP ON STATUS EPILEPTICUS. Treatment of convulsive status epilepticus: recommendations of the Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus. *JAMA*, 270: 854-9, 1993.

WORREL, G.A.; SENCAKOVA, D.; JACK, C.R.; FLEMMING, K.D.; FULGHAM, J.R.; SO, E.L. Rapidly progressive hippocampal atrophy: Evidence for a seizure-induced mechanism. *Neurology*, 58: 1553-6, 2002.



8 - ANEXOS



CONSULTA nº. 534/01 - CEM

DATA: 11/06/01

ASSUNTO: Avaliação do Projeto de Tese de Mestrado "Redução da Dose da Droga Antiepiléptica e Recorrência de Crises em Pacientes com Epilepsia Controlada".

INTERESSADO(A): Dr^a. Tânia Marchiori de Oliveira Cardoso

RELATOR(A): Dr. Plínio Trabasso

Resumo do Trabalho

Estudo prospectivo para avaliação de resposta individual à retirada gradual ou total de medicação antiepiléptica, com vistas a determinar a taxa e o risco de recorrência de crises em pacientes com epilepsia controlada e a verificar ocorrência de fatores prognósticos clínicos e laboratoriais. Foram avaliados pacientes com epilepsia previamente controlada, atendidos nos Ambulatórios do Departamento de Neurologia da FCM/UNICAMP.

Crianças menores de 14 anos e pacientes com doença psiquiátrica não foram incluídos na casuística. Os pacientes foram avaliados com o anamnese, exame físico, exame neurológico, dosagem do nível sérico das drogas antiepilépticas e eletroencefalograma. Não foi utilizada tecnologia ainda não consagrada. Não foi realizada qualquer intervenção cirúrgica ou procedimento invasivo. Não foram utilizadas drogas experimentais. O paciente não precisou realizar qualquer exame laboratorial além daqueles necessários ao seguimento clínico de sua doença.

PARECER

O presente estudo se enquadra nos preceitos da boa prática em pesquisa com seres humanos.



Dr. Plínio Trabasso
MEMBRO-RELATOR



Dr. Venâncio Pereira Dantas Filho
PRESIDENTE DA COMISSÃO DE ÉTICA MÉDICA
HC/UNICAMP

**TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO PARA A PARTICIPAÇÃO DO
PACIENTE NO ESTUDO**

INFORMAÇÃO AO PACIENTE

Você está sendo convidado a participar deste trabalho, que compreende um Ensaio Clínico, entre pacientes epiléticos controlados, que ainda estão em uso de medicação anticonvulsivante.

Os pacientes serão divididos em dois grupos, aleatoriamente, para o seguimento:

Grupo I – em que a medicação será retirada lentamente

Grupo II – em que a dose da medicação será reduzida para a metade

O seguimento será feito por, no mínimo, 18 meses. Durante o seguimento será observada a recorrência ou não de crises.

Se você concordar em participar deste estudo, será solicitado que conte sua história médica e que realize um exame de eletrencefalograma e dosagem sérica do medicamento em uso.

Nos primeiros seis meses, os retornos médicos serão a cada dois meses, para permitir uma observação mais adequada da modificação da medicação. Posteriormente, os retornos médicos serão a cada 4 ou 6 meses, até o final do estudo.

Toda vez que você retornar ao médico, será questionado sobre a recorrência de crises epiléticas desde a última consulta. Em algumas consultas, eventualmente serão colhidas amostras de sangue.

Este estudo será submetido à aprovação do Comitê de Ética Médica desta instituição.

Sua participação no estudo será voluntária e sua decisão será respeitada. Caso não deseje participar, isto não afetará o relacionamento com o seu médico.

Você poderá interromper o estudo em qualquer momento, se assim o desejar. É muito importante que você siga todas as instruções e compareça nos dias marcados. Solicitamos que você se lembre de comunicar ao médico qualquer compromisso que o impeça de comparecer ao hospital, como solicitado, possibilitando a remarcação da consulta.

O objetivo do trabalho é observar se há vantagens em se fazer uma retirada mais lenta da medicação anticonvulsivante, em comparação com a retirada habitual feita em seis meses.

Os benefícios do estudo seriam diminuir os efeitos tóxicos da medicação, diminuir o custo do tratamento, entre outros.

CONSENTIMENTO INFORMADO

NOME DO ESTUDO: Redução da dose da droga antiepiléptica e recorrência de crises em pacientes com epilepsia controlada.

Médico responsável pela pesquisa: Tânia Aparecida Marchiori de Oliveira Cardoso.

Paciente

Nome:

Idade: RG: HC:

Endereço:

Responsável legal

Nome:

Idade: RG:

Endereço:

Grau de parentesco:

Prova documental comprobatória de responsabilidade (se for o caso):

Eu, _____, fui informado pela Dra. Tânia Ap. Marchiori de O. Cardoso, sobre o trabalho, possíveis riscos e benefícios da alteração da medicação em uso.

Eu li e entendi a “Informação ao Paciente”, sobre este estudo, e tive oportunidade de fazer perguntas. Eu entendo e aceito as respostas que me foram fornecidas.

Confirmo que tive tempo para pensar sobre isso e concordei livremente com as propostas.

Sei que posso, em qualquer tempo:

- solicitar maiores informações.
- interromper minha participação no estudo, sem que isso afete os meus cuidados médicos.

Eu, sendo o médico supervisor, confirmo que expliquei ao paciente com detalhes a natureza do trabalho, os possíveis riscos e benefícios das condutas tomadas, e que ele/ela leu e possui uma cópia deste documento.

Ele/ela concorda livremente em participar do estudo.

Nome do médico: Tânia Ap. Marchiori de O. Cardoso

Nome do paciente: _____

assinatura do médico

assinatura do paciente

Data do consentimento: / /199 .

OBSERVAÇÃO: Telefones para contato:

Dra. Tânia Ap. M. O. Cardoso: (0192) 397994 – Ambulatório de Neurologia
429273 – Residência

Comissão de Ética Médica: 397232

FORMULÁRIO DE CONSENTIMENTO PARA PESQUISA MÉDICA, *Página 1 de 3*

Título do projeto: **A Neuroimagem nas Epilepsias**
Investigador principal: Dr. Fernando Cendes

OBJETIVO DA PESQUISA:

Eu _____ entendo que fui convidado (a) a participar em um projeto de pesquisa envolvendo pacientes com epilepsia. O objetivo geral do estudo é o de determinar a utilidade da Imagem e Espectroscopia por Ressonância Magnética nas epilepsias. A identificação e quantificação dessas anormalidades no cérebro, pode eventualmente melhorar o diagnóstico e levar a um melhor tratamento dessa doença. As informações médicas a meu respeito que forem obtidas para esse estudo, poderão ser compartilhadas com outros pesquisadores que trabalham com epilepsia. Podendo assim ser utilizadas eventualmente para outros fins de pesquisa sobre as epilepsias. O sigilo será mantido em todos os estudos colaborativos através da utilização de um número de código para a identificação dos indivíduos participantes.

A ressonância magnética é uma técnica capaz de produzir imagens de alta qualidade e resolução (nitidez) anatômica, assim como informações sobre a bioquímica dos tecidos. A ressonância magnética produz imagens em cortes que são parecidos com as imagens produzidas pela tomografia computadorizada, porém com maior resolução (nitidez) e sem a exposição aos raios X. Essas imagens também irão produzir informações bioquímicas que serão úteis para melhor definição do diagnóstico e tratamento. O objetivo principal desse estudo é determinar a importância dessas informações bioquímicas e estruturais.

PROCEDIMENTO:

Eu entendo que se concordar em participar desse estudo, os pesquisadores participantes farão perguntas a respeito dos meus antecedentes médicos e de minha família. Eu serei submetido a um exame físico neurológico para estabelecer meu estado clínico. Além disso, poderei ser submetido a um eletroencefalograma (EEG) além dos exames de ressonância magnética. Hospitalização não será necessária.

O procedimento de ressonância magnética é semelhante a uma tomografia. Eu fui informado que eu serei colocado em uma maca e serei movido lentamente para dentro do aparelho de ressonância magnética. Um alto falante dentro do campo magnético possibilita a minha constante comunicação com as pessoas responsáveis pelo exame. Durante todo o tempo o pessoal médico e paramédico pode me ver e ouvir, e eu posso ser removido(a) se for preciso; por exemplo, se durante o exame eu me sentir mal ou com claustrofobia. O procedimento pode durar entre 45 a 90 minutos. Durante a primeira parte do exame eu irei ouvir ruídos, tipo marteladas, por alguns minutos enquanto o aparelho faz as imagens do meu cérebro. O restante do exame será relativamente silencioso.

VANTAGENS:

Eu entendo que não obterei nenhuma vantagem direta com a minha participação nesse estudo e que o meu diagnóstico e o meu tratamento provavelmente não serão modificados. Contudo, os resultados desse estudo podem, a longo prazo, oferecer vantagens para os indivíduos com epilepsia, possibilitando um melhor diagnóstico e um tratamento mais adequado. Os resultados do meu exame de ressonância magnética ficarão a disposição dos médicos responsáveis pelo meu tratamento, e poderão ser úteis no futuro.

FORMULÁRIO DE CONSENTIMENTO PARA PESQUISA MÉDICA, *Página 2 de 3*

Título do projeto: A neuroimagem nas epilepsias parciais.

Investigador principal: Dr. Fernando Cendes

RISCO E DESCONFORTO:

O único desconforto relacionado a este exame é o ruído intermitente durante os primeiros 15 minutos. Depois disso o ruído será muito menor. O pessoal técnico providenciará tapa-ouvidos para me deixar mais confortável.

Uma das principais vantagens da ressonância magnética é que esta não utiliza raios X ou outro tipo de radiação ionizante, ao contrário de outros tipos de exame radiológicos. As imagens são obtidas graças a um campo magnético (imã), um transmissor e receptor de ondas de rádio e um computador que é utilizado para obter as informações bioquímicas e imagens da anatomia interna. Não existem efeitos nocivos associados com a ressonância magnética dentro das condições utilizadas atualmente.

REQUERIMENTOS

É muito importante informar aos médicos(as) e técnicos(as) caso eu tenha um **marca-passo cardíaco, um clipe de cirurgia para aneurisma cerebral ou qualquer outro objeto metálico em meu corpo**, que tenha sido implantado durante uma cirurgia ou alojado em meu corpo durante um acidente, pois estes podem parar de funcionar ou causar acidentes devido ao forte campo magnético que funciona como um imã muito forte. Eu também devo remover todos os objetos metálicos que estiverem comigo (relógio, canetas, brincos, colares, anéis, etc), pois estes também podem movimentar ou aquecer dentro do campo magnético.

SIGILO:

Eu entendo que todas as informações médicas decorrentes desse projeto de pesquisa farão parte do meu prontuário médico e serão submetidos aos regulamentos do HC- UNICAMP referentes ao sigilo da informação médica. Se os resultados ou informações fornecidas forem utilizados para fins de publicação científica, nenhum nome será utilizado.

FORNECIMENTO DE INFORMAÇÃO ADICIONAL:

Eu entendo que posso requisitar informações adicionais relativas ao estudo a qualquer momento. O Dr. Fernando Cendes, tel (019) 3788-8217 estará disponível para responder minhas questões e preocupações. Em caso de recurso, dúvidas ou reclamações contactar a secretaria da Comissão de Ética da Faculdade de Ciências Médicas-UNICAMP, tel. (019) 788-7232.

RECUSA OU DESCONTINUAÇÃO DA PARTICIPAÇÃO:

Eu entendo que a minha participação é voluntária e que eu posso me recusar a participar ou retirar meu consentimento e interromper a minha participação no estudo a qualquer momento sem comprometer os cuidados médicos que recebo atualmente ou receberei no futuro no HC-UNICAMP.

FORMULÁRIO DE CONSENTIMENTO PARA PESQUISA MÉDICA, *Página 3 de 3*

Título do projeto: A neuroimagem nas epilepsias parciais.

