

# BMJ Best Practice

## Convulsões generalizadas

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



# Tabela de Conteúdos

<b>Resumo</b>	<b>3</b>
<b>Fundamentos</b>	<b>4</b>
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	5
<b>Prevenção</b>	<b>8</b>
Prevenção primária	8
<b>Diagnóstico</b>	<b>9</b>
Caso clínico	9
Abordagem passo a passo do diagnóstico	9
Fatores de risco	12
Anamnese e exame físico	13
Exames diagnóstico	14
Diagnóstico diferencial	16
Critérios de diagnóstico	17
<b>Tratamento</b>	<b>19</b>
Abordagem passo a passo do tratamento	19
Visão geral do tratamento	24
Opções de tratamento	26
Novidades	55
<b>Acompanhamento</b>	<b>56</b>
Recomendações	56
Complicações	57
Prognóstico	58
<b>Diretrizes</b>	<b>60</b>
Diretrizes de diagnóstico	60
Diretrizes de tratamento	60
<b>Recursos online</b>	<b>63</b>
<b>Nível de evidência</b>	<b>64</b>
<b>Referências</b>	<b>67</b>
<b>Aviso legal</b>	<b>78</b>

## Resumo

- ◇ Tipo comum de convulsão caracterizada por perda de consciência, manifestações motoras disseminadas de contrações tônicas, seguidas de movimentos involuntários clônicos e nível de alerta suprimido após o evento.
- ◇ Pode ser reflexo de epilepsia de início generalizado subjacente ou epilepsia focal que se generalizou secundariamente.
- ◇ A ressonância nuclear magnética (RNM) e o eletroencefalograma (EEG) são exames essenciais para o diagnóstico apropriado de uma síndrome epilética após uma crise tônico-clônica generalizada (CTCG). Durante a CTCG, o EEG demonstrará um sincronismo bilateral da atividade epileptiforme.
- ◇ Após uma CTCG, o tratamento dependerá do tipo de síndrome epilética identificada. A epilepsia de início generalizado é tratada de modo diferente da epilepsia focal. Com o diagnóstico apropriado, a maioria dos transtornos convulsivos responde ao tratamento.
- ◇ As complicações do tratamento primário incluem falta de eficácia e efeitos colaterais dos medicamentos ou reações de hipersensibilidade.

## Definição

Uma crise tônico-clônica generalizada é um tipo de convulsão identificada por critérios clínicos e eletroencefalográficos específicos.[1] Clinicamente, esse tipo de convulsão envolve classicamente perda de consciência e um enrijecimento tônico fásico dos membros (simétrica ou assimetricamente), seguido por espasmos clônicos repetitivos. A grande maioria desses tipos de convulsões são autolimitadas sem intervenção. As manifestações observadas das convulsões estão correlacionadas no eletroencefalograma com a atividade epileptiforme bissincrônica em ambos os hemisférios cerebrais. Essas convulsões podem ocorrer de maneira primária (com início em uma distribuição disseminada ou bilateral) ou secundária (com início em um hemisfério ou uma região).

## Epidemiologia

Em todos os pacientes com epilepsia, as crises tônico-clônicas generalizadas (CTCGs) representam uma porcentagem significativa da carga convulsiva total, com mais da metade dos pacientes relatando pelo menos um CTCG.[7] Além disso, múltiplos estudos epidemiológicos encontraram que as CTCGs representam cerca de 25% de todos os tipos de convulsões relatadas por pacientes com epilepsia.[7] [8] Essa incidência não parece diferir em relação à idade, ao sexo ou à etnia. Entretanto, há diferenças na frequência das CTCGs ao se decompor em fatores na síndrome epilética. As CTCGs provavelmente ocorrem com maior frequência em pacientes com epilepsias de início generalizado e nos pacientes que sofrem apenas de um tipo de convulsão.[9]

## Etiologia

Crises tônico-clônica generalizada (CTCGs)

- A etiologia depende diretamente da síndrome epilética ou do elemento precipitante que iniciou a atividade epileptiforme.
- As CTCGs associadas a qualquer síndrome epilética são denominadas de não provocadas (espontâneas), enquanto as CTCGs causadas por um estímulo reversível são denominadas de provocadas.
- As convulsões provocadas podem ser causadas por toxinas, substâncias ilícitas, medicamentos que diminuem o limiar convulsivo ou desequilíbrios metabólicos.

Epilepsias de início generalizado

- A etiologia é supostamente genética na maioria dos casos.
- Achados característicos de eletroencefalograma (EEG) de atividade epileptiforme generalizada, exames de imagem cerebral normal e história familiar positiva geralmente são características clássicas, sugerindo uma anormalidade hereditária em um nível molecular. Essas observações motivaram primeiramente a pesquisa por mutações genéticas nesses pacientes e um número crescente de anomalias moleculares causais foram descobertas.[10] As mutações nos códigos genéticos de vários canais iônicos foram relacionadas à epilepsia mioclônica juvenil e de ausência na infância,[11] e a outras epilepsias generalizadas menos comuns na infância.[12] [13]
- Mutações em genes que codificam os canais iônicos de sódio, potássio, cloreto e cálcio foram relacionadas a várias síndromes epiléticas generalizadas.

Epilepsias de início focal

- Em geral, há uma causa estrutural presumida ou identificável subjacente ao desenvolvimento das convulsões. Elas podem incluir malformações corticais, displasias, neoplasias, infartos, malformações vasculares ou áreas de encefalomalacia de trauma prévio.
- Ocasionalmente, as epilepsias de início focal ocorrem sem nenhuma lesão identificável em exames de imagem; em geral, estas são denominadas de epilepsias criptogênicas.

## Fisiopatologia

O verdadeiro mecanismo da epileptogênese permanece um tópico intensamente estudado e de certa forma controverso. Em geral, as convulsões são causadas pelas propriedades dos neurônios que levam à hiperexcitabilidade e hipersincronia inapropriadas. Algumas pesquisas sugerem que grupos de neurônios devem ter a capacidade anormal de gerar explosões de descargas intrínsecas, acopladas à inibição de ácido gama-aminobutírico (GABA) diminuída e à ativação recorrente de correntes excitatórias locais.<sup>[14]</sup> Há uma variedade de anomalias genéticas e estruturais que pode contribuir para que os grupos de neurônios (ou todos os neurônios) desenvolvam esse estado.<sup>[15]</sup>

Para as crises tônico-clônicas generalizadas (CTCGs), a natureza dessa hiperexcitabilidade e hipersincronia depende da etiologia subjacente da epilepsia.

- Epilepsia de início generalizado: A CTCG começa imediatamente com descargas elétricas nos dois hemisférios; alguns trabalhos sugerem que a origem está em um gerador talâmico.
- Epilepsia de início focal: a convulsão inicia de modo focal e depois evolui através do hemisfério ipsilateral à medida que forças inibitórias normais começam a degradar. Em uma CTCG secundária, a atividade ictal cruza o corpo caloso e então mantém o padrão de hiperexcitabilidade e hipersincronia no hemisfério contralateral (além do hemisfério ipsilateral).

## Classificação

### Relatório da International League Against Epilepsy (ILAE) da Comissão de Classificação e Terminologia, 2017<sup>[2]</sup> <sup>[3]</sup>

#### 1. Convulsões de início generalizado

- Motoras
  - Tônico-clônicas
  - Clônicas
  - Tônicas
  - Mioclônica
  - Mioclônico-tônico-tônicas
  - Mioclônico-atônicas
  - Atônicas
  - Espasmos epilépticos
- Não motoras (ausência)
  - Típica
  - Atípica

- Ausência mioclônica
- Mioclonia palpebral.

## 2. Convulsões de início focal

## 3. Convulsões de início desconhecido

Em 2017, as diretrizes ILAE[2] para classificação das convulsões foram revisadas para incluir o seguinte:

- "parcial" torna-se "focal"
- a consciência é usada como um classificador de convulsões focais
- os termos "discognitiva", "parcial simples", "parcial complexa", "psíquica" e "secundariamente generalizada" são eliminados
- os novos tipos de convulsões focais incluem automatismos, parada comportamental, hipercinética, autonômica, cognitiva e emocional
- as convulsões atônicas, clônicas, de espasmos epiléticos, mioclônicas e tônicas podem ser de início focal ou generalizado
- a convulsão tônico-clônica focal evoluindo para bilateral substitui a convulsão generalizada secundária
- os novos tipos de convulsões generalizadas são ausência com mioclonia palpebral, ausência mioclônica, mioclônico-atônica, mioclônico-tônico-clônica; e
- convulsões de início desconhecido podem apresentar características que ainda podem ser classificadas.

Afora a adição de novos tipos de convulsões generalizadas, esse sistema de classificação não tem grande impacto sobre a classificação dos tipos de convulsões de início generalizado, mas oferece mais flexibilidade e transparência na nomeação de tipos de convulsão focal.

## Comissão de classificação e terminologia da International League Against Epilepsy (ILAE)[1] [4] [5] [6]

O sistema de classificação da ILAE de 1981 reconheceu tipos de convulsões individuais com base em critérios clínicos e de eletroencefalograma (EEG) específicos.[1] Esse sistema também diferenciou as convulsões de início generalizado das convulsões com início parcial; essa distinção baseia-se, principalmente, na progressão observada das características clínicas durante a crise tônico-clônica generalizada (CTCG).[1] Essa diferenciação também pode ser baseada em características peculiares do EEG ou em dados de exames de imagem. É importante reconhecer que o termo 'CTCG' pode representar ambos os tipos de convulsões. As CTCGs são clinicamente definidas como um evento epilético que envolve ambos os lados do corpo com comprometimento da consciência, iniciando a partir de uma fase tônica seguida por uma fase clônica. As convulsões podem ser primárias ou secundárias, mas nenhuma diferenciação é feita na descrição dos próprios eventos convulsivos.

O sistema de classificação ILAE de 1989 categorizou ainda mais as epilepsias de acordo com as síndromes, diferenciando as epilepsias idiopática e sintomática: as epilepsias idiopáticas não têm lesão estrutural clara, enquanto as epilepsias sintomáticas estão associadas com lesões identificadas normalmente por imagens.[4] As CTCGs podem ocorrer em ambas as síndromes epiléticas. Além disso, o sistema de classificação define seis tipos primários de convulsões generalizadas (incluindo as tônico-clônicas): de ausência, mioclônicas, tônico-clônicas, atônicas, tônicas e clônicas. Embora esses tipos de convulsões sejam denominados coletivamente de 'generalizadas', elas são distintas da entidade da "CTCG".

As diretrizes da ILAE de 2001 propõem um esquema de diagnóstico multiaxial visando tornar a classificação da epilepsia mais flexível. Esse sistema utiliza cinco elementos para produzir um diagnóstico formal de epilepsia: fenomenologia ictal, tipo de convulsão, síndrome epilética, etiologia e nível de comprometimento (opcional).<sup>[5]</sup>

Adicionalmente, a publicação de 2009 ainda organiza a relação hierárquica das convulsões dentro da organização sindrômica geral da epilepsia.<sup>[6]</sup> O relatório divide essa organização nos seguintes tópicos:

- Modo de início da convulsão e classificação das convulsões
- Síndromes e epilepsias
- Designação etiológica
- Outras dimensões para a classificação das epilepsias
- Idade de início.

Por serem de especial relevância quanto ao uso do termo epilepsia "parcial", os termos "parcial simples" e "parcial complexa" não são mais recomendados em razão da confusão histórica. O relatório sugere o uso do termo 'focal' com uma descrição semiológica adicionada de progressão dos sinais e sintomas neurológicos: por exemplo, uma convulsão focal sem perda de consciência, mas com uma experiência sensorial subjetiva.

## Prevenção primária

A prevenção depende da etiologia da crise tônico-clônica generalizada. Para as convulsões provocadas, a principal medida de prevenção primária é evitar a exposição às substâncias desencadeantes, como toxinas, drogas ilícitas ou medicamentos. No caso da epilepsia formalmente diagnosticada, algumas vezes as convulsões individuais podem ser impedidas evitando-se a exposição aos fatores desencadeantes conhecidos. Uma higiene apropriada do sono, evitar o consumo de bebidas alcoólicas, de certas substâncias ilícitas e o estresse emocional, podem prevenir as convulsões em alguns casos. A adesão ao esquema clínico prescrito também tem maior probabilidade de otimizar o controle das convulsões. Alguns medicamentos para as comorbidades podem diminuir o limiar convulsivo. Estes incluem analgésicos, antibióticos, agentes anestésicos, agentes quimioterápicos e qualquer medicamento com propriedades psicoativas.<sup>[20]</sup> Deve-se ter cautela ao usar esses medicamentos.



## Caso clínico

### Caso clínico #1

Um rapaz de 16 anos apresenta-se no pronto-socorro com um primeiro episódio de convulsão após frequentar uma festa durante toda a noite e consumir bebidas alcoólicas. As testemunhas descreveram a convulsão como de início abrupto com enrijecimento bilateral dos membros, seguido por movimentos involuntários em todos os membros; o paciente não se lembra de sinais premonitórios dos sintomas antes da convulsão. O evento pareceu durar cerca de 1 minuto e o paciente ficou bastante sonolento em seguida. Uma revisão posterior da história revela que o paciente apresentou 'movimentos involuntários' pela manhã depois de despertar, geralmente envolvendo os braços e os ombros e, ocasionalmente, fazendo com que ele deixasse cair coisas. Esses 'movimentos involuntários' não parecem causar um problema durante o resto do dia.

### Caso clínico #2

Uma mulher de 55 anos de idade recentemente diagnosticada com um tumor cerebral no hemisfério esquerdo tem um evento convulsivo testemunhado por terceiros. A convulsão é inicialmente reconhecida quando a paciente começa olhar fixamente e fica indiferente às pessoas à sua volta. Ela parece estar pegando em suas roupas com sua mão esquerda, mas o braço e a perna do lado direito não estão se movimentando. Após 20 segundos, ela exibe um rápido giro com a cabeça e desvio do olho para a direita, com extensão tônica do braço direito e flexão do braço esquerdo. Isso é rapidamente seguido pela extensão tônica do braço esquerdo também, e então ocorrem espasmos clônicos em ambos os braços de maneira sincrônica. Esses movimentos involuntários gradualmente diminuem e param após cerca de 30 segundos. Então, a paciente fica bastante sonolenta e parece usar menos o braço direito e a perna direita em relação aos membros esquerdos.

