

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE MEDICINA**

**CAROLINE DAROLD VIEIRA
RENAN BARROS LOPES**

**PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES COM
EPILEPSIA DE DIFÍCIL CONTROLE DO HOSPITAL OPHIR LOYOLA
(BELÉM-PA)**

**Belém – Pará
2019**

**CAROLINE DAROLD VIEIRA
RENAN BARROS LOPES**

**PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES COM
EPILEPSIA DE DIFÍCIL CONTROLE DO HOSPITAL OPHIR LOYOLA
(BELÉM-PA)**

**Projeto de Pesquisa do Trabalho de
Conclusão de Curso de Medicina pela
Universidade Federal do Pará.**

**Orientador: Prof^ª. Marina Tuma Silva
Pacheco**

**Coorientador: Prof. PhD. Fernando
Mendes Paschoal Junior**

Belém – Pará

2019

**CAROLINE DAROLD VIEIRA
RENAN BARROS LOPES**

**PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES COM
EPILEPSIA DE DIFÍCIL CONTROLE DO HOSPITAL OPHIR LOYOLA
(BELÉM-PA)**

**Trabalho de Conclusão de Curso apresentado para obtenção do diploma em Medicina
pela Universidade Federal do Pará.**

Banca examinadora:

Orientadora

Nome / Instituição

Nome / Instituição

Aprovado em: ___/___/___

Conceito: _____

Dedicamos este trabalho aos nossos pais, irmãos e amigos, que nos incentivam e alegram nesta longa jornada da formação médica.

AGRADECIMENTOS

À orientadora, prof.^a Marina Tuma, e ao coorientador, Fernando Paschoal, pela disponibilidade para nos auxiliarem na elaboração desta monografia.

À Júlia Lopes Pereira, ao nos assistir na revisão ortográfica deste trabalho.

Aos funcionários Wallace dos Santos e Ana Cristina Soeiro, coordenadores dos Comitês de Ética em Pesquisa do ICS/UFPA e CESEM/UEPA, respectivamente, pela boa vontade ao nos ajudarem no manuseio do projeto na Plataforma Brasil.

Aos funcionários da Divisão de Arquivos Médicos (DAME) e do Departamento de Ensino e Pesquisa (DEP) do Hospital Ophir Loyola, por permitirem e orientarem a coleta de dados de prontuários.

“Os homens pensam que a epilepsia é divina meramente porque não a compreendem. Se eles denominassem divina qualquer coisa que não compreendem, não haveria fim para as coisas divinas”.

Hipócrates.

RESUMO

Objetivo: investigar o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes portadores de epilepsia de difícil controle, bem como os preditores associados a esse desfecho. **Métodos:** trata-se de um estudo de caso-controle baseado na análise dos prontuários de 83 pacientes com epilepsia, em acompanhamento no Hospital Ophir Loyola, no período de maio de 2015 a março de 2019. As variáveis qualitativas foram analisadas pelo teste χ^2 de independência, enquanto as quantitativas foram avaliadas pelos testes U de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis, com pós-teste de Dunn. **Resultados:** foram encontrados 55 pacientes com epilepsia refratária (66,2%) e 28 com epilepsia controlada (33,8%). O perfil dos refratários foi composto predominantemente por mulheres (52,7%), procedentes do município de Belém (49,1%), ensino médio completo ou incompleto (32,7%), crises focais (56,3%), mais de 15 crises no primeiro ano da doença (47,3%) e sem alterações no último EEG (70,9%). Houve preponderância da etiologia desconhecida (43,6%), porém, entre as causas conhecidas, houve domínio da esclerose hipocampal (20%). As médias da idade dos pacientes refratários, o período de latência de tratamento, o tempo de evolução da doença, o tempo de tratamento e a idade de início das crises foram respectivamente: 34,1; 6,4; 19,5; 11,6 e 15,1 anos. Foram preditores estatisticamente significativos de refratariedade: longo tempo de evolução da epilepsia, mais de 15 crises no primeiro ano de doença, presença de esclerose hipocampal e procedência dos municípios do Marajó. **Conclusão:** esta análise identificou um perfil dos pacientes com maior risco de desenvolver refratariedade, permitindo o encaminhamento precoce ao especialista, assim como a adoção de medidas preventivas e alternativas de tratamento.

Palavras-chave: perfil epidemiológico, fator de risco, epilepsia refratária, epilepsia de difícil controle, preditores.

ABSTRACT

Objective: identify the epidemiological profile of patients with refractory epilepsy as well as the predictors associated with this outcome. **Methods:** This case-control study searched the medical records of 83 epileptic patients following-up on Ophir Loyola Hospital, from May 2015 to March 2019. Qualitative variables were analyzed by Chi-squared test, meanwhile the quantitative variables were evaluated by the Mann-Whitney U test and Kruskal-Wallis post hoc Dunn test. **Results:** 55 patients had refractory epilepsy (66,2%) and 28 had well-controlled epilepsy (33,8%). The refractory group profile was composed predominantly by women (52,7%), from Belém (49,1%), with completed or uncompleted high school (32,7%), focal seizures (56,3%), more than 15 seizures in the first year of illness (47,3%) and without abnormalities in the last EEG (70,9%). The majority had an unknown cause for epilepsy (43,9%), but within the known causes there was a dominance of hippocampal sclerosis (20%). The means of age, treatment time latency, disease progression time, treatment time and seizures onset age were respectively: 34,1; 6,4; 19,5 and 15,1 years. The statistically significant predictors were: prolonged disease progression time, more than 15 seizures in the first year of illness, hippocampal sclerosis findings and provenance from Marajó. **Conclusion:** this analysis identified a patient's profile in higher risk of developing refractory epilepsy, allowing earlier referral to specialists, as well as the application of prophylactic and alternative treatment methods.

Keywords: epidemiological profile, risk factor, refractory epilepsy, difficult to control epilepsy, predictors.

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Gênero de pacientes refratários (caso), controlados (controle) e população geral do estudo.....	51
Gráfico 2 - Município de procedência dos pacientes refratários (caso) e controlados (controle).	52
Gráfico 3 - Escolaridade de pacientes refratários (caso), controlados (controle) e população geral do estudo.....	53
Gráfico 4 - Tipo de crise epiléptica de pacientes refratários (caso), controlados (controle) e população geral do estudo.	54
Gráfico 5 - Número de crises no primeiro ano de doença de pacientes refratários (caso), controlados(controle) e população geral do estudo.	55
Gráfico 6 - Etiologia da epilepsia de pacientes refratários (caso), controlados (controle) e população geral do estudo.	56
Gráfico 7 - Idade de início das crises em faixas etárias nos pacientes refratários (caso), controlados (controle) e população geral do estudo.	59
Gráfico 8 - Tempo de evolução (anos) em casos de Epilepsia Refratária (ER) e Epilepsia Não refratária (ENR). Mediana (MD), 1º quartil (1Q) e 3ºquartil (3Q) expressos acima.	61
Gráfico 9 - Tempo de evolução (anos) conforme o tipo de crise na população geral do estudo (n=83). Mediana (MD), 1º quartil (1Q) e 3ºquartil (3Q) expressos acima.....	62
Gráfico 10 - Tempo de evolução (anos) na população geral do estudo (n=83) conforme a presença de alteração no EEG, histórico prévia de crises febris e número de crises no primeiro ano da doença. Errata: onde se lê: “Crise não febril”; leia-se: “Ausência de crise febril”.....	64

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Estudos avaliados conforme a metodologia e razão entre casos no gênero masculino (Masc) e feminino (Fem), expressos em porcentagem (%).	30
Tabela 2- Distribuição por idade de início (anos) da epilepsia refratária.	33
Tabela 3- História médica progressiva de convulsão febril em pacientes com epilepsia refratária	34
Tabela 4- Distribuição do tipo de crise em porcentagem (%) em cada estudo.	36
Tabela 5- Distribuição da etiologia em porcentagem (%) em cada estudo.	37
Tabela 6- Comparação entre pacientes com epilepsia refratária e não refratária quanto ao gênero, expresso pela razão pacientes masculino/feminino.	38
Tabela 7- Estudos avaliados conforme a metodologia e preditores de refratariedade encontrados. Fonte: Mohanraj e Brodie (2013).	39
Tabela 8 - Gênero de pacientes refratários (caso), controlados (controle) e população geral do estudo.	51
Tabela 9 - Escolaridade de pacientes refratários (caso), controlados (controle) e população geral do estudo.	53
Tabela 10 - Tipo de crise epiléptica de pacientes refratários (caso), controlados (controle) e população geral do estudo.	54
Tabela 11- Número de crises no primeiro ano de doença de pacientes refratários (caso), controlados (controle) e população geral do estudo.	55
Tabela 12- Etiologia da epilepsia de pacientes refratários (caso), controlados (controle) e população geral do estudo.	56
Tabela 13 - História progressiva de crise febril de pacientes refratários (caso), controlados (controle) e população geral do estudo.	57
Tabela 14 - Achados no eletroencefalograma de pacientes refratários (caso), controlados (controle) e população geral do estudo.	58
Tabela 15- Variáveis quantitativas conforme a classificação da epilepsia: epilepsia refratária (casos/n=55) e controlada (Controle/n=28).	58
Tabela 16 - Idade de início das crises em faixas etárias nos pacientes refratários (caso) e controlados (controle).	60
Tabela 17- Tempo de evolução (anos) em casos de Epilepsia Refratária (n=55) e Epilepsia Não refratária (n=28).	60

Tabela 18- Tempo de evolução (anos) conforme o tipo de crise na população geral do estudo (n=83).	62
Tabela 19- Tempo de evolução (anos) na população geral do estudo (n=83) conforme a presença de alteração no EEG, histórico prévio de crises febris e número de crises no primeiro ano da doença.....	63

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	13
1.1. OBJETIVO GERAL.....	14
1.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	14
2. REFERENCIAL TEÓRICO.....	15
2.1. INCIDÊNCIA E PREVALÊNCIA DE EPILEPSIA.....	16
2.2. CLASSIFICAÇÃO DA EPILEPSIA E CRISES EPILÉPTICAS	17
2.2.1. Crise epiléptica de início focal	18
2.2.2. Crises epilépticas de início generalizado.....	19
2.2.3. Crises de início desconhecido.....	20
2.3. ETIOLOGIA DA EPILEPSIA.....	20
2.3.1. Etiologia estrutural	21
2.3.2. Etiologia infecciosa	22
2.3.3. Outras causas de epilepsia	22
2.3.4. Crise convulsiva febril.....	23
2.4. INVESTIGAÇÃO DA EPILEPSIA: EXAMES COMPLEMENTARES	24
2.4.1. O papel do Eletroencefalograma no diagnóstico de epilepsia.....	24
2.5. EPILEPSIA DE DIFÍCIL CONTROLE.....	25
2.5.1. Definição de epilepsia de difícil controle	26
2.6. EPIDEMIOLOGIA DA EPILEPSIA DE DIFÍCIL CONTROLE.....	27
2.6.1. Prevalência da epilepsia refratária.....	28
2.6.2. Distribuição por gênero e idade.....	28
2.6.3. Distribuição por escolaridade	32
2.6.4. Distribuição por idade de início das crises, tempo de evolução e período de latência do tratamento na epilepsia refratária	32
2.6.5. Crise convulsiva febril e achados no Eletroencefalograma.....	34
2.6.6. Frequência e número de crises epilépticas no início da doença	35
2.6.7. Distribuição por tipo de crise epiléptica	35
2.6.8. Distribuição por etiologia das crises epilépticas.....	36
2.7. PREDITORES DE REFRATARIEDADE.....	38
2.7.1. Faixa etária e gênero.....	38
2.7.2. Tipo de crise epiléptica.....	42
2.7.3. Etiologia.....	42
2.7.4. Idade de início das crises	43

2.7.5. Tempo de evolução, período de latência de tratamento e número de crises no primeiro ano de doença.....	44
2.7.6. Convulsão febril	45
2.7.7. Achados eletroencefalográficos.....	46
3. MÉTODOS.....	47
3.1. NORMATIVAS ÉTICAS.....	47
3.2. TIPO DE PESQUISA.....	47
3.3. LOCAL DA PESQUISA.....	47
3.4. POPULAÇÃO E AMOSTRA	47
3.5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	48
3.6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	48
3.7. COLETA DE DADOS	48
3.8. ANÁLISE DE DADOS	50
4. RESULTADOS	51
5. DISCUSSÃO.....	65
6. CONCLUSÃO.....	76
REFERÊNCIAS	77

1. INTRODUÇÃO

A epilepsia é uma condição de ocorrência mundial, sendo considerada uma das condições neurológicas crônicas mais comuns. Afeta, aproximadamente, 50 milhões de pessoas em escala global, sem distinção de raça ou de gênero. Apesar da distribuição universal, 75% dos casos se concentram nos países em desenvolvimento. (1,2,3)

A epilepsia se refere a uma condição caracterizada pela predisposição permanente do cérebro em gerar crises epiléticas espontâneas e recorrentes, na ausência de condições tóxico-metabólicas, acompanhadas de consequências neurobiológicas, cognitivas e sociais. (4) Tradicionalmente, é definida pela ocorrência de duas crises epiléticas não provocadas, separadas por intervalo superior a 24 horas. (5)

Essas crises epiléticas podem ser classificadas de diversas maneiras. A Classificação Operacional da Liga Internacional contra Epilepsia (ILAE-2017) possibilita identificar a epilepsia em diferentes níveis de complexidade a depender dos recursos disponíveis para o diagnóstico (6), o qual se baseia na semiologia do início das crises para a categorização. Estas podem ser de início focal, generalizado ou de início desconhecido. (7)

O diagnóstico de epilepsia é, iminentemente, clínico e não requer, obrigatoriamente, a realização de exames complementares (8), sendo a maioria dos pacientes manejados de maneira conservadora, por meio do emprego de drogas antiepiléticas (DAE). O controle das crises é obtido em 70% dos casos, com emprego das drogas em monoterapia. (3) Contudo, apesar do desenvolvimento e da disponibilidade de novas medicações para o tratamento da epilepsia, cerca de um terço dos pacientes não alcança controle adequado de suas crises.

Considera-se, então, refratariedade ao tratamento medicamentoso quando há falha em deixar o paciente persistentemente livre de crises com o emprego de dois fármacos antiepiléticos escolhidos apropriadamente, sendo estes adequados e tolerados, usados em monoterapia ou em combinação. (5,9)

O tratamento de pacientes com epilepsia de difícil controle é desafiador, porque não se sabe completamente como a farmacoresistência se desenvolve em um indivíduo em particular. (10) No entanto diversas variáveis são descritas e estão relacionadas com a maior dificuldade de controle e manejo da epilepsia. (11,12,13)

Por outro lado, poucos estudos estão disponíveis sobre epidemiologia da epilepsia refratária. Além do mais, os serviços na área de neurologia médica desenvolvidos na Região

Norte do País ainda são, relativamente, recentes e não apresentam trabalhos que caracterizem a população, o que dificulta a definição de um perfil dos pacientes atendidos.

Esses pacientes com epilepsia de difícil controle, frequentemente, experienciam pobre qualidade de vida e alto risco de mortalidade, em razão da frequência aumentada de comorbidades, morte súbita inexplicada, disfunções cognitivas e alterações do *status* psiquiátrico, assim como problemas socioeconômicos, com impacto negativo no mercado de trabalho. (14)

Dessa forma, considerando as potenciais consequências negativas a longo prazo de crises persistentes, a definição do perfil epidemiológico e a consequente identificação de preditores para o difícil controle farmacológico se fazem fundamentais para o desenvolvimento e a adoção precoce de estratégias terapêuticas alternativas e métodos preventivos.

1.1. OBJETIVO GERAL

Determinar o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes portadores de epilepsia de difícil controle no Hospital Ophir Loyola (Belém-PA).

1.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever a distribuição das variáveis epidemiológicas e clínicas em pacientes portadores de epilepsia de difícil controle no Hospital Ophir Loyola (Belém-PA);
- Comparar as variáveis epidemiológicas (idade atual, gênero, escolaridade) com o difícil controle das crises;
- Correlacionar variáveis clínicas (idade de início das crises, idade do diagnóstico, período de latência de tratamento, tempo de tratamento, tempo de evolução da doença, frequência das crises no primeiro ano de doença, etiologia e tipo de crise) à refratariedade ao tratamento farmacológico;
- Associar os achados no Eletroencefalograma ao desenvolvimento de resistência à farmacoterapia.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

Epilepsia é um distúrbio cerebral crônico, cujo conceito não se aplica a uma doença ou a uma síndrome específica, mas a um grupo de condições neurológicas diversas que compartilham características entre si. (15) Todavia, apesar de o termo “distúrbio” ser mais abrangente, esse é mal compreendido e minimiza a gravidade da epilepsia, portanto algumas referências recentes preferem tratá-la como uma doença. (16)

A epilepsia se refere a uma condição caracterizada pela predisposição permanente do cérebro em gerar crises epiléticas espontâneas e recorrentes, na ausência de condições tóxico-metabólicas, acompanhadas de consequências neurobiológicas, cognitivas e sociais. (4,17) Estima-se que 5-10% das pessoas apresentarão pelo menos uma crise convulsiva ao longo da vida, contudo, na maioria das vezes, o fenômeno estará relacionado a um fator precipitante reversível. (18)

Tradicionalmente, epilepsia é definida pela ocorrência de duas crises epiléticas não provocadas, separadas por intervalo superior a 24 horas. Quando essas crises ocorrem nesse período, mesmo que assumam a forma de crises subentrantes ou estado de mal epilético, não são suficientes para o diagnóstico de epilepsia. (19)

Entende-se por crise epilética a ocorrência de sinais e sintomas transitórios e autolimitados desencadeados por uma descarga elétrica anormal no córtex cerebral, que pode ser restrita a uma determinada área ou disseminada por todo o cérebro. A expressão clínica desses disparos elétricos anormais será compatível com a área cortical estimulada. (15,16,19)

Com o intuito de facilitar e tornar mais prática a definição de epilepsia, a ILAE (*International League Against Epilepsy*) propôs uma definição operacional, caracterizada por uma das seguintes condições: “(1) pelo menos duas crises não provocadas ocorrendo em um intervalo superior a 24 horas; (2) uma crise não provocada e chance de ocorrência de uma nova crise estimada em pelo menos 60% e/ou (3) diagnóstico de uma síndrome epilética”. (7)

Dentro de tal contexto, é necessário compreender as possibilidades de diagnóstico da epilepsia baseada em suas definições. O termo “não provocada” implica na ausência de um fator temporário ou reversível que tenha reduzido o limiar convulsivo e gerado uma crise naquele momento. Sendo assim, o cérebro apresenta uma tendência patológica e duradoura de gerar crises recorrentes, o que favorece o diagnóstico de epilepsia. (16,20)

Quanto ao risco de recorrência de 60% após a primeira crise, esse teria o mesmo significado que a definição tradicionalmente utilizada para iniciar o tratamento da epilepsia, ou

seja, se o profissional médico julgar que a lesão é capaz de gerar uma predisposição duradoura para crises epiléticas não provocadas com um risco comparável àqueles que se encaixam na definição clássica para o diagnóstico da patologia, então o paciente também deve ser considerado como tendo epilepsia. (16,20,21,22)

Entretanto, é difícil prever o risco de recorrência já por ocasião da primeira crise epilética para todos os pacientes, pois o risco é individual. Certamente, a demonstração de uma lesão estrutural definida e/ou a presença de uma alteração eletroencefalográfica indubitável por ocasião da primeira crise representam elementos que autorizam o médico a iniciar o tratamento. (20,21,22)

E, por fim, as síndromes epiléticas são desordens distintas que apresentam características patológicas, radiológicas, eletroencefalográficas e/ou genéticas peculiares, nas quais a epilepsia é uma manifestação preponderante, ou seja, se houver presença de síndrome epilética, presume-se a existência de epilepsia. (23)

2.1. INCIDÊNCIA E PREVALÊNCIA DE EPILEPSIA

A epilepsia é uma condição de ocorrência mundial, sendo considerada uma das doenças neurológicas crônicas mais comuns. Afeta, aproximadamente, 50 milhões de pessoas em escala global, sem distinção de raça ou de gênero. Apesar da distribuição universal, 75% dos casos se concentram nos países em desenvolvimento. (1,2)

A incidência estimada na população ocidental é de um caso para cada 2.000 pessoas por ano, sendo maior no primeiro ano de vida e após os 60 anos de idade. (2,1) No entanto as estimativas da prevalência e incidência de epilepsia em todo o mundo variam consideravelmente, sendo influenciadas por: heterogeneidade das populações, aspectos genéticos, fatores de risco relacionados ao meio ambiente e metodologia de pesquisa. (22,24)

Em geral, a incidência de epilepsia nos países desenvolvidos é estimada em cerca de 50 casos para cada 100.000 habitantes, oscilando entre 40 e 70 para 100.000 habitantes/ano, enquanto que em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento, essa proporção aumenta para a faixa de 100 a 190 casos para cada 100.000 habitantes/ano. (10)

Baseado nos estudos internacionais, as taxas de prevalência de epilepsia ativa na população geral ficam entre 0,4% e 1% (25) e a prevalência de convulsões ao longo da vida (o risco de ter uma convulsão epilética não febril em algum momento da vida) é entre 2 e 5%. (22) Estudos em pequena escala, envolvendo populações isoladas ou selecionadas em países

em desenvolvimento, encontraram altas taxas de prevalência, no entanto estudos de mais alta qualidade e com maior amostra apontaram taxas de prevalência semelhantes às de países desenvolvidos. (26)

Diante disso, observa-se uma escassez de estudos de incidência e prevalência em países mais pobres, o que dificulta a compreensão da situação de saúde dessas populações, além de uma clara discrepância entre a incidência de epilepsia e as condições socioeconômicas dos países, demonstrando que pessoas com baixa condição socioeconômica apresentam maior risco de desenvolver epilepsia.