Investigador principal: Dr. Fernando Cendes

Eu confirmo que o(a) Dr(a). _____
me explicou o objetivo do estudo, os procedimentos aos quais serei submetido e os riscos, desconforto e possíveis vantagens advindas desse projeto de pesquisa. Eu li e compreendi esse formulário de consentimento e estou de pleno acordo em participar desse estudo.

Nome do participante ou responsável

Assinatura do participante ou responsável

data

Nome da testemunha

Assinatura da testemunha

data

RESPONSABILIDADE DO PESQUISADOR:

Eu expliquei a _____ o objetivo do estudo, os procedimentos requeridos e os possíveis riscos e vantagens que poderão advir do estudo, usando o melhor do meu conhecimento. Eu me comprometo a fornecer uma cópia desse formulário de consentimento ao participante ou responsável.

Nome do pesquisador ou associado

Assinatura do pesquisador ou associado

data

Identificação das colunas da planilha de dados dos pacientes

Id. início ret. (anos) = idade de início da retirada

Tempo contr. cr. (anos) = tempo de controle de crises

Forma recor. = forma da recorrência

Época recor. após in. ret. (meses) = época da recorrência após o início da retirada

Nº total cr. = número total de crises

Freq. máx. cr./mês = frequência máxima de crises por mês

Id. início epi (anos) = idade de início da epilepsia

Tempo epi ativa = tempo de epilepsia ativa

AF 1º grau = antecedente familiar de 1º grau

AF 1º grau/múlt. = antecedente familiar de 1º grau ou múltiplos

Ex. neurol. = exame neurológico

CF = convulsão febril

EME = estado de mal epiléptico

Ret. prévia s/ sucesso = retirada prévia sem sucesso

Dose DAE = dose de DAE ao entrar no estudo

DS 100% = dosagem sérica com 100% da dose

DS 75% = dosagem sérica com 75% da dose

DS 50% = dosagem sérica com 50% da dose

DS 25% = dosagem sérica com 25% da dose

DS recor. = dosagem sérica na recorrência

EEG antes = EEG antes da retirada

EEG AE = EEG antes da retirada epileptiforme

EEG retir. = EEG da ocasião da retirada

EEG RE = EEG da ocasião da retirada epileptiforme

EEG depois = EEG depois da retirada

EEG DE = EEG depois da retirada epileptiforme

TC = tomografia de crânio

Classif. etiol. TC = classificação etiológica com a TC

RM = ressonância magnética

Classif. etiol. TC/RM = classificação etiológica com TC e RM

Tipo etiol. = tipo de etiologia

Volum. = volumetria

AH só por IA = atrofia hipocampal somente pelo índice de assimetria

AH volum./visual = atrofia hipocampal pela volumetria ou análise visual

Tabela 1 - Planilha de Dados

Nº	HC	Nome	Sexo	Id. inico ret. (anos)	Tempo contr. cr. (anos)	Grupo	Aderência	Recorrência	Forma recorr.
1	278266-6	RAS	M	16	2,0	2	s	ñ	-
2	254008-8	JML	F	21	4,5	2	s	s	CTCG
3	074481-2	MIST	F	36	4,25	1	s	s	CPS+CTCG
4	083911-8	JBS	F	52	4,33	2	s	s	CPS
5	063287-9	AFS	M	58	2,17	2	s	ñ	-
6	239973-6	SGN	F	36	2,25	1	s	ñ	-
7	116517-2	ZS	F	33	2,75	1	s	s	CPC
8	089431-0	SHS	F	21	2,83	2	s	s	CTCG
9	196458-4	JCVL	M	27	4,58	1	s	ñ	-
10	260259-9	PCRC	F	44	2,67	2	s	ñ	-
11	126257-2	MASM	F	32	2,0	2	s	ñ	-
12	276871-3	SACM	F	18	2,42	2	s	s	CPS-CPC
13	210541-0	CLC	M	27	4,5	2	s	ñ	-
14	239159-2	JFL	M	34	2,83	2	ñ	ñ	-
15	270861-6	MACB	F	40	4,83	1	s	s	CTCGsono
16	031770-8	SDF	M	25	2,33	1	ñ	ñ	-
17	276490-5	ACL	M	43	2,08	1	s	ñ	-
18	115907-4	LAM	M	17	4,42	2	s	s	CPS-CPC-CTCG
19	288389-2	PTG	M	50	2,0	1	s	ñ	-
20	137224-0	MIFC	F	51	5,08	2	ñ	ñ	-
21	152116-8	LFF	F	26	2,83	1	s	ñ	-
22	107942-0	JAS	M	26	2,33	2	s	ñ	-
23	259310-4	MJMF	F	40	3,17	1	s	s	CPS-CTCG
24	374347-7	ACGJ	M	27	2,83	2	s	ñ	-
25	077589-1	JAG	M	39	3,17	1	s	ñ	-
26	220895-7	SPC	M	32	2,58	2	ñ	ñ	-
27	080391-1	DM	M	32	2,25	1	ñ	ñ	-
28	074812-5	MLL	F	22	2,08	1	s	ñ	-
29	307049-2	MC	F	20	2,33	1	s	ñ	-
30	180393-8	DP	M	26	3,42	2	ñ	ñ	-
31	319516-7	VRF	M	58	2,17	1	s	s	CPS-CTCG
32	111191-9	LK	M	31	3,67	2	s	ñ	-
33	366665-3	EDD	M	41	2,08	2	s	s	CPS-CPC-CTCG
34	301752-9	DSM	M	32	6,83	1	s	s	CPS-CPC
35	174373-8	ES	F	34	3,5	2	s	ñ	-
36	271954-6	TF	F	17	2,83	1	s	ñ	-
37	150650-0	ABES	F	48	2,5	2	s	ñ	-
38	084547-0	MAS	F	25	2,92	2	s	ñ	-
39	320707-3	ALE	M	35	2,42	2	s	ñ	-
40	207053-4	LGF	M	44	3,01	1	s	ñ	-
41	187342-8	AGT	M	19	2,25	2	s	s	CPS-CPC-CTCG
42	126589-3	AAAS	F	56	5,0	2	s	ñ	-
43	270568-6	AH	M	66	3,33	1	ñ	ñ	-
44	326531-4	VCO	F	50	2,42	2	s	ñ	-
45	288974-3	IC	F	24	2,08	1	s	s	CTCG
46	084636-7	ASI	F	40	2,17	1	s	s	CPS
47	245251-6	AFSC	F	23	2,08	2	s	s	CPS
48	171991-5	NAM	M	29	2,58	1	s	s	CTCG
49	233854-2	VM	M	26	3,83	2	s	s	CPS-CPC-CTCG
50	285453-8	ADO	M	25	3,5	1	s	ñ	-
51	307813-1	SRF	F	17	3,08	2	s	ñ	-
52	316542-5	VAL	M	15	2,75	1	s	ñ	-
53	178474-6	CSM	M	27	2,08	2	s	s	CPS
54	169620-6	DB	M	24	2,33	1	ñ	ñ	-
55	207076-6	MOFS	F	24	5,25	2	s	ñ	-

Nº	HC	Nome	Sexo	Id. início ret. (anos)	Tempo contr. cr. (anos)	Grupo	Aderência	Recorrência	Forma recorr.
56	197580-0	AQM	F	15	2,25	1	ñ	ñ	-
57	212222-0	FDG	M	31	2,58	2	s	ñ	-
58	219940-3	SS	F	19	3,08	1	s	s	CPS-CPC
59	213489-7	SRS	F	18	2,25	2	s	ñ	-
60	337046-4	GAGB	M	18	2,58	1	ñ	ñ	-
61	318807-7	AMF	M	18	2,33	2	s	ñ	-
62	345856-1	MFS	M	28	2,17	1	s	ñ	-
63	132456-0	EA	M	25	2,75	2	s	s	CTCG
64	248669-8	ABS	M	18	2,0	1	s	s	CPS-CPC
65	272988-4	CRM	F	18	2,17	2	s	ñ	-
66	317720-6	VJD	F	57	3,83	1	ñ	ñ	-
67	039244-5	IZ	F	54	3,25	2	s	s	CPC
68	135037-1	MSS	F	35	2,75	1	s	s	CTCG
69	341947-8	EMPS	M	22	2,33	2	s	ñ	-
70	347053-5	SAS	M	17	2,17	1	s	ñ	-
71	119308-8	MBC	F	76	3,25	2	ñ	ñ	-
72	254996-9	PBG	M	24	2,33	1	s	s	CPS-CPC
73	272973-9	EL	M	26	4,42	2	s	ñ	-
74	207386-9	NJS	M	21	2,67	2	s	ñ	-
75	307054-7	PLMM	M	24	2,42	1	ñ	ñ	-
76	339824-8	FVP	M	17	2,42	2	s	s	CPS-CPC
77	100933-0	MJBS	F	39	2,08	2	s	ñ	-
78	246353-7	NTL	M	18	2,58	1	s	ñ	-
79	048138-1	VAR	F	18	2,67	1	s	ñ	-
80	207491-0	MM	F	16	2,17	2	ñ	ñ	-
81	220814-3	ASN	M	16	2,17	1	s	ñ	-
82	291063-9	MMVC	F	32	3,08	2	s	s	CPS-CTCG
83	258390-7	ISM	M	22	2,5	1	s	s	CPS-CTCG
84	468826-2	CC	M	24	8,67	1	s	ñ	-
85	137479-7	LRM	F	27	2,17	1	s	ñ	-
86	346455-0	SOL	F	31	2,67	2	ñ	s	CPS-CPC-CTCG
87	323491-7	TS	F	20	3,75	1	s	ñ	-
88	301805-2	VB	F	23	2,17	2	s	ñ	-
89	413887-1	ACS	F	17	2,25	2	s	ñ	-
90	067885-5	VJC	M	21	2,67	1	s	ñ	-
91	127856-1	FEM	M	23	2,33	2	s	s	CPS-CPC-CTCG
92	168615-4	MFM	F	30	2,67	1	s	s	CPS-CPC
93	372563-9	PBC	M	50	2,25	2	s	s	CTCG
94	430956-3	ESCP	F	21	3,0	2	s	ñ	-
95	055013-2	MMO	F	56	2,75	1	s	s	CPS-CPC+CTCG
96	375447-0	LCM	M	20	3,25	2	s	ñ	-
97	336372-4	CM	M	43	2,0	1	s	ñ	-
98	128348-1	FRM	M	21	2,0	2	s	ñ	-
99	302134-8	CRS	M	37	2,58	1	s	ñ	-