## Abordagem passo a passo do diagnóstico

As crises tônico-clônicas generalizadas (CTCGs) ocorrem em muitos tipos distintos de epilepsia, e é difícil obter um diagnóstico preciso com base somente em uma CTCG descrita ou mesmo observada. Em geral, a primeira distinção é determinar se a CTCG é verdadeiramente um evento convulsivo não provocado; uma variedade de agravos desencadeantes pode causar as CTCGs em um paciente que não sofre de epilepsia.<sup>[27]</sup> [\[EpilepsyDiagnosis.org\]](http://EpilepsyDiagnosis.org)

Se não for possível identificar nenhum estímulo desencadeante, o segundo passo será determinar se há uma epilepsia de início generalizado subjacente, em contraste à epilepsia de início focal; isso é necessário para direcionar de modo apropriado as etapas do tratamento. Isso pode ser feito por meio de uma história detalhada ou do uso de eletroencefalograma (EEG) e/ou de estudos de ressonância nuclear magnética (RNM); ocasionalmente, é necessário um monitoramento com telemetria de vídeo-EEG para caracterizar completamente uma síndrome epilética.

Se ficar determinado que a CTCG reflete uma epilepsia de início generalizado, será necessária uma categorização posterior, com base em uma cuidadosa avaliação dos tipos de convulsão, idade de início, história familiar, resposta terapêutica e dados acessórios de suporte. Uma história de outros tipos de convulsão generalizada pode ser útil; entre elas, temos: ausência, convulsões mioclônicas, tônico-clônicas,

atônicas, tônicas e clônicas. Qualquer paciente pode apresentar um tipo de convulsão ou qualquer combinação de vários tipos de convulsões, dependendo da síndrome epilética subjacente. Como resultado, as apresentações geralmente podem ser bastante variáveis, e é necessária uma síntese completa da história do paciente, do exame físico e de dados acessórios de suporte para formar um diagnóstico.

## História do paciente e testemunhas da convulsão

Devido ao fato de as CTCGs geralmente serem eventos breves e autolimitados, às vezes elas não são observadas diretamente pelos profissionais de saúde. Portanto, uma história detalhada do paciente e das testemunhas oculares disponíveis geralmente é um elemento fundamental para a avaliação.

- Sintomas ou sinais premonitórios. Uma descrição dos sinais e/ou sintomas neurológicos específicos e estereotipados antes ou após uma convulsão pode fornecer informações sobre o tipo de epilepsia. Em casos de convulsões com início focal, o paciente pode descrever sinais de aviso (às vezes relatados como uma "aura") que consistem em uma sensação ou experiência incomum; exemplos representativos incluem uma sensação epigástrica crescente, medo, déjà-vu ou uma sensação de estar 'fora do corpo'. Os pacientes normalmente têm dificuldade em descrever sua aura.
- Uma descrição da sequência de eventos observada. Ocasionalmente, o paciente ou um observador pode ser capaz de comentar sobre as características unilaterais ou assimétricas da progressão da convulsão; um dos lados do corpo pode exibir características tônicas ou clônicas antes do outro lado. De forma alternativa, um observador pode descrever uma atividade convulsiva súbita em todos os membros simultaneamente. Após a cessação da convulsão, um observador também pode observar uma hemiparesia ou afasia significativas que melhora com o tempo.
- Duração dos eventos. Os pacientes e os observadores geralmente têm dificuldade de avaliar a duração precisa da convulsão real. Os profissionais devem ter cuidado para colher uma história mais precisa da duração exata da convulsão e o estado pós-ictal: por exemplo, confusão e amnésia. A maioria das convulsões dura <3 minutos, e a real duração de um evento pode ser útil para se chegar a um diagnóstico preciso.
- Outros sinais: morder a língua ou incontinência urinária. Essas características são relativamente inespecíficas com relação ao tipo de convulsão que ocorreu. Entretanto, elas podem ser partes úteis da história ao tentar determinar se uma convulsão ocorreu verdadeiramente.

## Exame físico

Se um profissional de saúde de fato presenciar um evento, ele deve observar cuidadosamente as características da convulsão, notando qualquer assimetria na progressão dos sinais e a velocidade com a qual a atividade convulsiva generalizada se desenvolve. Após a convulsão, o profissional de saúde pode examinar o paciente em relação ao nível de alerta, capacidade de linguagem e qualquer assimetria na força ou destreza motoras.

Fora de um evento convulsivo, qualquer déficit neurológico focal no exame pode ser evidenciado por uma lesão estrutural que resulta em epilepsia sintomática. Isso pode incluir evidências de distúrbios primários de linguagem, de memória, visuoespaciais e de função executiva; déficit de campo visual ou fraqueza assimétrica; tônus muscular e/ou anormalidades de reflexo profundo do tendão.

Alguns sinais físicos (achados neurocutâneos) podem sugerir uma doença neurológica subjacente que esteja associada às convulsões.

## Avaliação laboratorial

Se um profissional de saúde tiver qualquer dúvida que uma convulsão real ocorreu, o nível de prolactina sérica poderá ser enviado dentro de 10 a 20 minutos após o término da convulsão.[28] Um nível elevado de prolactina sérica (geralmente duas vezes maior que o valor basal, o qual é determinado pela medição de prolactina mais de 6 horas após o ictus) pode ser usado para distinguir uma CTEG de um evento não epilético, mas não de uma síncope. Além disso, vários estudos demonstraram que medições seriadas da creatina quinase (CK) sérica podem diferenciar uma CTEG de uma síncope ou de outro evento não epilético.[29] [30] [31] A CK sérica pode ser colhida no momento da manifestação dos sintomas e novamente depois de 24 a 48 horas. Porém, ambos os testes apresentam confiabilidade questionável e não são amplamente usados.

Após um primeiro episódio de evento convulsivo, o profissional de saúde deve iniciar uma investigação básica para pesquisar os possíveis estímulos desencadeantes. Os exames laboratoriais podem incluir:

- Painel eletrolítico: consegue identificar desequilíbrios eletrolíticos, uremia, outras anormalidades metabólicas.
- Glicose sanguínea: para detectar transtornos de glicose.
- Hemograma completo: pode revelar sinais de infecção.
- Triagem toxicológica: útil se houver suspeita de uso de substâncias ilícitas.
- Punção lombar: útil se houver suspeita de infecção do sistema nervoso central (SNC), se o paciente não retornar ao estado da linha basal ou se o déficit neurológico for persistente.

**[VIDEO: Punção lombar diagnóstica em adultos: demonstração animada]**

## eletroencefalograma (EEG)

Todos os pacientes com suspeita de convulsão devem realizar um EEG, exceto talvez pacientes com epilepsia caracterizada anteriormente que apresentam uma de suas convulsões habituais. Outras indicações incluem piora do controle das convulsões, pacientes que trocaram recentemente de medicamento e tipo desconhecido de epilepsia.

Durante a vigência de uma convulsão, o EEG pode ser usado para diagnosticar e localizar atividade convulsiva em curso. Durante uma CTEG, o EEG deve demonstrar atividade epileptiforme sincrônica em ambos os hemisférios, embora a qualidade do estudo geralmente seja perturbada por artefatos musculares e de movimento. É muito mais comum realizar um EEG depois que a convulsão terminou. Imediatamente após o evento, o EEG provavelmente demonstrará uma lentificação dos elementos de fundo de maneira difusa, com perda da arquitetura normal e diminuição da reatividade. No caso de generalização secundária, pode haver alguma assimetria observada no EEG, com supressão aumentada e lentificação ao longo do hemisfério onde a convulsão se originou.

## Exame imagiológico do cérebro

Exames de imagem cerebral são indicados após qualquer evento convulsivo não provocado para avaliar uma possível lesão estrutural. A escolha da modalidade do exame de imagem cerebral depende do contexto clínico. Em um cenário de emergência, uma tomografia computadorizada (TC) de crânio geralmente é mais fácil de ser obtida; no entanto, esse exame nem sempre é garantido ou suficiente. Uma RNM cranioencefálica é um exame de imagem mais sensível para a detecção ou caracterização de

anormalidades cerebrais que podem estar associadas às convulsões; a RNM deve ser obtida em quase todos os pacientes com epilepsia, a menos que haja contraindicações.

- TC craniana: deve ser realizada em caráter de urgência se o paciente tiver déficits neurológicos focais no exame ou não estiver recuperando o nível basal após uma convulsão. Em um cenário de emergência, a TC é mais facilmente obtida e pode fornecer informações sobre lesões de massa, hemorragia, infartos ou infecções que provocaram a convulsão. Em um paciente que retornou ao estado inicial e que apresenta um exame neurológico normal, a utilidade de uma TC de crânio é limitada, sendo indicada uma RNM.
- IRM cerebral: este é um estudo de imagem padrão para um paciente que retomou o nível basal e que tem um exame neurológico normal. A menos que haja alguma contraindicação ao exame de RNM, todos os pacientes com um evento convulsivo não provocado devem realizar esse exame dentro de um mês em relação ao evento. Uma RNM 3 Tesla (se disponível) é uma medida mais sensível para detectar anormalidades como displasia cortical, defeitos de migração ou neoplasias pequenas em comparação à TC, e pode ser usada para caracterizar melhor outras lesões maiores.

Os estudos geralmente são normais para a epilepsia de início generalizado; várias lesões podem ser reveladas em pacientes com epilepsia de início focal.

Ocasionalmente, é necessário um monitoramento com telemetria de vídeo-EEG para caracterizar completamente uma síndrome epiléptica.

### [VIDEO: Venopunção e flebotomia – Vídeo de demonstração ]

## Fatores de risco

### Fortes

#### história familiar (estendida ou imediata) de epilepsia de início generalizado

- Para as crises tônico-clônicas generalizadas decorrentes de epilepsias de início generalizado, uma história familiar positiva está fortemente ligada ao desenvolvimento de convulsões. Isso provavelmente é decorrente da transmissão de mutações aos códigos genéticos de uma variedade de canais e/ou receptores iônicos relacionados à sinalização neural.[12] [16]

#### Infecção prévia do sistema nervoso central (SNC)

- Qualquer doença mais significativa no SNC (especialmente encefalite ou meningite) aumenta o risco de convulsões.[17] [18]

#### trauma cranioencefálico

- Qualquer trauma cranioencefálico que resulte em perda prolongada de consciência, ou seja de lesões penetrantes, aumenta o risco de convulsões em um momento posterior na vida.[19]

#### eventos convulsivos prévios ou suspeita de eventos convulsivos

- Em alguns casos, eventos convulsivos prévios podem ser diagnosticados erroneamente; portanto, é imperativo questionar sobre qualquer convulsão potencial no passado.

### Fracos

## História de abuso de substâncias

- O consumo de bebidas alcoólicas ou determinadas substâncias ilícitas pode aumentar o risco de eventos de convulsão provocada ou não provocada. Cocaína, anfetaminas, heroína, fenciclidina e ácido gama-hidroxibutírico foram implicados.[20]

## nascimento prematuro

- Crianças que nasceram prematuramente apresentam um aumento do risco de desenvolver epilepsia em um momento posterior da vida, provavelmente devido à incidência aumentada de hemorragia periventricular.[21] [22] [23]

## convulsões febris múltiplas ou complicadas

- Os pacientes com convulsões febris recorrentes ou atípicas (como as que duram por mais de 15 minutos e/ou que apresentam foco) podem ter um aumento do risco de desenvolver crises tônico-clônicas generalizadas em um momento posterior na vida.[24] [25] [26]

# Anamnese e exame físico

## Principais fatores de diagnóstico

### presença de fatores de risco (comum)

- Os principais fatores de risco incluem história familiar, infecção prévia do sistema nervoso central (SNC) ou trauma, e eventos convulsivos prévios.

### deficits neurológicos focais (comum)

- Qualquer déficit neurológico focal no exame pode ser evidenciado por uma lesão estrutural que resulta em epilepsia sintomática.

### sintomas neurológicos focais (antes ou depois da convulsão) (comum)

- Uma descrição dos sintomas neurológicos específicos e estereotipados antes ou após uma convulsão pode fornecer informações sobre o tipo de epilepsia.

### sensação ou experiência premonitória (medo, sensação epigástrica, déjà vu, jamais vu) (comum)

- Uma sensação ou sequência de sensações premonitórias têm maior probabilidade de indicar epilepsia de início focal, mais frequentemente associada a uma origem no lobo temporal.

### hemiparesia temporária (comum)

- Uma paralisia ou fraqueza pós-ictal em um dos lados do corpo é sugestiva de epilepsia de início focal, e geralmente indica que o foco da convulsão é contralateral ao lado do déficit.

### afasia temporária (comum)

- Uma afasia pós-ictal também pode ser observada após convulsões de início focal que envolvem os centros da linguagem no hemisfério dominante.

### febre, rigidez da nuca, estado mental alterado (comum)

- Observados em pacientes com causas infecciosas de convulsão.

## Outros fatores de diagnóstico

### achados neurocutâneos de doença neurológica (incomum)

- Alguns sinais físicos (achados neurocutâneos) podem sugerir uma doença neurológica subjacente que esteja associada às convulsões. Por exemplo, a presença de máculas hipomelanóticas (folha de freixo), marcas de Shagreen, angiofibromas faciais e/ou fibromas periungueais geralmente são indicativos de esclerose tuberosa. Manchas café com leite, sardas axilares e/ou fibromas são sugestivos de neurofibromatose.