2.2. CLASSIFICAÇÃO DA EPILEPSIA E CRISES EPILÉPTICAS

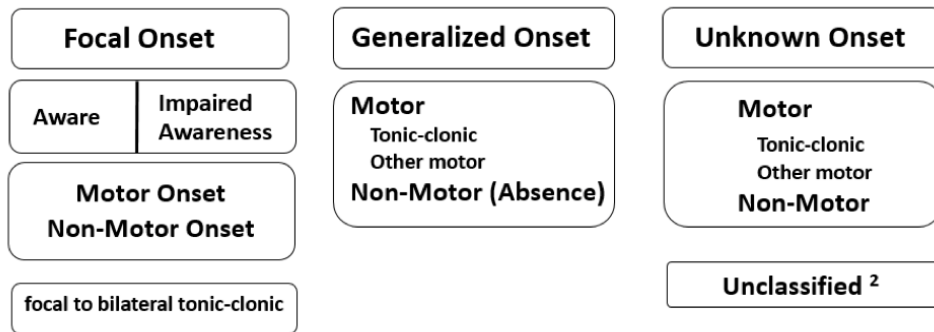
Os esquemas de classificação são cruciais para facilitar o diagnóstico de epilepsia e a comunicação entre os profissionais de saúde ao redor do mundo, auxiliar na relação médico-paciente e possibilitar melhor compreensão do prognóstico. (3) Diante disso, surgiu a necessidade de classificar os diferentes tipos clínicos de fenômenos epiléticos. (27)

A partir do século 19, diversas tentativas foram feitas, sendo apenas em 1969 desenvolvida uma classificação pela Liga Internacional contra a Epilepsia (ILAE), revisada em 1981, resultando na Classificação das Crises Epiléticas. Nessa, a determinação do tipo de crise baseava-se na associação de achados eletroclínicos. Em 1985, foi publicada a proposta de Classificação das Síndromes Epiléticas, a qual foi revista em 1989. (6,27)

Embora essa classificação tenha sido amplamente utilizada, e muitos conceitos permaneçam válidos até hoje, o desenvolvimento tecnológico na caracterização das crises e síndromes epiléticas com a utilização da videoeletroencefalografia e de diversas técnicas de neuroimagem estrutural ao longo das últimas décadas, mudaram, fundamentalmente, a nossa compreensão sobre a doença, bem como a nossa abordagem para o diagnóstico e a gestão de indivíduos com epilepsia. (20)

Levando em consideração tais aspectos, a nova classificação operacional da ILAE do ano de 2017 possibilita classificar a epilepsia em diferentes níveis de complexidade, dependendo dos recursos disponíveis para o diagnóstico. (6) A classificação das crises epiléticas baseia-se na semiologia do início das crises para categorização. Essas podem ser, de acordo com a característica precoce mais evidente, de início focal, generalizado ou de início desconhecido. (3,6,28) Nas figuras 1 e 2, observam-se as possibilidades de classificação no esquema simplificado e expandido. (6)

ILAE 2017 Classification of Seizure Types Basic Version ¹

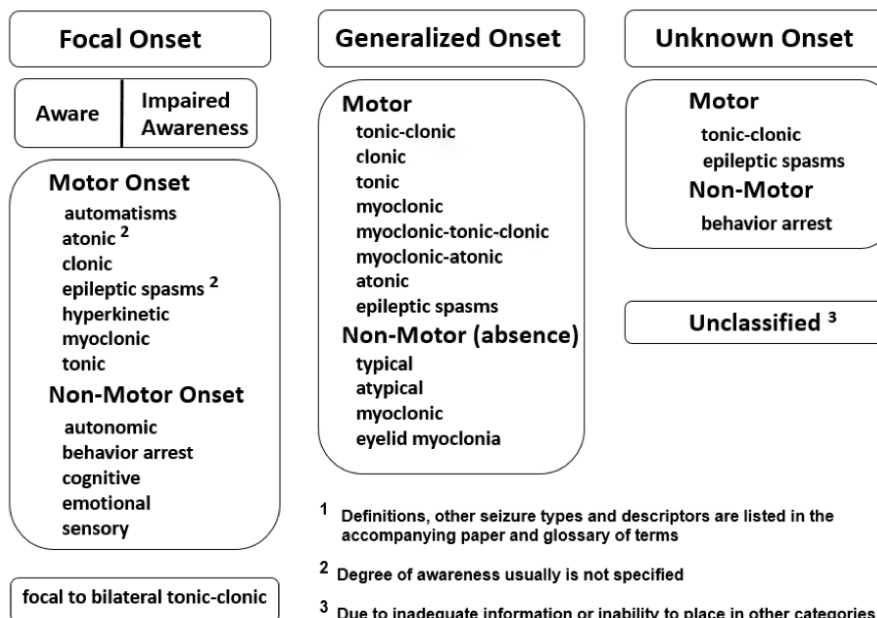


¹ Definitions, other seizure types and descriptors are listed in the accompanying paper & glossary of terms

² Due to inadequate information or inability to place in other categories

Figura 1- Classificação operacional básica da ILAE 2017 para os tipos de crises epiléticas (6)

ILAE 2017 Classification of Seizure Types Expanded Version ¹



¹ Definitions, other seizure types and descriptors are listed in the accompanying paper and glossary of terms

² Degree of awareness usually is not specified

³ Due to inadequate information or inability to place in other categories

Figura 2. Classificação operacional expandida da ILAE 2017 para os tipos de crises epiléticas. (6)

2.2.1. Crise epilética de início focal

Nas epilepsias focais, as crises epiléticas iniciam-se de forma localizada numa área específica do cérebro, dentro de um único hemisfério cerebral, em redes neuronais restritas ou

amplas. Suas manifestações clínicas dependerão da região cortical afetada e da velocidade de propagação da descarga epileptogênica. (3,6,27,28)

Podem ser adicional e opcionalmente classificadas de acordo com o grau de percepção e a presença ou não de manifestações motoras no início da crise. A presença de comprometimento da percepção, em qualquer momento durante a crise, classifica-a como focal com comprometimento da percepção ou disperceptiva, anteriormente referenciada como parcial complexa. (28,29)

Já nas crises focais perceptivas, denominadas nas classificações anteriores como parcial simples, a “consciência” se encontra preservada, significando que a pessoa está ciente de si e do ambiente durante a crise, mesmo se estiver imóvel. É importante tentar diferenciar o período ictal do pós-ictal, pois a percepção retorna após a crise. (28,29)

Caso o grau de percepção não possa ser estabelecido, a crise é apenas classificada como focal sem especificar a percepção, e a classificação pode ser feita utilizando diretamente os sinais motores e não motores mais precoces, demonstrando que a organização da categoria de crises focais não é hierárquica.

As manifestações motoras predominantes nas crises focais são, opcionalmente, classificadas como automatismos, hipercinéticos, atônicos, clônicos, mioclônicos, tônicos ou espasmos epilépticos. Já as características não motoras que podem caracterizar convulsões de início focal são alterações autonômicas, parada comportamental, cognitivos, emocionais ou experiências sensoriais. (28)

Em geral, a atividade convulsiva é contida pela hiperativação reflexa de neurônios inibitórios no entorno do foco. Em todo o parênquima cerebral, existe uma intrincada rede de interneurônios que têm, justamente, essa função. Independentemente de a crise com início focal apresentar alterações motoras ou não motoras, com ou sem comprometimento da percepção, quando o foco não consegue ser contido, esta evolui para atividade tônico-clônica bilateral. (7,16,30)

2.2.2. Crises epilépticas de início generalizado

As crises de início generalizado são caracterizadas pelo envolvimento de redes neuronais bilaterais, ou seja, ambos os hemisférios, são recrutados simultaneamente desde o início da apresentação do quadro. Em geral, são geneticamente determinadas e acompanhadas de alteração da consciência. (31)

Não raro, na prática, é difícil diferenciar as formas de evolução, pois as manifestações focais iniciais podem ser sutis e de curta duração, passando despercebidas. Os indivíduos que presenciam a crise costumam valorizar o quadro mais dramático de abalos musculares generalizados, e como o paciente costuma perder a consciência, ele pode não ser capaz de fornecer informações úteis.

Na dúvida, a videoeletroencefalografia contínua pode ser de grande auxílio para diferenciar as crises de início focal da generalizada primária. Facilitando, dessa forma, a definição de prognóstico e resposta do paciente, uma vez que as condutas diagnósticas e terapêuticas serão completamente diferentes para cada caso. (27)

As crises de início generalizado são classificadas, de acordo com os sintomas de início proeminentes, em: motores, as quais podem ser subdivididas em mioclônicas, tônica, clônicas, crises atônicas e combinação das demais; e não motores, para as quais o termo ausência é utilizado, podendo esta ser típica e atípica. (3,28)

2.2.3. Crises de início desconhecido

Crises de início desconhecido podem ter certas características permitindo sua classificação como motoras, não motoras, tônico-clônicas, espasmos epiléticos e parada comportamental. (1,32) Crises devem ser classificadas pela característica proeminente mais precoce, no entanto nem sempre isso é possível, em razão da pouca disponibilidade de recursos e da pobreza na descrição clínica das crises, sendo estas denominadas em “não classificadas”. (28)

2.3. ETIOLOGIA DA EPILEPSIA

Por resultar de um desequilíbrio entre excitação e inibição neuronal, diversos fatores que interferem nessas propriedades são capazes de induzir uma crise convulsiva. Assim, mesmo um cérebro absolutamente normal é suscetível, desde que exposto a circunstâncias adequadas, a deflagrar o episódio. Os fenômenos que levam à epileptogênese, ou seja, alteração que culmina em epilepsia, são pouco compreendidos, porém, sem dúvida, são heterogêneos. (27,33)

Logo é essencial classificar corretamente os tipos de crise e epilepsia para poder traçar a conduta diagnóstico-terapêutica mais apropriada, individualizada para cada paciente. Visando

ao mesmo desfecho, diversas são as tentativas de se identificar a etiologia da epilepsia em cada etapa do fluxo diagnóstico. (28)

Diversos fatores etiológicos têm sido reconhecidos. De acordo com a classificação operacional da ILAE (28,31), as principais causas são estruturais, genéticas, infecciosas, metabólicas, imunológicas e desconhecidas. Essas etiologias se destacam, pois apresentam implicações no tratamento. Não são hierárquicas, inclusive, a epilepsia de um mesmo paciente pode ser classificada em mais de um grupo.

A principal desvantagem dessa forma de categorização é a heterogeneidade das etiologias agrupadas, as quais apresentam parâmetros diagnósticos, condutas e/ou prognósticos distintos. Isso dificulta a classificação da epilepsia e a melhor compreensão da epidemiologia das causas, em virtude da dificuldade de padronização para a comparação entre os trabalhos científicos.

2.3.1. Etiologia estrutural

Quando disponível, o primeiro passo para a investigação da provável etiologia envolve a realização de métodos eletroclínicos e exames de neuroimagem, idealmente Ressonância Nuclear Magnética (RNM), com o intuito de identificar a presença de anormalidades orgânicas, que estejam relacionadas ao aumento substancial do risco de crises, sendo, portanto, a provável causa do quadro clínico do paciente. (6,28)

As causas estruturais podem ser adquiridas e/ou genéticas. As adquiridas incluem, de forma geral, encefalopatia hipóxica-isquêmica, traumas, infecções, acidente vascular cerebral e neoplasias. Já as de cunho genético implicam malformações do desenvolvimento cortical, como a polimicrogiria. (28)

A encefalopatia hipóxico-isquêmica se desenvolve quando há hipoperfusão tecidual significativa e diminuição da oferta de oxigênio, que levam a alterações que se traduzem por manifestações clínicas secundárias ao comprometimento fisiológico ou estrutural. No período neonatal, a principal causa é asfixia perinatal. (34)

Existem associações bem reconhecidas dentro das epilepsias com etiologia estrutural, incluindo o achado frequente de epilepsia do lobo temporal associada à esclerose hipocampal. A epilepsia do lobo temporal (ELT) é o tipo mais comum de epilepsia resistente aos medicamentos. A esclerose hipocampal, também conhecida como esclerose temporal mesial, é

o substrato patológico mais comum de ELT. O reconhecimento dessa associação é importante para facilitar o diagnóstico e traçar um plano terapêutico. (35)

2.3.2. Etiologia infecciosa

As infecções estão entre os fatores de risco mais comuns para convulsões e epilepsia adquirida. A etiologia infecciosa resulta da presença de uma infecção conhecida que se manifesta, principalmente, por crises epiléticas, referindo-se a um paciente portador de epilepsia, e não apenas por crises sintomáticas. (36)

São, provavelmente, o fator de risco evitável mais comum de epilepsia em todo o mundo, particularmente em ambientes pobres em recursos. De acordo com a fisiopatologia dessas infecções, muitas vezes são classificadas, paralelamente, em etiologia estrutural. (36)

Os principais exemplos incluem neurocisticercose, tuberculose, HIV, malária cerebral, toxoplasmose cerebral, infecções congênitas. Uma etiologia infecciosa também pode se referir ao desenvolvimento de epilepsia pós-infecciosa, como na encefalite, que pode levar à recorrência de convulsões após o episódio agudo de infecção. (28)

2.3.3. Outras causas de epilepsia

Dos portadores de epilepsia, pelo menos 40% apresentam uma causa estrutural ou metabólica decorrente de diversas lesões cerebrais. As desordens metabólicas referem-se à presença de um defeito metabólico, com uma variedade de manifestações clínicas, podendo ser as crises epiléticas um dos sintomas cardinais. Diversas condições metabólicas estão associadas à epilepsia, tais como porfiria, uremia, aminoacidopatias ou epilepsia piridoxina-dependente, sendo a maioria dos casos relacionada a uma base genética. (28)

Uma etiologia genética se refere a uma variante patogênica (mutação) com significativa chance em causar epilepsia. As descobertas de causas genéticas de epilepsia têm seguido os avanços tecnológicos. Apesar de diversas etiologias terem sido identificadas, na maioria dos casos, os genes envolvidos ainda não são conhecidos. (27,28)

Por outro lado, torna-se evidente que uma etiologia genética não exclui a contribuição dos fatores ambientais na sua gênese. Por isso muitos indivíduos com epilepsia são mais propensos a ter convulsões na vigência privação de sono, estresse e doenças no intercurso.

Sendo assim, apenas a presença de uma mutação em determinado gene, sem correlação com o espectro fenotípico, não é capaz de permitir o diagnóstico. (29)

Além das etiologias já citadas, destaca-se, ainda, a etiologia imune, que tem sido recentemente reconhecida com apresentações características em crianças e adultos, como o diagnóstico crescente observado na encefalite autoimune. Quando não é possível definir a etiologia por meio dos recursos semiológicos e dos métodos complementares disponíveis, esta é classificada como desconhecida. (28)

Em suma, a identificação dos fatores etiológicos implicados na manifestação clínica de crises epiléticas, portanto, de epilepsia, por meio de métodos diagnósticos adequados, é extremamente importante para o emprego de terapias direcionadas e melhor compreensão do prognóstico, sendo assim possível a prevenção de sequelas e a redução da morbimortalidade dos pacientes.

2.3.4. Crise convulsiva febril

A idade é fator endógeno relevante para a ocorrência de convulsão, haja vista que o limiar convulsivo varia em função do grau de maturidade do sistema nervoso central. É por isso que muitas crianças apresentam a chamada crise febril, uma manifestação epilética benigna, que ocorre entre 3 meses e 5 anos de idade. (37,38,39)

É considerada a desordem convulsiva mais comum da infância, com incidência de 2-5% dos lactentes e pré-escolares. Definida como episódio de convulsão que ocorre na vigência de doença infecciosa febril, excluindo as infecções do SNC, distúrbios eletrolíticos e intoxicações exógenas, que são caracterizadas como crises sintomáticas. Sem desenvolver, posteriormente, qualquer distúrbio neurológico. (37)

As convulsões febris simples têm um prognóstico benigno em quase todos os casos e não necessitam de uma extensa investigação diagnóstica. Já as convulsões febris complexas necessitam de uma avaliação clínica mais detalhada e exames complementares em razão do maior risco de causas subjacentes detectáveis e um discreto maior risco para o desenvolvimento posterior de epilepsia. (38,39)

Diferentemente da epilepsia, nas convulsões febris, após os cinco anos, a criança não volta a recorrer em crises e não se transforma em um adulto com epilepsia, ou seja, é uma condição autolimitada. O risco de epilepsia futura nas crianças que tiveram crise febril é similar àquele encontrado na população geral. (39)

Estudos epidemiológicos demonstram que o risco é bastante baixo, em torno de 2-10%. No entanto o risco pode aumentar na associação com alguns fatores. Atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, história familiar de epilepsia e crise febril parcial complexa são relatados como os preditores de persistência de convulsões nessas crianças. (37,38)

2.4. INVESTIGAÇÃO DA EPILEPSIA: EXAMES COMPLEMENTARES

O diagnóstico de epilepsia é, iminentemente, clínico, por meio de uma anamnese detalhada das crises do paciente, desde a apresentação inicial do quadro e não requer, obrigatoriamente, a realização de exames complementares. (8) Apesar disso, a avaliação clínica possui limitações, pois depende da visualização de crises e, na maioria dos casos, da descrição que familiares ou acompanhantes fazem destas quando presenciadas.

Aliado à dificuldade da caracterização clínica das crises, para classificar uma epilepsia e identificar a etiologia são necessários exames complementares de diagnóstico laboratoriais, neurofisiológicos e de neuroimagem. O EEG mantém um papel importante na investigação da epilepsia, com destaque para a classificação das síndromes epiléticas, registo de crises não identificadas, valorização de alguns fatores precipitantes de crises, monitorização da terapêutica e predição de recidiva. (40)

2.4.1. O papel do Eletroencefalograma no diagnóstico de epilepsia

Apesar de terem se passado 90 anos da sua invenção e diversas outras técnicas desenvolvidas, o eletroencefalograma (EEG) ainda exerce papel central no diagnóstico e manejo de pacientes com desordens epiléticas, principalmente, por ser um exame não invasivo, acessível e relativamente barato, capaz de registrar alterações na excitabilidade cortical. (40,41)

O EEG registra a atividade elétrica por meio de eletrodos colocados no couro cabeludo ou na superfície cerebral, que reflete, principalmente, a soma dos potenciais pós-sinápticos de excitação e inibição de neurônios piramidais nas camadas mais superficiais do córtex. Mesmo se realizado em ótimas condições técnicas e utilizando testes provocativos (hiperventilação e estimulação luminosa intermitente), é, na maioria dos casos, interictal, ou seja, não há registo de crises epiléticas. (40,41)

Entre as diversas alterações observadas, as descargas epileptiformes interictais (IED) parecem estar altamente correlacionadas com a epilepsia. Cerca de 50% dos pacientes com

epilepsia apresentam IED no primeiro exame realizado. Tal rendimento pode ser aumentado em adultos, pela repetição do EEG de rotina, e em todas as idades, pelo uso de estudos do sono. A combinação de registros de vigília e sono dá um rendimento de 80% em pacientes com epilepsia. (40)

Salinsky et al. (42) avaliaram a importância da repetição do EEG numa revisão de 1201 EEGs seriados de 429 adultos com epilepsia de início, na vida adulta. Dos doentes que apresentaram atividade epileptiforme, 50% tinham IED no primeiro exame, 84% no terceiro exame, 92% no quarto exame, sendo que essa proporção não subia, significativamente, nos exames seguintes. Em outro trabalho que incluiu 3000 doentes com epilepsia, a proporção de IED subiu de 49% num 1º EEG interictal apenas com registo de vigília, para 81% quando o segundo EEG incluiu registo de sono. (43)

A atividade epileptiforme é específica, mas não sensível, para o diagnóstico de epilepsia. No entanto o EEG possui várias limitações. É importante reconhecer que um EEG normal não exclui a epilepsia, pois cerca de 10% pacientes com epilepsia nunca apresentam descargas epileptiformes. Da mesma forma, um EEG anormal, por si só, não indica que um indivíduo tenha um distúrbio convulsivo. (40)

2.5. EPILEPSIA DE DIFÍCIL CONTROLE

O tratamento da epilepsia, de maneira geral, baseia-se no manejo conservador com uso de drogas antiepilépticas (DAE). A farmacoresponsividade significa a obtenção do controle das crises com a terapia antiepiléptica adequada. Dessa forma, quando utilizado em monoterapia, alcança-se o controle das crises em 70% dos casos. (44,45)

Em caso de ausência de resposta, tenta-se a troca por outro fármaco de primeira linha, até a obtenção do controle das crises ou alcançar a dose máxima tolerada pelo paciente. Se, ainda assim, não houver uma resposta adequada, pode-se optar pela associação entre as drogas, a qual não apresenta impacto relevante na mudança da resistência. (29)

O tratamento de pacientes com epilepsia refratária é desafiador, porque não se sabe completamente como a farmacoresistência se desenvolve em um indivíduo em particular. Constantemente, encontram-se pacientes que parecem ter distúrbios convulsivos idênticos, a mesma etiologia e o mesmo tipo de lesão e localização na ressonância magnética (RM), e, ainda assim, um responderá ao tratamento; e o outro, não. (46)

De fato, embora essas medicações tenham sido um avanço significativo em termos de perfil de segurança e tolerabilidade, acabaram não mudando a porcentagem de pacientes com

epilepsia refratária de forma mensurável ou convincente. (47) Sendo que 20 a 30% dos pacientes não obtêm controle adequado de suas crises com tratamento medicamentoso, continuando a apresentar episódios no decorrer da evolução da doença. (48)

2.5.1. Definição de epilepsia de difícil controle

Define-se refratariedade como ausência de resposta adequada a todos os fármacos disponíveis e apropriados ao tratamento de determinado tipo de epilepsia. Logo é necessário um período muito longo para demonstrar que nenhum dos fármacos disponíveis pode controlar as crises de um determinado paciente, o que gera dificuldades na abordagem de pacientes com epilepsia. (49)

Para tanto, a ILAE publicou uma definição consensual de epilepsia refratária, visando à identificação precoce e ao melhor delineamento das síndromes associadas à resistência aos medicamentos, para melhorar o atendimento e o manejo de pacientes, e facilitar a padronização das pesquisas científicas. (9)

A definição de resistência a medicamentos engloba dois níveis hierárquicos. O Nível 1 fornece um esquema geral para categorizar a resposta às intervenções em livre de crises, falha ao tratamento ou indeterminada, com base em critérios padronizados. Tal nível provê a base para as determinações do Nível 2, as quais formam a definição básica de epilepsia refratária, que seria a falha em deixar o paciente, persistentemente, livre de crises com o emprego de dois fármacos antiepilépticos escolhidos apropriadamente, adequados e tolerados, usados em monoterapia ou em combinação. (49,50,51)

A definição de “livre de crises” consiste no período equivalente a 12 meses sem a ocorrência de crises ou ao menos três vezes o maior intervalo entre as crises antes da necessidade de início de uma nova intervenção. Esse período é o único dado consistente na literatura com impacto significativo na melhora da qualidade de vida dos portadores de epilepsia. (5,51) Dessa forma, essa definição conceitua a resistência a drogas como um fenômeno dinâmico, permitindo também a remissão ao longo do tempo.

Diferentes termos são usados, como epilepsia intratável, refratária ou de difícil controle. Porém qual seria a melhor maneira de designar aqueles pacientes que não respondem ao tratamento clínico da epilepsia de forma satisfatória? Pois bem, o termo epilepsia refratária é preferível ao termo intratável, dado que este último comporta uma condição não passível de tratamento de qualquer natureza ou modalidade, ou seja, tanto medicamentosa quanto cirúrgica. (5)

Apesar de refratariedade se voltar apenas para a falha clínica, é mais apropriado classificar os pacientes em fácil controle e difícil controle, pelo estigma dos outros termos. Dessa forma, a maioria dos pacientes de fácil controle das crises responderá à primeira DAE; ao passo que os de difícil controle, não. (46)

As crises desses pacientes exibem resistência a fármacos com diferentes mecanismos de ação, sugerindo que não se deve, exclusivamente, a fatores relacionados à farmacodinâmica das medicações, e sim a aspectos intrínsecos ou adquiridos inespecíficos, que afetam, de forma ampla, a resposta às DAEs. (7)

“Duas hipóteses têm concentrado a maiorias dos estudos sobre refratariedade em epilepsia: a hipótese da alteração dos sítios de ação das DAEs no tecido epileptogênico e a hipótese das proteínas transportadoras de múltiplas DAEs”. (7) Entretanto essas duas hipóteses não são capazes de explicar todos os aspectos relativos à refratariedade, permanecendo um assunto controverso e requerendo a realização de novas pesquisas.