Nº	Época recorr. após in. ret. (meses)	Tipo crise	Nº total cr.	Freq. máx. cr./mês	Id.início epi (anos)	Tempo epi ativa (anos)	AF 1º grau	AF 1º grau/múlt.	Ex. neurool.	CF	EME
1	-	CPS-CTCG	≤ 10	≤ 1	13,0	1,5	-	-	nl	-	-
2	24,0	CPS-CPC-CTCG	≤ 10	≤ 1	14,0	2,0	+	+	nl	-	-
3	9,5	CPS-CTCG	> 10	≤ 1	14,0	17,0	-	-	nl	-	-
4	2,7	CPS-CTCG	> 10	> 1	36,0	11,0	-	-	nl	-	-
5	-	CPS-CTCG	> 10	> 1	48,0	7,0	-	-	nl	-	+
6	-	CPS-CPC-CTCG	≤ 10	≤ 1	25,0	9,0	-	-	nl	-	-
7	17,0	CPC-CTCG	> 10	> 1	3,0	27,0	-	-	ani	-	-
8	7,7	CPC-CTCG	> 10	> 1	11,0	7,0	+	+	nl	-	-
9	-	CTCG sono	≤ 10	≤ 1	19,0	3,0	-	+	nl	-	-
10	-	CPS-CPC-CTCG	> 10	> 1	23,0	18,0	-	-	nl	-	-
11	-	CPS-CPC-CTCG	> 10	> 1	20,0	10,0	-	-	nl	-	-
12	2,5	CPS-CPC-CTCG	> 10	> 1	9,0	7,0	+	+	nl	-	-
13	-	CPC-CTCG	> 10	> 1	4,0	18,0	+	+	nl	-	-
14	-	CPC-CTCG	≤ 10	≤ 1	29,0	2,0	-	-	nl	-	-
15	21,0	CPC-CTCG	> 10	≤ 1	5,0	33,0	-	-	nl	-	-
16	-	CPS-CPC-CTCG	> 10	> 1	4,0	19,0	+	+	nl	-	-
17	-	CPS-CPC-CTCG	> 10	≤ 1	38,0	3,0	-	-	nl	-	-
18	2,2	CPS-CPC-CTCG	≤ 10	≤ 1	9,0	3,0	-	-	nl	-	-
19	-	CPS-CTCG	> 10	≤ 1	14,0	34,0	-	-	nl	-	-
20	-	CPS-CPC	≤ 10	≤ 1	44,0	2,0	-	-	nl	-	-
21	-	CPS	> 10	> 1	10,0	13,0	-	-	nl	-	-
22	-	CPS-CTCG	≤ 10	≤ 1	17,0	7,0	-	-	nl	-	-
23	3,0	CPS-CPC-CTCG	> 10	> 1	35,0	3,0	+	+	nl	-	-
24	-	CPS-CTCG	> 10	> 1	10,0	23,0	-	-	ani	-	-
25	-	CPS-CTCG	≤ 10	≤ 1	20,0	16,0	-	-	nl	-	-
26	-	CPS-CPC-CTCG	> 10	> 1	27,0	2,0	-	-	nl	-	-
27	-	CPS-CTCG	≤ 10	≤ 1	23,0	7,0	-	-	nl	-	-
28	-	CPS-CTCG	≤ 10	≤ 1	3,0	17,0	-	-	nl	-	-
29	-	CPS-CTCG	≤ 10	≤ 1	9,0	9,0	+	+	nl	-	-
30	-	CTCGsono	≤ 10	≤ 1	20,0	3,0	+	+	nl	-	-
31	8,7	CPS-CPC-CTCG	≤ 10	≤ 1	52,0	4,0	-	-	nl	-	-
32	-	CPS-CPC-CTCG	≤ 10	≤ 1	18,0	9,0	-	+	nl	-	-
33	9,7	CPS-CPC-CTCG	≤ 10	≤ 1	36,0	3,5	-	-	nl	-	-
34	18,0	CPS-CPC-CTCG	> 10	≤ 1	0,1	25,0	-	-	ani	-	+
35	-	CPS-CPC	≤ 10	≤ 1	28,0	2,5	-	-	ani	-	-
36	-	CPS-CPC-CTCG	≤ 10	≤ 1	14,0	5,0	-	-	nl	-	-
37	-	CPS-CTCG	> 10	≤ 1	20,0	25,0	-	-	ani	-	-
38	-	CPS-CTCG	> 10	≤ 1	11,0	11,0	+	+	nl	-	-
39	-	CPS-CPC-CTCG	> 10	≤ 1	13,0	20,0	-	-	nl	-	-
40	-	CPS-CTCG	≤ 10	≤ 1	28,0	13,0	-	-	nl	-	-
41	2,7	CPS-CPC-CTCG	> 10	> 1	2,5	15,0	-	-	nl	-	-
42	-	CPS-CPC-CTCG	> 10	> 1	40,0	11,0	-	-	ani	-	-
43	-	CPS	≤ 10	> 1	62,0	0,1	-	-	nl	-	-
44	-	CTCG	≤ 10	≤ 1	23,0	25,0	-	-	nl	-	-
45	3,0	CPS-CPC-CTCG	> 10	≤ 1	18,0	4,0	+	+	nl	-	-
46	4,0	CPS-CPC	> 10	> 1	14,0	24,0	-	-	nl	-	-
47	15,0	CPS-CPC-CTCG	> 10	≤ 1	6,0	15,0	-	-	nl	-	-
48	1,5	CTCGsono	> 10	≤ 1	22,0	5,0	-	-	nl	-	-
49	15,0	CPS-CPC-CTCG	> 10	> 1	17,0	5,0	-	-	nl	-	-
50	-	CPS-CPC-CTCG	> 10	> 1	13,0	9,0	-	-	nl	-	-
51	-	CPS-CPC-CTCG	> 10	> 1	7,0	7,0	-	-	ani	-	-
52	-	CPS-CPC	≤ 10	≤ 1	12,0	1,0	+	+	nl	-	-
53	24,0	CPS-CTCG	≤ 10	≤ 1	24,0	0,5	-	-	nl	-	-
54	-	CPS-CTCG	≤ 10	≤ 1	7,0	14,0	-	+	nl	-	-

Nº	Época recorr. após in. ret. (meses)	Tipo crise	Nº total cr.	Freq. máx. cr./mês	Id.início epi (anos)	Tempo epi ativa (anos)	AF 1º grau	AF 1º grau/múlt.	Ex. neurof.	CF	EME
55	-	CPS-CPC-CTCG	≤ 10	≤ 1	13,0	7,0	-	-	nl	-	-
56	-	CPS-CPC	≤ 10	≤ 1	10,0	3,0	+	+	nl	-	-
57	-	CPS-CPC-CTCG	> 10	≤ 1	22,0	6,0	-	-	nl	-	-
58	2,0	CPS-CPC-CTCG	> 10	≤ 1	3,0	13,0	+	+	nl	-	+
59	-	CPS-CTCG	≤ 10	≤ 1	11,0	4,0	-	-	nl	-	-
60	-	CPS-CTCG	≤ 10	≤ 1	11,0	4,0	-	-	nl	-	-
61	-	CPS-CTCG	≤ 10	≤ 1	15,0	0,4	-	-	nl	-	-
62	-	CPS-CPC-CTCG	> 10	> 1	12,0	14,0	-	-	nl	-	-
63	1,0	CPS-CPC-CTCG	> 10	≤ 1	17,0	5,0	-	+	anl	-	-
64	8,0	CPS-CPC-CTCG	≤ 10	≤ 1	15,0	10,0	-	+	nl	-	-
65	-	CPS-CPC-CTCG	> 10	> 1	6,0	9,0	-	-	nl	-	-
66	-	CPS-CTCG	≤ 10	≤ 1	47,0	7,0	+	+	nl	-	-
67	9,0	CPC-CTCG	> 10	≤ 1	24,0	26,0	+	+	nl	-	-
68	5,0	CTCGsono	> 10	≤ 1	19,0	13,0	-	-	nl	-	-
69	-	CPS-CPC-CTCG	≤ 10	≤ 1	16,0	3,0	-	-	nl	-	-
70	-	CPS-CTCG	≤ 10	> 1	13,0	1,7	+	+	nl	-	-
71	-	CPS-CPC-CTCG	> 10	≤ 1	33,0	40,0	-	-	anl	-	-
72	15,0	CPS-CPC-CTCG	≤ 10	≤ 1	18,0	3,0	-	-	nl	-	-
73	-	CPC-CTCG	≤ 10	≤ 1	18,0	3,0	+	+	nl	-	-
74	-	CPC-CTCG	≤ 10	≤ 1	7,0	12,0	-	-	nl	-	-
75	-	CPC-CTCG	≤ 10	≤ 1	18,0	4,0	+	+	nl	-	-
76	4,7	CPS-CPC	≤ 10	≤ 1	11,0	4,0	-	-	nl	-	-
77	-	CPS-CTCG	> 10	≤ 1	22,0	15,0	-	-	nl	-	-
78	-	CPS-CTCG	≤ 10	≤ 1	13,0	3,0	+	+	nl	-	-
79	-	CPS-CTCG	> 10	> 1	10,0	6,0	-	+	nl	-	-
80	-	CPS-CTCG	> 10	> 1	2,0	14,0	-	-	nl	-	-
81	-	CPS-CPC	≤ 10	≤ 1	5,0	9,0	+	+	nl	-	-
82	0,7	CPS-CPC-CTCG	> 10	≤ 1	12,0	17,0	+	+	nl	-	-
83	6,0	CPS-CPC-CTCG	≤ 10	≤ 1	7,0	13,0	+	+	nl	-	-
84	-	CPS-CPC-CTCG	≤ 10	≤ 1	13,0	3,0	-	-	nl	+	-
85	-	CTCG	≤ 10	≤ 1	5,0	20,0	-	-	nl	-	-
86	22,0	CPS-CPC-CTCG	> 10	≤ 1	14,0	15,0	+	+	nl	-	-
87	-	CPS-CTCG	> 10	> 1	2,0	14,0	D	D	nl	-	+
88	-	CPS-CTCG	≤ 10	≤ 1	19,0	2,0	-	+	nl	-	-
89	-	CPS-CPC-CTCG	≤ 10	≤ 1	0,2	14,0	+	+	nl	-	-
90	-	CPS-CPC-CTCG	≤ 10	≤ 1	5,0	14,0	-	-	nl	-	+
91	4,7	CPS-CPC-CTCG	> 10	≤ 1	13,0	8,0	-	+	nl	-	-
92	10,0	CPS-CPC-CTCG	> 10	> 1	2,0	25,0	+	+	nl	-	-
93	0,5	CPS-CPC-CTCG	≤ 10	≤ 1	46,0	2,5	-	-	nl	-	-
94	-	CPS-CPC-CTCG	≤ 10	≤ 1	14,0	4,0	-	+	nl	-	-
95	18,0	CPC-CTCG	> 10	> 1	14,0	40,0	-	-	nl	-	-
96	-	CPS-CTCG	≤ 10	≤ 1	11,0	6,0	+	+	nl	-	-
97	-	CPS	> 10	≤ 1	36,0	5,0	+	+	nl	-	-
98	-	CPS-CPC-CTCG	≤ 10	≤ 1	6,0	12,0	+	+	nl	-	-
99	-	CPC-CTCG	> 10	≤ 1	14,0	20,0	-	-	nl	-	-

D= desconhecido.