## Exames diagnóstico

### Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
<b>eletroencefalograma (EEG)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Um eletroencefalograma (EEG) é indicado após qualquer evento convulsivo não provocado. Pode ser usado para dar suporte ao diagnóstico de epilepsia de início generalizado ou de início focal. Um exame normal não prova que um indivíduo não tenha um potencial para apresentar convulsões; múltiplos estudos ou estudos estendidos (&gt;45 minutos) com EEG podem ser mais garantidos para aumentar a sensibilidade.[38] [39] [40] [41]</li> </ul>	<b>atividade epileptiforme generalizada ou focal, localizando anormalidade</b>
<b>glicose sanguínea</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Um teste inicial importante a ser avaliado em relação a um distúrbio metabólico desencadeante.</li> </ul>	<b>uma hipoglicemia ou hiperglicemia extrema pode causar crises tônico-clônicas generalizadas provocadas</b>
<b>Hemograma completo</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Avaliar evidências de Infecção sistêmica ou do sistema nervoso central (SNC)</li> </ul>	<b>a contagem de leucócitos elevada pode indicar uma infecção sistêmica ou do sistema nervoso central (SNC), a qual pode levar a uma crises tônico-clônicas generalizadas provocada</b>
<b>painel de eletrólitos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Para avaliar o desequilíbrio de sódio, a uremia ou outras anormalidades metabólicas.</li> </ul>	<b>o desequilíbrio eletrolítico, particularmente hiponatremia, hipernatremia ou uremia, pode levar a crises tônico-clônicas generalizadas provocadas</b>
<b>análise toxicológica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Cocaína, anfetaminas, heroína, fenciclidina e ácido gama-hidroxibutírico foram implicados nas crises tônico-clônicas generalizadas (CTCGs)[20]</li> </ul>	<b>uma variedade de substâncias ilícitas pode causar uma CTCG provocada</b>



Exame	Resultado
<b>tomografia computadorizada (TC) de crânio</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ela pode ser feita como exame inicial em alguns casos nos quais há deficits neurológicos focais ou em um paciente que não esteja se recuperando em relação ao estado basal após uma convulsão.</li> </ul>	<b>pode revelar evidências de lesão estrutural ou outro processo que tenha causado a convulsão</b>
<b>prolactina sérica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pode ajudar a distinguir uma crise tônico-clônica generalizada (CTCG) de um evento não epilético, mas apenas se a amostra puder ser colhida em 10 a 20 minutos após o evento.[28] Porém, esse teste apresenta confiabilidade questionável e não é amplamente usado.</li> </ul>	<b>um nível duas vezes maior que o nível inicial indica uma CTCG</b>
<b>creatina quinase (CK) sérica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Esse exame pode ser útil para diferenciar uma convulsão de uma síncope ou de outro evento não epilético. Quando as amostras são coletadas após várias horas em relação ao evento ou foram coletadas sequencialmente até o dia seguinte, uma CK sérica elevada poderá fornecer evidências de que tenha ocorrido uma crise tônico-clônica generalizada.[29] [30] [31] Porém, esse teste apresenta confiabilidade questionável e não é amplamente usado.</li> </ul>	<b>níveis &gt;200 mU/mL (&gt;200 unidades/L) ou aumento sequencial nos níveis após 24 horas</b>

## Exames a serem considerados

Exame	Resultado
<b>punção lombar</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Uma punção lombar pode ser feita se houver uma suspeita clínica quanto a uma infecção primária do sistema nervoso central como uma etiologia da convulsão.</li> </ul> <p><b>[VIDEO: Punção lombar diagnóstica em adultos: demonstração animada]</b></p>	<b>normal ou contagem de leucócitos elevada na infecção</b>
<b>ressonância nuclear magnética (RNM) cranioencefálica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Este é o exame de imagem padrão para um paciente que retornou ao estado inicial e que apresenta um exame neurológico normal. A menos que haja alguma contraindicação ao exame de RNM, todos os pacientes com um evento convulsivo não provocado devem realizar esse exame dentro de um mês em relação ao evento. Uma RNM 3 Tesla (se disponível) é uma medida mais sensível para detectar anormalidades como displasia cortical, defeitos migracionais ou neoplasias pequenas em comparação à TC, e pode ser usada para caracterizar melhor outras lesões maiores.</li> <li>Não há características patognomônicas de imagem de epilepsia de início generalizado. Nos casos de epilepsia de início focal ou de epilepsia generalizada sintomática, uma variedade de anormalidades pode ser identificada. Isso inclui neoplasias, infartos, desmielinização, displasia cortical, defeitos de migração neuronal ou outras anormalidades congênicas ou adquiridas.</li> </ul>	<b>uma lesão estrutural pode estar presente como uma causa da convulsão</b>

## Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Crises não epiléticas psicogênicas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Os pacientes com crises não epiléticas psicogênicas geralmente apresentarão um tremor contínuo dos membros, semelhante àquele das crises tônico-clônicas generalizadas, mas com elementos sugestivos: manutenção variável da consciência, fechamento ocular, tremor lado a lado da cabeça, movimento pélvico, evolução crescente/decrecente, atividade convulsiva prolongada, ausência de resposta a benzodiazepínicos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>O monitoramento com vídeo-eletroencefalograma é o exame definitivo para diferenciar as crises epiléticas das crises não epiléticas psicogênicas.</li> <li>No cenário de emergência, o nível de prolactina também pode ser usado; pacientes com crises não epiléticas psicogênicas exibirão valores normais.</li> </ul>
<b>Síncope convulsiva</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A síncope vasovagal geralmente pode apresentar uma breve atividade convulsiva (&lt;15 segundos) nos membros logo após a perda de consciência.</li> <li>Uma história detalhada do próprio evento geralmente é útil e fundamental para o diagnóstico; uma síncope típica em geral é dependente de posição e é precedida brevemente por tontura e tunelização da visão. Além disso, a perda de consciência é tipicamente muito breve, e há um retorno relativamente rápido ao estado inicial.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Um teste de inclinação ortostática (tilt table test) pode ser utilizado, mas é uma avaliação relativamente inespecífica. A coleta seriada da creatina quinase (CK) sérica pode ser usada para diferenciar a síncope de uma crise epilética, embora esse exame não seja usado rotineiramente.<sup>[31]</sup> A razão é que embora um alto nível de CK possa ser sugestivo de uma crise epilética, um nível normal não exclui a possibilidade de uma crise epilética, já que a inconsciência com imobilidade prolongada decorrente de qualquer causa pode resultar em um alto nível de CK. Nessa situação, uma história clínica detalhada é considerada mais importante que qualquer exame.</li> </ul>



Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Arritmia cardíaca</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>As arritmias cardíacas primárias geralmente apresentam perda de consciência súbita, algumas vezes precedida por uma sensação de palpitações ou ansiedade súbita. Geralmente, as arritmias ocorrem de modo abrupto e sem a evolução prolongada das convulsões que são típicas de uma crise tônico-clônica generalizada. Além disso, os pacientes com arritmia geralmente retornam ao estado inicial de modo relativamente rápido.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Um eletrocardiograma (ECG) é indicado para qualquer paciente com uma potencial arritmia cardíaca. Para os pacientes com um ECG normal e um alto índice de suspeita, um monitoramento com Holter é mais garantido.</li> </ul>
<b>Ataque isquêmico transitório (AIT)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Em alguns casos, os AITs podem apresentar uma súbita alteração na consciência ou nos movimentos focais (AIT com tremor de membros). Embora estes raramente sejam confundidos com crises tônico-clônicas generalizadas, eles devem ser considerados.</li> <li>É recomendável obter uma história detalhada e fazer um exame neurológico para avaliar um AIT.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Uma tomografia computadorizada (TC) de crânio sem contraste ou uma ressonância nuclear magnética (RNM) podem ser usadas para avaliar anormalidades que sugiram um AIT. Se estiver disponível, um eletroencefalograma poderá ser usado para avaliar a atividade epileptiforme.</li> </ul>
<b>Narcolepsia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A cataplexia manifesta-se com uma súbita perda de tônus durante a vigília e às vezes é incluída nos diferenciais para as convulsões. Isso raramente é confundido com uma crise tônico-clônica generalizada.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Uma polissonografia e testes múltiplos de latência do sono são utilizados para diagnosticar a narcolepsia com cataplexia.</li> <li>Um eletroencefalograma também pode ser usado para avaliar a possibilidade de epilepsia.</li> </ul>

## Critérios de diagnóstico

### Relatório da International League Against Epilepsy (ILAE) da Comissão de Classificação e Terminologia, 2017<sup>[2]</sup>

Em 2017, as diretrizes ILAE<sup>[2]</sup> para classificação das convulsões foram revisadas para incluir o seguinte:

- "parcial" torna-se "focal"
- a consciência é usada como um classificador de convulsões focais

- os termos "discognitiva", "parcial simples", "parcial complexa", "psíquica" e "secundariamente generalizada" são eliminados
- os novos tipos de convulsões focais incluem automatismos, parada comportamental, hipercinética, autonômica, cognitiva e emocional
- as convulsões atônicas, clônicas, de espasmos epiléticos, mioclônicas e tônicas podem ser de início focal ou generalizado
- a convulsão tônico-clônica focal evoluindo para bilateral substitui a convulsão generalizada secundária
- os novos tipos de convulsões generalizadas são ausência com mioclonia palpebral, ausência mioclônica, mioclônico-atônica, mioclônico-tônico-clônica; e
- convulsões de início desconhecido podem apresentar características que ainda podem ser classificadas.

Afora a adição de novos tipos de convulsões generalizadas, esse sistema de classificação não tem grande impacto sobre a classificação dos tipos de convulsões de início generalizado, mas oferece mais flexibilidade e transparência na nomeação de tipos de convulsão focal.

## Comissão de classificação e terminologia da International League Against Epilepsy (ILAE)[1] [4] [5] [6]

Uma crise tônico-clônica generalizada (CTCG) é clinicamente identificável por um episódio distinto e tipicamente autolimitado que envolve a atividade convulsiva em ambos os lados do corpo com comprometimento da consciência, iniciando com uma fase tônica seguida por uma fase clônica. Um eletroencefalograma (EEG) pode ser utilizado para confirmar a atividade epileptiforme generalizada; no entanto, devido à duração limitada de curso temporal de uma CTCG, ele é raramente empregado.

Um diagnóstico de epilepsia é feito após duas convulsões de qualquer tipo que não tenham nenhum fator desencadeante claro. Mesmo uma única convulsão justifica uma investigação completa, e um diagnóstico de epilepsia pode ser feito após uma primeira convulsão se os testes sugerirem o risco de recorrência similar àquele após uma segunda convulsão não provocada (>60%).<sup>[42]</sup> Qualquer resultado de estudo anormal (por exemplo, um EEG ou uma ressonância nuclear magnética [RNM]) aumenta a probabilidade de epilepsia, mesmo se uma segunda convulsão ainda não tiver ocorrido.

O EEG e a RNM são indicados para todos os pacientes com uma CTCG para classificar a síndrome epilética. Um EEG pode revelar evidências de anormalidades epileptiformes lateralizantes ou localizadoras que podem sugerir epilepsia de início focal. O EEG também pode fornecer evidências de anormalidades simétricas e disseminadas que são sugestivas de uma epilepsia de início generalizado. De maneira semelhante, a RNM do cérebro pode revelar lesões estruturais que sugerem certas síndromes epiléticas.

## Abordagem passo a passo do tratamento

### Tratamento agudo da convulsão

Os principais objetivos do tratamento agudo incluem a interrupção da atividade convulsiva e a proteção das vias aéreas. O manejo deve iniciar com medidas básicas de suporte à vida, como em qualquer outra emergência médica aguda. Se necessário, as vias aéreas do paciente devem ser mantidas protegidas e o oxigênio a 100% deve ser administrado por meio de cânula nasal ou máscara de oxigênio com reservatório. Os sinais vitais, incluindo a temperatura e a pressão arterial, devem ser monitorados.

Deve ser estabelecido um acesso intravenoso e o sangue deve ser enviado para exames laboratoriais (função hepática, função renal, eletrólitos, cálcio, fósforo, magnésio, hemograma completo, toxicologia e níveis de medicamentos anticonvulsivantes séricos).<sup>[43]</sup> O nível de glicose sérica deve ser medido e a tiamina seguida de glicose devem ser administrados se houver preocupação sobre a deficiência de tiamina e hipoglicemia (por exemplo, suspeita de abuso de álcool).<sup>[44]</sup> Deve-se obter o seguinte: ECG, estado de oxigenação por oximetria de pulso e gasometria arterial. Em casos extremos de acidose, deve ser usado o bicarbonato.<sup>[43]</sup>

O lorazepam intravenoso é a terapêutica inicial mais comumente utilizada. Como alternativa, pode ser usado o diazepam retal se não houver acesso intravenoso. O midazolam intranasal pode ser outra opção.<sup>[45]</sup> Se os benzodiazepínicos não interromperem a convulsão, pode-se tentar a fenitoína ou a fosfenitoína.

Após a ocorrência de uma crise tônico-clônica generalizada (CTCG), a abordagem básica de tratamento dependerá da identificação da causa da convulsão.<sup>[46]</sup> Para um evento convulsivo único, no qual um fator desencadeante foi determinado e revertido, não há necessidade de instituir uma terapêutica específica pra epilepsia. Em casos não provocados, os resultados da história/exame físico, do eletroencefalograma (EEG) e da ressonância nuclear magnética (RNM) geralmente orientam as decisões terapêuticas, com base na identificação de uma síndrome epiléptica. Nos casos em que todos os estudos são normais, o tratamento pode não ser necessário para um único evento convulsivo. O tratamento da primeira convulsão não provocada reduz o risco de convulsão subsequente, mas não afeta a proporção de pacientes em remissão em longo prazo.<sup>[47]</sup> Depois de uma segunda convulsão não provocada, a terapêutica geralmente é recomendada, independentemente da síndrome epiléptica.

### Abordagem geral

Para todos os tipos de epilepsia, a terapia medicamentosa com um medicamento anticonvulsivante representa a intervenção de primeira linha.<sup>[48]</sup> Há muitas opções diferentes de medicamentos e, apesar de alguns serem mais apropriados dependendo da síndrome epiléptica, há poucas evidências indicando eficácia superior de um anticonvulsivante sobre o outro.<sup>[49]</sup> Com a administração do medicamento apropriado em monoterapia, há uma grande chance de o paciente ficar livre das convulsões, independentemente da síndrome epiléptica ou do medicamento específico escolhido. Os pacientes com CTCGs secundárias serão controlados em aproximadamente 50% a 60% das vezes, ao passo que os pacientes com CTCGs poderão atingir taxas de ausência de convulsões de 60% ou mais.<sup>[50] [51] [52] [53] [54]</sup> A monoterapia limita os riscos de efeitos colaterais, de reações de hipersensibilidade e de interações farmacológicas.

## ≥2 crises tônico-clônicas generalizadas (CTCGs) não provocadas sem diagnóstico de síndrome

Em certos pacientes que apresentam CTCGs, o médico pode não ser capaz de confirmar a causa; ou seja, não há achados óbvios para sugerir uma síndrome epiléptica específica. Por exemplo, pode não haver anormalidades no EEG ou na RNM. Entretanto, o início do tratamento é necessário com o medicamento mais eficaz e seguro possível.

Até o momento, embora muitos ensaios clínicos randomizados e controlados tenham examinado a eficácia de um anticonvulsivante específico em monoterapia para adultos que apresentam apenas CTCGs, nenhum deles demonstrou eficácia ou efetividade conclusiva com base somente no tipo de convulsão.<sup>[55]</sup> Em geral, a escolha do medicamento é orientada pela síndrome epiléptica diagnosticada.

No caso de uma síndrome de epilepsia não confirmada, justifica-se o uso de um anticonvulsivante de amplo espectro: por exemplo, ácido valproico, lamotrigina, topiramato, zonisamida e levetiracetam. Ficou demonstrado que esses medicamentos foram eficazes em vários tipos de epilepsia.

Nos casos onde há suspeita de CTCGs, existem várias opções de terapia de primeira linha nas quais a eficácia é comparável entre os medicamentos, mas o médico pode ser orientado de acordo com o perfil de efeitos colaterais ou com as contraindicações. Estão inclusos os seguintes medicamentos.