O controle inadequado das crises, no entanto, pode estar implicado a fatores não relacionados, de modo direto, à refratariedade. Situação essa denominada de pseudorefratariedade, que pode ser exemplificada por um diagnóstico errado, levando ao tratamento inapropriado; a problemas na posologia das drogas dose, em geral, o uso de subdose; a interações medicamentosas e, principalmente, à adesão inadequada ao tratamento. (5)

Por conseguinte, por meio da definição operacional de farmacoresistência e dos aspectos associados, é possível uma tentativa mais coerente de distinção entre as diferentes situações clínicas que simulam crises de difícil controle, permitindo que os pacientes com epilepsia sejam classificados como resistentes ao tratamento clínico e o manejo correto seja instituído, pois a abrangência da permanência de crises interfere em diversas situações socioeconômicas.

2.6. EPIDEMIOLOGIA DA EPILEPSIA DE DIFÍCIL CONTROLE

É de extrema importância, em todas as áreas de atuação médica, o conhecimento de dados demográficos e clínicos da população atendida, o qual fornece subsídios de avaliação e de organização de programas de tratamento e campanhas de prevenção.

2.6.1. Prevalência da epilepsia refratária

A prevalência de epilepsia refratária tem considerável variação entre os estudos. Alguns estudos examinaram a proporção de pacientes com alta frequência de crises, mas sem especificar critérios explícitos de farmacoresistência. (52) Estima-se que um terço dos pacientes apresentará crises recorrentes no curso da doença. (5)

Um grande desafio para determinar a prevalência é a própria definição de refratariedade, já que ela depende da percepção de crise convulsiva pelo paciente. Estudos longitudinais recentes com uso de transdutores intracranianos sugerem que pacientes podem superestimar a frequência de crises. (53,54)

A proporção de pacientes com epilepsia refratária na população geral é, atualmente, desconhecida. Um estudo retrospectivo de base populacional realizado na Europa Ocidental avaliou 360 pacientes com diagnóstico de epilepsia, com o intuito de determinar a prevalência global de epilepsia refratária. Obteve-se a proporção de 22,5% (n=81) de pacientes com epilepsia refratária, correspondendo à prevalência de 1,36 para 1.000 habitantes. (52)

Em um estudo histórico, Kwan & Brodie (46) acompanharam o tratamento de 525 indivíduos (9 a 93 anos de idade) com epilepsia diagnosticada de todos os tipos. Resultados acumulados ao longo de um período de 13 anos revelaram que 63% dos pacientes eram responsivos ao tratamento e tinham atingido a liberdade de apreensão por pelo menos 1 ano. O restante, 37%, no entanto, teve convulsões mal controladas e foi classificado como resistente ao tratamento.

Estudo retrospectivo, realizado com 557 pacientes em seguimento ambulatorial em Singapura, demonstrou a prevalência de 21,5%. (55) No Reino Unido, esta variou entre 47-70% (54,56), enquanto na Suécia, esta foi de 37%. (54,57) Na Colômbia, encontrou-se prevalência similar à Suécia. (37,5%). (58) Já no Brasil, esta variou entre 31,28% e 86%. (59,60,61,62,63,64,65,66)

2.6.2. Distribuição por gênero e idade

Poucos estudos estão disponíveis sobre epidemiologia da epilepsia refratária. Os principais descritores podem ser encontrados de forma fragmentada e dispersos nas literaturas

nacional e internacional. A Tabela 1 sumariza as principais características dos estudos adquiridos para fins de comparação e discussão.

Em um estudo prospectivo com 192 indivíduos considerados não controlados, cerca de 53% (n= 102) eram do sexo masculino e a mediana de idade de encaminhamento foi de 31 anos (variando de 13 a 76 anos). (46) Hitiris et al. (67) também observaram maior prevalência de homens, correspondendo a 66,7% (n=177). No entanto a proporção de epilepsia refratária não foi, significativamente, diferente entre homens e mulheres. (52) Em suma, quanto à influência do gênero, encontra-se uma leve tendência não significativa a uma incidência maior em homens nos países do continente europeu.

Entretanto Kong et al. (2014) encontraram na população de pacientes refratários 52% de mulheres (n=63) e idade média no momento da pesquisa de 40,7 anos (variando $\pm 11,8$ anos), com a mesma tendência de gênero sendo observada em outros países da Ásia e dos Estados Unidos (68,69,70). Callaghan et al. (68) e Li et al. (71) notaram idade média dos pacientes refratários, no momento da pesquisa, de 40 anos e 42 anos ($\pm 15,1$ anos), respectivamente.

No Brasil, existem poucos trabalhos demográficos sobre gênero das populações adultas portadoras de epilepsia refratária. Azoubel et al. (72) selecionaram uma amostra apenas de mulheres, cuja idade média observada foi de 37,2 anos. Em estudo realizado com 82 pacientes pediátricos, cerca de 55% eram do sexo masculino. (66)

Tabela 1 - Estudos avaliados conforme a metodologia e razão entre casos no gênero masculino (Masc) e feminino (Fem), expressos em porcentagem (%).

Autor (ano)	País	Período do estudo (ano)	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão	Faixa etária	Metodologia	Nº de casos	Casos (Masc%/Fem%)
Fonseca et al. (2016)	Brasil	2012-2014	Diagnóstico de epilepsia refratária a medicamentos Idade entre 0 e 18 anos; Em acompanhamento pela neurologia infantil no período estudo	Prontuários que não possuíam ficha admissional do neurologista e que não estavam no arquivo hospitalar no período da coleta de dados.	<18 anos	Retrospectivo	82	54,9/45,1
Kong et al. (2014)	Singapura	2012	Diagnóstico de epilepsia	Não especificado	>18 anos	Retrospectivo	120	48/52
Li et al. (2012)	Estados Unidos	2007-2010	Não especificado	Crises secundárias à neoplasia, ao alcoolismo ou à doença metabólica; Não aderência ao tratamento medicamentoso; História de abuso de drogas; Estimulador do nervo vago (VNS) Descrição não confiável do tipo de crise; Seguimento inferior a 6 meses.	> 18 anos	Retrospectivo	85	40/60
Picot et al. (2008)	França	1995	Não especificado	Não especificado	≥16 anos	Retrospectivo	81	-

Tabela 1 (Continuação) - Estudos avaliados conforme a metodologia e razão entre casos no gênero masculino (Masc) e feminino (Fem), expressos em porcentagem (%).

Callaghan et al. (2007)	Estado Unidos	2000-2003	Diagnóstico de epilepsia	Não especificado	12-83 anos	Prospectivo	246	41/59
Hitiris et al. (2007)	Reino Unido	1982-2003	Epilepsia sem tratamento prévio	Perda de seguimento Não aderência ao tratamento com DAE	13-81 anos	Prospectivo	318	66,7/44,3
Schiller & Najjar (2007)	Israel	1999-2004	Epilepsia com início recente de DAE	Não especificado	>12 anos	Prospectivo	429	46,4/53,6
Tripathi et al. (2011)	Índia	2006-2008	Epilepsia em seguimento ambulatorial há mais de 3 meses	Má adesão terapêutica Uso de DAE em subdose Eventos não epilépticos Convulsão febril Infecção aguda de SNC Lesão expansiva intracraniana Doenças neurodegenerativas	2-60 anos	Prospectivo	200	71/29
Kwan & Brodie (2000)	Reino Unido	1984-97	Epilepsia recentemente diagnosticada	Não especificado	1-75 anos	Prospectivo	192	53/47
Azoubel et al. (1995)	Brasil				23-55 anos	Retrospectivo	62	0/100
Elwes et al. (1984)	Inglaterra	Não especificado	Epilepsia sem tratamento prévio	Não especificado	6-77 anos	Prospectivo	64	-

2.6.3. Distribuição por escolaridade

A incidência e a prevalência de epilepsia apresentam relação inversa com o nível socioeconômico e a escolaridade da população, sendo mais frequente na população de baixa renda, baixo nível de escolaridade, moradores de áreas rurais ou de áreas urbanas com infraestrutura precária e em países subdesenvolvidos. (73)

Existe uma escassez de estudos na literatura que retratem a relação entre a escolaridade e a epilepsia de difícil controle. No entanto pode-se inferir o nível de escolaridade a partir de trabalhos que abordem a epilepsia de maneira geral, mesmo que não seja fidedigna a população selecionada.

Na América Latina, foi observado que 10% dos pacientes eram analfabetos, 26% eram graduandos do ensino fundamental, 32% do ensino médio e 12,6% do ensino superior. (58) No Brasil, foi encontrada proporção maior de analfabetos entre os epiléticos (30,2%) e graduandos do ensino fundamental (46,5%), quando comparados ao ensino médio (18,6%) e ao superior (4,7%). (59)

2.6.4. Distribuição por idade de início das crises, tempo de evolução e período de latência do tratamento na epilepsia refratária

Ao avaliar a incidência de epilepsia na população geral, trabalhos em países desenvolvidos demonstram que essa, quando agrupada por faixa etária, obedece a um padrão de distribuição bimodal, com incidência aumentada na infância, com pico em menores de 5 anos (74,54,75,73); e em idosos, chegando a 1,5% em maiores de 55 anos; 3,6% em maiores de 75 anos e 4,5% em maiores de 85 anos. (73,76) Em adolescentes e em adultos jovens, foi encontrada incidência mínima. (73)

Em razão da heterogeneidade das características demográficas no mundo e dos diferentes parâmetros de definição de faixa etária do início das crises, não se encontrou padronização desse descritor na literatura (Tabela 2). Alguns trabalhos definem pontos de cortes e agrupam, quantitativamente, os pacientes, enquanto outros os distribuem dentro de faixas etárias ou apenas indicam a idade média de apresentação.

Tabela 2- Distribuição por idade de início (anos) da epilepsia refratária.

Autor (ano), país	<15 anos	>=15 anos	Média de idade (anos)
Li et al. (2012), Estados Unidos	-	-	42 ± 15,1
Picot et al (2008), França	-	-	28,1 ± 21
Callaghan et al. (2007), Estados Unidos	151(61,4%)	95(38,6%)	-
Schiller & Najjar (2007), Israel	2,7%	97,3%	-
Tripathi et al. (2011), Índia	144(72%)	56(28%)	-
Kwan & Brodie (2000), Reino Unido	-	-	26
Azoubel et al. (1995), Brasil	-	-	26,9

No entanto, em dois estudos, observou-se maior incidência de refratariedade em menores de 15 anos, representando 61,4% (n=151) (68) e 72% (n=144) (13) do total de pacientes refratários. Contrapondo-se a esses, Schiller & Najjar (69) demonstraram que os pacientes com mais de 15 anos representaram 97,3% dos refratários.

A idade, em anos do início das crises, por outro lado, apresenta grande diversidade nas literaturas pesquisadas, variando de 7,1 a 57,1 anos. (52,71,72) Porém existe uma maior tendência à refratariedade na população de adultos jovens, como representado na Tabela 2.

Em relação ao tempo de evolução da epilepsia em pacientes refratários, a média de duração foi de 25 anos, sendo que a média de duração da “intratabilidade” correspondeu a 20 anos. (68) Um estudo sobre as alterações eletroencefalográficas em mulheres com epilepsia refratária ao tratamento medicamentoso demonstrou média de duração da doença em 26,94 anos. (72)

Em um estudo multicêntrico, que incluiu pacientes com epilepsia focal refratária submetidos à avaliação pré-cirúrgica, a idade média na época da primeira crise não provocada (início da epilepsia) foi de 14,6 anos. Nos 282 pacientes para quem a informação estava disponível, o tempo médio de falha do segundo fármaco (tempo de latência) foi de 9,1 anos (mediana de 5 anos; faixa de 0 a 46 anos; figura). (77)

Quanto ao tempo de latência, definido em anos, antes da instituição do tratamento medicamentoso, correspondeu a 0,67 ano (variando 0,1 a 57) no grupo controle (n=462) e de 1

ano (variando 0,1 – 44) no grupo refratário (n=318), destacando período de latência mais longo nos pacientes refratários. (67)

2.6.5. Crise convulsiva febril e achados no Eletroencefalograma

Em relação à frequência de crise convulsiva febril na população de pacientes refratários, percebe-se que uma pequena parcela apresenta história médica pregressa positiva para a condição (Tabela 3). A leve discrepância observada no estudo de Berg et al. (77) demonstra que, nos pacientes refratários que necessitam de intervenção cirúrgica, existe maior prevalência de crise convulsiva febril.

Tabela 3- História médica pregressa de convulsão febril em pacientes com epilepsia refratária

Autor (ano), país	Presente n (%)	Ausente n (%)
Hitiris et al. (2007), Reino Unido	23 (7,3)	295 (92,7)
Kwan & Brodie (2000), Reino Unido	10 (5)	182 (95)
Tripahi et al. (2011), Índia	20 (10)	180 (90)
Berg et al. (2003), Estados Unidos	95 (28,5)	238 (71,5)

Quanto aos achados no eletroencefalograma, um estudo retrospectivo com 62 pacientes do gênero feminino apresentou os resultados de todos os EEGs durante 5 anos de acompanhamento no serviço. Obtiveram-se 58 alterados (93,5%); e o restante, normal. Os EEGs anormais foram considerados "epileptiformes" (AE) na presença de grafoelementos do tipo espículas, ondas agudas, complexos espícula-onda lenta e "não epileptiformes" (NAE), quando mostraram atividade lenta contínua ou intermitente. (72) A mesma tendência pode ser verificada em estudo realizado com população adulta refratária, com 147 (78,25%) EEGs alterados. (69)

Ko & Holmes (78), em um estudo envolvendo 144 pacientes pediátricos com epilepsia refratária, revelaram uma proporção maior de alterações eletroencefalográficas nessa população (73,6%). Entre os refratários, as alterações mais frequentes foram: atividade lenta focal (30,6%), atividade lenta difusa (49,3%) e ponta-onda multifocais (45,8%).

2.6.6. Frequência e número de crises epiléticas no início da doença

Em estudo do tipo caso-controle realizado entre pacientes com epilepsia refratária (n=200) e não refratária (n=200), foi analisada a frequência de crises nos primeiros dois anos de doença. No grupo de pacientes intratáveis, 83% tinham história de alta frequência de crises (mais de um episódio por mês), enquanto apenas 25% dos pacientes de fácil controle apresentaram frequência maior que um episódio por mês. (13)

Elwes et al. (79), em um estudo prospectivo com 79 pacientes com crises tônico-clônicas recentemente diagnosticados, revelaram que, entre os que apresentavam mais de 2 crises por mês, houve taxa de remissão no primeiro ano de 64%, enquanto nos que tinham menos de 2 crises foi de 56%.

Da mesma forma, Kwan & Brodie (46) relacionaram a refratariedade ao número de crises antes do início do tratamento, identificando 94 pacientes de difícil controle em um grupo de 185 pacientes que apresentaram mais de 20 convulsões antes do início do tratamento, correspondendo a 51%. Já nos que tiveram 20 convulsões ou menos, apenas 98 dos 340 pacientes (29%) foram refratários.

Ademais, em relação à mediana de crises pré-tratamento, observou-se, no grupo livre de crises, valor igual a 4 (variando de 1 para > 100), sendo que, nos refratários, a média foi 7, variando 1 para > 100. (67)

2.6.7. Distribuição por tipo de crise epilética

A prevalência de cada tipo de crise epilética apresenta grande variabilidade entre os diferentes estudos, podendo esta ser atribuída às características epidemiológicas da população, à etiologia da epilepsia e à disponibilidade de métodos para investigar o tipo de crise. O uso do EEG, por exemplo, modifica a prevalência, uma vez que crises focais, secundariamente generalizadas, dificilmente são detectadas sem esse recurso, levando ao diagnóstico errôneo de epilepsia generalizada. (54,80)

Sendo assim, geralmente, é observada maior prevalência de epilepsia focal em países desenvolvidos e em grandes centros de referência. (54,81) Segundo Banerjee (81), apesar de essa tendência ser observada, ela não pode ser generalizada para todos os estudos, visto que estudos importantes na Itália encontraram maior prevalência de crises generalizadas. (81,82,83,84)

A distribuição por tipo de crise dos principais estudos feitos em portadores de epilepsia refratária está representada na Tabela 4. A maioria dos estudos demonstra uma predominância de crises focais nessa população específica, com frequência variando entre 26,5% e 90,13%.

Exceção a esse padrão é encontrada em estudos realizados na população pediátrica, na qual há uma maior preponderância de síndromes epiléticas com manifestações generalizadas, a exemplo da epilepsia mioclônica juvenil. (66)

Tabela 4- Distribuição do tipo de crise em porcentagem (%) em cada estudo.

Autor (ano), país	Generalizada	Focal	Focal evoluindo para TC*	Não classificada
Tripahi et al. (2011), Índia	13,5%	83%	3,5%	-
Picot et al. (2008), França	19,7%	75,3%	-	5%
Fonseca et al. (2016), Brasil	42,7%	26,8%	-	30,5%
Callaghan et al. (2007), EUA	6,9%	80,5%	11%	1,6%
Schiller & Najjar (2007), Israel	45,9%	45,9%	-	8,2%
Elwes et al. (1984), Inglaterra	50%	26,5%	23,5%	-
Azoubel et al. (1995), Brasil	9,67%	90,32%	-	-
Kong et al. (2014), Singapura	42%	55%	-	3%

*Focal evoluindo para Tônico-Clônica generalizada.

O estudo de Elwes et al. (79) avaliou o desenvolvimento de refratariedade em 106 pacientes com diferentes tipos de crise. No primeiro ano de doença, apesar de a proporção de crises generalizadas ter sido maior nos pacientes refratários, as chances de desenvolverem refratariedade foram mais elevadas nos portadores de crises focais (77%) quando comparadas aos pacientes com crises generalizadas (54%) e focais evoluindo para tônico-clônicas (62%). Essa diferença se tornou mais evidente ao longo de 5 anos, sendo observada refratariedade em apenas 3% nas crises generalizadas contra 27% nas crises focais.

2.6.8. Distribuição por etiologia das crises epiléticas

A epilepsia é uma doença heterogênea, apresentando uma variedade de patologias cerebrais e mecanismos não totalmente elucidados relacionados ao seu surgimento, o que

dificulta a padronização dos estudos sobre etiologia. Assim como o tipo de crise epiléptica, a etiologia das crises apresenta grande variabilidade entre os estudos, a depender da classificação utilizada e da disponibilidade de métodos para avaliar uma possível causa, com destaque para os exames de imagem RNM e TC e EEG.

Desse modo, encontra-se maior prevalência de epilepsia de causa desconhecida em países em desenvolvimento, em virtude da menor disponibilidade de métodos diagnósticos. Porém, tanto em subdesenvolvidos quanto em desenvolvidos, todos os 17 estudos de uma revisão sistemática apresentaram a etiologia desconhecida como a mais frequente. (81)

A distribuição da etiologia encontrada nos principais estudos em pacientes refratários está resumida na Tabela 5. Tripathi et al. (13), em um estudo prospectivo com 200 pacientes refratários, encontraram, como causa mais frequente, a infecção do SNC, sendo a principal a neurocisticercose, seguida de traumatismo craniano. Já o estudo de Picot et al., com abordagem retrospectiva, revelaram a encefalopatia isquêmica perinatal como a mais frequente. Berg et al. (77) analisaram portadores de epilepsia focal refratária referenciados na avaliação pré-cirúrgica, encontrando predominância de esclerose hipocampal nesse grupo específico.

Tabela 5- Distribuição da etiologia em porcentagem (%) em cada estudo.

Autor	Desconhecida	Vascular	Infecçiosa	TCE*	NEO ^{&}	EH [#]	MC ⁺	EIP [§]	Outra
Tripathi et al.	6	-	66,5	5,5	-	-	-	22	-
Picot et al.	-	-	-	15,4	20,5	-	-	33,3	66,6
Fonseca et al.	21,9	3,6	3,6	12,2	-	-	17,1	24,4	17,2
Kong et al.	28	-	-	-	-	27	-	-	47
Berg et al.	-	-	-	-	-	64,6	-	-	-

*Traumatismo cranioencefálico. [&]Neoplasia do Sistema Nervoso Central. [#]Esclerose hipocampal. ⁺Malformação congênita do sistema nervoso central. [§]Encefalopatia isquêmica perinatal.

No Brasil, apenas Fonseca et al. (66) avaliaram pacientes refratários, utilizando uma amostra de pacientes menores de 18 anos. Estes evidenciaram como causas mais frequentes: encefalopatia isquêmica perinatal, epilepsia de origem desconhecida, malformação do SNC e causas metabólicas. Nesse estudo, apenas 3,6% tiveram a infecção do SNC como etiologia.

2.7. PREDITORES DE REFRACTARIEDADE

Considerando-se as potenciais consequências negativas, a longo prazo, de crises persistentes, é importante a identificação precoce de pacientes com epilepsia refratária, para que a esses pacientes sejam oferecidas, o mais cedo possível, alternativas ao tratamento convencional, a exemplo de novas farmacoterapias mais agressivas, cirurgia precoce, dieta cetogênica e neuromodulação. (67)

Nesse sentido, aspectos constitucionais, como idade, gênero e escolaridade do paciente; e características clínicas da epilepsia (tipo de crise epiléptica, frequência de crises no início da doença, etiologia, passado de crise febril, alterações no EEG, idade de início de crises e tempo de evolução da doença) foram avaliados em diferentes estudos para verificar a sua influência na resposta ao tratamento medicamentoso. Os resultados significativos dos principais estudos foram identificados por Mohanraj & Brodie (12) e estão resumidos na Tabela 7.

2.7.1. Faixa etária e gênero

A maioria dos estudos demonstra uma tendência à maior refratariedade da epilepsia no gênero masculino, porém sem valor significativo, conforme demonstrado na Tabela 6. Quanto à faixa etária, Del Felice et al. (85) e Cockerell et al. (86) não encontraram correlação entre a idade dos pacientes durante o estudo e o controle das crises. Sendo assim, existe uma unanimidade em afirmar que o gênero e a faixa etária não influenciam na resposta medicamentosa em pacientes epiléticos.

Tabela 6- Comparação entre pacientes com epilepsia refratária e não refratária quanto ao gênero, expresso pela razão pacientes masculino/feminino.

Autor (ano), país	Epilepsia refratária	Epilepsia não refratária	P-Valor
Hitiris et al. (2007), Reino Unido	228(49,4%) / 234(50,6%)	177(55,7%)/141(44,3%)	NS*
Tripathi et al. (2011), Índia	142(71%) / 58(29%)	128(64%) / 72(36%)	0,13
Kwan et al. (2000), Reino Unido	102(53%) / 90(47%)	157(47%) / 176(53%)	NS*

*Não Significativo.

Tabela 7- Estudos avaliados conforme a metodologia e preditores de refratariedade encontrados. Fonte: Mohanraj e Brodie (2013).