Nº	Nº DAE	Retir. prévia s/ sucesso	DAE	Dose DAE	DS 100%	DS 75%	DS 50%	DS 25%	DS recorr.	EEG antes	EEG AE	EEG retir.	EEG RE	EEG depois	EEG DE
1	1	ñ	CBZ	600	F	F	F	ñ r	-	nl	ñ	ñ r	ñ r	nl	ñ
2	1	ñ	PB	100	F	F	F	ñ r	F	anl	s	anl	s	nl	ñ
3	1	s	PB	100	F	F	B	ñ r	-	anl	s	anl	ñ	anl	s
4	1	ñ	PB	100	F	F	F	NA	F	anl	s	anl	s	anl	s
5	1	s	PB	100	F	B	B	ñ r	-	anl	ñ	anl	s	nl	ñ
6	1	s	PHT	300	F	B	B	ñ r	-	nl	ñ	nl	ñ	nl	ñ
7	3	ñ	CBZ	600	F	F	F	B	-	anl	s	nl	ñ	nl	ñ
8	2	ñ	VPA	500	NA	NA	NA	NA	-	anl	s	anl	s	anl	s
9	1	ñ	PB	100	F	F	B	B	-	nl	ñ	nl	ñ	nl	ñ
10	3	ñ	CBZ	600	F	F	F	ñ r	-	anl	s	anl	s	anl	s
11	2	ñ	PHT	250	B	B	B	ñ r	-	nl	ñ	nl	ñ	nl	ñ
12	2	ñ	CBZ	800	F	F	ñ r	NA	-	anl	s	anl	s	anl	s
13	2	s	PHT	300	B	F	B	ñ r	-	anl	ñ	anl	ñ	nl	ñ
14	1	ñ	CBZ	400	F	F	B	ñ r	-	nl	ñ	ñ r	ñ r	nl	ñ
15	1	ñ	PB	100	F	F	F	B	-	nl	ñ	nl	ñ	nl	ñ
16	2	ñ	PB	100	F	B	B	B	-	anl	ñ	anl	ñ	nl	ñ
17	1	ñ	PHT	300	A	B	B	ñ r	-	nl	ñ	nl	ñ	nl	ñ
18	1	s	PB	100	F	ñ r	NA	NA	-	nl	ñ	nl	ñ	nl	ñ
19	2	ñ	PHT	300	B	B	B	B	-	nl	ñ	anl	ñ	nl	ñ
20	1	ñ	PHT	300	B	B	ñ r	ñ r	-	anl	ñ	nl	ñ	anl	s
21	2	ñ	CBZ	400	F	F	F	B	-	anl	ñ	nl	ñ	ñ r	ñ r
22	2	ñ	CBZ	800	F	F	F	NA	-	anl	ñ	ñ r	ñ r	nl	ñ
23	1	ñ	PB	100	F	F	F	NA	F	nl	ñ	nl	ñ	anl	s
24	1	ñ	PB	100	B	ñ r	B	NA	-	ñ r	ñ r	anl	s	anl	ñ
25	1	s	CBZ	600	B	F	F	B	-	nl	ñ	nl	ñ	nl	ñ
26	1	s	PHT	300	B	B	B	ñ r	-	nl	ñ	nl	ñ	anl	ñ
27	1	s	PHT	300	F	B	B	B	-	nl	ñ	nl	ñ	nl	ñ
28	1	s	PB	100	B	B	F	ñ r	-	nl	ñ	anl	ñ	ñ r	ñ r
29	1	s	CBZ	600	F	B	F	F	-	nl	ñ	nl	ñ	nl	ñ
30	1	s	PB	100	F	ñ r	B	NA	-	anl	ñ	ñ r	ñ r	nl	ñ
31	1	ñ	PB	100	F	F	ñ r	B	-	nl	ñ	nl	ñ	nl	ñ
32	1	ñ	PHT	300	F	B	B	NA	-	nl	ñ	nl	ñ	nl	ñ
33	1	ñ	PB	100	B	ñ r	B	NA	B	ñ r	ñ r	nl	ñ	nl	ñ
34	2	ñ	PB	100	F	F	B	B	-	anl	ñ	anl	ñ	anl	s
35	1	ñ	CBZ	400	F	F	F	ñ r	-	anl	s	anl	ñ	anl	s
36	1	ñ	CBZ	400	F	F	F	B	-	nl	ñ	nl	ñ	nl	ñ
37	2	ñ	PHT	300	ñ r	B	B	NA	-	nl	ñ	anl	ñ	anl	ñ
38	2	ñ	CBZ	800	F	F	F	ñ r	-	anl	ñ	anl	ñ	anl	ñ
39	2	ñ	PHT	300	ñ r	B	B	ñ r	-	nl	ñ	anl	ñ	nl	ñ
40	1	s	FB	100	F	F	B	B	-	ñ r	ñ r	nl	ñ	nl	ñ
41	2	s	CBZ	1300	A	F	ñ r	NA	-	anl	s	anl	s	anl	s
42	1	ñ	PB	100	F	F	F	ñ r	-	anl	ñ	nl	ñ	anl	ñ
43	1	ñ	PHT	200	B	ñ r	B	ñ r	-	anl	ñ	nl	ñ	nl	ñ
44	1	ñ	PB	100	F	F	B	ñ r	-	nl	ñ	nl	ñ	nl	ñ
45	1	ñ	CBZ	1000	B	F	F	NA	F	anl	s	anl	s	anl	s
46	2	s	CBZ	1400	F	F	F	NA	-	anl	s	anl	s	anl	ñ
47	2	s	CBZ	800	F	F	F	NA	-	nl	ñ	nl	ñ	nl	ñ
48	2	ñ	PHT	300	F	B	NA	NA	B	anl	ñ	nl	ñ	nl	ñ
49	2	ñ	PHT	400	B	B	NA	NA	-	nl	ñ	nl	ñ	nl	ñ
50	2	ñ	CBZ	600	F	F	B	B	-	nl	ñ	nl	ñ	nl	ñ
51	3	ñ	VPA	1500	NA	NA	NA	NA	-	anl	s	nl	ñ	nl	ñ

NA= não se aplica; ñ r= não realizado; F= nível sérico na faixa terapêutica; B= nível sérico abaixo da faixa terapêutica; A= nível sérico acima da faixa terapêutica.

Nº	Nº DAE	Retir. prévia s/ sucesso	DAE	Dose DAE	DS 100%	DS 75%	DS 50%	DS 25%	DS recorr.	EEG antes	EEG AE	EEG retir.	EEG RE	EEG depois	EEG DE
52	1	ñ	CBZ	600	F	B	B	B	-	anl	ñ	nl	ñ	nl	ñ
53	1	ñ	PHT	350	A	B	B	NA	B	nl	ñ	nl	ñ	nl	ñ
54	1	s	PB	100	B	B	B	B	-	nl	ñ	nl	ñ	nl	ñ
55	1	ñ	PB	100	F	F	B	ñ r	-	anl	s	nl	ñ	anl	ñ
56	2	ñ	CBZ	1000	F	F	F	F	-	anl	s	ñ r	ñ r	nl	ñ
57	2	ñ	CBZ	800	F	F	B	ñ r	-	nl	ñ	nl	ñ	nl	ñ
58	2	ñ	CBZ	400	F	B	NA	NA	B	anl	ñ	nl	ñ	nl	ñ
59	1	ñ	PB	100	F	F	B	ñ r	-	nl	ñ	nl	ñ	nl	ñ
60	2	ñ	CBZ	600	F	F	F	B	-	nl	ñ	nl	ñ	nl	ñ
61	1	ñ	PHT	300	B	B	B	ñ r	-	anl	ñ	anl	ñ	anl	s
62	2	ñ	CBZ	600	B	F	F	B	-	anl	ñ	anl	ñ	anl	ñ
63	1	ñ	PB	100	F	NA	NA	NA	-	anl	s	anl	s	anl	s
64	1	ñ	PHT	300	F	B	B	B	-	nl	ñ	nl	ñ	nl	ñ
65	4	s	CBZ	800	F	F	F	ñ r	-	nl	ñ	nl	ñ	anl	ñ
66	2	s	PHT	300	B	B	B	B	-	nl	ñ	nl	ñ	nl	ñ
67	2	ñ	PB	150	F	F	F	NA	F	anl	s	nl	ñ	anl	s
68	1	s	PB	100	B	F	B	B	B	nl	ñ	nl	ñ	nl	ñ
69	1	ñ	PHT	300	B	B	B	ñ r	-	anl	ñ	nl	ñ	ñ r	ñ r
70	1	ñ	PHT	300	F	B	B	B	-	nl	ñ	nl	ñ	nl	ñ
71	2	s	PHT	200	B	B	B	ñ r	-	anl	ñ	nl	ñ	nl	ñ
72	1	ñ	CBZ	600	F	F	F	B	-	nl	ñ	nl	ñ	nl	ñ
73	2	ñ	CBZ	600	F	F	F	ñ r	-	anl	s	nl	ñ	anl	s
74	1	s	PB	100	F	F	F	ñ r	-	anl	ñ	nl	ñ	nl	ñ
75	2	ñ	CBZ	600	F	F	F	B	-	anl	s	nl	ñ	nl	ñ
76	2	ñ	CBZ	800	F	F	F	NA	F	nl	ñ	nl	ñ	nl	ñ
77	1	s	PB	100	F	F	B	ñ r	-	nl	ñ	anl	ñ	anl	ñ
78	1	ñ	CBZ	400	F	F	B	B	-	nl	ñ	nl	ñ	nl	ñ
79	2	s	CBZ	600	F	F	F	B	-	anl	ñ	anl	ñ	anl	s
80	3	ñ	CBZ	600	F	F	F	ñ r	-	anl	s	nl	ñ	nl	ñ
81	1	ñ	PHT	300	B	B	B	B	-	nl	ñ	nl	ñ	nl	ñ
82	2	ñ	CBZ	600	F	ñ r	NA	NA	-	nl	ñ	nl	ñ	anl	ñ
83	1	ñ	PHT	300	F	B	B	ñ r	-	nl	ñ	nl	ñ	nl	ñ
84	1	ñ	PB	100	B	B	B	ñ r	-	ñ r	ñ r	anl	ñ	ñ r	ñ r
85	2	s	CBZ	600	F	F	B	ñ r	-	anl	ñ	anl	ñ	ñ r	ñ r
86	2	ñ	CBZ	600	F	F	B	NA	-	nl	ñ	nl	ñ	nl	ñ
87	2	s	CBZ	1000	F	F	F	F	-	anl	ñ	nl	ñ	nl	ñ
88	2	ñ	CBZ	600	F	F	F	ñ r	-	anl	s	nl	ñ	nl	ñ
89	1	ñ	CBZ	600	F	F	F	ñ r	-	nl	ñ	nl	ñ	nl	ñ
90	1	s	PHT	300	B	B	B	B	-	nl	ñ	anl	s	anl	s
91	2	ñ	CBZ	600	F	F	B	NA	-	anl	ñ	nl	ñ	nl	ñ
92	2	ñ	CBZ	800	F	F	F	B	-	anl	s	nl	ñ	anl	ñ
93	2	ñ	PHT	350	B	ñ r	NA	NA	-	anl	ñ	nl	ñ	anl	s
94	1	ñ	CBZ	600	F	F	F	ñ r	-	nl	ñ	nl	ñ	anl	ñ
95	4	ñ	CBZ	800	B	F	F	B	-	anl	s	nl	ñ	anl	s
96	2	ñ	PHT	300	B	B	B	ñ r	-	nl	ñ	ñ r	ñ r	nl	ñ
97	2	ñ	CBZ	600	B	B	F	B	-	nl	ñ	nl	ñ	anl	ñ
98	1	s	PB	100	B	F	B	ñ r	-	nl	ñ	anl	ñ	nl	ñ
99	3	ñ	CBZ	900	F	F	F	ñ r	-	anl	ñ	nl	ñ	nl	ñ

NA= não se aplica; ñ r= não realizado; F= nível sérico na faixa terapêutica; B= nível sérico abaixo da faixa terapêutica; A= nível sérico acima da faixa terapêutica.

Nº	TC	Classif. etiol. TC	RM	Classif. etiol. TC/RM	Tipo etiol.	Volum.	AH só por IA	AH volum./visual
1	anl	LS	nl	LS	NC	nl	ñ	ñ
2	nl	LC	nl	LC	CR	nl	ñ	ñ
3	anl	LS	nl	LS	NC	nl	ñ	ñ
4	nl	LC	ñ r	LC	CR	-	-	-
5	nl	LC	ñ r	LC	CR	-	-	-
6	anl	LS	anl	LS	NC	nl	ñ	ñ
7	nl	LC	ñ r	LC	CR	-	-	-
8	nl	LC	nl	LC	CR	nl	ñ	ñ
9	nl	I	ñ r	I	I	-	-	-
10	nl	LC	anl	LS	EMT	AHB	ñ	s
11	nl	LC	anl	LC	CR	nl	ñ	ñ
12	anl	LS	anl	LS	PD	nl	ñ	s
13	anl	LS	anl	LS	PD	AHB	ñ	s
14	anl	LS	anl	LS	NC	nl	ñ	ñ
15	anl	LS	anl	LS	PD	AHD	ñ	s
16	anl	LC	anl	LS	EMT	AHB	ñ	s
17	anl	LS	anl	LS	M	nl	ñ	ñ
18	anl	LS	anl	LS	PD	AHE	ñ	s
19	anl	LS	anl	LS	PD	AHB	ñ	s
20	nl	LC	anl	LC	CR	nl	ñ	ñ
21	anl	LS	anl	LS	NC	nl	ñ	ñ
22	nl	LC	ñ r	LC	CR	-	-	-
23	anl	LC	anl	LS	EMT	nl	ñ	s
24	anl	LS	anl	LS	PD	AHB	ñ	s
25	nl	LC	anl	LC	CR	nl	ñ	ñ
26	nl	LC	anl	LS	EMT	AHD	ñ	s
27	anl	LS	nl	LS	NC	nl	ñ	ñ
28	anl	LS	anl	LS	NC	nl	ñ	ñ
29	anl	LS	anl	LS	NC	nl	ñ	ñ
30	nl	LC	anl	LS	EMT	AHE	ñ	s
31	nl	LC	anl	LS	EMT	AHD	ñ	s
32	nl	LC	anl	LC	CR	nl	ñ	ñ
33	anl	LS	anl	LS	PD	AHB	ñ	s
34	anl	LS	anl	LS	PD	AHD	ñ	s
35	anl	LS	ñ r	LS	M	-	-	-
36	nl	LC	nl	LC	CR	nl	ñ	ñ
37	anl	LC	anl	LS	EMT	AHE	ñ	s
38	nl	LC	anl	LS	PD	AHD	ñ	s
39	anl	LS	ñ r	LS	M	-	-	-
40	anl	LS	anl	LS	M	nl	ñ	ñ
41	nl	LS	anl	LS	PD	nl	ñ	s
42	anl	LS	anl	LS	NC	nl	ñ	ñ
43	anl	LS	ñ r	LS	NC	-	-	-
44	anl	LS	ñ r	LS	NC	-	-	-
45	anl	LS	anl	LS	PD	nl	s	s
46	anl	LS	anl	LS	PD	AHE	ñ	s
47	anl	LS	anl	LS	PD	AHD	ñ	s
48	nl	I	anl	I	I	nl	ñ	ñ
49	nl	LC	anl	LS	EMT	AHD	ñ	s
50	anl	LS	anl	LS	PD	AHE	ñ	s
51	nl	LS	ñ r	LS	M	-	-	-
52	anl	LS	nl	LS	NC	nl	ñ	ñ