- Lamotrigina: agentes mais novos trazem os benefícios de perfis de efeito colateral melhoradas e menos interações medicamentosas.<sup>[56] [57] [58] 1[B]Evidence</sup>
- Topiramato: agentes mais novos trazem os benefícios de perfis de efeito colateral melhoradas e menos interações medicamentosas.<sup>[56] [63] 2[B]Evidence</sup>
- Oxcarbazepina: deve ser usada com cautela se houver suspeita de síndrome de epilepsia de início generalizado.<sup>[56] [57] [66] 3[B]Evidence</sup>
- Carbamazepina: deve ser usada com cautela se houver suspeita de síndrome de epilepsia de início generalizado.<sup>[57] [70] 4[C]Evidence</sup>
- Levetiracetam.<sup>[56] [66] [70] 5[A]Evidence</sup>
- Ácido valproico: em 2018, a European Medicines Agency (EMA) concluiu uma revisão do valproato e seus análogos, recomendando que tais medicamentos sejam contraindicados na epilepsia durante a gravidez, devido ao risco de malformações congênitas e problemas de desenvolvimento no lactente/criança. No entanto, no caso de algumas mulheres com epilepsia, nas quais talvez não seja possível interromper o valproato, o tratamento pode ser continuado durante a gravidez com cuidados especializados adequados.<sup>[75]</sup> Nos EUA, a prática padrão é a de que o valproato e seus análogos sejam prescritos apenas para a epilepsia durante a gravidez se outros medicamentos alternativos não forem aceitáveis ou não forem eficazes. Se o paciente estiver usando o medicamento para evitar convulsões maiores e estiver planejando engravidar, a decisão de continuar com o valproato em vez de mudar para um agente alternativo deve ser tomada individualmente. Tanto na Europa quanto nos EUA, o valproato e seus análogos não devem ser usados em pacientes do sexo feminino em idade fértil, a menos que exista um programa de prevenção da gravidez e certas condições sejam atendidas.<sup>[75]</sup>
- Fenitoína: deve ser usada com cautela se houver suspeita de síndrome de epilepsia de início generalizado.<sup>6[B]Evidence</sup>
- Gabapentina: percebida como menos eficaz do que a maioria dos medicamentos anticonvulsivantes, mas tem sido apoiada na literatura para convulsões focais.<sup>[56] 7[B]Evidence</sup>

A carbamazepina é uma opção razoável, mas deve ser evitada se a epilepsia de início generalizado estiver sendo considerada como o diagnóstico; ela não deve ser considerada um medicamento

anticonvulsivante padrão de amplo espectro.[55] [82] Entre os medicamentos anticonvulsivantes mais recentes e disponíveis, estão a lamotrigina, o topiramato, a oxcarbazepina e a gabapentina que demonstraram eficácia como monoterapia para convulsões iniciais.[48] Lamotrigina, topiramato e oxcarbazepina apresentam alguma evidência de eficácia para CTCGs apenas.[55] O levetiracetam também foi recentemente demonstrado como sendo eficaz para CTCGs indiferenciadas em monoterapia.[70]

Medicamentos mais antigos como a fenitoína, o ácido valproico e o fenobarbital são escolhas comprovadamente eficazes; no entanto, seus perfis de efeitos colaterais e toxicidade são questões significativas para vários pacientes.[55] [82] [83] [84] Em particular, o fenobarbital provoca muitos eventos adversos e efeitos colaterais indesejados, devendo ser evitado na maioria dos casos. Uma revisão Cochrane de 2017 dá suporte ao uso de valproato de sódio como tratamento de primeira linha para indivíduos com CTCGs (com ou sem outros tipos de convulsões generalizadas) e ao uso de lamotrigina e levetiracetam como alternativas apropriadas, principalmente para as pacientes em idade fértil para as quais o valproato de sódio pode não ser uma terapia adequada por causa da teratogenicidade.[85]

A zonisamida também não apresenta suporte de ensaios clínicos, mas provavelmente é uma opção razoável como terapia de primeira linha.[56] [66]

## < 65 anos de idade: ≥2 CTCGs não provocadas com epilepsia de início focal

Quando um diagnóstico de convulsões de início focal com generalização secundária é feito com base em achados de EEG ou RNM que sugerem a epilepsia de início focal sintomática, uma escolha razoável de um medicamento de primeira linha seria uma das opções a seguir.

- Carbamazepina: medicação tradicional para epilepsias de início focal.[57]
- Fenitoína.
- Ácido valproico: em 2018, a EMA concluiu uma revisão do valproato e seus análogos, recomendando que tais medicamentos sejam contraindicados na epilepsia durante a gravidez, em razão do risco de malformações congênitas e problemas de desenvolvimento no lactente/criança. No entanto, no caso de algumas mulheres com epilepsia, nas quais talvez não seja possível interromper o valproato, o tratamento pode ser continuado durante a gravidez com cuidados especializados adequados.[75] Nos EUA, a prática padrão é a de que o valproato e seus análogos sejam prescritos apenas para a epilepsia durante a gravidez se outros medicamentos alternativos não forem aceitáveis ou não forem eficazes. Se o paciente estiver usando o medicamento para evitar convulsões maiores e estiver planejando engravidar, a decisão de continuar com o valproato em vez de mudar para um agente alternativo deve ser tomada individualmente. Tanto na Europa quanto nos EUA, o valproato e seus análogos não devem ser usados em pacientes do sexo feminino em idade fértil, a menos que exista um programa de prevenção da gravidez e certas condições sejam atendidas.[75]
- Lamotrigina: agentes mais novos trazem os benefícios de perfis de efeito colateral melhorados e menos interações medicamentosas; a lamotrigina é cada vez mais preferida como uma nova opção para convulsões de início focal com generalização secundária.[56] [57] [86] 8[B]Evidence
- Topiramato: agentes mais novos trazem os benefícios de perfis de efeito colateral melhorados e menos interações medicamentosas.[56] [63] 9[B]Evidence
- Oxcarbazepina: agentes mais novos trazem os benefícios de perfis de efeito colateral melhorados e menos interações medicamentosas.[56] [57] 10[B]Evidence

- Gabapentina.[56] 7[B]Evidence

Entre os anticonvulsivantes mais antigos estão a carbamazepina e a fenitoína que demonstraram ser eficazes para a epilepsia de início focal sintomática.[55] O ácido valproico provavelmente é eficaz, mas as evidências de seus benefícios são mais fracas que a carbamazepina e a fenitoína.[55] Entre os anticonvulsivantes mais recentes, a gabapentina, a lamotrigina, o topiramato e a oxcarbazepina demonstraram eficácia equivalente à de vários medicamentos anticonvulsivantes mais antigos, mas não demonstraram superioridade e não foram analisados por testes rigorosos.[55] Entretanto, esses medicamentos têm tolerabilidade superior e perfis farmacocinéticos superiores em comparação aos agentes mais antigos.[48] Um estudo sugeriu que a lamotrigina é superior em múltiplas variáveis em comparação à carbamazepina e a outros agentes mais recentes.[86] A gabapentina também demonstrou ter uma eficácia equivalente à da carbamazepina.[81] 7[B]Evidence

Embora a monoterapia com levetiracetam tenha demonstrado ser eficaz em uma população mista de pacientes com CTCGs, ele não foi testado exclusivamente como monoterapia para convulsões de início focal com generalização secundária.[70] A zonisamida não se mostrou eficaz como monoterapia. Entretanto, tanto o levetiracetam quanto a zonisamida estão sendo usados rotineiramente por especialistas em epilepsia como monoterapia para o tratamento da epilepsia com convulsões de início focal, apesar da falta de evidências diretas como monoterapia. Dois dos medicamentos mais recentes aprovados para monoterapia de convulsões de início focal são lacosamida[89] [90] e eslicarbazepina.[91] [92] [93]

## < 65 anos de idade: ≥2 CTCGs não provocadas com epilepsia de início focal

Em pacientes mais idosos com achados baseados em EEG ou RNM que sugerem a epilepsia de início focal sintomática, ficou demonstrado que certos medicamentos anticonvulsivantes foram mais eficazes no tratamento da epilepsia de início focal sintomática.[94]

- Lamotrigina: agentes mais novos trazem os benefícios de perfis de efeito colateral melhoradas e menos interações medicamentosas.[56] [86] 11[A]Evidence
- Gabapentina: agentes mais novos trazem os benefícios da perfis de efeito colateral melhorados e menos interações medicamentosas.[56] 12[A]Evidence
- Carbamazepina.13[B]Evidence

A lamotrigina e a gabapentina demonstraram eficácia equivalente à da carbamazepina, mas apresentam um perfil de efeitos colaterais melhor.[55]

Os pacientes mais idosos podem ser particularmente suscetíveis aos efeitos colaterais e geralmente sofrem com problemas de tolerabilidade, em especial em doses mais altas ou quando há polimedicação (uso de múltiplos medicamentos).[97] [98] [99] A maioria dos medicamentos anticonvulsivantes mais antigos interage com outros medicamentos, afeta a ação das enzimas hepáticas e se liga a proteínas plasmáticas. Acredita-se que muitos dos medicamentos anticonvulsivantes mais recentes apresentem um número menor de interações. A lamotrigina, a gabapentina e o levetiracetam estão incluídos nesse grupo, o que pode torná-los candidatos adequados para pacientes idosos.[100] Além disso, devido ao fato de o metabolismo do medicamento ficar mais lento em muitos pacientes à medida que envelhecem, a dosagem do medicamento deve ser ajustada adequadamente e o paciente deve ser monitorado rigorosamente em relação a sinais de toxicidade. As doses iniciais e as doses-alvo mais baixas são recomendadas para todos os medicamentos.



## ≥2 CTCGs não provocadas com epilepsia de início generalizado

Em pacientes com achados baseados em EEG ou RNM que sugerem a epilepsia de início generalizado, o ácido valproico é o tratamento padrão de primeira linha para as CTCGs.[57] [58] [82] Em termos de síndromes epiléticas de início generalizado, o ácido valproico também mostrou ser eficaz no tratamento de epilepsia mioclônica juvenil, a qual pode incluir a CTCG.[83] O ácido valproico geralmente é considerado o tratamento padrão da epilepsia de início generalizado; ele demonstrou ser mais tolerado que o topiramato e mais eficaz que a lamotrigina.[14][B]Evidence Uma revisão Cochrane sugere que o topiramato é mais tolerado que o valproato, mas não mais eficaz.[107] Em 2018, a EMA concluiu uma revisão do valproato e seus análogos, recomendando que tais medicamentos sejam contraindicados na epilepsia durante a gravidez, em razão do risco de malformações congênitas e problemas de desenvolvimento no lactente/criança. No entanto, no caso de algumas mulheres com epilepsia, nas quais talvez não seja possível interromper o valproato, o tratamento pode ser continuado durante a gravidez com cuidados especializados adequados.[75] Nos EUA, a prática padrão é a de que o valproato e seus análogos sejam prescritos apenas para a epilepsia durante a gravidez se outros medicamentos alternativos não forem aceitáveis ou não forem eficazes. Se o paciente estiver usando o medicamento para evitar convulsões maiores e estiver planejando engravidar, a decisão de continuar com o valproato em vez de mudar para um agente alternativo deve ser tomada individualmente. Tanto na Europa quanto nos EUA, o valproato e seus análogos não devem ser usados em pacientes do sexo feminino em idade fértil, a menos que exista um programa de prevenção da gravidez e certas condições sejam atendidas.[75]

Dentre os medicamentos anticonvulsivantes mais recentes, o topiramato demonstrou ser eficaz nas CTCGs em epilepsia de início generalizado e é aprovado pela Food and Drug Administration dos EUA para essa indicação.[58] [106]

Uma revisão Cochrane de 2017 dá suporte ao uso de valproato de sódio como tratamento de primeira linha para indivíduos com CTCGs (com ou sem outros tipos de convulsões generalizadas) e ao uso de lamotrigina e levetiracetam como alternativas apropriadas, principalmente para as pacientes em idade fértil para as quais o valproato de sódio pode não ser uma terapia adequada por causa da teratogenicidade.[85]

### [VIDEO: Canulação venosa periférica – Vídeo de demonstração]

## Pacientes que não tiveram êxito com a terapia de primeira linha

Qualquer paciente com uma síndrome epilética que não obteve êxito em um ensaio terapêutico adequado de um medicamento de primeira linha apropriado apresenta um aumento do risco de falhar em futuras terapias medicamentosas.[50] Entretanto, a prática clínica atual afirma que um ensaio de monoterapia separada com outro agente é mais garantido; isso limita as complicações provocadas pela polimedicação.

## Pacientes que não tiveram êxito com a terapêutica de segunda linha

Uma terapêutica adjuvante pode ser buscada, usando medicamentos aprovados como complementares ou terapia dupla. Embora algumas combinações de medicamentos possam ser mais eficazes que outras, há poucas evidências para orientar essa escolha. Há evidências limitadas de que a lamotrigina adjuvante (na maioria dos casos, com o ácido valproico) reduz a frequência de convulsões em pacientes com CTCGs refratárias.[109] Uma revisão do clobazam adjuvante (com a carbamazepina ou com outros

medicamentos de primeira linha) revelou que ele pode reduzir a frequência das convulsões, mas a evidência não foi tão boa para as convulsões generalizadas quanto foi para as convulsões de início parcial.[110] Em geral, as combinações são escolhidas com base na farmacocinética, nas interações medicamentosas e nas preocupações com relação a efeitos colaterais cumulativos.[111]

Entretanto, nos pacientes idosos com epilepsia de início focal que não obtiveram sucesso com a terapia de primeira linha, recomenda-se a monoterapia com qualquer um dos medicamentos com eficácia comprovada para a epilepsia de início focal.

Nesse estágio do tratamento da epilepsia, também é apropriado investigar a possibilidade de epilepsia relacionada à localização em qualquer paciente que não tenha tido um diagnóstico formal de síndrome epiléptica.

## Pacientes que não tiveram êxito com a terapia de terceira linha

A ressecção cirúrgica pode ser realizada em pacientes com epilepsia clinicamente refratária, que são candidatos adequados. Um paciente com CTCGs seria um candidato cirúrgico adequado se as convulsões fossem generalizadas de modo secundário a partir de um foco ictal primário.[112] [113] [114] [115] Naqueles para os quais a ressecção cirúrgica é considerada inadequada, dispositivos como estimulação do nervo vago, estimulação cerebral profunda e neuroestimulação com resposta clínica podem ser usados. Atualmente, não há boas evidências para orientar a seleção de uma dessas modalidades em detrimento de outra.