Autor	Período do estudo	Crítérios de inclusão	Crítérios de exclusão	Tipo de estudo	Local do estudo	Amostra	Tipo de epilepsia	Tempo de seguimento	Preditores de refratariedade identificados
Annegers et al.	1935-74	>2 convulsões não provocadas com seguimento mínimo de 5 anos	Convulsões febris, provocadas ou únicas	Retrospectivo	Comunidade	618	Variado	5-20 anos	Doença perinatal associada à deficiência física e/ou intelectual Etiologia não idiopática
Elwes et al.	Não especificado	Epilepsia sem tratamento prévio	Não especificado	Prospectivo	Clínica	106	Variado	6-106 meses	Epilepsia Focal Alta frequência de crises tônico-clônicas antes do tratamento Comorbidade neurológica, psiquiátrica ou física Histórico familiar de epilepsia
Beghi & Tognoni	1982	Epilepsia sem tratamento prévio	Início de DAE 3 meses antes do acompanhamento Politerapia como tratamento inicial Uso profilático de DAE Convulsões provocadas	Prospectivo	Clínica	280	Variado	48 meses (mediana)	Mais de um tipo de crise Alta frequência de crises antes do tratamento Maior número de convulsões no primeiro ano de tratamento
Cockerell et al.	1984-87	Epilepsia confirmada por especialista	Não especificado	Prospectivo	Comunidade	1091	Variado	6 anos	Não foram preditores de refratariedade: Idade atual e tipo de crise.
Cockerell et al.	1984-87	Epilepsia confirmada por especialista	Não especificado	Prospectivo	Comunidade	564	Variado	9 anos	Início de crises em infância
MacDonald	1984-87	Epilepsia confirmada por especialista	Não especificado	Prospectivo	Comunidade	228	Variado	12 anos	Epilepsia focal

Tabela 7 (Continuação) - Estudos avaliados conforme a metodologia e preditores de refratariedade encontrados. Fonte: Mohanraj e Brodie (2013).

Stephen et al	1984-97	Epilepsia focal	Não especificado	Retrospectivo	Clínica	550	Epilepsia focal	2-15 anos	Esclerose mesial temporal Fatores associados a maior risco de refratariedade, porém não significativos: malformação arteriovenosa, AVE, neoplasia cerebral, gliose cortical, atrofia cerebral, displasia cortical
Kwan & Brodie	1984-97	Epilepsia recentemente diagnosticada	Não especificado	Prospectivo	Clínica	629	Variado	2-16 anos	Maior frequência de crises após introdução de DAE em monoterapia
Hitiris et al.	1981-2001	Epilepsia recentemente diagnosticada	Não especificado	Retrospectivo	Clínica	890	Variado	79 meses (mediana)	Mais de 10 crises antes do início de DAE Histórico familiar de DAE, Histórico pessoal de convulsão febril, Epilepsia pós-TCE, Uso de drogas ilícitas, Comorbidade psiquiátrica Não foram preditores de refratariedade: gênero, déficit neurológico e retardo mental
Del Felice et al.	1989-99	Epilepsia recentemente diagnosticada	Não especificado	Retrospectivo	Clínica	352	Variado	10 anos	Maior número de crises focais Não foram preditores de refratariedade: idade atual, etiologia, achados do EEG, comorbidades neurológicas e psiquiátricas, tempo de evolução da epilepsia e tipo de crise.
Lindsten et al.	1985-87	Epilepsia confirmada	Convulsões provocadas	Retrospectivo	Clínica	107	Variado	1-12 anos	Persistência de crises epilépticas no primeiro ano de uso de DAE Não foram preditores de refratariedade: idade de início de crises, tipo de crise, etiologia, achados do EEG

Tabela 7 (Continuação) - Estudos avaliados conforme a metodologia e preditores de refratariedade encontrados. Fonte: Mohanraj e Brodie (2013).

Schiller & Najjar	1999-2004	Epilepsia com início recente de DAE	Não especificado	Prospectivo	Clínica	478	Variado	1,5-7,5 anos	Persistência de crises com DAE em monoterapia Epilepsia focal Tempo de evolução da epilepsia Número de crises nos 3 meses antes do início de DAE
Tripathi et al.	2006-2008	Epilepsia em seguimento ambulatorial há mais de 3 meses	Má adesão terapêutica Uso de DAE em subdose Eventos não epilépticos Convulsão febril Infecção aguda de SNC Lesão expansiva intracraniana Doenças neurodegenerativas	Prospectivo	Clínica	400	Variado	2 anos	Epilepsia focal, História pessoal de status epilepticus, Déficit neurológico, Encefalopatia isquêmica perinatal, História pessoal de atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, História prévia de infecção do SNC, Convulsão febril, Ausência de resposta a primeira DAE >1 crise por mês nos primeiros 2 anos após o início das crises Lesão estrutural no SNC Não foram preditores de refratariedade: gênero, idade de início das crises, alteração comportamental, história prévia de traumatismo cranioencefálico, histórico familiar de epilepsia,
Semah et al.	1990-1997	Epilepsia confirmada	Não especificado	Prospectivo	Clínica	2.200	Variado	1-7 anos	Epilepsia focal, Esclerose hipocampal e Disgenesia cortical Não foi preditora de refratariedade a presença de epilepsia do lobo temporal não associada à esclerose hipocampal

2.7.2. Tipo de crise epiléptica

Destaca-se, como fator preditivo mais importante para obtenção de resposta ao tratamento clínico, o tipo de síndrome epiléptica a ser tratada. Por exemplo, diversos estudos demonstraram que as síndromes epiléticas com crises focais tendem a ser mais resistentes ao tratamento clínico do que as epilepsias generalizadas idiopáticas. (13,69,79,85,87)

Um estudo realizado por Semah et al. (87), envolvendo 2.200 pacientes adultos com epilepsia, demonstrou resultados importantes. Após um ano de tratamento com DAEs em regime adequado, 82% dos pacientes com epilepsia generalizada idiopática estavam livres de crises. Já no grupo de pacientes com epilepsias focais, apenas 35% ficaram livres de crises.

Já Tripathi et al. (13) encontrou, entre uma amostra de 400 portadores de epilepsia, que 83% dos pacientes refratários tinham crises focais, valor, significativamente, superior aos 56,5% encontrados no grupo com epilepsia não refratária. Em um estudo nacional com portadores de epilepsia controlada, encontrou-se maior prevalência de crises generalizadas (59,39%) quando comparada à epilepsia focal perceptiva (3,13%), focal disceptiva (15,63%) e focal evoluindo para tônico-clônica bilateral (9,38%).

Estudos apresentando mais de um tipo de crise também apresentaram pior prognóstico de controle da epilepsia em adultos e crianças. (12,88) No entanto, outro estudo utilizando uma grande amostra no Reino Unido. (12,86,89) encontrou efeito mínimo do tipo de crise no prognóstico, sugerindo a presença de fatores mais relevantes, a exemplo do controle inicial de crises após a introdução de DAE.

Dentro das crises generalizadas, a presença de manifestações motoras se associou a um pior prognóstico. Em uma revisão sistemática, concluiu-se que a chance de remissão de crises generalizadas tônico-clônicas em crianças foi menor (35%) quando comparada à remissão das crises de ausência (78%). (33)

2.7.3. Etiologia

Trata-se de um importante preditor de resposta, sendo descrita menor probabilidade de controle das crises associadas às anomalias estruturais encefálicas quando comparada às crises sem alteração estrutural no SNC. Isso foi validado tanto para crises generalizadas quanto para focais. (12,90,91,92)

O tipo e a localização da alteração estrutural também influenciam a resposta ao tratamento. Semah et al. (87), em um estudo envolvendo 2200 portadores de epilepsia,

demonstraram que apenas 11% dos pacientes com epilepsia do lobo temporal/esclerose hipocampal (EH) ficaram livres de crise no período observado, reduzindo para 3% quando associado à outra lesão epileptogênica, demonstrando, claramente, o efeito negativo da EH na resposta ao tratamento com DAEs.

Um estudo com 550 pacientes em Glasgow também revelou pior prognóstico em portadores de esclerose hipocampal quando comparado a outros sítios de epilepsia focal. (93) No entanto a maioria desses estudos não estabeleceu como critério de inclusão o diagnóstico recente de epilepsia, logo, pelo maior tempo de evolução, era de se esperar que se encontrasse pior prognóstico.

Além da esclerose hipocampal, Stephen et al. (93) evidenciaram que outras etiologias estruturais também apresentavam uma tendência maior à refratariedade, porém sem resultado, estatisticamente, significativo, sendo estas: malformação arteriovenosa, AVE, neoplasia cerebral, gliose cortical, atrofia cerebral e displasia cortical.

Quanto à localização da lesão, o lobo temporal aparenta ser a área mais epileptogênica e mais associada ao difícil controle de crises, sendo, frequentemente, afetada em crises focais, principalmente o hipocampo e a amígdala. Outras áreas associadas ao pior prognóstico são: a quarta camada do córtex estriado e os córtices motor e sensorial. (94)

2.7.4. Idade de início das crises

Alguns estudos realizados na população pediátrica sugerem que quanto menor a idade de início das crises, maiores as chances de refratariedade à farmacoterapia. Ko & Holmes (78) demonstraram que a epilepsia antes dos 12 meses de vida está associada a um pior prognóstico. Já Berg et al. (95) revelaram que o prognóstico era pior quanto menor a idade de início, não se restringindo a menores de 1 ano. Picot et al. (52) demonstraram que a idade de início de doença na epilepsia refratária (média: 19,6 anos \pm 19) foi, significativamente, menor do que na farmacorresponsiva (média: 28,1 anos \pm 21), com p-valor = 0,0007.

No entanto, em estudos que abrangem todas as faixas etárias, não foi encontrado efeito significativo da idade de início no controle de crises, nem em crianças nem em adultos. (12,79,96) Contrapondo a esse achado, Stephen et al. revelaram melhor prognóstico em pacientes com mais de 65 anos e diagnóstico recente de epilepsia. (93) Essa proteção da idade avançada contra o desenvolvimento de refratariedade pode ser explicada, parcialmente, pela menor contribuição de fatores genéticos na etiologia e pela menor neuroplasticidade de cérebros

mais velhos, impedindo a reorganização das sinapses necessárias para desenvolver a refratariedade. (12)

2.7.5. Tempo de evolução, período de latência de tratamento e número de crises no primeiro ano de doença

Diversos estudos avaliaram a associação entre o prognóstico e o tempo de evolução, número de crises antes da introdução de DAE e do tempo de latência de tratamento, definido como o tempo de evolução da doença antes de iniciar o tratamento. A hipótese seria que o início precoce do tratamento, ao reduzir o número de crises, reduziria os efeitos deletérios da epilepsia (apoptose neuronal e reorganização sináptica) sob o funcionamento elétrico do cérebro.

Sendo assim, a maior duração da doença, o início tardio do tratamento e um grande número de crises pré-tratamento deveriam estar associados à maior chance de refratariedade. Esse conceito existe desde o século XIX, sendo reforçado por inúmeros estudos. (12)

Schiller & Najjar (69) também demonstraram correlação entre a duração da doença e o desenvolvimento de refratariedade. Nesse estudo, aqueles com evolução entre 6 e 15 anos tiveram menor remissão (50%) dos que tinham menos de 5 anos (62,9%), com diferença significativa ($p < 0,01$). Porém, naqueles com mais de 15 anos de evolução, houve novamente um aumento da taxa de remissão (60%).

Estudos experimentais também reforçam essa ideia, uma vez que foram encontradas alterações histopatológicas no hipocampo de pacientes com maior tempo de evolução de epilepsia, sendo os achados mais frequentes a perda neuronal e a proliferação de fibras musgosas, que, potencialmente, poderiam estar relacionadas à formação de um circuito neuronal excitatório. (12,97,98) Estudos com ressonância magnética em portadores de epilepsia focal com esclerose hipocampal demonstraram que a redução do volume hipocampal ipsilateral era diretamente proporcional ao tempo de progressão da doença. (12,99,100)

Diversos estudos demonstraram que existe maior risco de refratariedade quanto maior a frequência inicial de crises. (91,12) Elwes et al. (79) demonstraram que o número absoluto de crises antes do tratamento não teve relação com o prognóstico de controle da doença. Porém, quando avaliada a frequência de crises no início da doença naqueles com crises tônico-clônicas, pacientes com alta frequência de crises (definida como mais de 2 crises por mês) tiveram menor chance de entrar em remissão no primeiro ano (64%) quando comparado aos que tiveram menos de 2 crises/mês (56%), com diferença, estatisticamente, significativa ($p = 0,022$). No entanto essa diferença não foi observada naqueles com crises focais.

Resultado contrário, demonstrado em uma análise mais aprofundada, evidenciou que a correlação entre a frequência de crises no início da doença e o prognóstico só está presente na epilepsia com crise focal complexa, não sendo verdade para outros tipos de crise. (12)

Kwan & Brodie (46) relacionaram a refratariedade ao número de crises antes do início do tratamento, identificando 51% de refratários nos que apresentavam mais de 20 convulsões e apenas 29% nos que tiveram 20 convulsões ou menos, havendo significância estatística entre os dois parâmetros avaliados ($P < 0,001$). Quando comparado o número de convulsões antes da instituição da terapêutica e o tipo de epilepsia, não houve nenhuma interação significativa.

Feksi et al. (101) avaliaram o tempo de latência até a instituição do tratamento. Esse estudo foi feito em pacientes com uma longa evolução de epilepsia, considerada como a presença de mais de 100 crises antes do início do tratamento, encontrando similares chances de remissão entre esse grupo e aqueles que iniciaram o tratamento precocemente. Alguns estudos demonstraram que o tratamento precoce reduziu apenas o risco de recorrência de crises a curto prazo, sem ter efeito no resultado prognóstico a longo prazo. (4,102)

Na análise de Hitiris et al. (67), a mediana de duração de doença antes da instituição do tratamento medicamentoso correspondeu a 0,67 ano (variando 0,1 a 57) no grupo controle ($n=462$) e de 1 ano (variando 0,1 a 44) no grupo refratário ($n=318$). Destacando período de latência mais longo nos pacientes refratários, sendo, estatisticamente, significativo para o surgimento de refratariedade.

2.7.6. Convulsão febril

A convulsão febril é uma condição relativamente benigna e autolimitada, sendo que a chance de evoluir para epilepsia é de apenas 1-3%, risco similar ao da população geral. Maior risco de complicar com epilepsia é observado nos casos de convulsão febril complexa (crise focal, duração maior que 15 minutos e recorrência em menos de 24 horas), déficit neurológico prévio e histórico familiar de epilepsia. (37,38,39)

Apesar de sua relativa benignidade, pacientes com convulsão febril que, eventualmente, evolui com epilepsia podem apresentar um pior prognóstico de controle de crises no futuro. (12,67) No entanto Kwong et al. (103) revelaram que essa correlação era encontrada em análises multivariadas, porém não em univariadas. Já Berg et al. (92) observaram que a convulsão febril teve um leve efeito protetor sob o desenvolvimento de refratariedade.

Nesse contexto, Fernandez et al. (104) observaram que a correlação entre convulsão febril e refratariedade só era significativa nos pacientes que apresentavam também esclerose

hipocampal. No entanto não se sabe, ao certo, se as crises febris causam a esclerose hipocampal ou se a própria esclerose hipocampal prévia torna o cérebro mais suscetível ao desenvolvimento de crises convulsivas em condições febris.

2.7.7. Achados eletroencefalográficos

As alterações encontradas no EEG aparentam estar associadas apenas à refratariedade em pacientes pediátricos. Entre os achados relacionados a pior prognóstico, temos a ponta-onda e a onda lenta. (12,78) Ko & Holmes (78) encontraram, também como preditores de refratariedade, a presença de assimetria e as alterações de amplitude e da atividade da onda.

Já nos estudos com a população adulta, as alterações no EEG não foram preditores de refratariedade (96), sendo questionável a sua importância nessa população. No estudo de Schiller & Najjar (69), dos 79 pacientes que haviam realizado EEG, 20 se apresentavam sem alterações e 59 com padrão epileptiforme. Nos que tinham EEG normal, 65% evoluíram com refratariedade, menor quando comparado aos 69,4% dos que tinham EEG alterado. Porém essa diferença é não significativa ($p\text{-valor} > 0,15$).

3. MÉTODOS

3.1. NORMATIVAS ÉTICAS

O trabalho obedeceu aos preceitos do Código de Nuremberg, à declaração de Helsinque, bem como às Normas de Pesquisa envolvendo seres humanos (Res. CNS 466-12), do Conselho Nacional de Saúde, e foi realizado somente após aprovação do projeto pelos Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Ophir Loyola e do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará (ICS-UFPA).

3.2. TIPO DE PESQUISA

Trata-se de um estudo observacional, longitudinal, retrospectivo e analítico do tipo casos e controles.

3.3. LOCAL DA PESQUISA

O estudo foi realizado no Departamento de Neurologia do Hospital Ophir Loyola, no Ambulatório de Epilepsia, no período de janeiro a março de 2019.

3.4. POPULAÇÃO E AMOSTRA

Foram avaliados os prontuários de pacientes com Epilepsia que estavam em acompanhamento ambulatorial no Hospital Ophir Loyola, no período de maio de 2015 a março de 2019. A amostra foi dividida em: (1) casos: portadores de epilepsia de difícil controle (incapacidade de deixar paciente persistentemente livre de crises com 2 DAE apropriadas, toleradas e em doses adequadas, em associação ou em monoterapia, por mais de 12 meses); e (2) controles: portadores de epilepsia com boa resposta a 2 ou menos drogas antiepilépticas, em associação ou em monoterapia, por mais de 12 meses consecutivos.

Trata-se de uma população parcialmente vulnerável, dependente de tratamento medicamentoso para remissão de crises, geralmente possuindo uma percepção negativa sobre suas qualidades de vida, portanto dependendo, frequentemente, de uma abordagem multidisciplinar para minimizar suas aflições.

3.5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Neste estudo, foram incluídos homens e mulheres, na faixa etária acima de 16 anos, com diagnóstico clínico de epilepsia (duas ou mais crises epiléticas, não provocadas por causa imediata, identificada em um período mínimo de 24 horas), baseado na classificação de 2017 da Liga Internacional Contra Epilepsia (ILAE), que estivessem em acompanhamento no Ambulatório de Neurologia do Hospital Ophir Loyola, no período abrangido pela pesquisa.

3.6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos os prontuários de pacientes com tempo de acompanhamento inferior a 12 meses, má adesão à terapia medicamentosa, perda de seguimento ambulatorial, crises paroxísticas não epiléticas, crises convulsivas únicas, convulsões provocadas, outro diagnóstico que não a epilepsia.

3.7. COLETA DE DADOS

Após a obtenção do Termo de Consentimento do Uso de Dados, foi realizada uma busca ativa dos prontuários de 95 pacientes portadores de epilepsia no Departamento de Arquivo Médico e Estatístico do HOL, objetivando-se obter acesso às seguintes informações clínico-epidemiológicas:

A) Variáveis epidemiológicas:

A.1) Gênero;

A.2) Idade atual;

A.3) Escolaridade;

B) Variáveis clínicas:

B.1) Idade de início das crises;

B.2) Idade do diagnóstico;

B.3) Período de latência de tratamento, ou seja, tempo de início da doença (relato da crise inicial) até a instituição do tratamento medicamentoso com a primeira Droga Antiepilética (DAE);

B.4) Tempo de evolução da doença, sendo o período de doença desde a primeira crise;

B.5) Tempo de tratamento, sendo o período entre a instituição da primeira DAE até o esquema medicamentoso utilizado atualmente;

B.6) Tempo sem crises, sendo o intervalo de tempo entre a última crise apresentada pelo paciente já em tratamento medicamentoso até o momento da coleta dos dados;

B.7) Frequência das crises no primeiro ano de doença;

B.8) Antecedentes Mórbidos Pessoais (crise febril, traumatismo cranioencefálico, meningite etc.);

C) Tipos de crises epiléticas, classificados conforme o esquema simplificado descrito pela ILAE (2017):

C.1) Tipos de crises epiléticas:

1) Início Focal

1.1) Perceptivas

1.1.1) Início Motor

1.1.2) Início não motor

1.2) Disperceptivas

1.2.1) Início Motor

1.2.2) Início não motor

1.3) Focal evoluindo para tônico-clônica bilateral

2) Início Generalizado;

2.1) Motoras

2.1.1) Tônico-clônica

2.1.2) Outras motoras

2.2) Não motoras (ausência)

3) Início Desconhecido;

3.1) Motoras

3.1.1) Tônico-clônica

3.1.2) Outras motoras

3.2) Não Motoras

4) Não classificada

D) Tipo de epilepsia quanto à etiologia:

- D.1) Vascular;
- D.2) Traumática;
- D.3) Infecciosa;
- D.4) Esclerose Hipocampal;
- D.5) Encefalopatia isquêmica perinatal;
- D.6) Metabólica;
- D.7) Neoplásica;
- D.8) Desconhecida;
- D.9) Outras malformações do SNC.

E) Achados do Eletroencefalograma.

F) Variáveis Terapêuticas

- F.1) Farmacorresistência (incapacidade de deixar o paciente persistentemente livre de crises com 2 DAE's apropriadas, toleradas e em doses adequadas, em associação ou em monoterapia, por mais de 12 meses).

3.8. ANÁLISE DE DADOS

A organização dos dados foi realizada pelo *software* Microsoft Access 2016[®], enquanto os gráficos e as tabelas foram confeccionados no Microsoft Word 2016[®]. O planejamento da análise de dados foi feito no *software* dEASYgner versão 2.0[®] e avaliação estatística descritiva e analítica foi realizada no *software* Bioestat 5.3[®], sendo considerados resultados, estatisticamente, significantes os que apresentaram valor de p inferior a 5% ($p < 0,05$).

As variáveis qualitativas foram apresentadas por distribuições de frequências absolutas e relativas. As variáveis quantitativas foram expostas por medidas de tendência central e de variação. Para a comparação dos grupos caso e controle quanto às variáveis qualitativas foi aplicado o teste Qui-quadrado de independência. Já a comparação com variáveis quantitativas foi feita pelos testes U de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis, com pós-teste de Dunn, visto que essas variáveis não apresentaram distribuição gaussiana.

4. RESULTADOS

Um total de 95 prontuários foram identificados pelo estudo, dos quais 12 não foram elegíveis ou foram excluídos após a avaliação preliminar. Dos excluídos, cinco apresentavam má adesão à terapia medicamentosa, três tinham outro diagnóstico neurológico que não a epilepsia, um com crise paroxística não epilética, um por apresentar crise convulsiva única, um por apresentar crises convulsivas provocadas e um por perda de seguimento ambulatorial.

Logo, 83 prontuários foram incluídos na análise, sendo 55 com epilepsia refratária (caso) e 28 com epilepsia controlada (controle). No grupo de casos, predominou o gênero feminino (52,7%), havendo preponderância do gênero masculino no grupo controle (57,1%) e na população geral do estudo (50,6%), conforme exposto na Gráfico 1. No entanto não se encontrou diferença estatística significativa, com $p=0,53$ (Tabela 8).

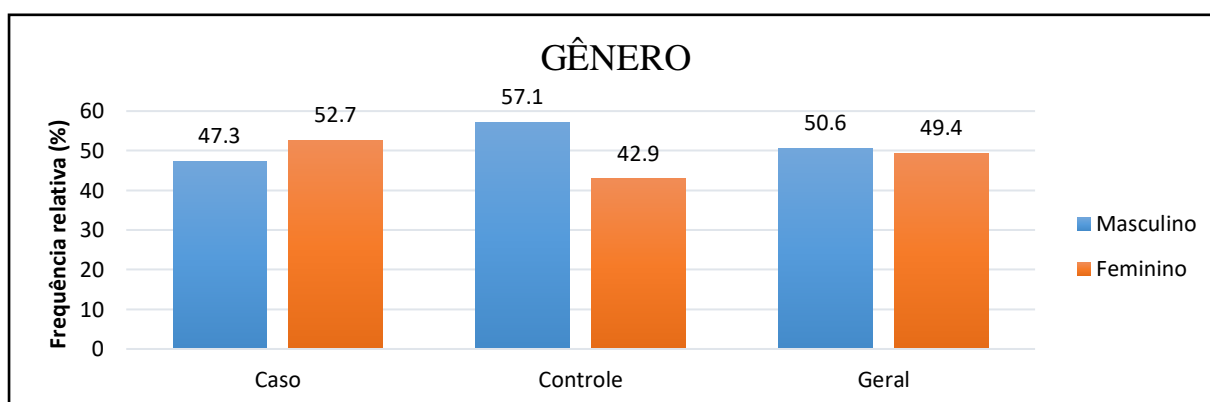


Gráfico 1 - Gênero de pacientes refratários (caso), controlados (controle) e população geral do estudo.