LC= epilepsia localizada criptogênica; LS= epilepsia localizada sintomática; I= epilepsia indeterminada; CR= epilepsia criptogênica; EMT= esclerose mesial temporal; PD= patologia dupla; NC= neurocisticercose; M=miscelânea; AHD= atrofia hipocampal direita; AHE= atrofia hipocampal esquerda; AHB= atrofia hipocampal bilateral.

Nº	TC	Classif. etiol. TC	RM	Classif. etiol. TC/RM	Tipo etiol.	Volum.	AH só por IA	AH volum./visual
53	anl	LS	anl	LS	PD	nl	s	s
54	anl	LS	anl	LS	NC	nl	ñ	ñ
55	anl	LS	anl	LS	PD	AHD	ñ	s
56	nl	LC	nl	LC	CR	nl	ñ	ñ
57	nl	LC	nl	LC	CR	nl	ñ	ñ
58	nl	LC	anl	LS	PD	AHD	ñ	s
59	nl	LC	ñ r	LC	CR	-	-	-
60	nl	LC	nl	LC	CR	nl	ñ	ñ
61	anl	LS	ñ r	LS	M	-	-	-
62	anl	LS	anl	LS	PD	nl	ñ	s
63	anl	LS	anl	LS	M	nl	ñ	ñ
64	nl	LC	anl	LS	EMT	nl	s	s
65	nl	LC	anl	LS	M	nl	ñ	ñ
66	anl	LS	anl	LS	PD	AHB	ñ	s
67	anl	LC	anl	LS	EMT	AHB	ñ	s
68	anl	I	anl	LS	PD	AHE	ñ	s
69	nl	LC	ñ r	LC	CR	-	-	-
70	nl	LC	ñ r	LC	CR	-	-	-
71	anl	LC	anl	LS	EMT	AHB	ñ	s
72	nl	LC	nl	LC	CR	nl	ñ	ñ
73	nl	LC	nl	LC	CR	nl	ñ	ñ
74	anl	LS	anl	LS	NC	nl	ñ	ñ
75	nl	LC	anl	LS	EMT	AHD	ñ	s
76	nl	LC	nl	LC	CR	nl	ñ	ñ
77	anl	LS	anl	LS	NC	nl	ñ	ñ
78	nl	LC	anl	LC	CR	nl	ñ	ñ
79	nl	LC	anl	LS	EMT	AHB	ñ	s
80	anl	LS	nl	LS	NC	nl	ñ	ñ
81	nl	LC	anl	LS	M	nl	ñ	ñ
82	nl	LC	anl	LS	EMT	AHB	ñ	s
83	nl	LC	nl	LC	CR	nl	ñ	ñ
84	nl	LC	nl	LC	CR	nl	ñ	ñ
85	anl	LS	anl	LS	NC	nl	ñ	ñ
86	anl	LS	nl	LS	NC	nl	ñ	ñ
87	anl	LS	anl	LS	NC	-	-	-
88	anl	LS	anl	LS	PD	AHB	ñ	s
89	nl	LC	anl	LS	PD	nl	s	s
90	nl	LS	anl	LS	PD	AHB	ñ	s
91	anl	LS	anl	LS	NC	nl	ñ	ñ
92	anl	LS	anl	LS	PD	AHD	ñ	s
93	nl	LC	anl	LS	EMT	AHD	ñ	s
94	nl	LC	anl	LS	PD	nl	s	s
95	anl	LC	anl	LS	EMT	nl	ñ	s
96	nl	LC	anl	LS	EMT	nl	ñ	s
97	anl	LS	anl	LS	PD	nl	s	s
98	nl	LC	nl	LC	CR	nl	ñ	ñ
99	nl	LC	nl	LC	CR	nl	ñ	ñ

LC= epilepsia localizada criptogênica; LS= epilepsia localizada sintomática; I= epilepsia indeterminada; CR= epilepsia criptogênica; EMT= esclerose mesial temporal; PD= patologia dupla; NC= neurocisticercose; M= miscelânea; AHD= atrofia hipocampal direita; AHE= atrofia hipocampal esquerda; AHB= atrofia hipocampal bilateral.

Tabela 2 - Características clínicas e demográficas dos pacientes do estudo

	G1	G2	GRUPO TOTAL
	n = 45	n = 49	n = 94
Sexo			
Masculino	26 (57,8%)	24 (49,0%)	50 (53,2%)
Feminino	19 (42,2%)	25 (51,0%)	44 (46,8%)
Nº total crises			
01 a 10	25 (55,6%)	24 (49,0%)	49 (52,1%)
11 a 20	5 (11,1%)	5 (10,2%)	10 (10,6%)
21 a 30	4 (8,9%)	2 (4,1%)	6 (6,4%)
> 30	11 (24,4%)	18 (36,7%)	29 (30,9%)
Exame neurológico anormal	2 (4,4%)	6 (12,2%)	8 (8,5%)
Antecedente familiar presente	18 (40,9%)	16 (32,6%)	34 (36,6%)
Dosagem sérica - 100% DAE			
Dentro ou acima faixa terap.	31 (68,9%)	33 (73,3%)	64 (71,1%)
Abaixo faixa terap.	14 (31,1%)	12 (26,7%)	26 (28,9%)
Frequência máxima crises			
≤ 1/mês	25 (55,6%)	29 (59,2%)	54 (57,4%)
> 1/mês	20 (44,4%)	20 (40,8%)	40 (42,5%)
Média idade início epilepsia (anos)	16,2 (0,1; 62)	17,5 (0,3; 48)	16,9 (0,1; 62)
Média idade início retirada (anos)	30,7 (15; 66)	30,0 (16; 76)	30,3 (15; 76)
Média de tempo de epilepsia ativa	11,7 (0,1; 40)	9,8 (0,4; 40)	10,7 (0,1; 40)
Tempo de controle de crises	2,9 (2,0; 8,7)	3,0 (2,0; 5,3)	3,0 (2,0; 8,7)

Tabela 5 - Análise dos fatores de risco em relação à recorrência de crises, após a retirada da DAE, no seguimento de dois anos - Modelo de riscos proporcionais de Cox

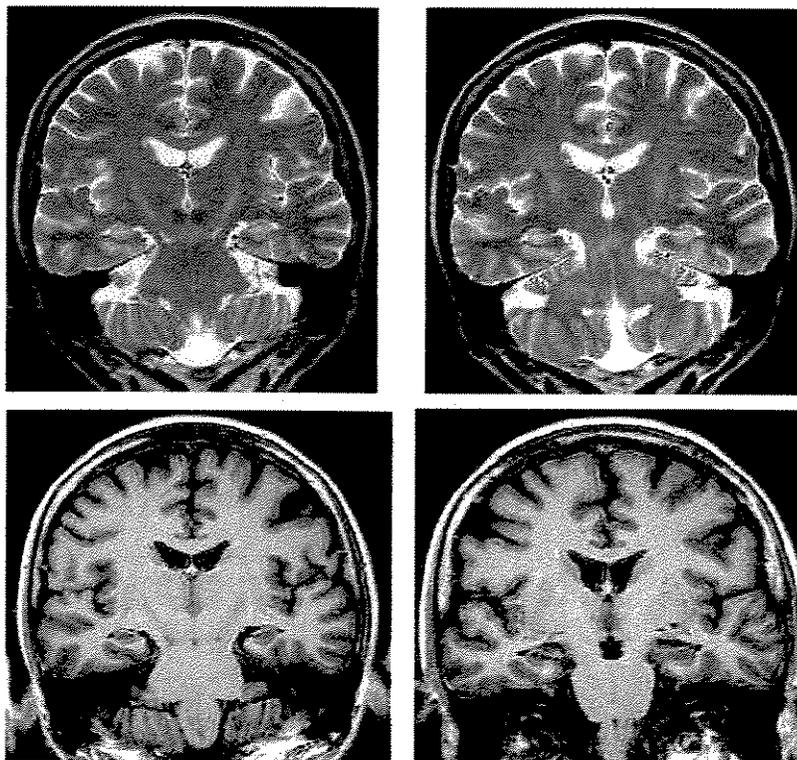
Variável	Modelo Univariado					Modelo Multivariado (n=74)		
	Recorrência		Razão de Risco	IC (95%)	p-valor	Razão de Risco	IC (95%)	p-valor
Sim (%)	Não (%)							
Forma de Retirada								
Retirada parcial (G2)	14	28,6	35	71,4				
Retirada total (G1)	14	31,1	31	68,9	1,10	(0,52 - 2,30)	0,8067	
Sexo								
Feminino	16	36,4	28	63,6				
Masculino	12	24,0	38	76,0	0,62	(0,29 - 1,30)	0,2049	
Tipo de crise								
Generalizada	26	31,0	58	69,1				
Parcial	2	20,0	8	80,0	0,64	(0,15 - 2,70)	0,5453	
Nº crises								
Até 20 crises	13	22,0	46	78,0				
Mais de 20 crises	15	42,9	20	57,1	2,22	(1,06 - 4,67)	0,0355	
Nº crises**								
Até 10 crises	9	18,4	40	81,6				
Mais de 10 crises	19	42,2	26	57,8	2,72	(1,23 - 6,01)	0,0137	
Frequência máxima de crises								
Até 1 vez/mês	14	25,9	40	74,1				
Maior que 1 vez/mês	14	35,0	26	65,0	1,50	(0,72 - 3,16)	0,2807	
Exame neurológico								
Normal	26	30,2	60	69,8				
Anormal	2	25,0	6	75,0	0,73	(0,17 - 3,08)	0,6704	
Antecedente Familiar								
Negativo	17	28,8	42	71,2				
Positivo	11	32,4	23	67,7	1,18	(0,55 - 2,53)	0,6631	
Idade no início da epilepsia (corte em 5 anos)								
Até 5 anos	5	35,7	9	64,3	1,21	(0,46 - 3,18)	0,7012	
Mais de 5 anos	23	28,8	57	71,3				
Idade no início da epilepsia (corte em 6 anos)								
Até 6 anos	6	35,3	11	64,7	1,19	(0,48 - 2,94)	0,7063	
Mais de 6 anos	22	28,6	55	71,4				
Idade no início da epilepsia (corte em 7 anos)								
Até 7 anos	7	33,3	14	66,7	1,13	(0,48 - 2,65)	0,7871	
Mais de 7 anos	21	28,8	52	71,2				
Idade no início da epilepsia (corte em 12 anos)								
Até 12 anos	11	30,6	25	69,4	1,07	(0,50 - 2,28)	0,8614	
Mais de 12 anos	17	29,3	41	70,7				
Idade no início da retirada								
Até 30 anos	15	73,2	41	26,8				
Mais de 30 anos	13	65,8	25	34,2	1,29	(0,62 - 2,72)	0,4971	
Tempo de epilepsia ativa (corte em 3 anos)								
Até 3 anos	5	21,7	18	78,3				
Mais de 3 anos	23	32,4	48	67,6	1,66	(0,63 - 4,38)	0,3025	
Tempo de epilepsia ativa								
Até 3 anos	5	21,7	18	78,3				
3 - 7 anos	8	34,8	15	65,2	1,91	(0,62 - 5,83)	0,2580	
Mais de 7 anos	15	31,3	33	68,8	1,56	(0,57 - 4,29)	0,3908	