## Descontinuação do medicamento

Ausência de convulsões por períodos longos pode resultar espontaneamente, após tratamento cirúrgico, ou quando os pacientes superam uma síndrome dependente da idade. Os pacientes que chegam à ausência de convulsão podem querer descontinuar os medicamentos anticonvulsivantes, em última análise para evitar custos, efeitos colaterais e implicações psicológicas de tratamento contínuo. Não há evidências para orientar sobre o momento adequado da retirada do medicamento em adultos livres de convulsões, mas muitos médicos esperam pelo menos 2 a 4 anos de ausência de convulsões antes de considerarem essa possibilidade. A descontinuação abrupta do medicamento não é aconselhada, mas fora isso, há poucas evidências para orientar sobre a rapidez da retirada gradual do medicamento.[116] [117]

## Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo		( resumo )
convulsão aguda		
1a	benzodiazepínico intravenoso ou retal + cuidados de suporte	
2a	fosfenitoína/fenitoína + cuidados de suporte	



Em curso		( resumo )
<b>≥2 crises tônico-clônicas generalizadas (CTCGs) não provocadas sem diagnóstico de síndrome</b>		
	1a	monoterapia anticonvulsivante
	2a	monoterapia anticonvulsivante - medicamento alternativo
	3a	terapia dupla com anticonvulsivantes
<b>≥2 crises tônico-clônicas generalizadas (CTCGs) não provocadas com epilepsia de início focal</b>		
■ adultos <65 anos	1a	monoterapia anticonvulsivante
	2a	monoterapia anticonvulsivante - medicamento alternativo
	3a	terapia dupla com anticonvulsivantes
	4a	ressecção cirúrgica
	5a	dispositivos de neuroestimulação
■ adultos >65 anos	1a	monoterapia anticonvulsivante
	2a	monoterapia anticonvulsivante - medicamento alternativo
	3a	monoterapia anticonvulsivante - medicamento alternativo
	4a	ressecção cirúrgica
	5a	dispositivos de neuroestimulação
<b>≥2 CTCGs não provocadas com epilepsia de início generalizado</b>		
	1a	monoterapia anticonvulsivante
	2a	monoterapia anticonvulsivante - medicamento alternativo
	3a	terapia dupla com anticonvulsivantes

## Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

### Agudo

#### convulsão aguda

#### 1a benzodiazepínico intravenoso ou retal + cuidados de suporte

##### Opções primárias

» **lorazepam**: 0.1 mg/kg por via intravenosa a uma velocidade de 2 mg/minuto como dose de ataque, máximo de 4 mg/dose, seguidos por uma segunda dose em 10-15 minutos somente se for necessário, máximo de 8 mg/12 horas

##### Opções secundárias

» **diazepam**: 0.2 a 0.5 mg/kg por via retal em dose única, pode-se repetir em 4-12 horas se necessário

#### OU

» **midazolam**: consulte um especialista para obter orientações sobre a dose intranasal

» Devem ser iniciadas ações básicas de suporte à vida, incluindo proteção das vias aéreas, administração de oxigênio a 100% por máscara ou cânula nasal, e a correção da hipotensão, da hipertermia, das alterações na glicose e nos eletrólitos, e da potencial deficiência de tiamina. O eletrocardiograma (ECG) deve ser monitorado.[43] [44]

» O lorazepam intravenoso é a terapêutica inicial mais comumente utilizada. Como alternativa, pode ser usado o diazepam retal se não houver acesso intravenoso. O midazolam intranasal pode ser outra opção.

#### 2a fosfenitoína/fenitoína + cuidados de suporte

##### Opções primárias

» **fosfenitoína**: 20 mg EP/kg por via intravenosa como dose de ataque, seguidos por uma segunda dose de 5-10 mg EP/kg somente se for necessário  
As doses de fosfenitoína são expressadas como unidades equivalentes à fenitoína sódica (EP).

**Agudo****Opções secundárias**

» **fenitoína**: 20 mg/kg por via intravenosa como dose de ataque, seguidos por uma segunda dose de 5-10 mg/kg somente se for necessário

» Se os benzodiazepínicos não interromperem a convulsão, pode-se tentar a fenitoína ou a fosfenitoína.

**Em curso**

**≥2 crises tônico-clônicas generalizadas (CTCGs) não provocadas sem diagnóstico de síndrome**

**1a monoterapia anticonvulsivante****Opções primárias**

» **ácido valproico**: 10-15 mg/kg/dia por via oral (liberação imediata) administrados em 2-3 doses fracionadas, aumentar em incrementos de 5-10 mg/kg/dia em intervalos semanais, máximo de 60 mg/kg/dia; 10-15 mg/kg/dia por via oral (liberação prolongada) administrados uma vez ao dia, aumentar em incrementos de 5-10 mg/kg/dia em intervalos semanais, máximo de 60 mg/kg/dia

**OU**

» **lamotrigina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

**OU**

» **topiramato**: 50 mg/dia por via oral, aumentar em incrementos de 50 mg/dia em intervalos semanais de acordo com a resposta, administrados em 2 doses fracionadas, máximo de 400 mg/dia

**OU**

» **oxcarbazepina**: 150 mg por via oral duas vezes ao dia, aumentar em incrementos de 300 mg/dia em intervalos semanais de acordo com a resposta, máximo de 2400 mg/dia

**OU**

## Em curso

» **carbamazepina**: 200 mg por via oral (liberação imediata) duas vezes ao dia, aumentar em incrementos de 200 mg/dia em intervalos semanais de acordo com a resposta, administrados em 3-4 doses fracionadas, máximo de 1600 mg/dia; 200 mg por via oral (liberação prolongada) duas vezes ao dia, aumentar em incrementos de 200 mg/dia em intervalos semanais de acordo com a resposta, máximo de 1600 mg/dia

OU

» **levetiracetam**: 500 mg por via oral duas vezes ao dia, aumentar em incrementos de 1000 mg/dia a cada 2 semanas de acordo com a resposta, máximo de 3000 mg/dia

OU

» **fenitoína**: 15-20 mg/kg por via oral/intravenosa como dose de ataque (dose oral administrada em 3 doses fracionadas a cada 2-4 horas), seguidos por terapia de manutenção de 300 mg/dia por via oral administrados em 2-3 doses fracionadas

## Opções secundárias

» **zonisamida**: 100 mg por via oral uma vez ao dia, aumentar em incrementos de 100 mg/dia a cada 2 semanas, máximo de 400 mg/dia

OU

» **lacosamida**: 100 mg por via oral duas vezes ao dia, aumentar em incrementos de 100 mg/dia em intervalos semanais de acordo com a resposta, máximo de 400 mg/dia

OU

» **clobazam**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

## Opções terciárias

» **gabapentina**: 300 mg por via oral três vezes ao dia, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 3600 mg/dia

» Esses pacientes não apresentam anormalidades no encefalograma ou na

## Em curso

RNM. Um único medicamento escolhido adequadamente provavelmente será eficaz para a maioria dos pacientes. A monoterapia assegura o risco mais baixo de efeitos colaterais e de interações medicamentosas. Uma revisão Cochrane de 2017 dá suporte ao uso de valproato de sódio como tratamento de primeira linha para indivíduos com CTCGs (com ou sem outros tipos de convulsões generalizadas).[85] Em 2018, a European Medicines Agency concluiu uma revisão do valproato e seus análogos, recomendando que tais medicamentos sejam contraindicados na epilepsia durante a gravidez, em razão do risco de malformações congênitas e problemas de desenvolvimento no lactente/criança. No entanto, no caso de algumas mulheres com epilepsia, nas quais talvez não seja possível interromper o valproato, o tratamento pode ser continuado durante a gravidez com cuidados especializados adequados.[75] Nos EUA, a prática padrão é a de que o valproato e seus análogos sejam prescritos apenas para a epilepsia durante a gravidez se outros medicamentos alternativos não forem aceitáveis ou não forem eficazes. Se o paciente estiver usando o medicamento para evitar convulsões maiores e estiver planejando engravidar, a decisão de continuar com o valproato em vez de mudar para um agente alternativo deve ser tomada individualmente. Tanto na Europa quanto nos EUA, o valproato e seus análogos não devem ser usados em pacientes do sexo feminino em idade fértil, a menos que exista um programa de prevenção da gravidez e certas condições sejam atendidas.[75]

» Os efeitos colaterais mais comuns, a farmacocinética, o clearance do medicamento e os perfis de dosagem devem ser considerados para cada medicamento, e o tratamento deve ser escolhido para garantir o mais alto nível de segurança e adesão terapêutica para cada paciente.

» As populações especiais incluem mulheres em idade fértil, pacientes com disfunção hepática ou renal, pacientes com comorbidades psiquiátricas e pacientes com uma história de não adesão terapêutica.

» Em geral, o medicamento é iniciado em uma dose baixa e facilmente tolerada e então é aumentado progressivamente para titulações superiores. A dose deve ser ajustada de acordo com a resposta e com o nível sérico do medicamento. Um teste de um único agente é

## Em curso

considerado adequado quando se atinge uma dose suficientemente alta. Os pacientes devem ser monitorados tanto para a eficácia quanto para os efeitos colaterais.

» No caso de falha na terapia de primeira linha, indica-se monoterapia com um outro medicamento anticonvulsivante de amplo espectro

## 2a monoterapia anticonvulsivante - medicamento alternativo

### Opções primárias

» **lamotrigina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **levetiracetam**: 500 mg por via oral duas vezes ao dia, aumentar em incrementos de 1000 mg/dia a cada 2 semanas de acordo com a resposta, máximo de 3000 mg/dia

OU

» **topiramato**: 50 mg/dia por via oral, aumentar em incrementos de 50 mg/dia em intervalos semanais de acordo com a resposta, administrados em 2 doses fracionadas, máximo de 400 mg/dia

OU

» **oxcarbazepina**: 150 mg por via oral duas vezes ao dia, aumentar em incrementos de 300 mg/dia em intervalos semanais de acordo com a resposta, máximo de 2400 mg/dia

OU

» **carbamazepina**: 200 mg por via oral (liberação imediata) duas vezes ao dia, aumentar em incrementos de 200 mg/dia em intervalos semanais de acordo com a resposta, administrados em 3-4 doses fracionadas, máximo de 1600 mg/dia; 200 mg por via oral (liberação prolongada) duas vezes ao dia, aumentar em incrementos de 200 mg/dia em intervalos semanais de acordo com a resposta, máximo de 1600 mg/dia

OU

**Em curso**

» **ácido valproico**: 10-15 mg/kg/dia por via oral (liberação imediata) administrados em 2-3 doses fracionadas, aumentar em incrementos de 5-10 mg/kg/dia em intervalos semanais, máximo de 60 mg/kg/dia; 10-15 mg/kg/dia por via oral (liberação prolongada) administrados uma vez ao dia, aumentar em incrementos de 5-10 mg/kg/dia em intervalos semanais, máximo de 60 mg/kg/dia

**OU**

» **fenitoína**: 15-20 mg/kg por via oral/intravenosa como dose de ataque (dose oral administrada em 3 doses fracionadas a cada 2-4 horas), seguidos por terapia de manutenção de 300 mg/dia por via oral administrados em 2-3 doses fracionadas

**Opções secundárias**

» **zonisamida**: 100 mg por via oral uma vez ao dia, aumentar em incrementos de 100 mg/dia a cada 2 semanas, máximo de 400 mg/dia

**OU**

» **lacosamida**: 100 mg por via oral duas vezes ao dia, aumentar em incrementos de 100 mg/dia em intervalos semanais de acordo com a resposta, máximo de 400 mg/dia

**OU**

» **clobazam**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

**Opções terciárias**

» **gabapentina**: 300 mg por via oral três vezes ao dia, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 3600 mg/dia

» Esses pacientes não apresentam anormalidades no eletroencefalograma ou na RNM. O agente de primeira linha em monoterapia pode falhar em relação à eficácia ou aos efeitos colaterais. Se o medicamento falhou por questões de eficácia, um segundo agente deverá ser escolhido com base nas mesmas considerações iniciais. Se o medicamento falhou em decorrência de efeitos colaterais intoleráveis, um segundo agente deverá ser escolhido levando-se em consideração principalmente o estado de

## Em curso

saúde e tolerância do paciente. Qualquer informação nova que auxilie na definição da síndrome epiléptica deve ser usada para selecionar o medicamento mais adequado. Uma revisão Cochrane de 2017 dá suporte ao uso de lamotrigina e levetiracetam como alternativas apropriadas ao valproato de sódio, principalmente para as pacientes em idade fértil para as quais o valproato de sódio pode não ser uma terapia adequada por causa da teratogenicidade.[85] Em 2018, a European Medicines Agency concluiu uma revisão do valproato e seus análogos, recomendando que tais medicamentos sejam contraindicados na epilepsia durante a gravidez, em razão do risco de malformações congênitas e problemas de desenvolvimento no lactente/criança. No entanto, no caso de algumas mulheres com epilepsia, nas quais talvez não seja possível interromper o valproato, o tratamento pode ser continuado durante a gravidez com cuidados especializados adequados.[75] Nos EUA, a prática padrão é a de que o valproato e seus análogos sejam prescritos apenas para a epilepsia durante a gravidez se outros medicamentos alternativos não forem aceitáveis ou não forem eficazes. Se o paciente estiver usando o medicamento para evitar convulsões maiores e estiver planejando engravidar, a decisão de continuar com o valproato em vez de mudar para um agente alternativo deve ser tomada individualmente. Tanto na Europa quanto nos EUA, o valproato e seus análogos não devem ser usados em pacientes do sexo feminino em idade fértil, a menos que exista um programa de prevenção da gravidez e certas condições sejam atendidas.[75]

» Quando um segundo agente é escolhido, é necessária a aplicação de titulação cruzada lenta com os medicamentos atuais e os novos; os agentes não devem ser iniciados ou interrompidos de maneira abrupta. Os perfis farmacocinéticos específicos para cada medicamento devem ser pesquisados antes de se instruir o paciente sobre como fazer a troca. Um esquema escrito geralmente é necessário para auxiliar na adesão terapêutica do paciente. Os pacientes devem ser informados de que há um aumento do risco de convulsões durante esse período de transição.

» A dose deve ser ajustada de acordo com a resposta e com o nível sérico do medicamento.

### 3a terapia dupla com anticonvulsivantes

#### Opções primárias



## Em curso

» **lamotrigina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

-e-

» **topiramato**: 50 mg/dia por via oral, aumentar em incrementos de 50 mg/dia em intervalos semanais de acordo com a resposta, administrados em 2 doses fracionadas, máximo de 400 mg/dia

OU

» **lamotrigina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

-e-

» **ácido valproico**: 10-15 mg/kg/dia por via oral (liberação imediata) administrados em 2-3 doses fracionadas, aumentar em incrementos de 5-10 mg/kg/dia em intervalos semanais, máximo de 60 mg/kg/dia; 10-15 mg/kg/dia por via oral (liberação prolongada) administrados uma vez ao dia, aumentar em incrementos de 5-10 mg/kg/dia em intervalos semanais, máximo de 60 mg/kg/dia

OU

» **topiramato**: 50 mg/dia por via oral, aumentar em incrementos de 50 mg/dia em intervalos semanais de acordo com a resposta, administrados em 2 doses fracionadas, máximo de 400 mg/dia

-e-

» **carbamazepina**: 200 mg por via oral (liberação imediata) duas vezes ao dia, aumentar em incrementos de 200 mg/dia em intervalos semanais de acordo com a resposta, administrados em 3-4 doses fracionadas, máximo de 1600 mg/dia; 200 mg por via oral (liberação prolongada) duas vezes ao dia, aumentar em incrementos de 200 mg/dia em intervalos semanais de acordo com a resposta, máximo de 1600 mg/dia

OU

» **lamotrigina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

-e-

» **levetiracetam**: 500 mg por via oral duas vezes ao dia, aumentar em incrementos de 1000 mg/dia a cada 2 semanas de acordo com a resposta, máximo de 3000 mg/dia

» Esses pacientes não apresentam anormalidades no encefalograma ou na RNM.