Tabela 8 - Gênero de pacientes refratários (caso), controlados (controle) e população geral do estudo.

Gênero	Caso		Controle		Geral		p-valor*
	n=55	%	n=28	%	n=83	%	
Masculino	26	47.3	16	57.1	42	50.6	0.5363
Feminino	29	52.7	12	42.9	41	49.4	

* Teste G para amostras independentes

Quanto ao município de procedência, esses foram agrupados conforme as Mesorregiões do Estado do Pará, definidas pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), conforme o Gráfico 2. Observou-se na amostra geral um maior número de pacientes provenientes de Belém (53%), seguido pelo Nordeste Paraense (12%) e pelos Outros Municípios da Região Metropolitana de Belém (10,8%). Foram encontrados três casos de

pacientes provenientes de outros Estados, dois oriundos do Maranhão e um do Distrito Federal. Deparou-se com considerável parcela na qual o município de origem foi ignorado (12%).

No grupo com Epilepsia Refratária, destacaram-se em frequência os pacientes provenientes de Belém (49,1%), Outros Municípios da Região Metropolitana (12,7%) e do Marajó (7,3%). O grupo Controle seguiu similar distribuição em relação à amostra geral, com predomínio de pacientes de Belém (60,7%), Nordeste Paraense (25%) e Região Metropolitana de Belém (7,1%), não sendo encontrados casos de pacientes provenientes do Sudeste Paraense, Marajó e Baixo Amazonas.

Encontrou-se tendência a refratariedade nos pacientes provenientes dos Outros municípios da Região Metropolitana e do Sudeste Paraense, porém sem significância estatística. Já nos Municípios do Marajó, houve diferença estatisticamente significativa (p -valor $<0,05$).

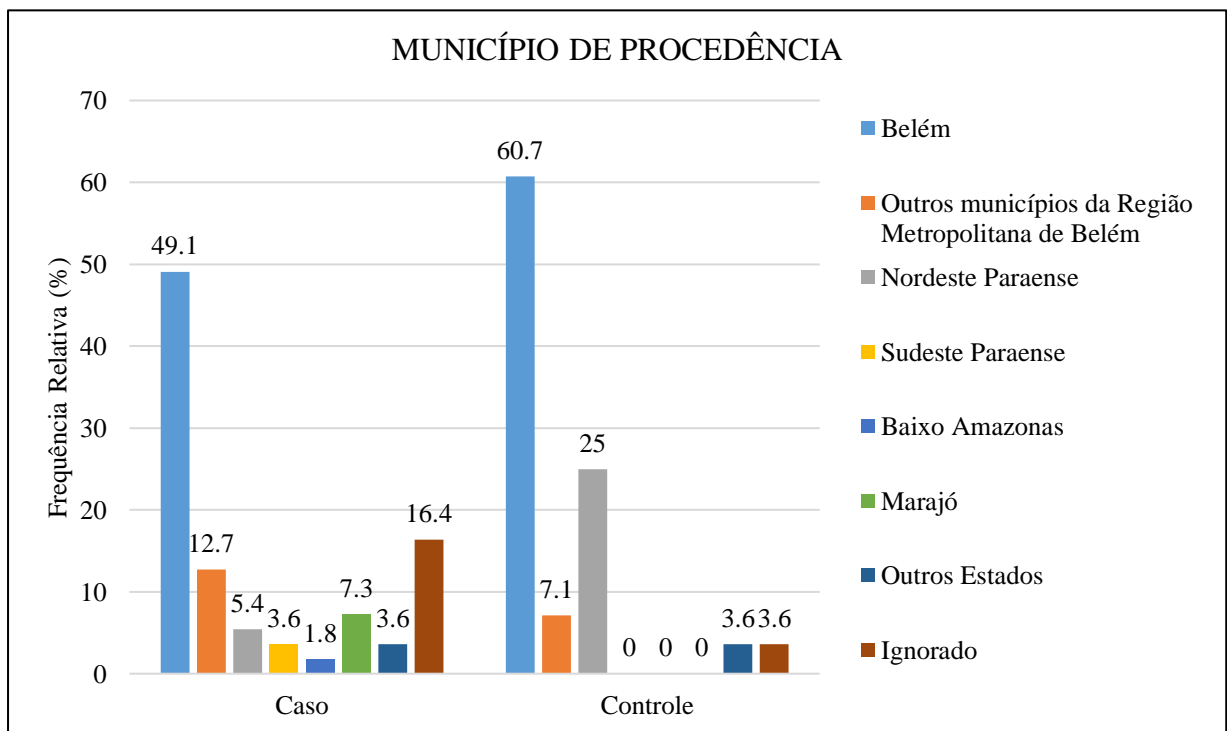


Gráfico 2 - Município de procedência dos pacientes refratários (caso) e controlados (controle).

Quanto ao nível de escolaridade, identifica-se maior frequência de pacientes com ensino médio em relação aos outros parâmetros (Gráfico 3), independente do grupo analisado. O número de analfabetos se distribui de forma igual nos grupos, representando 3,6%.

Destaca-se, no grupo de refratários (caso), a maior proporção de pacientes com ensino fundamental completo ou incompleto quando comparado ao grupo controle (29,1% versus

14,3%), enquanto guarda relação inversa ao ensino superior (5,5% versus 10,7%, respectivamente). Porém, essa relação não foi estatisticamente significativa (Tabela 9).

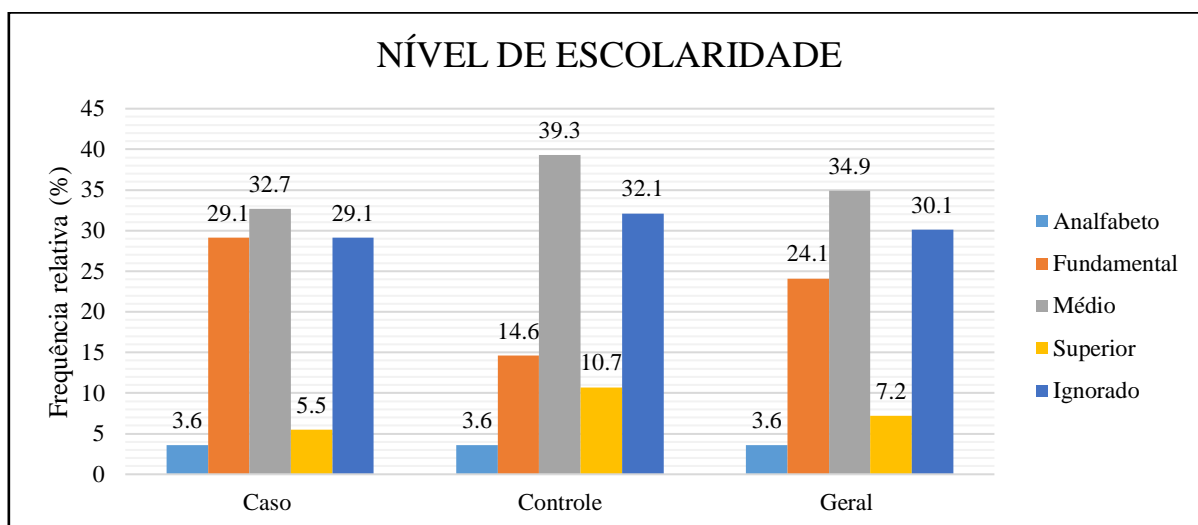


Gráfico 3 - Escolaridade de pacientes refratários (caso), controlados (controle) e população geral do estudo.

Tabela 9 - Escolaridade de pacientes refratários (caso), controlados (controle) e população geral do estudo.

Escolaridade	Caso		Controle		Geral		p-valor*
	n=55	%	n=28	%	n=83	%	
Analfabeto	2	3.6	1	3.6	3	3.6	0.6112
Fundamental	16	29.1	4	14.3	20	24.1	
Médio	18	32.7	11	39.3	29	34.9	
Superior	3	5.5	3	10.7	6	7.2	
Ignorado	16	29.1	9	32.1	25	30.1	

*Teste G para amostras independentes

Na definição do tipo de crise epiléptica, foi utilizada a classificação operacional básica da ILAE 2017. No grupo de pacientes refratários, 36,4% tinham crise de início generalizado motora, seguida de 30,9% de início focal disceptiva, 21,8% início focal evoluindo para tônico-clônica bilateral, 5,5% não classificada, 3,6% focal perceptiva e 1,8% de início generalizado não motora (Gráfico 4). A presença de múltiplas crises não foi avaliada.

O padrão de distribuição acima se manteve nos outros grupos, porém, nos pacientes controlados, nenhum caso de crise de início focal perceptiva ou de início generalizado não motora foram identificados. As variáveis não foram estatisticamente significativas (Tabela 10).

No grupo caso, avaliando-se os tipos de crises distribuídas em início focal, início generalizado e não classificada, obteve-se 56,3%, 38,2% e 5,5%, respectivamente. Já no grupo controle se observou 50% dos casos com início focal, 46,4% início generalizado e 3,6% não classificada.

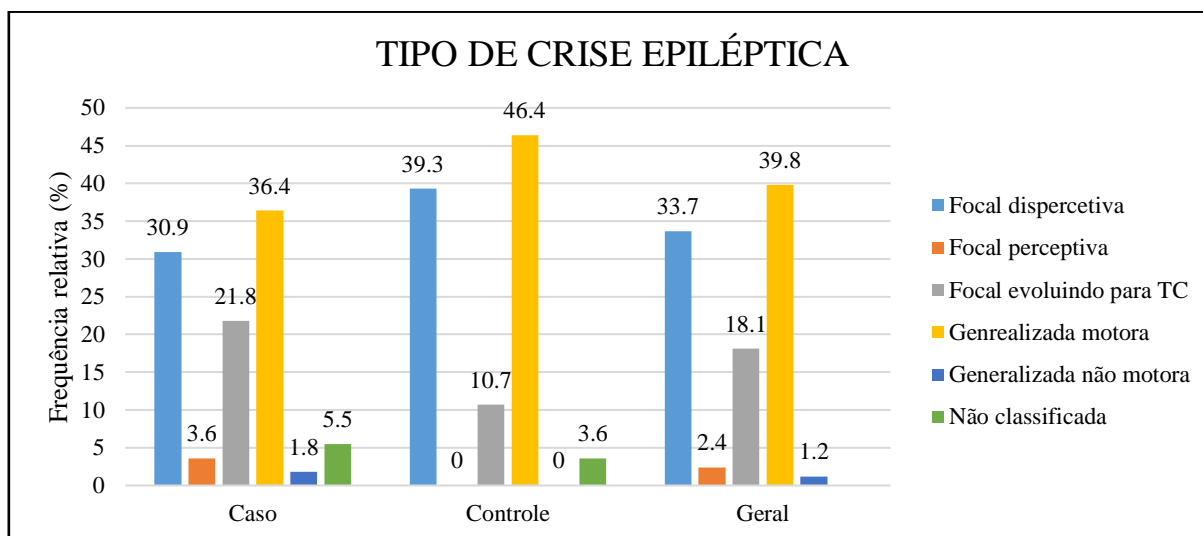


Gráfico 4 - Tipo de crise epiléptica de pacientes refratários (caso), controlados (controle) e população geral do estudo.

Tabela 10 - Tipo de crise epiléptica de pacientes refratários (caso), controlados (controle) e população geral do estudo.

Tipo de crise	Caso		Controle		Geral		p-valor*
	n=55	%	n=28	%	n=83	%	
Focal disceptiva	17	30.9	11	39.3	28	33.7	0.5803
Focal evoluindo para TC**	12	21.8	3	10.7	15	18.1	
Focal perceptiva	2	3.6	0	0.0	2	2.4	
Generalizada motora	20	36.4	13	46.4	33	39.8	
Generalizada não motora	1	1.8	0	0.0	1	1.2	
Não classificada	3	5.5	1	3.6	4	4.8	

*Teste G para amostras independentes. **Focal evoluindo para tônico-clônica bilateral.

Tratando-se do número de crises no primeiro ano de doença, no grupo de pacientes refratários ao tratamento medicamentoso, 47,3% tinham história de alta frequência de crises (mais de 15 episódios no primeiro ano), enquanto 60,7% dos pacientes controlados apresentaram número menor que cinco crises no primeiro ano de doença (Gráfico 5). A correlação entre a elevada frequência de crises (mais de 15 crises) e o desenvolvimento de refratariedade se mostrou estatisticamente significativa, com $p < 0.0001$ (Tabela 11).

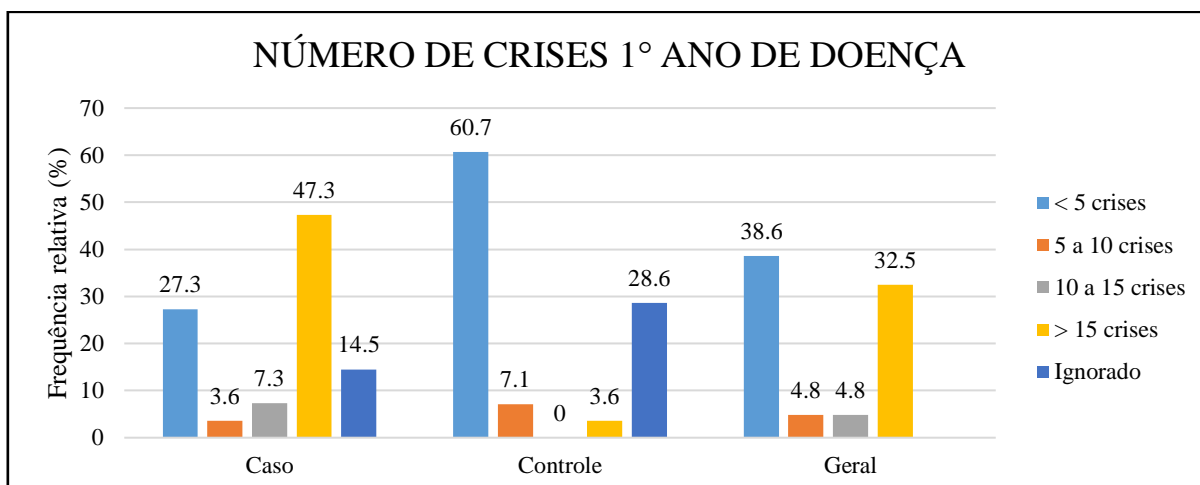


Gráfico 5 - Número de crises no primeiro ano de doença de pacientes refratários (caso), controlados (controle) e população geral do estudo.

Tabela 11- Número de crises no primeiro ano de doença de pacientes refratários (caso), controlados (controle) e população geral do estudo.

Número de Crises/ano	Caso		Controle		Geral		p-valor*
	n=55	%	n=28	%	n=83	%	
Menos que 5 crises	15	27.3	17	60.7	32	38.6	0.0001
5 a 10 crises	2	3.6	2	7.1	4	4.8	
10 a 15 crises	4	7.3	0	0.0	4	4.8	
Mais que 15 crises	26	47.3	1	3.6	27	32.5	
Ignorado	8	14.5	8	28.6	16	19.3	

*Teste G para amostras independente

As causas de epilepsia são bastante heterogêneas, no entanto, na tentativa de “padronização”, definiu-se as categorias em vascular, traumática, infecciosa, esclerose hipocampal, encefalopatia isquêmica perinatal, metabólica, neoplásica, desconhecida e outras malformações do SNC. Nos grupos destacados, notaram-se, como causa mais relevante, as desconhecidas, representando nos pacientes refratários 43,6% (n=24), nos controlados 53,6% (n=15) e na população geral do estudo, 47% (n=39), como demonstrado na Tabela 12 e no Gráfico 6.

As demais etiologias nos pacientes refratários foram, por ordem de frequência: esclerose hipocampal (20%), malformação do sistema nervoso central (12,7%), traumática (7,3%) e encefalopatia isquêmica perinatal (7,3%). Já nos pacientes controlados, as causas mais frequentes, após as desconhecidas, foram malformação do sistema nervoso central (21,4%), traumática (14,3%) e vascular (7,1%).

A esclerose hipocampal (EH) apresenta maior proporção nos pacientes refratários em comparação ao grupo controle, o qual não apresenta nenhum caso (20% versus 0%), ou seja, todos os casos de EH avaliados neste estudo foram refratários. Dessa forma, a esclerose hipocampal apresentou diferença significativa no desenvolvimento da epilepsia de difícil controle ($p=0.0323$), não sendo observada relevância significativa em relação as outras etiologias.

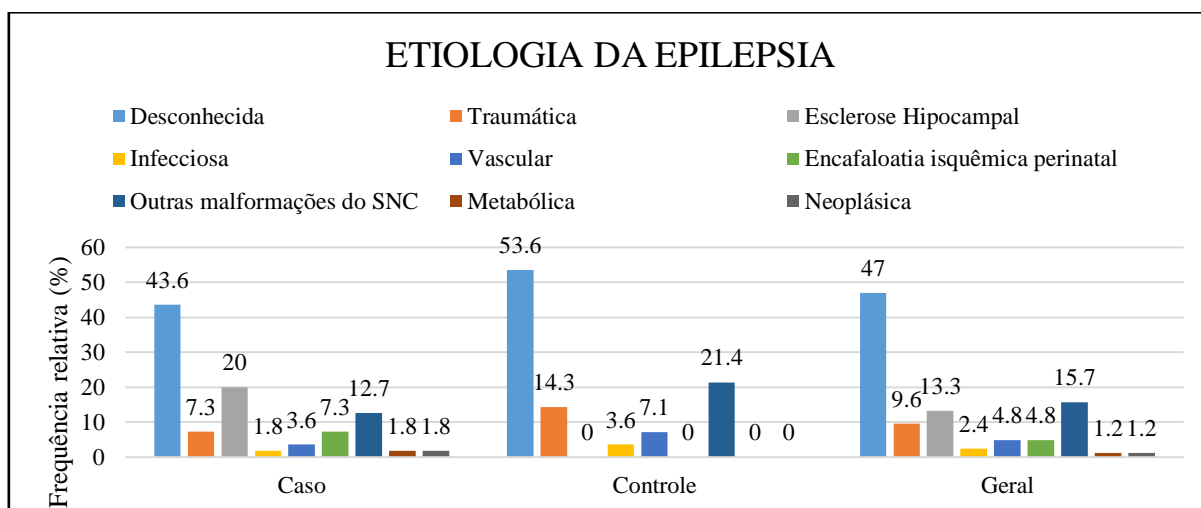


Gráfico 6 - Etiologia da epilepsia de pacientes refratários (caso), controlados (controle) e população geral do estudo.

Tabela 12- Etiologia da epilepsia de pacientes refratários (caso), controlados (controle) e população geral do estudo.

Etiologia	Caso		Controle		Geral		p-valor*
	n=55	%	n=28	%	n=83	%	
Desconhecida	24	43.6	15	53.6	39	47.0	0.0323
Traumática	4	7.3	4	14.3	8	9.6	
EH**	11	20.0	0	0.0	11	13.3	
Infecçiosa	1	1.8	1	3.6	2	2.4	
Vascular	2	3.6	2	7.1	4	4.8	
EIP [#]	4	7.3	0	0.0	4	4.8	
Outras malformações do SNC ^{\$}	7	12.7	6	21.4	13	15.7	
Metabólica	1	1.8	0	0.0	1	1.2	
Neoplásica	1	1.8	0	0.0	1	1.2	

*Teste G para amostras independentes. **Esclerose hipocampal; [#]encefalopatia isquêmica perinatal. ^{\$}Sistema Nervoso Central.

Em contrapartida, o total de casos de encefalopatia isquêmica perinatal se concentrou apenas no grupo controle, correspondendo a 7,3%, porém não representou uma variável significativa para o difícil controle da doença.

As outras malformações do SNC identificadas foram polimicrogiria, esquizecefalia (n=3), gliose temporal esquerda, defeito de sulcos do lobo parietal direito, formação cística retrocerebelar com efeito de massa e alteração em lobo temporal não especificada

Quando abordada a história médica pregressa de crise convulsiva febril, apenas 14,5% (n=8) dos pacientes refratários tinham história positiva. Parcela semelhante de 14,3% (n=4) do grupo controle apresentou crise convulsiva febril na infância. Portanto a ausência de crises febris na história pessoal foi mais representativa. Logo, ao avaliar o valor de p, este não se mostrou significativo (Tabela 13).

Tabela 13 - História pregressa de crise febril de pacientes refratários (caso), controlados (controle) e população geral do estudo.

Crise febril	Caso		Controle		Geral		p-valor*
	n=55	%	n=28	%	n=83	%	
Ausente	47	85.5	24	85.7	71	85.5	0.7655
Presente	8	14.5	4	14.3	12	14.5	

*Teste G para amostras independentes.

Dos 83 pacientes estudados, 76 (91,5%) tinham pelo menos um eletroencefalograma (EEG) descrito no prontuário na época da coleta, sendo obtido o último resultado disponível para a análise. Desses, 16 (21,05%) possuíam alteração eletroencefalográfica, sendo encontrado: 2 casos com complexo ponta-onda (2,6%), 2 com atividade irritativa generalizada (2,6%), 4 com foco epileptiforme temporal (5,3%), 1 com foco epileptiforme frontal (1,3%) e 7 com atividade não classificadas como epileptiformes (9,2%).

Os achados anormais no eletroencefalograma (EEG) corresponderam a 21,8 % dos refratários (caso), logo 70,9% (n=39) foram normais. Somente 14,3% foram considerados alterados no grupo controle (Tabela 14). Os EEGs anormais foram considerados "alterados" quando mostraram atividades tipo ponta-onda, atividade irritativa e atividade generalizada. Não houve significância estatística dos achados do EEG como fator preditor de difícil controle das crises (Tabela 14).

Tabela 14 - Achados no eletroencefalograma de pacientes refratários (caso), controlados (controle) e população geral do estudo.

Eletroencefalograma	Caso		Controle		Geral		p-valor*
	n=55	%	n=28	%	n=83	%	
Normal	39	70.9	21	75.0	60	72.3	0.6476
Alterado	12	21.8	4	14.3	16	19.3	
Ignorado	4	7.3	3	10.7	7	8.4	

*Teste G para amostras independentes.

As variáveis quantitativas foram relacionadas com o controle das crises, sendo ilustradas na Tabela 15. A idade dos pacientes na época do estudo variou entre 16 e 75 anos. A média de idade em anos foi similar entre os pacientes refratários (34,1) e controlados (33,1). A mediana de idade desses grupos foi a mesma (29 anos), não havendo diferença significativa ($p=0,99$).