Variável	Modelo Univariado					Modelo Multivariado (n=74)		
	Recorrência		Razão de Risco	IC (95%)	p-valor	Razão de Risco	IC (95%)	p-valor
Sim (%)	Não (%)							
Tempo de epilepsia ativa (corte em 7 anos)								
Até 7 anos	13 28,3	33 71,7						
Mais de 7 anos	15 31,3	33 68,8	1,10	(0,52 - 2,32)	0,7982			
Tempo de epilepsia ativa (corte em 15 anos)								
Menor que 15 anos	17 24,6	52 75,4						
Maior ou igual a 15 anos	11 44,0	14 56,0	1,84	(0,86 - 3,94)	0,1146			
Tempo de epilepsia ativa (corte em 20 anos)								
Menor que 20 anos	21 26,6	58 73,4						
Maior ou igual a 20 anos	7 46,7	8 53,3	1,78	(0,76 - 4,19)	0,1882			
Tempo de epilepsia ativa (corte em 20 anos)**								
Menor ou igual a 20 anos	21 25,6	61 74,4						
Mais de 20 anos	7 58,3	5 41,7	2,44	(1,04 - 5,76)	0,0412			
Tempo de epilepsia ativa (contínuo)			1,02	(0,99 - 1,06)	0,2483			
Tempo de controle de crises								
Maior ou igual a 2 e < que 3 anos	19 29,7	45 70,3	1,00	(0,45 - 2,22)	0,9951			
3 anos ou mais	9 30,0	21 70,0						
DAE								
PHT	4 16,7	20 83,3						
CBZ	12 29,3	29 70,7	1,95	(0,63 - 6,04)	0,2479			
PB	11 40,7	16 59,3	2,90	(0,92 - 9,12)	0,0683			
VPA	1 50,0	1 50,0	*					
Dosagem sérica na retirada (100% dose)								
Na faixa terapêutica ou acima	22 34,4	42 65,6	1,96	(0,74 - 5,18)	0,1747			
Abaixo da faixa terapêutica	5 19,2	21 80,8						
Nº DAE necessárias para o controle								
Uma	14 27,5	37 72,5						
Duas ou mais	14 32,6	29 67,4	1,21	(0,57 - 2,53)	0,6215			
Retirada prévia sem sucesso de DAE								
Não	22 32,8	45 67,2	1,46	(0,59 - 3,61)	0,4073			
Sim	6 22,2	21 77,8						
EEG antes retirada								
Normal	13 27,7	34 72,3						
Anormal	14 32,6	29 67,4	1,24	(0,59-2,65)	0,5712			
EEG da ocasião da retirada								
Normal	19 31,7	41 68,3						
Anormal	9 32,1	19 67,9	1,09	(0,49 - 2,41)	0,8324			
EEG epileptiforme antes da retirada**								
Sim	12 57,1	9 42,9	3,52	(1,64 - 7,53)	0,0012			
Não	15 21,7	54 78,3						
EEG epileptiforme na ocasião da retirada**								
Sim	7 63,6	4 36,4	3,76	(1,59 - 8,89)	0,0025	4,21	(1,63 - 10,87)	0,0029
Não	21 27,3	56 72,7						
EEG epileptiforme após a retirada**								
Sim	10 58,8	7 41,2	3,38	(1,55 - 7,34)	0,0021			
Não	18 25,0	54 75,0						
Tomografia de crânio								
Normal	11 25,6	32 74,4						
Anormal	17 33,3	34 66,7	1,35	(0,63 - 2,89)	0,4357			
Ressonância magnética								
Normal	7 36,8	12 63,2						
Anormal	19 31,2	42 68,9	0,85	(0,36 - 2,03)	0,7164			

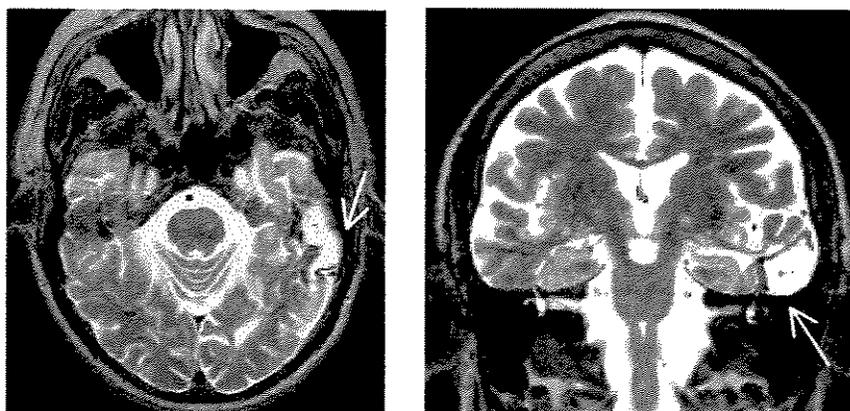
Variável	Modelo Univariado					Modelo Multivariado (n=74)		
	Recorrência		Razão de Risco	IC (95%)	p-valor	Razão de Risco	IC (95%)	p-valor
Sim (%)	Não (%)							
Classificação etiológica (TC)								
Localizada criptogênica	13	28,9	32	71,1				
Localizada sintomática	14	29,8	33	70,2	0,99	(0,45 - 2,13)	0,9768	
Indeterminada	1	50,0	1	50,0	*			
Classificação etiológica (TC + RM)								
Localizada criptogênica	7	28,0	18	72,0				
Localizada sintomática	21	30,9	47	69,1	1,13	(0,48 - 2,66)	0,7812	
Indeterminada	0	0,0	1	100	*			
Classificação - tipo etiologias (Criptogênica como referência)								
Patologia dupla	12	48,0	13	52,0	2,04	(0,72 - 5,78)	0,1821	
EMT / AH isolada	6	40,0	9	60,0	1,56	(0,48 - 5,12)	0,4616	
Neurocisticercose isolada	3	16,7	15	83,3	0,56	(0,14 - 2,36)	0,4323	
Criptogênica	5	27,8	13	72,2				
Miscelânea	0	0,0	4	100	*			
Classificação - tipo de etiologia (NC como referência)								
Patologia dupla**	12	48,0	13	52,0	3,61	(1,02-12,81)	0,0468	
EMT / AH isolada	6	40,0	9	60,0	2,77	(0,69-11,09)	0,1496	
Criptogênica	5	27,8	13	72,2	1,78	(0,42 - 7,43)	0,4323	
Neurocisticercose isolada	3	16,7	15	83,3				
Miscelânea	0	0,0	4	100	*			
Atrofia Hipocampal**								
Sim	18	45,0	22	55,0	2,77	(1,21 - 6,38)	0,0165	
Não	8	20,5	31	79,5				
VOLUMETRIA								
Z Score (H. Direito) - Contínuo					0,98	(0,83 - 1,16)	0,8421	
Z Score (H. Esquerdo) - Contínuo					1,04	(0,77 - 1,39)	0,8129	
Z Score Índice de Assimetria - Contínuo					0,90	(0,83 - 0,97)	0,0055	
Z Score Índice de Assimetria - Corte em ZIAHc ≤ -2,0**								
ZIAHc ≤ -2,00	9	64,3	5	35,7	3,21	(1,43 - 7,22)	0,0047	3,88 (1,69 - 8,93) 0,0014
ZIAHc > -2,00	17	26,2	48	73,9				

* Variável que não entrou na análise, devido ao pequeno n° de casos; **Variável que entrou para o modelo multivariado.

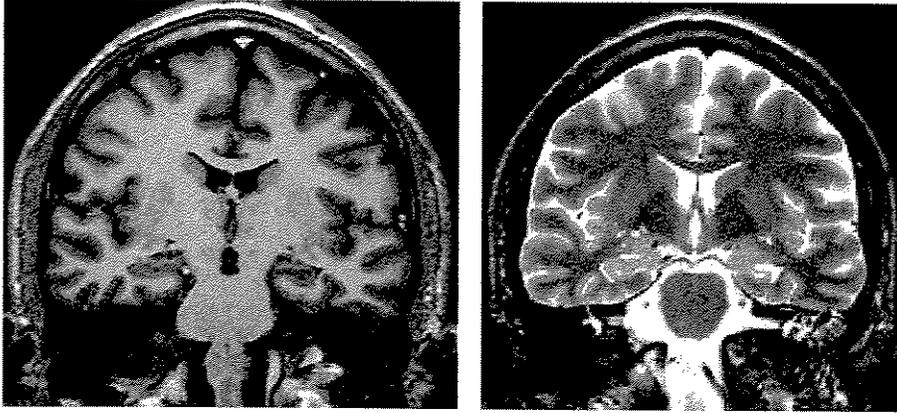
Ilustrações de Achados dos Exames de Ressonância Magnética



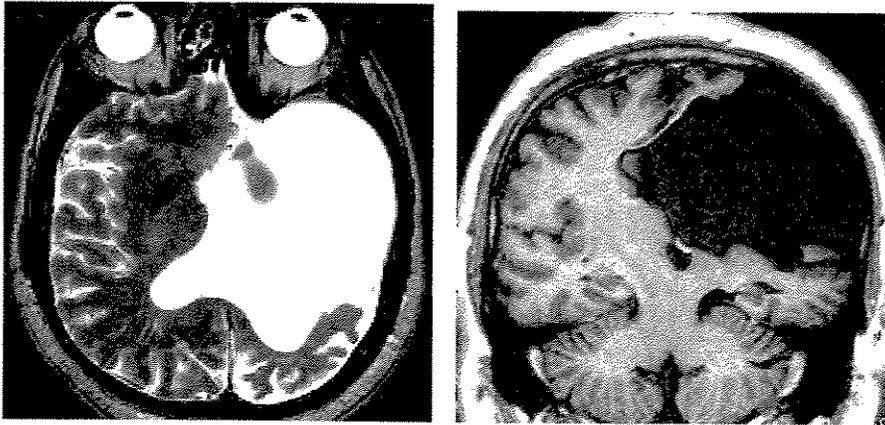
1. Paciente nº 10 (PCRC): Imagens coronais T2-FSE e T1-IR demonstrando redução de volume dos hipocampos bilateralmente, maior à direita, com alteração de sinal à direita - EMT.