## Em curso

Após uma tentativa adequadamente realizada com um segundo agente em monoterapia, a probabilidade de controle total das convulsões com medicamentos se reduz consideravelmente. Entretanto, faz parte do padrão de cuidados tentar uma terapia dupla com medicamentos escolhidos com base na síndrome epilética mais provável, levando-se cuidadosamente em consideração as interações medicamentosas, os efeitos colaterais e as comorbidades do paciente. O uso combinado de dois medicamentos com mecanismos de ação únicos pode ser atrativo, mas não há comprovação de benefícios superiores.

» Qualquer combinação racional de medicamentos de primeira linha pode ser prescrita. Ao usar qualquer combinação de dois ou mais medicamentos, deve ser feita uma pesquisa detalhada dos perfis farmacocinéticos, metabólicos, de ligação a proteínas e de efeitos colaterais, a fim de determinar os efeitos da polimedicação. Em 2018, a European Medicines Agency concluiu uma revisão do valproato e seus análogos, recomendando que tais medicamentos sejam contraindicados na epilepsia durante a gravidez, em razão do risco de malformações congênitas e problemas de desenvolvimento no lactente/criança. No entanto, no caso de algumas mulheres com epilepsia, nas quais talvez não seja possível interromper o valproato, o tratamento pode ser continuado durante a gravidez com cuidados especializados adequados.[75] Nos EUA, a prática padrão é a de que o valproato e seus análogos sejam prescritos apenas para a epilepsia durante a gravidez se outros medicamentos alternativos não forem aceitáveis ou não forem eficazes. Se o paciente estiver usando o medicamento para evitar convulsões maiores e estiver planejando engravidar, a decisão de continuar com o valproato em vez de mudar para um agente alternativo deve ser tomada individualmente. Tanto na Europa quanto nos EUA, o valproato e seus análogos não devem ser usados em pacientes do sexo feminino em idade fértil, a menos que exista um programa de prevenção da gravidez e certas condições sejam atendidas.[75]

» Nesse estágio do tratamento da epilepsia, também é apropriado investigar a possibilidade de epilepsia relacionada à localização em qualquer paciente que não tenha tido um diagnóstico formal de síndrome epilética. Um paciente com um foco epilético bem localizado deve ser considerado candidato à cirurgia,

## Em curso

devendo ser encaminhado a um centro terciário de tratamento da epilepsia.

» A dose deve ser ajustada de acordo com a resposta e com o nível sérico do medicamento.

**≥2 crises tônico-clônicas generalizadas (CTCGs) não provocadas com epilepsia de início focal**

■ adultos <65 anos

**1a monoterapia anticonvulsivante**

### Opções primárias

» **carbamazepina**: 200 mg por via oral (liberação imediata) duas vezes ao dia, aumentar em incrementos de 200 mg/dia em intervalos semanais de acordo com a resposta, administrados em 3-4 doses fracionadas, máximo de 1600 mg/dia; 200 mg por via oral (liberação prolongada) duas vezes ao dia, aumentar em incrementos de 200 mg/dia em intervalos semanais de acordo com a resposta, máximo de 1600 mg/dia

**OU**

» **fenitoína**: 15-20 mg/kg por via oral/intravenosa como dose de ataque (dose oral administrada em 3 doses fracionadas a cada 2-4 horas), seguidos por terapia de manutenção de 300 mg/dia por via oral administrados em 2-3 doses fracionadas

**OU**

» **ácido valproico**: 10-15 mg/kg/dia por via oral (liberação imediata) administrados em 2-3 doses fracionadas, aumentar em incrementos de 5-10 mg/kg/dia em intervalos semanais, máximo de 60 mg/kg/dia; 10-15 mg/kg/dia por via oral (liberação prolongada) administrados uma vez ao dia, aumentar em incrementos de 5-10 mg/kg/dia em intervalos semanais, máximo de 60 mg/kg/dia

**OU**

» **lamotrigina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

**OU**

## Em curso

» **topiramato**: 50 mg/dia por via oral, aumentar em incrementos de 50 mg/dia em intervalos semanais de acordo com a resposta, administrados em 2 doses fracionadas, máximo de 400 mg/dia

**OU**

» **oxcarbazepina**: 150 mg por via oral duas vezes ao dia, aumentar em incrementos de 300 mg/dia em intervalos semanais de acordo com a resposta, máximo de 2400 mg/dia

**OU**

» **levetiracetam**: 500 mg por via oral duas vezes ao dia, aumentar em incrementos de 1000 mg/dia a cada 2 semanas de acordo com a resposta, máximo de 3000 mg/dia

**OU**

» **zonisamida**: 100 mg por via oral uma vez ao dia, aumentar em incrementos de 100 mg/dia a cada 2 semanas, máximo de 400 mg/dia

### Opções secundárias

» **gabapentina**: 300 mg por via oral três vezes ao dia, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 3600 mg/dia

**OU**

» **lacosamida**: 100 mg por via oral duas vezes ao dia, aumentar em incrementos de 100 mg/dia em intervalos semanais de acordo com a resposta, máximo de 400 mg/dia

**OU**

» **acetato de eslicarbazepina**: 400 mg por via oral uma vez ao dia, aumentar em incrementos de 400-600 mg/dia em intervalos semanais de acordo com a resposta, máximo de 1600 mg/dia

» O eletroencefalograma ou a RNM serão sugestivos de epilepsia de início focal. Um medicamento adequadamente escolhido em monoterapia provavelmente será eficaz para a maioria dos pacientes. A monoterapia assegura o risco mais baixo de efeitos colaterais

## Em curso

e de interações medicamentosas. Os efeitos colaterais mais comuns, a farmacocinética, o clearance do medicamento e os perfis de dosagem devem ser determinados para cada medicamento, e o tratamento deve ser escolhido para garantir o mais alto nível de segurança e adesão terapêutica para cada paciente. As populações especiais incluem mulheres em idade fértil, pacientes com disfunção hepática ou renal, pacientes com comorbidades psiquiátricas e pacientes com uma história de não adesão terapêutica. Em 2018, a European Medicines Agency concluiu uma revisão do valproato e seus análogos, recomendando que tais medicamentos sejam contraindicados na epilepsia durante a gravidez, em razão do risco de malformações congênitas e problemas de desenvolvimento no lactente/criança. No entanto, no caso de algumas mulheres com epilepsia, nas quais talvez não seja possível interromper o valproato, o tratamento pode ser continuado durante a gravidez com cuidados especializados adequados.[75] Nos EUA, a prática padrão é a de que o valproato e seus análogos sejam prescritos apenas para a epilepsia durante a gravidez se outros medicamentos alternativos não forem aceitáveis ou não forem eficazes. Se o paciente estiver usando o medicamento para evitar convulsões maiores e estiver planejando engravidar, a decisão de continuar com o valproato em vez de mudar para um agente alternativo deve ser tomada individualmente. Tanto na Europa quanto nos EUA, o valproato e seus análogos não devem ser usados em pacientes do sexo feminino em idade fértil, a menos que exista um programa de prevenção da gravidez e certas condições sejam atendidas.[75]

» Em geral, o medicamento é iniciado em uma dose baixa e facilmente tolerada e então é aumentado progressivamente para titulações superiores. A dose deve ser ajustada de acordo com a resposta e com o nível sérico do medicamento. Um teste de um único agente é considerado adequado quando se atinge uma dose suficientemente alta. Os pacientes devem ser monitorados tanto para a eficácia quanto para os efeitos colaterais.

» Se ocorrer falha na primeira escolha da monoterapia, será indicada a monoterapia com um medicamento anticonvulsivante diferente com eficácia comprovada para epilepsia de início focal.

## Em curso

**2a monoterapia anticonvulsivante - medicamento alternativo****Opções primárias**

» **carbamazepina**: 200 mg por via oral (liberação imediata) duas vezes ao dia, aumentar em incrementos de 200 mg/dia em intervalos semanais de acordo com a resposta, administrados em 3-4 doses fracionadas, máximo de 1600 mg/dia; 200 mg por via oral (liberação prolongada) duas vezes ao dia, aumentar em incrementos de 200 mg/dia em intervalos semanais de acordo com a resposta, máximo de 1600 mg/dia

**OU**

» **fenitoína**: 15-20 mg/kg por via oral/intravenosa como dose de ataque (dose oral administrada em 3 doses fracionadas a cada 2-4 horas), seguidos por terapia de manutenção de 300 mg/dia por via oral administrados em 2-3 doses fracionadas

**OU**

» **ácido valproico**: 10-15 mg/kg/dia por via oral (liberação imediata) administrados em 2-3 doses fracionadas, aumentar em incrementos de 5-10 mg/kg/dia em intervalos semanais, máximo de 60 mg/kg/dia; 10-15 mg/kg/dia por via oral (liberação prolongada) administrados uma vez ao dia, aumentar em incrementos de 5-10 mg/kg/dia em intervalos semanais, máximo de 60 mg/kg/dia

**OU**

» **lamotrigina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

**OU**

» **topiramato**: 50 mg/dia por via oral, aumentar em incrementos de 50 mg/dia em intervalos semanais de acordo com a resposta, administrados em 2 doses fracionadas, máximo de 400 mg/dia

**OU**

» **oxcarbazepina**: 150 mg por via oral duas vezes ao dia, aumentar em incrementos

## Em curso

de 300 mg/dia em intervalos semanais de acordo com a resposta, máximo de 2400 mg/dia

OU

» **levetiracetam**: 500 mg por via oral duas vezes ao dia, aumentar em incrementos de 1000 mg/dia a cada 2 semanas de acordo com a resposta, máximo de 3000 mg/dia

OU

» **zonisamida**: 100 mg por via oral uma vez ao dia, aumentar em incrementos de 100 mg/dia a cada 2 semanas, máximo de 400 mg/dia

**Opções secundárias**

» **gabapentina**: 300 mg por via oral três vezes ao dia, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 3600 mg/dia

OU

» **lacosamida**: 100 mg por via oral duas vezes ao dia, aumentar em incrementos de 100 mg/dia em intervalos semanais de acordo com a resposta, máximo de 400 mg/dia

OU

» **acetato de eslicarbazepina**: 400 mg por via oral uma vez ao dia, aumentar em incrementos de 400-600 mg/dia em intervalos semanais de acordo com a resposta, máximo de 1600 mg/dia

» O agente de primeira linha em monoterapia pode falhar em relação à eficácia ou aos efeitos colaterais. Se o medicamento falhou por questões de eficácia, um segundo agente deverá ser escolhido com base nas mesmas considerações iniciais. Se o medicamento falhou em decorrência de efeitos colaterais intoleráveis, um segundo agente deverá ser escolhido levando-se em consideração principalmente o estado de saúde e tolerância do paciente. Qualquer informação nova que auxilie na definição da síndrome epiléptica deve ser usada para selecionar o medicamento mais adequado.

» Em 2018, a European Medicines Agency concluiu uma revisão do valproato e

## Em curso

seus análogos, recomendando que tais medicamentos sejam contraindicados na epilepsia durante a gravidez, em razão do risco de malformações congênicas e problemas de desenvolvimento no lactente/criança. No entanto, no caso de algumas mulheres com epilepsia, nas quais talvez não seja possível interromper o valproato, o tratamento pode ser continuado durante a gravidez com cuidados especializados adequados.[75] Nos EUA, a prática padrão é a de que o valproato e seus análogos sejam prescritos apenas para a epilepsia durante a gravidez se outros medicamentos alternativos não forem aceitáveis ou não forem eficazes. Se o paciente estiver usando o medicamento para evitar convulsões maiores e estiver planejando engravidar, a decisão de continuar com o valproato em vez de mudar para um agente alternativo deve ser tomada individualmente. Tanto na Europa quanto nos EUA, o valproato e seus análogos não devem ser usados em pacientes do sexo feminino em idade fértil, a menos que exista um programa de prevenção da gravidez e certas condições sejam atendidas.[75]

» Quando um segundo agente é escolhido, é necessária a aplicação de titulação cruzada lenta com os medicamentos atuais e os novos; os agentes não devem ser iniciados ou interrompidos de maneira abrupta. Os perfis farmacocinéticos específicos para cada medicamento devem ser pesquisados antes de se instruir o paciente sobre como fazer a troca. Frequentemente é necessário um planejamento por escrito para auxiliar os pacientes na adesão. Os pacientes devem ser informados de que há um aumento do risco de convulsões durante esse período de transição.

» A dose deve ser ajustada de acordo com a resposta e com o nível sérico do medicamento.

### 3a terapia dupla com anticonvulsivantes

#### Opções primárias

» **lamotrigina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

-e-

» **carbamazepina**: 200 mg por via oral (liberação imediata) duas vezes ao dia, aumentar em incrementos de 200 mg/dia em intervalos semanais de acordo com a resposta, administrados em 3-4 doses fracionadas, máximo de 1600 mg/dia; 200 mg por via oral (liberação prolongada) duas vezes ao dia, aumentar em incrementos



## Em curso

de 200 mg/dia em intervalos semanais de acordo com a resposta, máximo de 1600 mg/dia

OU

» **lamotrigina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

-e-

» **topiramato**: 50 mg/dia por via oral, aumentar em incrementos de 50 mg/dia em intervalos semanais de acordo com a resposta, administrados em 2 doses fracionadas, máximo de 400 mg/dia

OU

» **lamotrigina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

-e-

» **oxcarbazepina**: 150 mg por via oral duas vezes ao dia, aumentar em incrementos de 300 mg/dia em intervalos semanais de acordo com a resposta, máximo de 2400 mg/dia

OU

» **carbamazepina**: 200 mg por via oral (liberação imediata) duas vezes ao dia, aumentar em incrementos de 200 mg/dia em intervalos semanais de acordo com a resposta, administrados em 3-4 doses fracionadas, máximo de 1600 mg/dia; 200 mg por via oral (liberação prolongada) duas vezes ao dia, aumentar em incrementos de 200 mg/dia em intervalos semanais de acordo com a resposta, máximo de 1600 mg/dia

-e-

» **topiramato**: 50 mg/dia por via oral, aumentar em incrementos de 50 mg/dia em intervalos semanais de acordo com a resposta, administrados em 2 doses fracionadas, máximo de 400 mg/dia

OU

» **carbamazepina**: 200 mg por via oral (liberação imediata) duas vezes ao dia, aumentar em incrementos de 200 mg/dia em intervalos semanais de acordo com a resposta, administrados em 3-4 doses fracionadas, máximo de 1600 mg/dia; 200 mg por via oral (liberação prolongada) duas vezes ao dia, aumentar em incrementos

## Em curso

de 200 mg/dia em intervalos semanais de acordo com a resposta, máximo de 1600 mg/dia

-e-

» **clobazam**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **lamotrigina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

-e-

» **levetiracetam**: 500 mg por via oral duas vezes ao dia, aumentar em incrementos de 1000 mg/dia a cada 2 semanas de acordo com a resposta, máximo de 3000 mg/dia

» Após uma tentativa adequadamente realizada com um segundo agente em monoterapia, a probabilidade de controle total das convulsões com medicamentos se reduz consideravelmente. Entretanto, faz parte do padrão de cuidados tentar uma terapia dupla com medicamentos escolhidos com base na síndrome epilética mais provável, levando-se cuidadosamente em consideração as interações medicamentosas, os efeitos colaterais e as comorbidades do paciente. O uso combinado de dois medicamentos com mecanismos de ação únicos pode ser atrativo, mas não há comprovação de benefícios superiores.<sup>[118]</sup>

» Qualquer combinação racional de medicamentos de primeira linha pode ser usada. Ao usar qualquer combinação de dois ou mais medicamentos, deve ser feita uma pesquisa detalhada dos perfis farmacocinéticos, metabólicos, de ligação a proteínas e de efeitos colaterais, a fim de determinar os efeitos da polimedicção.