Tabela 15- Variáveis quantitativas conforme a classificação da epilepsia: epilepsia refratária (casos/n=55) e controlada (Controle/n=28).

	Caso	Controle	p-valor*
Idade (anos)			0.9923
Média	34.1	33.1	
Desvio Padrão	15.1	12.8	
Mediana	29.0	29.0	
Período de latência (anos)			0.2351
Média	6.4	3.9	
Desvio Padrão	8.3	5.2	
Mediana	1.5	1.0	
Tempo de evolução (anos)			0.0203
Média	19.5	13.2	
Desvio Padrão	14.0	12.8	
Mediana	18.0	7.5	
Tempo de tratamento (anos)			0.0844
Média	11.6	8.9	
Desvio Padrão	11.2	12.2	
Mediana	7.5	3.5	
Idade início das crises (anos)			0.1471
Média	15.1	19.9	
Desvio Padrão	11.1	13.7	
Mediana	13	16.5	

*Teste U de Mann-Whitney.

O período de latência entre a primeira crise e o início do tratamento com DAE foi maior nos pacientes refratários (6,4 anos) quando comparado aos controlados (3,9 anos). Também foi encontrada maior média do tempo de tratamento nos pacientes refratários (11,6 versus 8,9

anos). Porém não foi identificada significância estatística nem no período de latência ($p=0,23$) nem no tempo de tratamento ($p=0,84$).

Já na idade de início das crises, percebeu-se maior precocidade nos pacientes com epilepsia refratária (média de 15,1 anos), em comparação aos controlados (média de 19,9 anos). Quando agrupados por faixas etárias, evidenciou-se maior número de pacientes que iniciaram as crises entre 10 e 19 anos, tanto nos refratários quanto nos controlados.

Entretanto houve aumento da proporção nos refratários em relação aos controlados das crises que iniciaram com menos de 10 anos (32,7% versus 21,4%) e entre 20-29 anos (21,8 versus 14,3 anos), como demonstrado no Gráfico 7. Enquanto nos pacientes que iniciaram as crises após os 30 anos, menor proporção foi encontrada no grupo dos refratários, não sendo observado nenhum paciente não responsivo que tenha iniciado as crises após os 50 anos. Contudo, diferença estatística não foi notada nem na avaliação quantitativa ($p=0,14$) nem na avaliação por faixas etárias ($p=0,34$), conforme avaliado na Tabela 16.

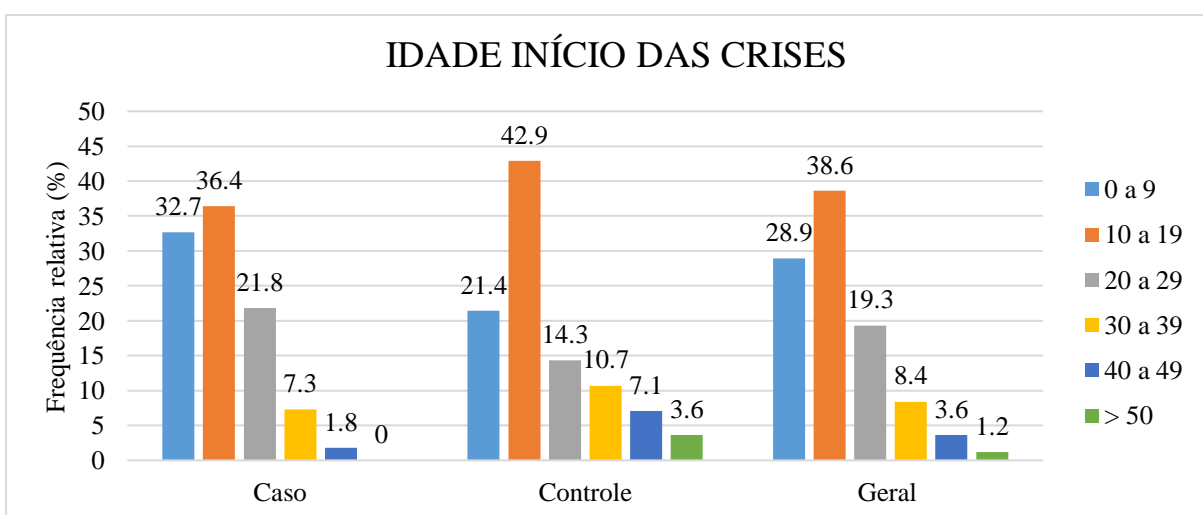


Gráfico 7 - Idade de início das crises em faixas etárias nos pacientes refratários (caso), controlados (controle) e população geral do estudo.

O tempo de evolução da epilepsia, sendo o tempo entre o início das crises e a idade na época do estudo, revelou-se maior nos pacientes refratários (média=19,5 anos) em relação aos controlados (média=13,2 anos). A análise estatística pelo teste de Mann-Whitney resultou no p -valor=0.0203* (diferença estatisticamente significativa) entre refratários (mediana=18 anos) e controlados (mediana=7,5 anos), tendo os detalhes numéricos expressos na Tabela 17.

Tabela 16 - Idade de início das crises em faixas etárias nos pacientes refratários (caso) e controlados (controle).

Idade de Início das crises (anos)	Caso		Controle		Geral(n=83)		p-valor*
	n=55	%	n=28	%	N	%	
0 a 9	18	32,7	6	21,4	24	28,9	0,3442
10 a 19	20	36,4	12	42,9	32	38,6	
20 a 29	12	21,8	4	14,3	16	19,3	
30 a 39	4	7,3	3	10,7	7	8,4	
40 a 49	1	1,8	2	7,1	3	3,6	
50 a 59	0	0,0	1	3,6	1	1,2	

*Teste Qui-quadrado

Tabela 17- Tempo de evolução (anos) em casos de Epilepsia Refratária (n=55) e Epilepsia Não refratária (n=28).

Características	Caso (n=55)	Controle (n=28)
Mínimo	2.0	1.0
Máximo	59.0	46.0
Amplitude Total	57.0	45.0
Mediana	18.0	7.5
Primeiro Quartil	7.0	3.0
Terceiro Quartil	28.5	20.3
Desvio Interquartilico	21.5	17.3
Média Aritmética	19.5	13.2
Variância	194.8	163.0
Desvio Padrão	14.0	12.8
Normalidade	p = 0.0132	p =0.0070

*Comparação: p-valor = 0.0203, Teste U de Mann-Whitney

No tocante ao tempo de evolução houve diferença entre os refratários e os de fácil controle. O gráfico 8 mostra que tanto no 1º Quartil (7 anos) quanto na Mediana (18 anos), na Média aritmética (19,5 anos) e no 3º Quartil (28,5 anos), o grupo com epilepsia refratária (ER) apresentou tempo de evolução maior que o grupo com epilepsia não refratária (ENR): 1º Quartil (3 anos), Mediana (7.5 anos), Média aritmética (13.2 anos) e 3º Quartil (20.3 anos).

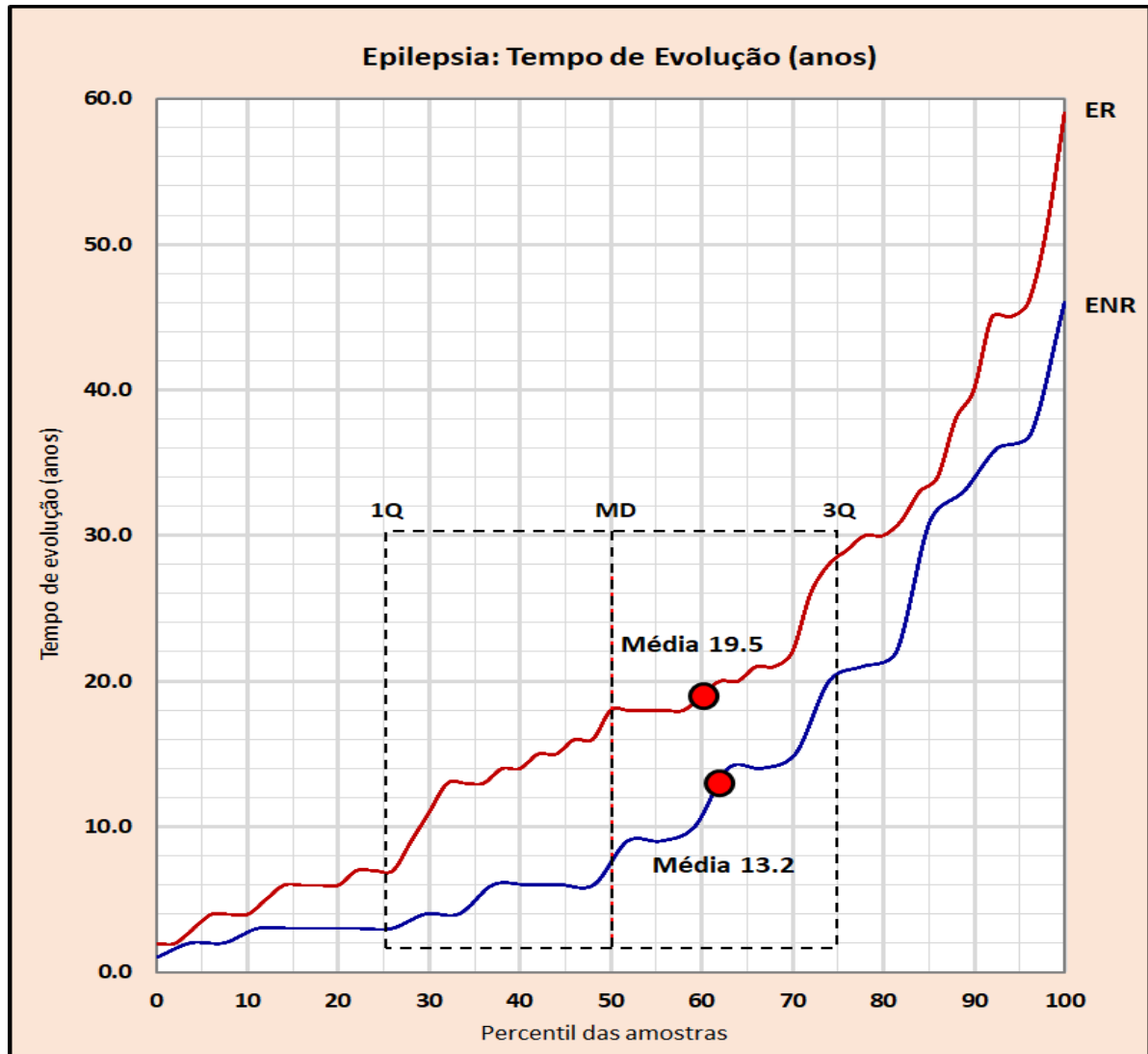


Gráfico 8 - Tempo de evolução (anos) em casos de Epilepsia Refratária (ER) e Epilepsia Não refratária (ENR). Mediana (MD), 1º quartil (1Q) e 3º quartil (3Q) expressos acima.

O Gráfico 9, abaixo, mostra que o tempo de evolução foi maior nas crises focal disperceptiva (20,6 anos), perceptiva (15,5 anos) e focal evoluindo para tônico-clônica bilateral (17,9 anos) quando comparadas às crises generalizada motora (13,8 anos) e não motoras (13 anos). Entretanto, considerando o desvio padrão, não há evidências de associação entre o tipo de crise e o tempo de evolução, visto que o teste de ANOVA resultou em p-valor de 0.2639 (diferença não significativa), como demonstrado na Tabela 18.

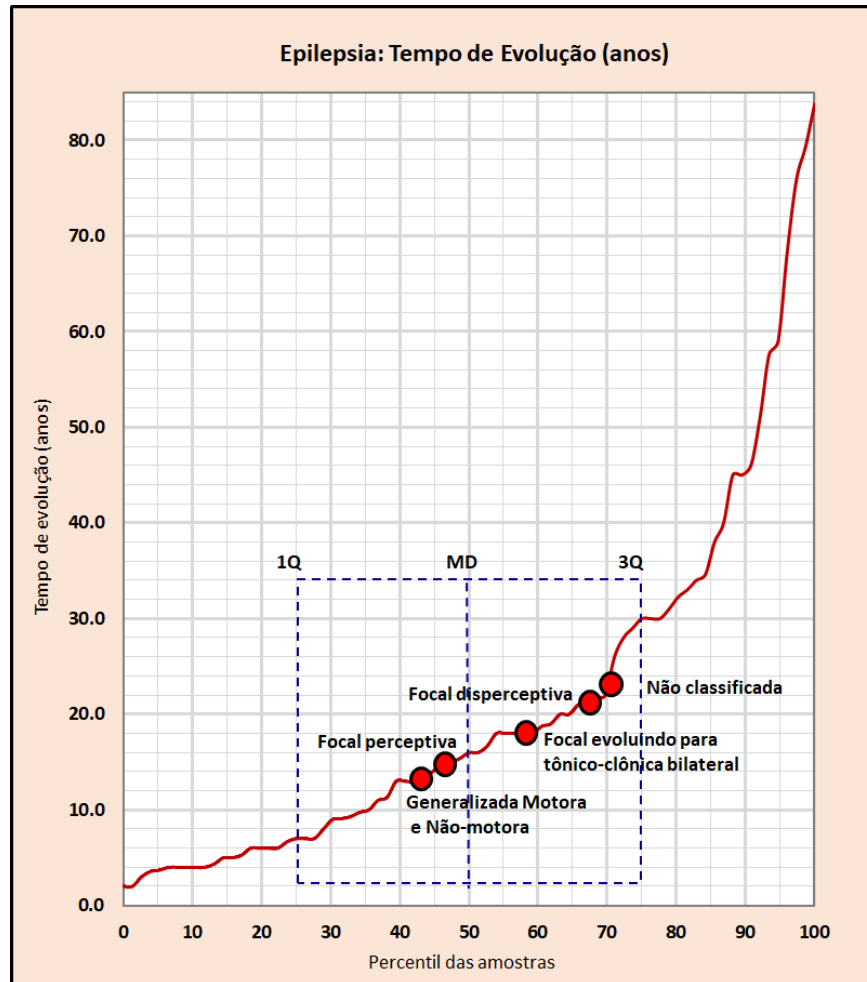


Gráfico 9 - Tempo de evolução (anos) conforme o tipo de crise na população geral do estudo (n=83). Mediana (MD), 1º quartil (1Q) e 3º quartil (3Q) expressos acima.

Tabela 18- Tempo de evolução (anos) conforme o tipo de crise na população geral do estudo (n=83).

Tipo de crise	Tempo de Evolução (anos)		
	Média	DP**	p-valor*
Generalizada não motora	13.0	---	0,2639
Generalizada motora	13.8	11.3	
Focal perceptiva	15.5	3.5	
Focal evoluindo para TC [#]	17.9	12.2	
Focal disperceptiva	20.6	17.5	
Não classificada	23.0	5.2	

*ANOVA. **Desvio padrão. [#]Focal evoluindo para Tônico-clônica bilateral.

Foi investigada ainda a correlação entre o tempo de evolução na população geral (n=83) com as variáveis: alteração em EEG, crise febril prévia e número de crises no primeiro ano de doença (Gráfico 10). A avaliação do tempo de evolução, conforme o resultado do eletroencefalograma na população geral do estudo (n=83), não mostrou grande diferença entre os pacientes com EEG normal (mediana=16,4 anos) e alterado (mediana=17,1 anos).

Quanto ao histórico prévio de crises febris, observa-se leve tendência dos que apresentaram crise febril a apresentarem maior tempo de evolução (mediana=20,6 anos) em relação aos que nunca apresentaram (mediana=16,7 anos). Porém a análise estatística pelo teste U de Mann-Whitney mostrou que não houve diferença significativa entre o tempo de evolução e a presença de alteração no EEG (p-valor=0,9716) ou a ocorrência de crises febris (p-valor=0,3637), como elucidado na Tabela 19.

A avaliação do tempo de evolução em relação ao número de Crises no 1º ano da doença evidenciou que os que apresentam mais que 15 crises têm um tempo de evolução maior (mediana=22,6 anos) em relação aos que apresentam menos que 5 crises (mediana=12,1). Pelo teste de Kruskal-Wallis com pós-teste de Dunn, essa diferença foi significativa, com p-valor=0,0042.

Tabela 19- Tempo de evolução (anos) na população geral do estudo (n=83) conforme a presença de alteração no EEG, histórico prévio de crises febris e número de crises no primeiro ano da doença.

	Média	D. Padrão	p-valor
Resultado do EEG			0.9716
Normal	16.4	12.5	
Alterado	17.1	15.7	
Ignorado	25.1	19.3	
Crise febril			0.3637
Ausente	16.7	13.6	
Presente	20.6	15.2	
Crises no 1º ano			0.0042*
Menos que 5 crises	12.1	12.1	
5 a 10 crises	21.5	13.2	
10 a 15 crises	24.0	24.0	
Mais que 15 crises	22.6	12.1	
Ignorado	16.6	14.3	

*Teste de Kruskal-Wallis com pós-teste de Dunn

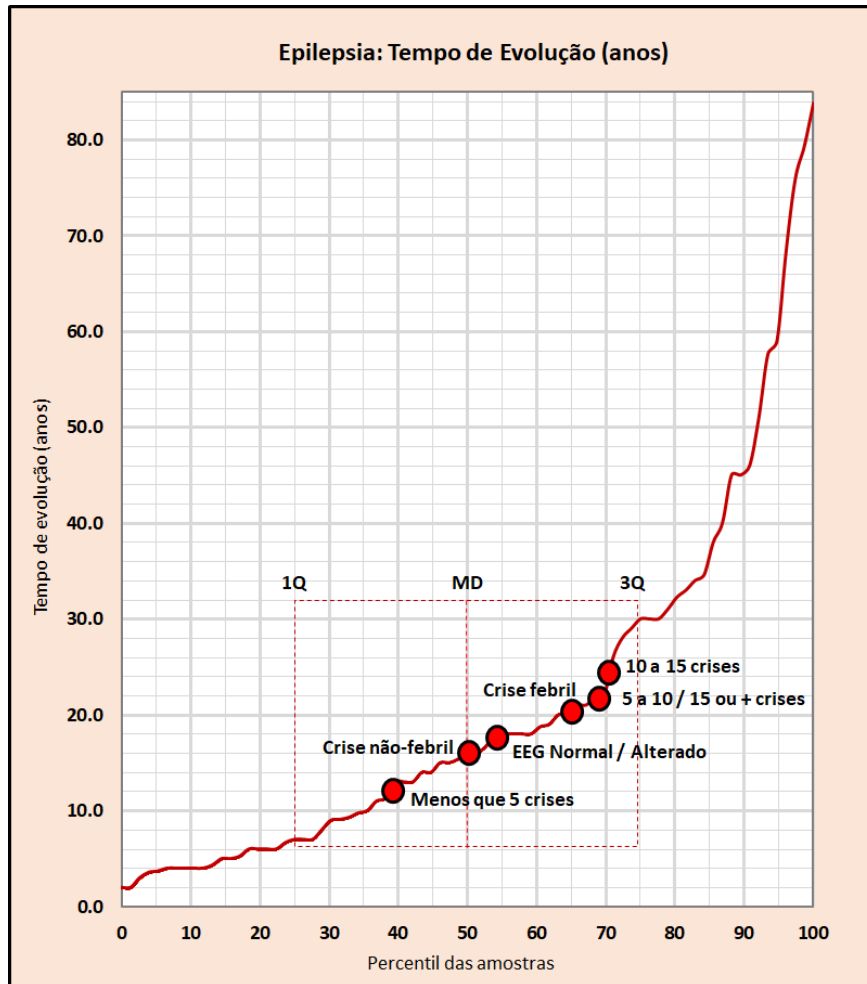


Gráfico 10 - Tempo de evolução (anos) na população geral do estudo (n=83) conforme a presença de alteração no EEG, histórico prévia de crises febris e número de crises no primeiro ano da doença. Errata: onde se lê: “Crise não febril”; leia-se: “Ausência de crise febril”.

5. DISCUSSÃO

Poucos estudos estão disponíveis sobre epidemiologia da epilepsia refratária. Os principais descritores podem ser encontrados de forma fragmentada e dispersos nas literaturas nacional e internacional. Além do mais, os serviços na área de neurologia médica desenvolvidos na Região Norte do País ainda são, relativamente, recentes e não apresentam trabalhos que caracterizem a população, o que dificulta a definição de um perfil dos pacientes atendidos.

A presente pesquisa foi realizada com pacientes portadores de epilepsia em seguimento ambulatorial no serviço de neurologia do Hospital Ophir Loyola (HOL), que atende à demanda encaminhada pela rede básica, ambulatorial e hospitalar, destinando 100% (cem por cento) de sua capacidade instalada a pacientes do SUS.

A partir da análise do total de 83 prontuários qualificados para o estudo, 55 pacientes (63,3%) foram classificados como portadores de epilepsia refratária ao tratamento medicamentoso, de acordo com a definição operacional da ILAE. (9) Do restante, 36,7% (n=28) obtiveram controle adequado das crises epilépticas.

Alguns estudos estrangeiros exibem proporção inversa à encontrada. Dos pacientes com epilepsia recentemente diagnosticada, acompanhados no estudo histórico de Kwan & Brodie (46), cerca de 63% dos pacientes eram responsivos ao tratamento por pelo menos 1 ano, enquanto 37% tiveram convulsões mal controladas e foram classificados como resistentes ao tratamento. Mesma dimensão de refratários foi observada na Suécia. (54,57) Já no Brasil, esta variou entre 31,28% e 86%. (59,60,61,62,63,64,65,66)

Com isso, observa-se que a prevalência de epilepsia refratária tem considerável variação entre os estudos. Em parte, isso pode ser atribuído aos critérios de seleção dos pacientes, que, em alguns casos, são escolhidos pela alta frequência de crises, mas sem especificar critérios explícitos de farmacorresistência. (52)

A maior prevalência de epilepsia refratária no presente estudo e nos demais realizados no Brasil pode ser explicada, parcialmente, pelo fato de terem sido conduzidos, exclusivamente, em grandes centros de referência, utilizando uma amostra com maior proporção de pacientes com epilepsia de difícil controle, que não conseguiram ser, adequadamente, manejados por médicos não especialistas nas Unidades Básicas de Saúde e outros serviços de atendimento.

Em relação ao gênero, notou-se discreta diferença na distribuição entre os grupos, predominando o sexo feminino (52,7%) no grupo de pacientes refratários; e nos demais, o sexo masculino, representando no grupo controle 57,1%. Algumas pesquisas, tanto retrospectivas

quanto prospectivas, também demonstram maior proporção de mulheres na população refratária. (55,68,71)

Entretanto o achado diverge da maioria dos estudos, que demonstra uma tendência à maior refratariedade da epilepsia no gênero masculino. (46,67) Porém a proporção de epilepsia refratária não foi significativamente diferente entre homens e mulheres, não sendo o gênero um determinante de mal controle das crises epiléticas em nenhum estudo analisado.

A média de idade dos pacientes refratários na época da coleta foi de 34,1 anos; portanto, está dentro da faixa entre 31 e 42 anos descrita pela literatura. (46,55,68,71,72) Assim como apontado por Del Felice et al. (85) e Cockerell et al. (86), nossa análise demonstrou diferença mínima entre a idade atual dos pacientes refratários e controlados, não havendo relação estatística significativa com o controle de crises.