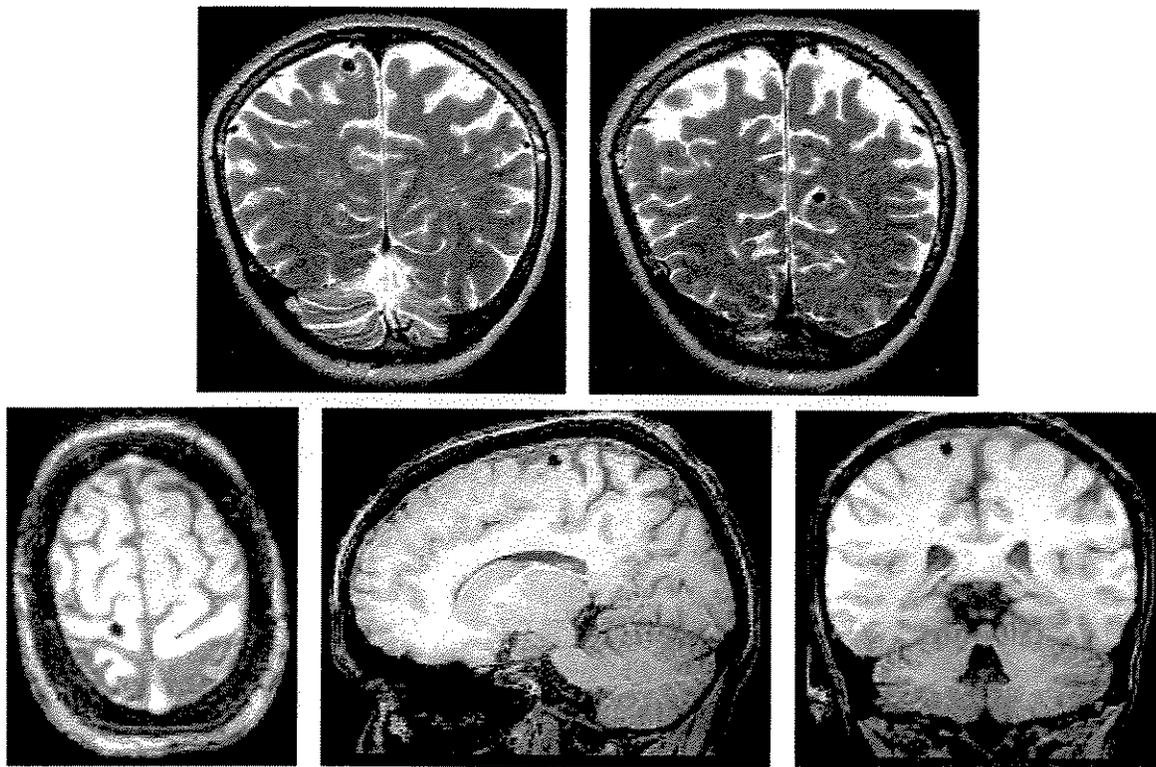
2. Paciente nº 17 (ACL): Imagens axial e coronal T2-FSE mostrando área de encefalomalácia temporal à esquerda - hemorragia intraparenquimatosa (traumática ou espontânea).



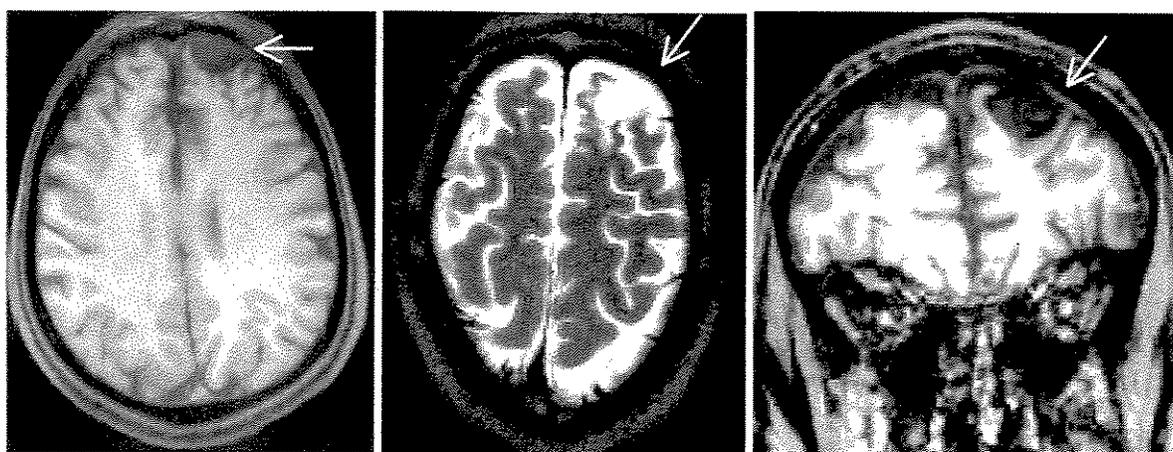
3. Paciente nº 18 (LAM): Imagens coronais T1-IR e T2-FSE demonstrando redução de volume do hipocampo esquerdo, com hipersinal em T2 - EMT.



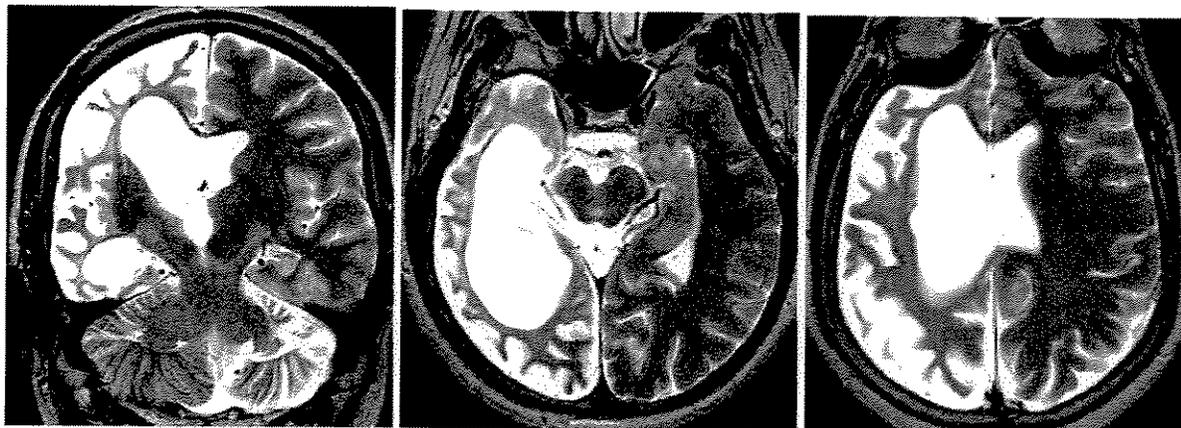
4. Paciente nº 24 (ACGJ): Imagens axial T2-FSE e coronal T1-IR demonstrando extensa lesão cavitária, em comunicação com o ventrículo lateral, na região fronto-temporo-parietal à esquerda - porencefalia.



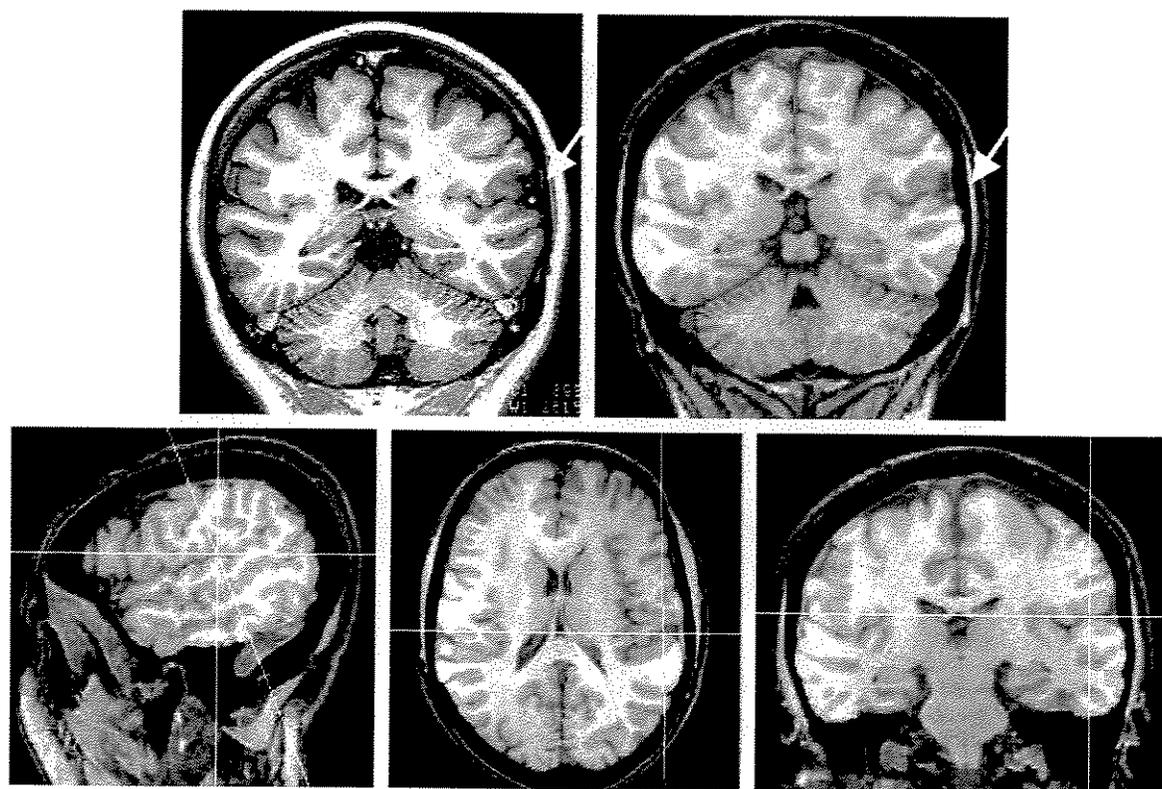
5. Paciente nº 28 (MLL): Imagens coronais T2-FSE e reconstrução multiplanar nos planos axial, coronal e sagital de aquisição 3D T1 gradiente *echo*, demonstrando 2 lesões nodulares com ausência de sinal em T1 e T2: uma na porção alta do giro pré-central à direita, próxima da fissura interhemisférica, apresentando halo de hipersinal em T2 ao redor; outra no pré-cuneus à esquerda (calcificações) – neurocisticercose.



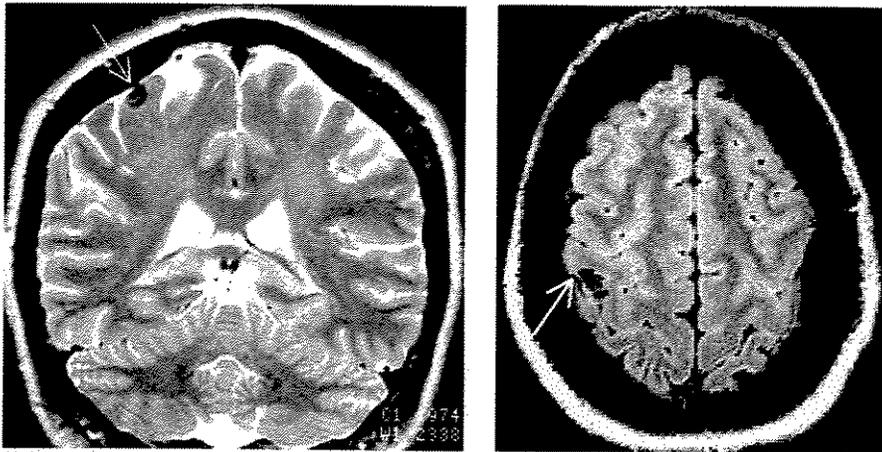
6. Paciente nº 33 (EDD): Imagens axiais T1-IR e T2-FSE e coronal T1-IR demonstrando lesão atrófica focal fronto-polar à esquerda.