» Nesse estágio do tratamento da epilepsia, também seria apropriada a investigação da possibilidade de epilepsia relacionada à localização em qualquer paciente que não tenha tido um diagnóstico formal de síndrome epilética. Um paciente com um foco epilético bem localizado deve ser considerado candidato à cirurgia, devendo ser encaminhado a um centro terciário de tratamento da epilepsia.

» A dose deve ser ajustada de acordo com a resposta e com o nível sérico do medicamento.

#### 4a ressecção cirúrgica

» A cirurgia de epilepsia em geral é explorada em pacientes clinicamente refratários com

## Em curso

epilepsia relacionada à localização e que apresentam comprovadamente epilepsia sintomática ou criptogênica de início focal.

» A avaliação para a cirurgia é finalizada em um centro terciário de epilepsia e tipicamente inclui a telemetria por vídeo-eletroencefalograma (EEG) e procedimentos avançados de imagem.

#### 5a dispositivos de neuroestimulação

» Em pacientes com convulsão generalizada secundária a um foco ictal primário para os quais a ressecção cirúrgica é considerada inadequada, dispositivos como estimulação cerebral profunda (ECP), estimulação do nervo vago e neuroestimulação com resposta clínica podem ser usados[119] Atualmente, não há boas evidências para orientar a seleção de uma dessas modalidades em detrimento de outra.

» A ECP envolve a estimulação elétrica de locais específicos dentro do cérebro (por exemplo, o núcleo anterior do tálamo), por meio de eletrodos implantados guiados por técnicas de imagem, a fim de suprimir a atividade elétrica anormal associada às convulsões.[120] [121] A ECP para epilepsia é usada na Europa e no Canadá e foi aprovada nos EUA pela Food and Drug Administration.

» A implantação de um estimulador de nervo vago foi aprovada para o tratamento de epilepsia de início focal sintomático clinicamente refratária.

» O sistema de estimulação nervosa repetitiva (RNS) é um dispositivo de detecção de convulsões para pacientes refratários com um a dois focos irredutíveis.[122] [123]

#### ■ adultos >65 anos

#### 1a monoterapia anticonvulsivante

##### Opções primárias

» **lamotrigina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **gabapentina**: 300 mg por via oral três vezes ao dia, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 3600 mg/dia

OU

» **levetiracetam**: 500 mg por via oral duas vezes ao dia, aumentar em incrementos de

## Em curso

1000 mg/dia a cada 2 semanas de acordo com a resposta, máximo de 3000 mg/dia

## Opções secundárias

» **carbamazepina**: 200 mg por via oral (liberação imediata) duas vezes ao dia, aumentar em incrementos de 200 mg/dia em intervalos semanais de acordo com a resposta, administrados em 3-4 doses fracionadas, máximo de 1600 mg/dia; 200 mg por via oral (liberação prolongada) duas vezes ao dia, aumentar em incrementos de 200 mg/dia em intervalos semanais de acordo com a resposta, máximo de 1600 mg/dia

» O eletroencefalograma ou a RNM serão sugestivos de epilepsia de início focal. Carbamazepina, lamotrigina e gabapentina demonstraram ser eficazes em pacientes mais idosos com epilepsia de início focal sintomática. A lamotrigina e a gabapentina demonstraram eficácia equivalente à da carbamazepina, mas apresentam um perfil de efeitos colaterais melhor.[55]

» Os pacientes mais idosos podem ser particularmente suscetíveis aos efeitos colaterais e geralmente sofrem com problemas de tolerabilidade, em especial em doses mais altas ou quando há polimedicação (uso de múltiplos medicamentos). A maioria dos medicamentos anticonvulsivantes mais antigos interage com outros medicamentos, afeta a ação das enzimas hepáticas e se liga a proteínas plasmáticas. Acredita-se que muitos dos medicamentos anticonvulsivantes mais recentes apresentem um número menor de interações. A lamotrigina, a gabapentina e o levetiracetam estão incluídos nesse grupo, o que pode torná-los candidatos adequados para pacientes idosos.[100] [124] Além disso, devido ao fato de o metabolismo do medicamento ficar mais lento em muitos pacientes à medida que envelhecem, a dosagem do medicamento deve ser ajustada adequadamente e o paciente deve ser monitorado rigorosamente em relação a sinais de toxicidade.

» Em um paciente que não obteve sucesso com a terapêutica de primeira escolha, é indicada a monoterapia com um medicamento anticonvulsivante diferente com eficácia comprovada para epilepsia de início focal na população mais idosa.

## Em curso

2a

» A dose deve ser ajustada de acordo com a resposta e com o nível sérico do medicamento.

**monoterapia anticonvulsivante - medicamento alternativo****Opções primárias**

» **lamotrigina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

**OU**

» **gabapentina**: 300 mg por via oral três vezes ao dia, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 3600 mg/dia

**OU**

» **levetiracetam**: 500 mg por via oral duas vezes ao dia, aumentar em incrementos de 1000 mg/dia a cada 2 semanas de acordo com a resposta, máximo de 3000 mg/dia

**Opções secundárias**

» **carbamazepina**: 200 mg por via oral (liberação imediata) duas vezes ao dia, aumentar em incrementos de 200 mg/dia em intervalos semanais de acordo com a resposta, administrados em 3-4 doses fracionadas, máximo de 1600 mg/dia; 200 mg por via oral (liberação prolongada) duas vezes ao dia, aumentar em incrementos de 200 mg/dia em intervalos semanais de acordo com a resposta, máximo de 1600 mg/dia

» Em pacientes que não obtiveram sucesso com a terapêutica de primeira escolha, é indicada a monoterapia com um medicamento anticonvulsivante diferente com eficácia comprovada para epilepsia de início focal na população idosa.

» Carbamazepina, lamotrigina e gabapentina demonstraram ser eficazes em pacientes mais idosos com epilepsia de início focal sintomática. Lamotrigina, levetiracetam e gabapentina demonstraram eficácia equivalente à da carbamazepina, mas apresentam um perfil de efeitos colaterais melhor.[55] [124]

» Os pacientes mais idosos podem ser particularmente suscetíveis aos efeitos colaterais e geralmente sofrem com problemas de tolerabilidade, em especial em doses mais altas ou quando há polimedicação (uso de

## Em curso

múltiplos medicamentos). Além disso, devido ao fato de o metabolismo do medicamento ficar mais lento em muitos pacientes à medida que envelhecem, a dosagem do medicamento deve ser ajustada adequadamente e o paciente deve ser monitorado rigorosamente em relação a sinais de toxicidade.

» A dose deve ser ajustada de acordo com a resposta e com o nível sérico do medicamento.

### 3a **monoterapia anticonvulsivante - medicamento alternativo**

#### Opções primárias

» **carbamazepina**: 200 mg por via oral (liberação imediata) duas vezes ao dia, aumentar em incrementos de 200 mg/dia em intervalos semanais de acordo com a resposta, administrados em 3-4 doses fracionadas, máximo de 1600 mg/dia; 200 mg por via oral (liberação prolongada) duas vezes ao dia, aumentar em incrementos de 200 mg/dia em intervalos semanais de acordo com a resposta, máximo de 1600 mg/dia

#### OU

» **fenitoína**: 15-20 mg/kg por via oral/intravenosa como dose de ataque (dose oral administrada em 3 doses fracionadas a cada 2-4 horas), seguidos por terapia de manutenção de 300 mg/dia por via oral administrados em 2-3 doses fracionadas

#### OU

» **ácido valproico**: 10-15 mg/kg/dia por via oral (liberação imediata) administrados em 2-3 doses fracionadas, aumentar em incrementos de 5-10 mg/kg/dia em intervalos semanais, máximo de 60 mg/kg/dia; 10-15 mg/kg/dia por via oral (liberação prolongada) administrados uma vez ao dia, aumentar em incrementos de 5-10 mg/kg/dia em intervalos semanais, máximo de 60 mg/kg/dia

#### OU

» **topiramato**: 50 mg/dia por via oral, aumentar em incrementos de 50 mg/dia em intervalos semanais de acordo com a resposta, administrados em 2 doses fracionadas, máximo de 400 mg/dia

## Em curso

OU

» **oxcarbazepina**: 150 mg por via oral duas vezes ao dia, aumentar em incrementos de 300 mg/dia em intervalos semanais de acordo com a resposta, máximo de 2400 mg/dia

## Opções secundárias

» **zonisamida**: 100 mg por via oral uma vez ao dia, aumentar em incrementos de 100 mg/dia a cada 2 semanas, máximo de 400 mg/dia

» Embora muitos medicamentos anticonvulsivantes não tenham sido especificamente estudados em populações mais idosas, muitos têm a probabilidade de serem eficazes.

» Se os medicamentos de primeira linha falharam, é apropriado tentar qualquer outro medicamento indicado para o tratamento da epilepsia de início focal. Em qualquer paciente mais idoso, considere a possibilidade de interações medicamentosas e o metabolismo antes de escolher o agente.

» A dose deve ser ajustada de acordo com a resposta e com o nível sérico do medicamento.

» Em 2018, a European Medicines Agency concluiu uma revisão do valproato e seus análogos, recomendando que tais medicamentos sejam contraindicados na epilepsia durante a gravidez, em razão do risco de malformações congênitas e problemas de desenvolvimento no lactente/criança. No entanto, no caso de algumas mulheres com epilepsia, nas quais talvez não seja possível interromper o valproato, o tratamento pode ser continuado durante a gravidez com cuidados especializados adequados.<sup>[75]</sup> Nos EUA, a prática padrão é a de que o valproato e seus análogos sejam prescritos apenas para a epilepsia durante a gravidez se outros medicamentos alternativos não forem aceitáveis ou não forem eficazes. Se o paciente estiver usando o medicamento para evitar convulsões maiores e estiver planejando engravidar, a decisão de continuar com o valproato em vez de mudar para um agente alternativo deve ser tomada individualmente. Tanto na Europa quanto nos EUA, o valproato e seus análogos não devem ser usados em pacientes do sexo feminino em idade fértil, a menos que exista um



## Em curso

- programa de prevenção da gravidez e certas condições sejam atendidas.[75]
- 4a ressecção cirúrgica**
- » A cirurgia de epilepsia em geral é explorada em pacientes clinicamente refratários com epilepsia relacionada à localização e que apresentam comprovadamente epilepsia sintomática ou criptogênica de início focal.
  - » A avaliação para a cirurgia é finalizada em um centro terciário de epilepsia e tipicamente inclui a telemetria por vídeo-eletroencefalograma (EEG) e procedimentos avançados de imagem.
- 5a dispositivos de neuroestimulação**
- » Em pacientes com convulsão generalizada secundária a um foco ictal primário para os quais a ressecção cirúrgica é considerada inadequada, dispositivos como estimulação cerebral profunda (ECP), estimulação do nervo vago e neuroestimulação com resposta clínica podem ser usados[119] Atualmente, não há boas evidências para orientar a seleção de uma dessas modalidades em detrimento de outra.
  - » A ECP envolve a estimulação elétrica de locais específicos dentro do cérebro (por exemplo, o núcleo anterior do tálamo), por meio de eletrodos implantados guiados por técnicas de imagem, a fim de suprimir a atividade elétrica anormal associada às convulsões.[120] [121] A ECP para epilepsia é usada na Europa e no Canadá e foi aprovada nos EUA pela Food and Drug Administration.
  - » A implantação de um estimulador de nervo vago foi aprovada para o tratamento de epilepsia de início focal sintomático clinicamente refratária.
  - » O sistema de estimulação nervosa repetitiva (RNS) é um dispositivo de detecção de convulsões para pacientes refratários com um a dois focos irredutíveis.[122] [123]

**≥2 CTCGs não provocadas com epilepsia de início generalizado**

**1a monoterapia anticonvulsivante**

**Opções primárias**

- » **ácido valproico:** 10-15 mg/kg/dia por via oral (liberação imediata) administrados em 2-3 doses fracionadas, aumentar em incrementos de 5-10 mg/kg/dia em intervalos semanais, máximo de 60 mg/kg/dia; 10-15

## Em curso

mg/kg/dia por via oral (liberação prolongada) administrados uma vez ao dia, aumentar em incrementos de 5-10 mg/kg/dia em intervalos semanais, máximo de 60 mg/kg/dia

OU

» **topiramato**: 50 mg/dia por via oral, aumentar em incrementos de 50 mg/dia em intervalos semanais de acordo com a resposta, administrados em 2 doses fracionadas, máximo de 400 mg/dia

OU

» **lamotrigina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **levetiracetam**: 500 mg por via oral duas vezes ao dia, aumentar em incrementos de 1000 mg/dia a cada 2 semanas de acordo com a resposta, máximo de 3000 mg/dia

» Os achados no eletroencefalograma ou na RNM serão sugestivos de epilepsia de início generalizado. Um medicamento adequadamente escolhido em monoterapia provavelmente será eficaz para a maioria dos pacientes. A monoterapia assegura o risco mais baixo de efeitos colaterais e de interações medicamentosas. Os efeitos colaterais mais comuns, a farmacocinética, o clearance do medicamento e os perfis de dosagem devem ser determinados para cada medicamento, e o tratamento deve ser escolhido para garantir o mais alto nível de segurança e adesão terapêutica para cada paciente.