Dessa forma, conclui-se que existe uma unanimidade na literatura, que também foi observada no nosso estudo, em afirmar que o gênero e a faixa etária não influenciam na resposta medicamentosa em pacientes epiléticos.

No que diz respeito ao município de procedência, observou-se que em Belém, Região Metropolitana de Belém e Nordeste Paraense concentrou maior parcela dos casos avaliados. Isso provavelmente se deve tanto à maior densidade populacional dessas regiões, quanto à proximidade geográfica, que facilita o acesso ao serviço.

Encontrou-se tendência a refratariedade nos pacientes provenientes dos Outros municípios da Região Metropolitana e do Sudeste Paraense, porém sem significância estatística. Já nos Municípios do Marajó predominaram os casos refratários, com significância estatística (p -valor $<0,05$), o que pode ser justificado pela escassez de serviços especializados de saúde, bem como pela maior distância e baixos níveis socioeconômicos da população.

Quanto ao nível de escolaridade, independente do grupo analisado, identifica-se maior frequência de pacientes com ensino médio. Não existem trabalhos equivalentes, apesar disso, ao analisar a população geral de epilepsia, na América Latina, houve preponderância do mesmo nível de escolaridade, representando 32% dos casos. No Brasil, Sella et al. (59) encontraram proporção maior entre os epiléticos de analfabetos (30,2%) e graduandos do ensino fundamental (46,5%) quando comparados ao ensino médio (18,6%) e ao superior (4,7%).

A incidência e a prevalência de epilepsia apresentam relação inversa com o nível socioeconômico e a escolaridade da população, sendo mais frequente na população de baixa renda, baixo nível de escolaridade, moradores de áreas rurais ou de áreas urbanas com infraestrutura precária e em países subdesenvolvidos. (73)

Ao se observar a distribuição dentro de cada grau de instrução, a maioria dos pacientes do grupo caso apresentou ensino fundamental completo ou incompleto, quando comparado ao grupo controle (29,1% versus 14,3%), enquanto guarda relação inversa ao ensino superior (5,5% versus 10,7%, respectivamente). Dessa forma, apesar de haver uma tendência daqueles com baixo nível de escolaridade desenvolverem refratariedade, talvez por estar atrelado ao baixo nível socioeconômico, essa variável não foi estatisticamente significativa.

Baseado na classificação operacional básica da ILAE 2017 (6), o principal tipo de crise observada tanto em pacientes refratários quanto em controlados foi a de início generalizado motora, representando 36,4% e 46,4%, respectivamente; seguida pelos diferentes tipos de crises focais. Porém não se obteve diferença significativa entre as variáveis e o difícil controle das crises.

Distribuição semelhante pode ser encontrada em um estudo nacional realizado com portadores de epilepsia controlada, no qual se identificou maior prevalência de crises generalizadas (59,39%) quando comparada aos outros tipos. Destaca-se, dentro das crises generalizadas, que a presença de manifestações motoras se associou a um pior prognóstico. (12)

Em nossa análise, ao agrupar os pacientes refratários de acordo com a característica precoce mais evidente em crises de início focal, início generalizado e não classificada, obtiveram-se proporções de 56,3%, 38,2% e 5,5%, respectivamente, demonstrando maior prevalência das crises focais em relação aos outros tipos.

Em consonância, a maioria dos estudos demonstra uma predominância de crises focais na população de pacientes refratários ao tratamento medicamentoso, com frequência variando entre 26,5% e 90,13%. (13,52,66,68,69,79) No entanto, segundo Banerjee et al. (81), apesar de essa tendência ser observada, ela não pode ser considerada verdade para todos os estudos, visto que estudos importantes na Itália encontraram maior prevalência de crises generalizadas.

Com isso, fica claro que a prevalência de cada tipo de crise epiléptica apresenta variabilidade entre os diferentes estudos, podendo esta ser atribuída ao tipo e ao ano de classificação utilizados, às características epidemiológicas da população, à etiologia da epilepsia e à disponibilidade de métodos para investigar o tipo de crise.

Já no grupo controle, observou-se uma prevalência de 50% de crises de início focal, 46,4% de início generalizado e o restante não classificado, com pequena diferença entre os dois primeiros, o que diverge em relação a outros estudos, que, geralmente, apontam, nesse perfil de pacientes, maior parcela de crises de início generalizado. (13,52,66,68,69,79)

Infelizmente, tal correlação não pode ser avaliada como possível fator preditor para o desenvolvimento de refratariedade. No entanto o tipo de crise epiléptica é considerado o fator

preditivo mais importante para a obtenção de resposta ao tratamento clínico. Por exemplo, diversos estudos demonstraram que as crises epiléticas com crises focais tendem a ser mais resistentes ao tratamento clínico do que as epilepsias generalizadas idiopáticas. (13,69,79,85,87)

É válido ressaltar que, em razão dos diferentes descritores e das classificações utilizadas para a definição do tipo de crise nos prontuários, houve dificuldade de padronização, pois a adequação à classificação operacional da ILAE 2017 dependia de informações estáticas e, por vezes, sumarizadas, o que pode ter gerado discordâncias quando comparado a outras pesquisas.

Quanto às causas da epilepsia, diversos fatores etiológicos têm sido reconhecidos. De acordo com a classificação operacional da ILAE (28,31), as principais causas são estruturais, genéticas, infecciosas, metabólicas, imunológicas e desconhecidas. Essas etiologias se destacam, pois apresentam implicações no tratamento. Não são hierárquicas, inclusive, a epilepsia de um mesmo paciente pode ser classificada em mais de um grupo.

A principal desvantagem dessa forma de categorização é a heterogeneidade das etiologias agrupadas, apresentando uma variedade de patologias cerebrais e mecanismos não totalmente elucidados relacionadas ao seu surgimento, as quais apresentam parâmetros diagnósticos, condutas e/ou prognósticos distintos, o que dificulta a padronização dos estudos sobre etiologia.

Visando facilitar a comparação entre os trabalhos científicos e os nossos achados, utilizou-se uma classificação diferente da exposta, divididas em causas: vascular, traumática, infecciosa, esclerose hipocampal, encefalopatia isquêmica perinatal, metabólica, neoplásica, desconhecida e outras malformações do SNC.

As principais causas verificadas no grupo de pacientes refratários foram a desconhecida (43,6%), a esclerose hipocampal (20%) e a malformação do sistema nervoso central (12,7%). No grupo controle, as causas desconhecidas representaram 53,6% dos casos, seguidas das malformações do sistema nervoso central (21,4%) e traumáticas (14,3%).

Logo observa-se maior prevalência de epilepsia de causa desconhecida, o que, geralmente, é visto em países em desenvolvimento, em razão da menor disponibilidade de métodos diagnósticos. Porém, tanto em subdesenvolvidos quanto em desenvolvidos, todos os 17 estudos de uma revisão sistemática apresentaram a etiologia desconhecida como a mais frequente. (81)

Levando em consideração outros dados, Tripathi et al. (13), em um estudo prospectivo realizado na Índia, com 200 pacientes refratários, encontraram como causa mais frequente a infecção do SNC, sendo a principal a neurocisticercose. Destaca-se que a etiologia infecciosa é,

provavelmente, o fator de risco evitável mais comum de epilepsia em todo o mundo, particularmente em ambientes pobres em recursos.

No Brasil, apenas Fonseca et al. (66) avaliaram pacientes refratários, utilizando uma amostra de pacientes menores de 18 anos. Este evidenciou como causas mais frequentes: encefalopatia isquêmica perinatal, epilepsia de origem desconhecida, malformação do SNC e causas metabólicas. Nesse estudo, apenas 3,6% tiveram a infecção do SNC como etiologia.

Assim como o tipo de crise epiléptica, a etiologia das crises apresenta grande variabilidade entre os estudos a depender da classificação utilizada e da disponibilidade de métodos para avaliar uma possível causa, com destaque para os exames de imagem (RNM e TC) e EEG.

A história de encefalopatia isquêmica perinatal foi identificada apenas nos pacientes refratários ao tratamento medicamentoso, porém não representou uma variável significativa para o difícil controle da doença.

Uma das causas que se destacam no grupo de pacientes refratários é a esclerose hipocampal (EH), que apresenta proporção maior nos pacientes refratários em comparação ao grupo controle, o qual não apresenta nenhum caso de EH (20% versus 0%), ou seja, todos os casos de EH avaliados nesse estudo foram refratários. Dessa forma, a esclerose hipocampal foi a única causa que apresentou diferença significativa no desenvolvimento da epilepsia de difícil controle ($p=0.0323$).

A presença de anomalias estruturais encefálicas trata de um importante preditor de resposta, sendo descrita menor probabilidade de controle das crises epilépticas quando comparada às crises sem alteração estrutural no SNC. (12,90,91,104) Kong et al. (55) identificaram risco aumentado de farmacorresistência na presença de esclerose mesial temporal ($p < 0,05$).

Berg et al. (77) analisaram portadores de epilepsia focal refratária referenciados à avaliação pré-cirúrgica, encontrando predominância da esclerose hipocampal nesse grupo específico. Outros estudos com portadores de epilepsia, sem levar em consideração o controle das crises, demonstraram, claramente, o efeito negativo da EH na resposta ao tratamento com DAEs, revelando pior prognóstico em portadores de esclerose hipocampal quando comparado a outros sítios de epilepsia focal. (87,93)

Além da esclerose hipocampal, Stephen et al. (93) evidenciaram que outras etiologias estruturais também apresentavam uma tendência maior à refratariedade, porém sem resultado estatisticamente significativo, sendo estas: malformação arteriovenosa, AVE, neoplasia cerebral, gliose cortical, atrofia cerebral e displasia cortical.

Em suma, a identificação dos fatores etiológicos implicados na manifestação clínica de crises epiléticas, portanto de epilepsia, por meio de métodos diagnósticos adequados, é extremamente importante para o emprego de terapias direcionadas e para a melhor compreensão do prognóstico, sendo assim possível a prevenção de sequelas e a redução da morbimortalidade dos pacientes.

Em relação ao número de crises no primeiro ano de doença, no grupo de pacientes refratários ao tratamento medicamentoso, 47,3% tinham história de alta frequência de crises (mais de 15 episódios no primeiro ano), enquanto 60,7% dos pacientes de fácil controle apresentaram número menor que cinco crises no primeiro ano de doença.

Proporção semelhante pôde ser vista em um estudo do tipo caso-controle, em que foi analisada a frequência de crises nos primeiros dois anos de doença. No grupo de pacientes intratáveis, 83% tinham história de alta frequência de crises (mais de um episódio por mês), enquanto apenas 25% dos pacientes de fácil controle apresentaram a mesma frequência. (13)

Pacientes com epilepsia de curso aparentemente benigno no início do quadro, como a baixa frequência de crises, podem evoluir para uma situação de refratariedade. (5) No entanto a regra, na maioria dos pacientes do estudo que desenvolveram refratariedade ao longo do curso da doença, foi apresentar, desde o início, uma doença, relativamente, hostil.

Feksi et al. (101), em um estudo em pacientes com uma longa evolução de epilepsia, considerada como a presença de mais de 100 crises antes do início do tratamento, encontraram similares chances de remissão entre esse grupo e aqueles que iniciaram o tratamento precocemente. Alguns estudos demonstraram, no entanto, que o tratamento precoce reduziu apenas o risco de recorrência de crises a curto prazo, sem ter efeito no resultado prognóstico a longo prazo. (4,102)

A correlação entre a frequência de crises no primeiro ano de doença e o desenvolvimento de refratariedade se mostrou estatisticamente significativa, com $p < 0.0001$. Diversos estudos demonstraram que existe maior risco de refratariedade quanto maior a frequência inicial de crises. (91,12) Porém, em análise mais aprofundada, evidenciaram que essa correlação só está presente na epilepsia com crise focal complexa, não sendo verdade para outros tipos de crise. (27)

Em virtude do longo tempo de evolução da doença de muitos pacientes e da dependência da descrição das crises pelo próprio paciente e familiares que as presenciaram, existe um viés de recordação em relação ao número de crises no primeiro ano de doença, o que pode gerar abalo da fidedignidade dos resultados obtidos.

Quanto à idade de início das crises, em razão das diferentes formas de abordagem dessa variável nos estudos, encontrou-se dificuldade de padronizá-la, visto que enquanto alguns estudos a avaliam quantitativamente, outros a avaliam qualitativamente, por grupos etários.

Nos estudos com abordagem quantitativa, a média de idade de início da doença variou entre 14,6 e 42 anos (46,52,71,77), compatível com a média de 15,1 anos encontrada em nossa análise. Nos artigos que adotam a abordagem por faixas etárias (13,68), predominou nos refratários a faixa etária menor que 15 anos, similar ao que foi elucidado em nossa pesquisa, que demonstrou que 69,1% dos que não responderam à medicação tiveram início de crises inferior a 20 anos.

No entanto, Schiller & Najjar (69) se depararam com uma significativa predominância de maiores de 15 anos dentre os refratários. Essa ampla variação da literatura quanto ao início das crises pode ser explicada pelos diferentes métodos de seleção de amostra, visto que, neste último, a população do estudo foi composta por epiléticos recentemente diagnosticados, enquanto nos outros estudos, incluindo o nosso, selecionou-se uma amostra de pacientes já com refratariedade.

Talvez a adoção de pacientes com diagnóstico recente tenha limitado a faixa etária do estudo a adolescentes e a adultos, uma vez que crianças têm mais dificuldade de receberem o diagnóstico pela apresentação clínica atípica ou pelo próprio acesso mais restrito dessas a especialistas, visto que a epilepsia é tida como um estigma social na maior parte do mundo, fazendo com que os pais demorem mais a procurar assistência médica para os seus filhos.

Esse viés não estaria presente nos estudos que adotam pacientes com diagnóstico prévio. Porém também deve ser considerada a hipótese de que o maior tempo de doença naqueles com diagnóstico anterior leve a um viés de recordação, porque os pacientes sem controle de crise podem ter uma ideia exacerbada do tempo de duração de suas doenças.

Estudos realizados na população pediátrica demonstraram que a idade de início precoce é um importante preditor de refratariedade. (78,95) Essa tendência pode ser explicada, parcialmente, pela maior contribuição de fatores genéticos e malformações do SNC na etiologia daqueles com início de crises na infância, que também, por apresentarem cérebros com maior neuroplasticidade, favorecem a reorganização das sinapses necessárias para se desenvolver a refratariedade. (12)

Contudo nossa análise demonstrou não haver correlação significativa entre a idade de início das crises e o prognóstico de controle da doença. Visto que foram abrangidas todas as faixas etárias neste estudo, esse resultado já era esperado, posto que análises prévias que

também abordaram todas as faixas etárias igualmente não encontraram significância nessa correlação. (12,79,96)

A afirmação da idade de início precoce como preditor de refratariedade encontrada nos estudos da população pediátrica pode ser novamente explicada pela dificuldade de diagnóstico precoce nessa faixa etária, dado que crises com poucas manifestações motoras e espaçadas temporalmente são identificadas de forma mais rara.

Sendo assim, geralmente, as crises mais frequentes e com importantes manifestações motoras são diagnosticadas mais facilmente em crianças. Como essas características de crise são preditores clássicos de refratariedade, estudos que se limitam a essa faixa etária selecionam, de modo não proposital, pacientes mais refratários, recorrendo a um viés de seleção de amostra.

Em nossa pesquisa, enquanto adolescentes e adultos jovens representaram grande parcela da amostra, não foi encontrado nenhum caso de início de crises após os 60 anos. Isso é justamente o oposto ao descrito por estudos porta a porta, que revelaram a presença de dois picos de incidência: menores de 5 anos e maiores que 55 anos (73,74,80), enquanto a incidência em adolescentes e em adultos jovens foi mínima.

Nesse caso, nossa abordagem não é o melhor método para avaliar a incidência, tendo em vista que, no Brasil, a representatividade da população de adultos jovens é maior do que a de idosos. Logo, para termos uma noção mais fidedigna da incidência por idade específica, seria necessário avaliar a razão entre os casos de epilepsia para uma faixa etária e a representação populacional local dessa faixa etária.

O tempo de tratamento, sendo o intervalo entre o início da primeira DAE e a idade no momento da coleta, é uma variável pouco abordada, não sendo analisada isoladamente por nenhum estudo. Na amostra de pacientes do Hospital Ophir Loyola, encontrou-se maior tempo de tratamento nos refratários à DAE (11,6 versus 8,9 anos), porém essa correlação não teve significância estatística. Essa tendência, apesar de não significativa, pode representar a modulação dos receptores das DAEs nas sinapses, seja pela redução de seus receptores no tecido epileptogênico, seja pela alteração de seu transporte na membrana neuronal. (5)

O tempo de latência de tratamento é a janela de tempo entre a primeira crise e a introdução da primeira DAE. A principal hipótese levantada sobre essa variável seria que quanto mais precoce o início do tratamento, portanto menor o tempo de latência, menores seriam a frequência e a intensidade das crises, reduzindo possíveis alterações irreversíveis que causariam a manutenção das crises, como a apoptose neuronal e a reorganização sináptica. (12)

Porém essa hipótese não foi comprovada, tendo em vista que estudos populacionais com pacientes com grande número de crises e longo tempo de doença antes do início de tratamento

apresentaram taxa de remissão a longo prazo similar àqueles que receberam o tratamento mais precocemente (101), sendo observada diferença entre esses dois grupos apenas no controle de crises a curto prazo. (4,102)

Em nossa avaliação, encontrou-se tempo de latência maior naqueles refratários (6,4 versus 3,9 anos), todavia sem diferença estatisticamente significativa com o grupo controlado, corroborando com o que foi descrito pela literatura. Dessa forma, não houve evidências de que o início tardio da medicação piore o prognóstico dos portadores de epilepsia a longo prazo.

A literatura aparenta dar maior ênfase ao tempo de evolução da doença, visto que essa variável já foi associada, diversas vezes, ao prognóstico da epilepsia. (12) Em nosso estudo, a média do tempo de doença nos refratários foi de 19,5 anos, um pouco menor do que o descrito na literatura, na qual variou entre 25 e 26,9 anos. (68,72)

Quando comparado o tempo de evolução com o controle de crises, demonstrou-se diferença estatística significativa, tanto na análise da mediana quanto na do 1º e 3º quartis, fato corroborado pela literatura. (12,69) A maior refratariedade naqueles com maior tempo de doença também é explicada pela apoptose neuronal e pela reorganização sináptica descritas acima, bem como pela alteração estrutural e pela redução de volume hipocampal. (99,100)

Levando em consideração a importância do tempo de evolução no desenvolvimento de refratariedade, buscou-se correlacionar essa variável com o tipo de crise, o número de crises no primeiro ano da doença, o histórico prévio de convulsão febril e a alteração em eletroencefalograma.

Nessa análise, observou-se que o tempo de evolução foi maior nas crises focais do que nas generalizadas, porém sem significância estatística quando avaliado pelo teste ANOVA. Possivelmente, isso pode ser explicado por uma maior tendência de pacientes com crises focais apresentarem refratariedade, sendo, portanto, menos suscetíveis ao viés de perda de seguimento ambulatorial do que os que apresentam crises generalizadas, refletindo em um maior tempo de evolução no primeiro grupo.

A correlação entre o tempo de evolução e a presença de alterações eletroencefalográficas não se revelou significativa. O mesmo pode ser dito a respeito da correlação com o passado de crises febris. Essas variáveis, por interferirem pouco no controle de crises, não influenciam o seguimento desses pacientes.

Por fim, pacientes com maior tempo de evolução tiveram maior número de crises no primeiro ano de doença, sendo essa correlação provada estatisticamente. Assim como as crises focais, a maior frequência de crises no início da doença pode estar associada à maior chance

posterior de refratariedade, tornando esse grupo menos suscetível à perda de seguimento, explicando, em parte, o maior tempo de evolução encontrado nele.

Quando abordada a história médica progressa, a presença de crise convulsiva febril não se destaca nos antecedentes, sendo que apenas 14,5% (n=8) dos pacientes refratários e 14,3% (n=4) do grupo controle tinham história positiva. Portanto a ausência de crises febris foi mais representativa.

Ao analisar o histórico de crise convulsiva febril na população de pacientes refratários, percebe-se nos estudos abordados que apenas uma pequena parcela apresenta esse antecedente (13,67,46,77), sendo condizente com o notado na presente pesquisa. Somente foi observada um maior número de casos no estudo de Berg et al. (77), com 28,5% com história de crise febril, isso demonstra que nos pacientes refratários que necessitam de intervenção cirúrgica, possivelmente, exista influência maior dessa variável.

A convulsão febril não teve significância estatística como fator de risco para refratariedade. Apesar de sua relativa benignidade, pacientes com convulsão febril que, eventualmente, evoluem com epilepsia podem apresentar um pior prognóstico de controle de crises no futuro. (12,67) No entanto, essa correlação era encontrada em análises multivariadas, porém não em univariadas. (13,103) Já Berg et al. (92) observaram que a convulsão febril teve um leve efeito protetor sob o desenvolvimento de refratariedade.

Nesse contexto, Fernandez et al. observaram que a correlação entre convulsão febril e refratariedade só era significativa nos pacientes que apresentavam também esclerose hipocampal. Porém não se sabe, ao certo, a relação de causa e efeito, se as crises febris causam a esclerose hipocampal ou se a própria esclerose hipocampal prévia torna o cérebro mais suscetível ao desenvolvimento de crises convulsivas em condições febris. Tal correlação não foi avaliada no estudo.

Aliado à dificuldade da caracterização clínica das crises, para classificar uma epilepsia e identificar a etiologia, são necessários exames complementares de diagnóstico laboratoriais, neurofisiológicos e de neuroimagem. O EEG mantém um papel importante na investigação da epilepsia com destaque para a classificação das síndromes epiléticas, o registro de crises, a valorização de alguns fatores precipitantes de crises, a monitorização da terapêutica e a predição de recidiva. (40,41)

Do total de pacientes em seguimento do nosso estudo, 76 haviam realizado eletroencefalograma (EEG) na época da coleta, sendo 51 pacientes refratários. Os achados anormais no eletroencefalograma (EEG) corresponderam a 21,8% dos refratários, sendo a

maioria normal. Menor parcela de alterações foi encontrada no grupo controle (14,3%), porém sem diferença significativa.

Tais achados divergem das descrições na literatura, as quais demonstram uma grande proporção de EEGs alterados na população refratária. Um estudo retrospectivo com 62 pacientes do gênero feminino apresentou os resultados de todos os EEG, durante 5 anos de acompanhamento no serviço. Obtiveram-se 58 alterados (93,5%); e o restante, normal. A mesma tendência pode ser verificada em estudo realizado com população adulta refratária, com 147 (78,25%) EEGs alterados. (69)

É válido ressaltar que foi feito o levantamento do último EEG realizado e descrito no prontuário, e não uma revisão dos achados no decorrer do acompanhamento, com o intuito de facilitar a análise posteriormente. No entanto não houve correlação estatística da presença de alterações e o risco de refratariedade.