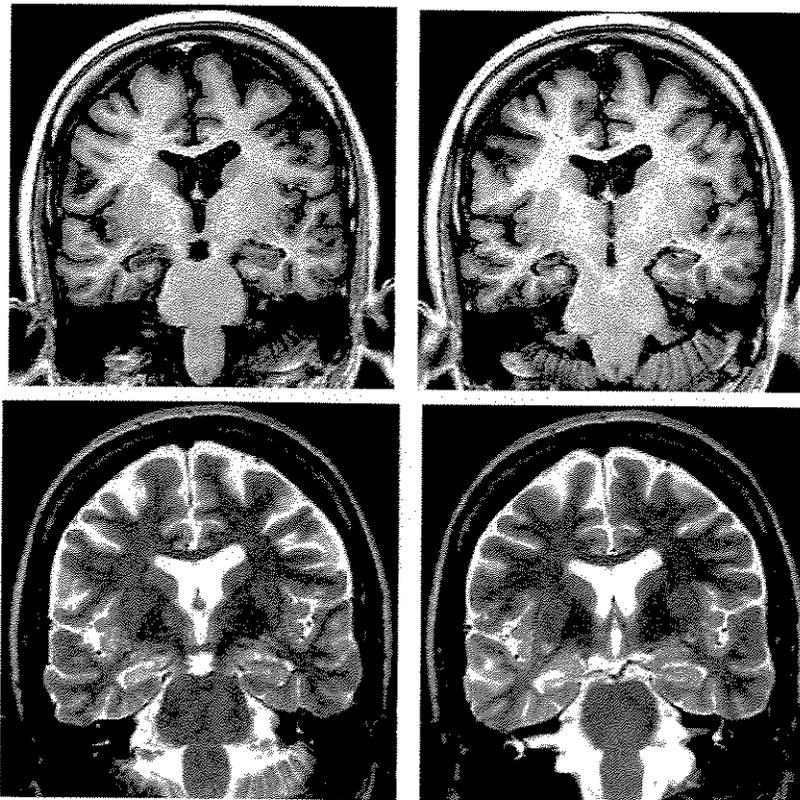
7. Paciente nº 34 (DSM): Imagens coronal e axiais T2-FSE demonstrando intensa hemiatrofia cerebral à direita, com atrofia cerebelar cruzada à esquerda e intensa atrofia hipocampal à direita – HHE com EMT.



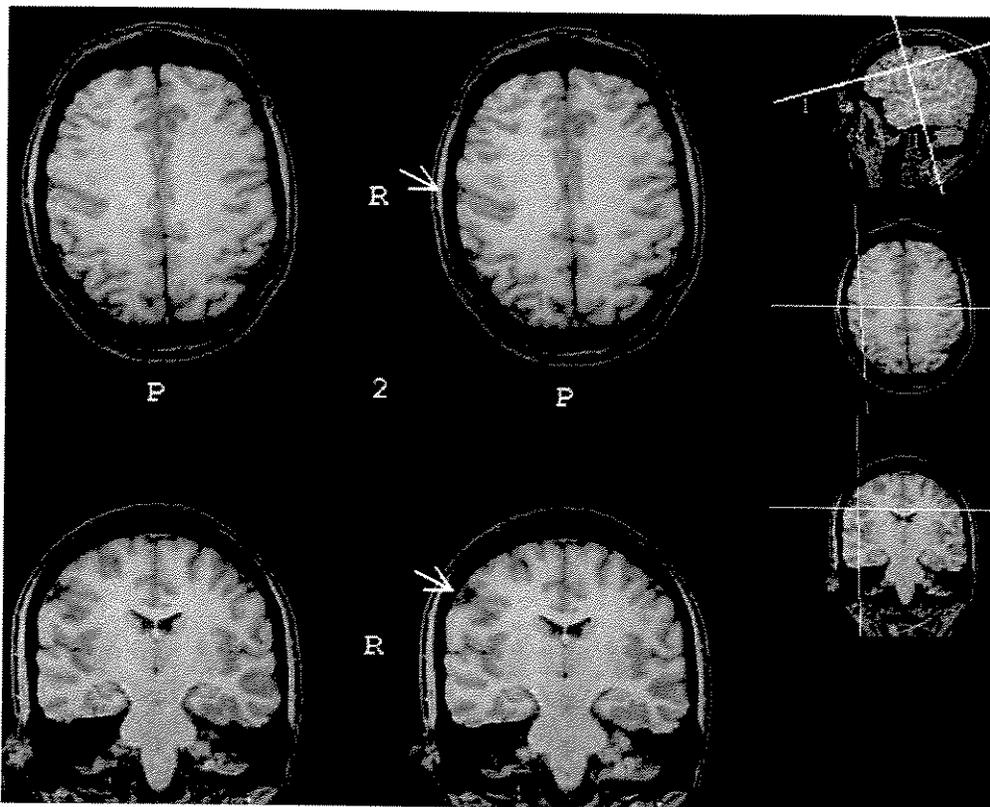
8. Paciente nº 38 (MAS): Imagem coronal T1-IR e reconstrução multiplanar nos planos axial e coronal de aquisição 3D T1 gradiente *echo*, demonstrando uma área de espessamento cortical, com presença de giros pouco definidos, na região posterior da fissura sylviana à esquerda, com a presença de vaso acompanhando a alteração - polimicrogiria perisylviana unilateral.



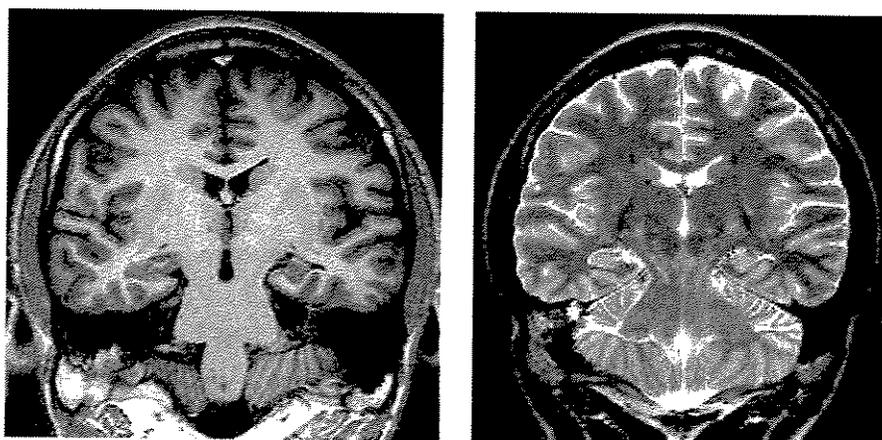
9. Paciente nº 47 (AFSC): Imagens coronal T2-FSE e axial FLAIR demonstrando lesão nodular com ausência de sinal em T1 e T2, com leve área de hypersinal em T2 na sua periferia, localizada no giro pré-central dorso lateral à direita (calcificação) - neurocisticercose.



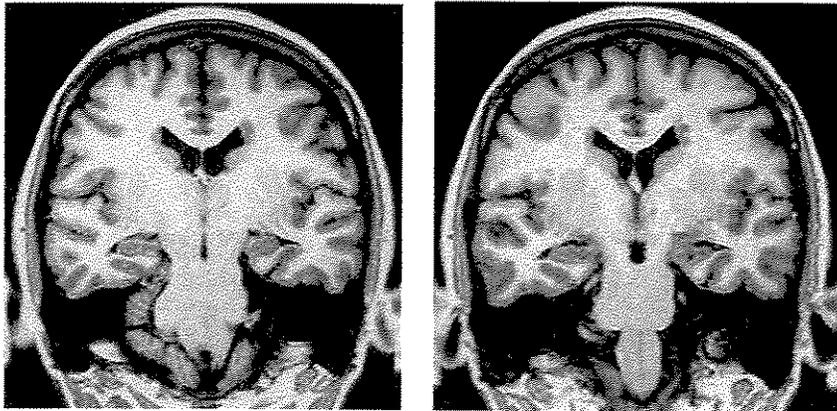
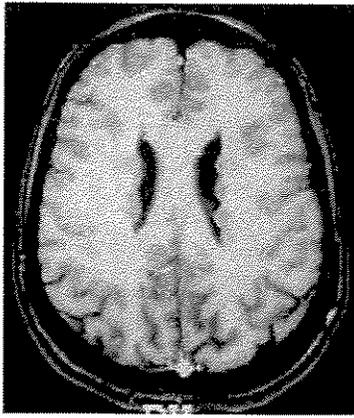
10. Paciente nº 58 (SS): Imagens coronais T1-IR e T2-FSE demonstrando atrofia hipocampal à direita, com hypersinal em T2 e alteração do eixo hipocampal. Redução de volume de todo o hemisfério cerebral direito, com assimetria dos ventrículos laterais (D<E) - hipodesenvolvimento do hemisfério cerebral direito com EMT.



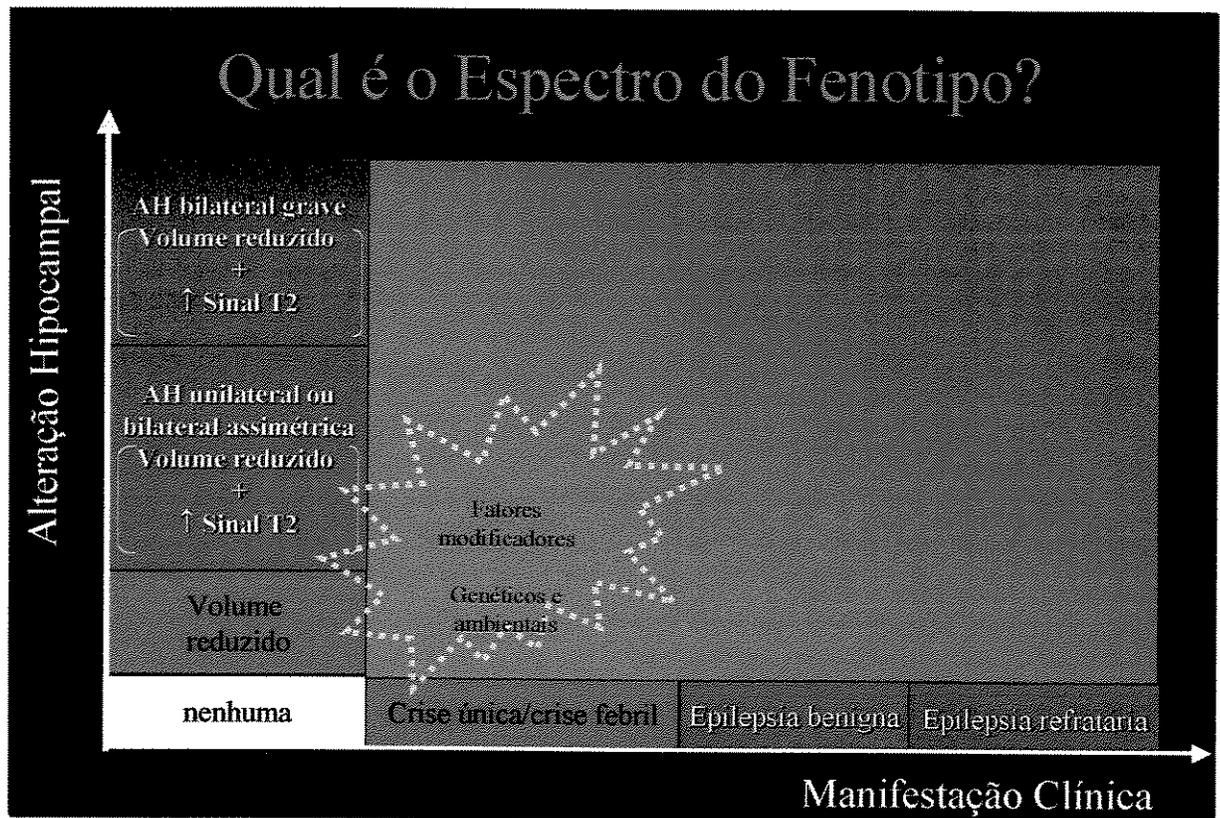
11. Paciente nº 65 (CRM): Reconstrução multiplanar nos planos axial e coronal de aquisição 3D T1 gradiente *echo*, demonstrando área focal de espessamento cortical, com borramento da transição córtico-subcortical, com sulco profundo e retificado associado, no plano axial, localizada na região pré-frontal dorso lateral à direita - displasia cortical focal.



12. Paciente nº 78 (NTL): Imagens coronais T1-IR e T2-FSE demonstrando hipocampo esquerdo com alteração da forma, arredondado e com alteração do eixo - displasia hipocampal.



13. Paciente nº 88 (VB): Imagem axial T1-gradiente *echo* e coronal T1-IR demonstrando nódulos de substância cinzenta periventriculares - heterotopia nodular periventricular e sinais de EMT bilateral (maior à esquerda).



modificado de KOBAYASHI (2002)

Figura 10 - Espectro de variação das alterações hipocampais e das manifestações clínicas associadas