Em relação à atividade epileptiforme observada, a maioria foi em lobo temporal. Quanto à localização da lesão, o lobo temporal aparenta ser a área mais epileptogênica e mais associada ao difícil controle de crises, sendo, frequentemente, afetada em crises focais, principalmente o hipocampo e a amígdala. (94)

A atividade epileptiforme é específica, mas não sensível, para o diagnóstico de epilepsia. No entanto o EEG possui várias limitações. Algumas atividades elétricas registradas ainda são amplamente desconhecidas. E é importante reconhecer que um EEG normal não exclui a epilepsia, pois cerca de 10% pacientes com epilepsia nunca apresentam descargas epileptiformes. Da mesma forma, um EEG anormal, por si só, não indica que um indivíduo tenha um distúrbio convulsivo. (40,41)

6. CONCLUSÃO

O perfil dos pacientes portadores de epilepsia refratária do Hospital Ophir Loyola é constituído, predominantemente, por mulheres, na 4ª década de vida, provenientes do município de Belém, com ensino médio completo ou incompleto, os quais apresentam, em sua maioria, crises focais (principalmente disceptivas), alto número de crises (mais de 15) no primeiro ano da doença e não possuem alterações no último EEG.

Houve preponderância da etiologia desconhecida, porém, entre as causas conhecidas, houve domínio da esclerose hipocampal. Em grande parte dos pacientes, houve início das crises na 2ª década de vida, demorando, em média, 6,4 anos entre a primeira crise e o início da terapêutica, estando a maioria, aproximadamente, há 20 anos com a doença e há uma década em uso de DAE.

Nosso estudo corroborou com os achados da literatura, encontrando como preditores significativos de refratariedade: longo tempo de evolução da epilepsia, elevado número de crises no primeiro ano de doença e presença de esclerose hipocampal, além da procedência dos municípios do Marajó.

Apresentaram uma leve tendência a pior prognóstico de controle de crises, porém sem significância estatística: gênero feminino, procedência de municípios da Região Metropolitana de Belém (exceto Belém) e Sudeste Paraense, baixa escolaridade, idade precoce de início das crises, período longo de latência de tratamento, maior tempo de tratamento, crises parciais, encefalopatia isquêmica perinatal, antecedentes de convulsão febril e alterações no eletroencefalograma.

Entre os pacientes em acompanhamento no ambulatório desse hospital, cerca de 66% apresentaram doença de difícil controle ao tratamento medicamentoso. Além de corresponder à maioria dos pacientes desse serviço, a refratariedade geralmente está associada aos efeitos adversos da politerapia, implicando aumento da morbimortalidade e prejuízos físico, psicológico, econômico e social ao seu portador.

Sendo assim, torna-se fundamental a identificação precoce daqueles com menor chance de responder à farmacoterapia, visando ao encaminhamento mais rápido ao especialista e à adoção de medidas alternativas de tratamento, como a abordagem cirúrgica, a dieta cetogênica e a neuromodulação. Logo são necessários novos estudos nacionais que permitam a consolidação dos preditores encontrados e novos estudos regionais que confirmem o perfil populacional dos pacientes refratários.

REFERÊNCIAS

- 1 BRASIL. Portaria nº. 1319, de 25 de novembro de 2003. , 2003.
- 2 WHO. Epilepsy. **Fact sheet**, 2009. Disponível em:
<<http://who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/print.html>>. Acesso em: 10 maio 2018.
- 3 WEHNER, T. Classification and terminology to organise seizures and epilepsy. In: RUGG-GUNN , F.; STAPLEY, H. **Epilepsy: a practical guide to epilepsy**. [S.l.]: [s.n.], 2017. Cap. 2.
- 4 HAUSER, W. et al. Seizure recurrence after a first unprovoked seizure: an extended follow-up. **Neurology**, v. 40, p. 1163-70, 1990.
- 5 CABOCLO, L. O. S. F. Epilepsias refratárias. In: YACUBIAN , E.; CONTRERAS-CAICEDO , G.; RÍOS-OHL , L. **Tratamento Medicamentoso das Epilepsias**. São Paulo: Leitura Médica Ltda, 2014.
- 6 FISHER, R. et al. International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. **Epilepsia**, v. 58, p. 522–30 , 2017. ISSN 4.
- 7 FISHER , R. et al. A practical clinical definition of epilepsy. **Epilepsia**, v. 55, n. 4, p. 475-482, 2014.
- 8 TERRA, V. Como Diagnosticar e Tratar Epilepsia. **RBM**, v. 70, n. 12, p. 57-63, 2013. Disponível em: <http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=5584>. Acesso em: 23 maio 2018.
- 9 TELLEZ-ZENTENO, J. F. et al. A validation of the new definition of drug-resistant epilepsy by the International League Against Epilepsy. **Epilepsia**, v. 55, p. 829–834, 2014. ISSN 6.
- 10 SANDER, J. The epidemiology of epilepsy revisited. **Curr Opin Neurol**, v. 16, p. 165–70, 2003.
- 11 HITIRIS, N. et al. Predictors of pharmaco-resistant epilepsy. **Epilepsy Research**, v. 75, p. 192-196, Mai 2007.
- 12 MOHANRAJ, R.; BRODIE, M. Early predictors of outcome in newly diagnosed epilepsy. **Seizure**, v. 22, p. 333-344, Fev 2013.
- 13 TRIPATHI, M. et al. Predictors of refractory epilepsy in North India: A case–control study. **Seizure**, v. 20, p. 779-83, 2011.
- 14 LIU, J.; LIU, B.; ZHANG, H. Surgical versus medical treatment of drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis. **Epilepsy & Behavior**, 2017.

- 15 SAMPAIO, L. Estudo da prevalência de epilepsia em crianças e adolescentes da comunidade de Paraisópolis. **Tese (Doutorado) - Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina**, 2009.
- 16 FISHER, R. et al. Relato oficial da ILAE: Uma definição prática de epilepsia. **Epilepsia**, v. 55, n. 4, p. 475-82, 2014.
- 17 FISHER, R. et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the international League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). **Epilepsia**, v. 46, n. 4, p. 470-2, Apr 2005.
- 18 CARVALHO, V.; SOUZA, A. Conduta no primeiro episódio de crise convulsiva. **J Pediatr (Rio J)**, v. 78, n. Supl.1, p. S14-S18, 2002.
- 19 HAUSER, W.; ANNEGERS, J.; KURLAND, L. Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940-1980. **Epilepsia**, v. 32, p. 429-445, 1991.
- 20 YACUBIAN, E. M. T.; KOCHEN, S. **Crises epilépticas**. São Paulo : Leitura Médica Ltda , 2014.
- 21 HEANEY, D.; BELL, G.; SANDER, J. The socioeconomic, cultural, and emotional implications of starting or withholding treatment in a patient with a first seizure. **Epilepsia**, v. 49, n. Suppl 1, p. 35–9, 2008. Disponível em:
<<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1528-1116>>. Acesso em: 25 agosto 2018.
- 22 NELIGAN, A.; SANDER, J. The incidence and prevalence of epilepsy. In: RUGG-GUNN, F.; STAPLEY, H. **Epilepsy 2017: a practical guide to epilepsy**. [S.l.]: [s.n.], 2017.
- 23 MCTAGUE, A. Epilepsy syndromes of childhood and adolescence. **Paediatrics and Child Health**, v. 23, n. 6, p. 251–256, 2013.
- 24 FIEST, K. et al. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. **Neurology**, v. 88, jan 2017. Disponível em:
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5272794/pdf/NEUROLOGY2016732412.pdf>>. Acesso em: 25 maio 2018.
- 25 NETO, J. G.; MARCHETTI, R. L. Aspectos epidemiológicos e relevância dos transtornos mentais associados à epilepsia. **Rev Bras Psiquiatr**, v. 27, n. 4, p. 323-8, 2005.
- 26 SANDER JW, S. S. Epidemiology of the epilepsies. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 61, p. 433-43, 1996. ISSN 5.
- 27 YACUBIAN, E.; CONTRERAS-CAICEDO, G.; RÍOS-OHL, L. **Tratamento Medicamentoso das Epilepsias**. São Paulo: Leitura Médica Ltda, 2014.
- 28 SCHEFFER, I. et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. **Epilepsia**, v. 58, p. 512-21, 2017. ISSN 4.

- 29 GUERREIRO , C. et al. Considerações Gerais. In: _____ **Epilepsia**. 3^a. ed. São Paulo: Lemos Editorial, 2000. Cap. 1, p. 1-10.
- 30 FISHER , R. et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the international League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). **Epilepsy**, v. 46, p. 470-2, apr 2005. ISSN 4.
- 31 FISHER , R. et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. **Epilepsy**, v. 58, p. 531–42, apr 2017. ISSN 4.
- 32 KWAN , P. et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. **Epilepsy**, v. 51, p. 1069–1077, Sep 2010. ISSN 6.
- 33 BETTING, L. et al. Treatment of epilepsy: consensus of the Brazilian specialists. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 61, p. 1045-70, 2003.
- 34 PROCIANOY , R.; SILVEIRA, R. Síndrome hipóxico-isquêmica: artigo de revisão. **Jornal de Pediatria**, v. 77, 2001. ISSN 1. Disponível em: <<http://www.jpmed.com.br/conteudo/01-77-s63/port.pdf>>. Acesso em: 12 dezembro 2018.
- 35 ASADI-POOYA , A. et al. Prevalence and incidence of drug-resistant mesial temporal lobe epilepsy in the United States. **World Neurosurgery**, 2017.
- 36 VEZZANI, A. et al. Infections, inflammation and epilepsy. **Acta Neuropathol**, v. 131, p. 211-34, 2016. Disponível em: <http://discovery.ucl.ac.uk/1477068/1/Acta%20Neuropathol_Vezzani%200915.pdf>. Acesso em: 12 dezembro 2018.
- 37 SIQUEIRA, L. Atualização no diagnóstico e tratamento das crises epiléticas febris. **Rev Assoc Med Bras**, v. 54, p. 489-92, 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/ramb/v56n4/26.pdf>>. Acesso em: 1 mar 2019.
- 38 ALENCAR, S. Convulsão febril: aspectos clínicos e terapêuticos. **Rev Med UFC**, v. 55, p. 38-42, 2015. ISSN 1. Disponível em: <<http://periodicos.ufc.br/revistademedicinadaufc/article/viewFile/19785/30418>>. Acesso em: 1 mar 2019.
- 39 GUERREIRO, M. Tratamento das crises febris (artigo de revisão). **Jornal de Pediatria**, v. 78, 2002. ISSN 1. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jped/v78s1/v78n7a03.pdf>>. Acesso em: 1 mar 2019.
- 40 OLIVEIRA, S.; ROSADO, P. Electroencefalograma interictal: Sensibilidade e Especificidade no Diagnóstico de Epilepsia. **Acta Med Port**, v. 7, p. 465-470, 2004. Disponível em: <<http://repositorio.chlc.min->

saude.pt/bitstream/10400.17/96/1/AMP%202004%20465.pdf>. Acesso em: 22 fevereiro 2018.

41 SMITH, S. EEG in the diagnosis, classification, and management of patients with epilepsy. **Jornal Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 76, 2005.

42 SALINSKY, M.; KANTER, R.; DASHEIFF, R. Effectiveness of multiple EEGs in supporting the diagnosis of epilepsy: an operational curve. **Epilepsy**, v. 28, p. 331-4, 1987. ISSN 4.

43 BINNIE, C.; STEFAN, H. Modern electroencephalography: its role in epilepsy management. **Clin Neurophysiol**, v. 110, p. 1671-97, 1999. ISSN 10.

44 KALE, R. Bringing epilepsy out of the shadows. **BMJ**, v. 315, p. 2-3, 1997.

45 MATTSON, R. et al. Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and primidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures. **N Engl J Med**, v. 313, p. 145-51, 1985. ISSN 3.

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

47 POHLMANN-EDEN, B.; WEAVER, D. The puzzle(s) of pharmacoresistant epilepsy. **Epilepsy**, v. 54, p. 1-4, 2013.

48 MOHANRAJ, R. Managing refractory epilepsy. In: RUGG-GUNN, F.; STAPLEY, H. **Epilepsy 2017: A Practical Guide to Epilepsy (ILAE)**. [S.l.]: [s.n.], 2017. Cap. 27, p. 313-318.

49 FRENCH, J. Refractory Epilepsy: Clinical Overview. **Epilepsy**, v. 48, p. 3-7, 2007. ISSN 1.

50 KWAN, P.; ARZIMANOGLU, A.; BERG, A. Definition of drug resistant epilepsy. Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategie. **Epilepsy**, v. 3, nov 2009.

51 KWAN, P.; BRODIE, M. Definition of refractory epilepsy: defining the indefinable? **Lancet Neurology**, v. 9, janeiro 2010.

52 PICOT, M. et al. The prevalence of epilepsy and pharmacoresistant epilepsy in adults: A population-based study in a Western European country. **Epilepsia**, v. 49, p. 1230–1238, 2008. ISSN 7. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1528-1167.2008.01579.x>>. Acesso em: 24 fev 2019.

53 HECK, C. et al. Two-year seizure reduction in adults with medically intractable partial onset epilepsy treated with responsive neurostimulation: final results of the RNS System Pivotal trial. **Epilepsia**, v. 55, p. 432-41, 2014. ISSN 3.

- 54 BEHR , C. et al. Epidemiology of epilepsy. **Revu neurologique** , p. 27-36, 2016.
- 55 KONG, S. et al. Prevalence of drug resistant epilepsy in adults with epilepsy attending a neurology clinic of a tertiary referral hospital in Singapore. **Epilepsy Research**, 2014.
- 56 TIDMAN , L.; SARAVANAN , K.; GIBBS , J. Epilepsy in mainstream and special educational primary school settings. **Seizure**, v. 12, p. 45-51, 2003. ISSN 1.
- 57 KERANEN , T.; SILLANPAA , M.; RIEKKINEN , P. Distribution of seizure types in an epileptic population. **Epilepsia**, v. 29, p. 1-7, 1988.
- 58 OROZCO-HERNÁNDEZ, J. et al. Perfil clínico y sociodemográfico de la epilepsia en adultos de un centro de referencia de Colombia. **Neurología**, 2017.
- 59 SELLA, F.; SEISDEDOS, R. A.; BARROS, C. R. D. M. R. Perfil epidemiológico dos membros de uma associação de epilepsia em Santa Catarina. **Arq. Catarin Med.**, v. 45, p. 59-66, abr-jun 2016. ISSN 2.
- 60 BORGES, M. A. et al. Populational study in São José do Rio Preto, a medium-sized city in Brazil. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 62, p. 199-205, 2004. ISSN 2.
- 61 MACHADO, M. F.; ROCHA NETO, O. G.; CARVALHO, J. R. S. D. A. Epilepsia em remissão: estudo da prevalência e do perfil clínico-epidemiológico. **Rev Neurocienc**, v. 15, p. 135-140, 2007. ISSN 2.
- 62 NORONHA, A. L. et al. Prevalence and Pattern of Epilepsy Treatment in Different Socioeconomic Classes in Brazil. **Epilepsia**, v. 48, p. 880-85, 2007. ISSN 5.
- 63 GOMES, M. D. M. et al. A house-to-house survey of epileptic seizures in an urban community of Rio de Janeiro, Brazil. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 60, p. 706-711, 2002. ISSN 3.
- 64 BORGES, M. A. et al. Prevalência da epilepsia entre os índios Bakairi do Estado do Mato Grosso, Brasil. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 60, p. 80-85, 2001. ISSN 1.
- 65 SALGADO, P. C. B.; SOUZA, E. A. P. Variáveis psicológicas envolvidas na qualidade de vida de portadores de epilepsia. **Estudos de Psicologia**, v. 8, p. 165-168, 2003. ISSN 1.
- 66 FONSECA, G. D. S. et al. Aspectos epidemiológicos da epilepsia refratária em uma unidade hospitalar de pediatria. **Rev enferm UFPE**, Recife, v. 10, p. 1466-73, abril 2016. ISSN 3.
- 67 HITIRIS , et al. Predictors of pharmaco-resistant epilepsy. **Epilepsy Research**, v. 75, p. 192-96, 2007.
- 68 CALLAGHAN, B. C. et al. Likelihood of Seizure Remission in an Adult population with refractory epilepsy. **Ann Neurol**, v. 62, p. 382-89, 2007.
- 69 SCHILLER, ; NAJJAR, Y. Quantifying the response to antiepileptic drugs: effect of past treatment history. **Neurology**, v. 70, 2008.

- 70 PING, L. et al. Characteristics of refractory vs. medically controlled epilepsy patients with obstructive sleep apnea and their response to CPAP treatment. **Seizure**, p. 717-21, 2012. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1059131112001938>>. Acesso em: 12 dez 2018.
- 71 LI, P. et al. Characteristics of refractory vs. medically controlled epilepsy patients with obstructive sleep apnea and their response to CPAP treatment. **Seizure**, v. 21, p. 717-21, 2012. ISSN 9.
- 72 AZOUBEL, A. C. S.; SILVEIRA, D.; GUERREIRO, C. A. Evolução eletroencefalográfica em mulheres com epilepsia de difícil controle. **Arq Neuropsiquiatr**, 1995.
- 73 NELIGAN, ; HAUSER, W. A.; SANDER, J. W. The epidemiology of the epilepsies. **Handbook of Clinical Neurology**, v. 107, 2012.
- 74 HAUSER, W.; ANNEGERS, J.; ROCCA, W. Descriptive epidemiology of epilepsy: contributions of population-based studies from Rochester, Minnesota. **Clin Proc**, v. 71, p. 576–86, Mayo 1996. ISSN 6.
- 75 SYVERTSEN, M. et al. Prevalence and etiology of epilepsy in a Norwegian county – A population based study. **Epilepsia**, v. 56, p. 699-706, 2015. ISSN 5.
- 76 SILLANPAA, M.; SCHMIDT, D. Prognosis of seizure recurrence after stopping antiepileptic drugs in seizure-free patients: a long-term population-based study of childhood-onset epilepsy. **Epilepsy Behav**, v. 8, p. 713–719, 2006.
- 77 BERG, A. et al. How long does it take for partial epilepsy to become intractable? **Neurology**, v. 60, p. 186-190, 2003.
- 78 KO, T.; HOLMES, G. EEG and clinical predictors of medically intractable childhood epilepsy. **Neurophysiology**, v. 110, p. 1245-51, 1999.
- 79 ELWES, R. D. C. et al. The prognosis for seizure control in newly diagnosed epilepsy. **N Engl J Med**, v. 311, p. 944-7, 1984.
- 80 OLAFSSON, E.; HAUSER, W. Prevalence of epilepsy in rural Iceland: a population-based study. **Epilepsia**, v. 40, p. 1529-34, 1999. ISSN 11.
- 81 BANERJEE, P. N.; FILIPPI, D.; HAUSER, W. A. The descriptive epidemiology of epilepsy - A review. **Epilepsy Research**, v. 85, p. 31-45, 2009.
- 82 GRANIERI, E. et al. A descriptive study of epilepsy in the district of Copparo, Italy, 1964—1978. **Epilepsia**, v. 24, p. 502—514, 1983. ISSN 4.
- 83 GIULIANI, G. et al. Epilepsy in an Italian community as assessed by a survey for prescriptions of antiepileptic drugs: epidemiology and patterns of care. **Acta Neurol. Scand.**, v. 85, p. 23-31, 1992.

- 84 ROCCA , W. et al. Door-to-door prevalence survey of epilepsy in three Sicilian municipalities. **Neuroepidemiology**, v. 20, p. 237-241. ISSN 4.
- 85 DEL FELICE, A. et al. Early versus late remission in a cohort of patients with newly diagnosed epilepsy. **Epilepsia**, v. 51, p. 37-42, 2010.
- 86 COCKERELL , O. et al. Remission of epilepsy: results from the National General Practice Study of Epilepsy. **Lancet**, v. 346, p. 140-4, 1995.
- 87 SEMAH, F. et al. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? **Neurology**, v. 51, 1988.
- 88 GOODRIDGE , D.; SHORVON, S. Epileptic seizures in a population of 6000: Treatment and prognosis. **British Medical Journal**, v. 287, p. 645-7, 1983.
- 89 SILLANPÄÄ , M.; SCHMIDT , D. Seizure clustering during drug treatment affects seizure outcome and mortality of childhood-onset epilepsy. **Brain**, v. 131, p. 938-44, 2008.
- 90 AIKIA , M. et al. Predictors of seizure outcome in newly diagnosed partial epilepsy: memory performance as a prognostic factor. **Epilepsy Research**, v. 37, p. 159-67, 1999.
- 91 SILLANPÄÄ , M. Remission of seizures and predictors of intractability in long-term follow-up. **Epilepsia**, v. 34, p. 930-6, 1993.
- 92 BERG, A. et al. Early development of intractable epilepsy in children: a prospective study. **Neurology**, v. 56, p. 1445-52, 2001. ISSN 11.
- 93 STEPHEN, L.; KWAN, P.; BRODIE, M. Does the cause of localisation-related epilepsy influence the response to antiepileptic drug treatment? **Epilepsia**, v. 42, p. 357-62, 2001.
- 94 BELEZA, P. Refractory Epilepsy: a clinically oriented review. **Eur Neurol**, v. 62, p. 65-71, 2009.
- 95 BERG, A. et al. Predictors of intractable epilepsy in childhood: a case-control study. **Epilepsia**, v. 37, p. 24-30, 1996.
- 96 LINDSTEN, H.; STENLUND, H.; FORSGREN, L. Remission of seizures in a population based adult cohort with a newly diagnosed unprovoked epileptic seizure. **Epilepsia**, v. 42, p. 1025-30, 2001.
- 97 DALBY, N.; MODY, I. The process of epileptogenesis: a pathophysiological approach. **Current Opinion in Neurology**, v. 14, p. 187-92, 2001.
- 98 SPERK, G.; DREXEL, M.; PIRKER, S. Neuronal plasticity in animal models and the epileptic human hippocampus. **Epilepsia**, v. 50, p. 29-31, 2009. ISSN 12.
- 99 BRIELLMANN, R. et al. Seizure associated hippocampal volume loss: a longitudinal magnetic resonance study of temporal lobe epilepsy. **Annl of Neurology**, v. 51, p. 641-4, 2002.

- 100 FUERST, D. et al. Hippocampal sclerosis is a progressive disorder: a longitudinal volumetric MRI study. **Annals of Neurology**, v. 53, p. 413-6, 2003.
- 101 FEKSI, A. et al. Comprehensive primary health care antiepileptic drug treatment programme in rural and semi-urban Kenya. **Lancet**, v. 337, p. 406-9, 1991.
- 102 MARSON, A. et al. Immediate versus deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizures: a randomised controlled trial. **Lancet**, v. 365, p. 2007-13, 2005.
- 103 KWONG, K. et al. Early predictors of medical intractability in childhood epilepsy. **Pediatr Neurol**, v. 29, p. 46-52, 2003. ISSN 1.
- 104 FERNÁNDEZ, G. et al. Hippocampal malformation as a cause of familial febrile convulsions and subsequent hippocampal sclerosis. **Neurology**, v. 50, 1998. ISSN 4.
Unsupported source type (ElectronicSource) for source OMS.
- 106 WHO. Epilepsy. Fact sheet, v. 999, Jan 2009. Disponivel em:
<<http://who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/print.html>>.
- 107 KOTSOPOULOS, I. et al. Systematic review and meta-analysis of incidence studies of epilepsy and unprovoked seizures. **Epilepsy**, v. 43, p. 1402-9, 2002.
- 108 BERG, A. et al. Two year remission and subsequent relapse in children with newly diagnosed epilepsy, v. 42, p. 1253-62, 2001.
- 109 RODIN, E. The prognosis of patients with epilepsy. **Illinois: Thomas Springfield**, 1968.