» Uma revisão Cochrane de 2017 dá suporte ao uso de valproato de sódio como tratamento de primeira linha para indivíduos com CTCGs (com ou sem outros tipos de convulsões generalizadas).[85] Em 2018, a European Medicines Agency concluiu uma revisão do valproato e seus análogos, recomendando que tais medicamentos sejam contraindicados na epilepsia durante a gravidez, em razão do risco de malformações congênicas e problemas de desenvolvimento no lactente/criança. No entanto, no caso de algumas mulheres com epilepsia, nas quais talvez não seja possível interromper o valproato, o tratamento pode ser continuado durante a gravidez com cuidados especializados adequados.[75] Nos EUA,

## Em curso

a prática padrão é a de que o valproato e seus análogos sejam prescritos apenas para a epilepsia durante a gravidez se outros medicamentos alternativos não forem aceitáveis ou não forem eficazes. Se o paciente estiver usando o medicamento para evitar convulsões maiores e estiver planejando engravidar, a decisão de continuar com o valproato em vez de mudar para um agente alternativo deve ser tomada individualmente. Tanto na Europa quanto nos EUA, o valproato e seus análogos não devem ser usados em pacientes do sexo feminino em idade fértil, a menos que exista um programa de prevenção da gravidez e certas condições sejam atendidas.[75]

» As populações especiais incluem mulheres em idade fértil, pacientes com disfunção hepática ou renal, pacientes com comorbidades psiquiátricas e pacientes com uma história de não adesão terapêutica.

» Em geral, o medicamento é iniciado em uma dose baixa e facilmente tolerada e então é aumentado progressivamente para titulações superiores. A dose deve ser ajustada de acordo com a resposta e com o nível sérico do medicamento. Um teste apropriado de um único agente é representado pela obtenção de uma dose suficientemente alta; para alguns pacientes, isso pode ser listado como a dose máxima. Os pacientes devem ser monitorados tanto para a eficácia quanto para os efeitos colaterais.

» Em pacientes que não obtiveram sucesso com a terapia de primeira linha, é indicada a monoterapia com um medicamento anticonvulsivante distinto de amplo espectro.

## 2a monoterapia anticonvulsivante - medicamento alternativo

### Opções primárias

» **lamotrigina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **levetiracetam**: 500 mg por via oral duas vezes ao dia, aumentar em incrementos de 1000 mg/dia a cada 2 semanas de acordo com a resposta, máximo de 3000 mg/dia

OU

## Em curso

» **ácido valproico**: 10-15 mg/kg/dia por via oral (liberação imediata) administrados em 2-3 doses fracionadas, aumentar em incrementos de 5-10 mg/kg/dia em intervalos semanais, máximo de 60 mg/kg/dia; 10-15 mg/kg/dia por via oral (liberação prolongada) administrados uma vez ao dia, aumentar em incrementos de 5-10 mg/kg/dia em intervalos semanais, máximo de 60 mg/kg/dia

## OU

» **topiramato**: 50 mg/dia por via oral, aumentar em incrementos de 50 mg/dia em intervalos semanais de acordo com a resposta, administrados em 2 doses fracionadas, máximo de 400 mg/dia

» Os achados no eletroencefalograma ou na RNM serão sugestivos de epilepsia de início generalizado. O agente de primeira linha em monoterapia pode falhar em relação à eficácia ou aos efeitos colaterais. Se o medicamento falhou por questões de eficácia, um segundo agente deverá ser escolhido com base nas mesmas considerações iniciais. Se o medicamento falhou em decorrência de efeitos colaterais intoleráveis, um segundo agente deverá ser escolhido levando-se em consideração principalmente o estado de saúde e tolerância do paciente. Qualquer informação nova que auxilie na definição da síndrome epilética deve ser usada para selecionar o medicamento mais adequado. Uma revisão Cochrane de 2017 dá suporte ao uso de lamotrigina e levetiracetam como alternativas apropriadas ao valproato de sódio, principalmente para as pacientes em idade fértil para as quais o valproato de sódio pode não ser uma terapia adequada por causa da teratogenicidade.[85] Em 2018, a European Medicines Agency concluiu uma revisão do valproato e seus análogos, recomendando que tais medicamentos sejam contraindicados na epilepsia durante a gravidez, em razão do risco de malformações congênitas e problemas de desenvolvimento no lactente/criança. No entanto, no caso de algumas mulheres com epilepsia, nas quais talvez não seja possível interromper o valproato, o tratamento pode ser continuado durante a gravidez com cuidados especializados adequados.[75] Nos EUA, a prática padrão é a de que o valproato e seus análogos sejam prescritos apenas para a epilepsia durante a gravidez se outros medicamentos alternativos não forem aceitáveis ou não forem eficazes. Se o paciente estiver

## Em curso

usando o medicamento para evitar convulsões maiores e estiver planejando engravidar, a decisão de continuar com o valproato em vez de mudar para um agente alternativo deve ser tomada individualmente. Tanto na Europa quanto nos EUA, o valproato e seus análogos não devem ser usados em pacientes do sexo feminino em idade fértil, a menos que exista um programa de prevenção da gravidez e certas condições sejam atendidas.<sup>[75]</sup>

» Quando um segundo agente é escolhido, é necessária a aplicação de titulação cruzada lenta com os medicamentos atuais e os novos; os agentes não devem ser iniciados ou interrompidos de maneira abrupta. Os perfis farmacocinéticos específicos para cada medicamento devem ser pesquisados antes de se instruir o paciente sobre como fazer a troca. Frequentemente é necessário um planejamento por escrito para auxiliar os pacientes na adesão. Os pacientes devem ser informados de que há um aumento do risco de convulsões durante esse período de transição.

» A dose deve ser ajustada de acordo com a resposta e com o nível sérico do medicamento.

### 3a terapia dupla com anticonvulsivantes

#### Opções primárias

» **ácido valproico**: 10-15 mg/kg/dia por via oral (liberação imediata) administrados em 2-3 doses fracionadas, aumentar em incrementos de 5-10 mg/kg/dia em intervalos semanais, máximo de 60 mg/kg/dia; 10-15 mg/kg/dia por via oral (liberação prolongada) administrados uma vez ao dia, aumentar em incrementos de 5-10 mg/kg/dia em intervalos semanais, máximo de 60 mg/kg/dia

-e-

» **lamotrigina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

#### OU

» **ácido valproico**: 10-15 mg/kg/dia por via oral (liberação imediata) administrados em 2-3 doses fracionadas, aumentar em incrementos de 5-10 mg/kg/dia em intervalos semanais, máximo de 60 mg/kg/dia; 10-15 mg/kg/dia por via oral (liberação prolongada) administrados uma vez ao dia, aumentar em incrementos de 5-10 mg/kg/dia em intervalos semanais, máximo de 60 mg/kg/dia

-e-

## Em curso

» **topiramato**: 50 mg/dia por via oral, aumentar em incrementos de 50 mg/dia em intervalos semanais de acordo com a resposta, administrados em 2 doses fracionadas, máximo de 400 mg/dia

OU

» **lamotrigina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

-e-

» **topiramato**: 50 mg/dia por via oral, aumentar em incrementos de 50 mg/dia em intervalos semanais de acordo com a resposta, administrados em 2 doses fracionadas, máximo de 400 mg/dia

OU

» **lamotrigina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

-e-

» **levetiracetam**: 500 mg por via oral duas vezes ao dia, aumentar em incrementos de 1000 mg/dia a cada 2 semanas de acordo com a resposta, máximo de 3000 mg/dia

OU

» **ácido valproico**: 10-15 mg/kg/dia por via oral (liberação imediata) administrados em 2-3 doses fracionadas, aumentar em incrementos de 5-10 mg/kg/dia em intervalos semanais, máximo de 60 mg/kg/dia; 10-15 mg/kg/dia por via oral (liberação prolongada) administrados uma vez ao dia, aumentar em incrementos de 5-10 mg/kg/dia em intervalos semanais, máximo de 60 mg/kg/dia

-e-

» **levetiracetam**: 500 mg por via oral duas vezes ao dia, aumentar em incrementos de 1000 mg/dia a cada 2 semanas de acordo com a resposta, máximo de 3000 mg/dia

» Os achados no eletroencefalograma ou na RNM serão sugestivos de epilepsia de início generalizado. Após uma tentativa adequadamente realizada com um segundo agente em monoterapia, a probabilidade de controle total das convulsões com medicamentos se reduz consideravelmente. Entretanto, faz parte do padrão de cuidados tentar uma terapia dupla com medicamentos escolhidos com base na síndrome epilética mais provável, levando-se cuidadosamente em consideração as interações medicamentosas,

## Em curso

os efeitos colaterais e as comorbidades do paciente. Em 2018, a European Medicines Agency concluiu uma revisão do valproato e seus análogos, recomendando que tais medicamentos sejam contraindicados na epilepsia durante a gravidez, em razão do risco de malformações congênicas e problemas de desenvolvimento no lactente/criança. No entanto, no caso de algumas mulheres com epilepsia, nas quais talvez não seja possível interromper o valproato, o tratamento pode ser continuado durante a gravidez com cuidados especializados adequados.[75] Nos EUA, a prática padrão é a de que o valproato e seus análogos sejam prescritos apenas para a epilepsia durante a gravidez se outros medicamentos alternativos não forem aceitáveis ou não forem eficazes. Se o paciente estiver usando o medicamento para evitar convulsões maiores e estiver planejando engravidar, a decisão de continuar com o valproato em vez de mudar para um agente alternativo deve ser tomada individualmente. Tanto na Europa quanto nos EUA, o valproato e seus análogos não devem ser usados em pacientes do sexo feminino em idade fértil, a menos que exista um programa de prevenção da gravidez e certas condições sejam atendidas.[75] O uso combinado de dois medicamentos com mecanismos de ação únicos pode ser atrativo, mas não há comprovação de benefícios superiores.[118]

» Qualquer combinação racional de medicamentos de primeira linha pode ser usada. Ao usar qualquer combinação de dois ou mais medicamentos, deve ser feita uma pesquisa detalhada dos perfis farmacocinéticos, metabólicos, de ligação a proteínas e de efeitos colaterais, a fim de determinar os efeitos da polimedicção.

» A dose deve ser ajustada de acordo com a resposta e com o nível sérico do medicamento.



## Novidades

### Novos medicamentos

Vários novos anticonvulsivantes estão disponíveis. Alguns, como perampanel, apresentaram eficácia como monoterapia tanto para convulsões de início generalizado quanto para convulsões generalizadas secundárias.[125] [126] O brivaracetam, o mais recente medicamento aprovado para epilepsia focal, reduz a frequência de convulsões generalizadas secundárias[127] e pode ser eficaz para convulsões de início generalizado.[128] Muitos medicamentos experimentais atualmente estão em fase de teste e provavelmente serão liberados nos próximos anos. A eficácia desses agentes nas crises tônico-clônicas generalizadas (CTCGs) é desconhecida no momento. Nos EUA, o perampanel foi aprovado como terapia adjuvante de convulsões focais.[129] A injeção de topiramato recebeu designação de medicamento órfão nos EUA para o tratamento de crises de início parcial ou CTCG em pacientes com epilepsia hospitalizados ou pacientes com epilepsia tratados em um ambiente de atendimento de emergência que não podem tomar topiramato oral.[130] Uma fórmula intranasal de diazepam recebeu designação de medicamento órfão da Food and Drug Administration dos EUA para o tratamento de convulsões repetitivas agudas, e agora está sendo estudada em um ensaio clínico central.

### Estimulação do nervo vago

Para pacientes com CTCGs que estabeleceram uma resistência a múltiplos ensaios de medicamentos e que não sejam candidatos à cirurgia, a estimulação do nervo vago é uma opção em potencial (uso off-label), particularmente em pacientes com epilepsia sintomática ou criptogênica.[131] [132] Duas revisões sistemáticas revelaram que a estimulação do nervo vago é uma terapia adjuvante eficaz e segura em pacientes com epilepsia clinicamente refratária não tratável com ressecção.[132] [133] No entanto, a completa ausência de convulsão raramente é obtida usando a estimulação do nervo vago,[132] [133] e um quarto dos pacientes não alcança nenhum benefício com a terapia.[132]

### Dispositivos de detecção de convulsões

Apesar de estarem em estádios de desenvolvimento, há evidências promissoras que mostram que dispositivos implantáveis futuros serão capazes de detectar e impedir as convulsões antes que elas possam ocorrer. Ainda não se sabe quais tipos de convulsões seriam mais bem tratadas.[134] O sistema de neuroestimulação responsiva já é usado para pacientes refratários com um a dois focos irressecáveis, mas não para pacientes com crises de início generalizado.[122] [123] [135] [136] [137]

## Recomendações

### Monitoramento

Depois do início do tratamento clínico, os pacientes devem ser monitorados com exames laboratoriais após 1 mês e, subsequentemente, em intervalos de 3 meses, dependendo do medicamento exato que está sendo usado.<sup>[54]</sup> Em geral, um hemograma completo, eletrólitos e testes da função hepática são necessários. Os níveis séricos do medicamento são úteis em alguns casos, embora isso seja mais importante quando o paciente não parece estar respondendo ao medicamento. É possível monitorar os níveis séricos de todos os medicamentos anticonvulsivantes, mas isso é mais útil nos casos de medicamentos mais antigos, incluindo a fenitoína, a carbamazepina, o ácido valproico e o fenobarbital. Os pacientes devem ser orientados sobre os efeitos colaterais mais comuns e sobre as reações de hipersensibilidade em relação aos medicamentos específicos que estão tomando. Eles devem ser alertados sobre sinais e sintomas específicos de uma reação grave.

### Instruções ao paciente

Todos os pacientes devem receber informações precisas sobre o risco de eventos convulsivos futuros e uma explicação detalhada sobre os testes diagnósticos que serão necessários para confirmar um diagnóstico de epilepsia. Se um tratamento for iniciado, o paciente deverá ser informado sobre os efeitos colaterais, reações de hipersensibilidade raras e sinais de alerta, além dos planos para o monitoramento de rotina com exames laboratoriais. Talvez a conversa mais importante com o paciente deva ser sobre as precauções com segurança. Os pacientes devem ser orientados quanto à higiene do sono e a evitar turnos noturnos e bebidas alcoólicas, já que esses fatores aumentam o potencial de convulsões.

A questão da restrição em conduzir veículos também deve ser abordada; no caso de uma convulsão não provocada, o paciente deverá parar de dirigir imediatamente. A comunicação obrigatória às agências de licenciamento do governo e os períodos de restrição variam de acordo com o país; regulamentações específicas devem ser pesquisadas pelo médico responsável. O retorno à atividade de condução de veículos depende dos padrões legais específicos de cada país. Em geral, o intervalo sem convulsões é de 3 a 12 meses, mas normas específicas devem ser verificadas para cada país.

Os pacientes também devem ser orientados sobre trabalhos realizados em grandes alturas ou próximos a maquinários, em superfícies quentes ou com fogo exposto, e também sobre a proximidade de rios, mares, lagos e piscinas, sobretudo se estiverem sozinhos. Os familiares também devem ser instruídos de maneira apropriada sobre como auxiliar uma pessoa que está tendo uma convulsão.

As mulheres em idade fértil devem ser informadas de que devem seguir um programa de prevenção da gravidez durante o tratamento com medicamentos com valproato. Para os países da UE, a European Medicines Agency declara que tal programa deve incluir:<sup>[75]</sup>

- uma avaliação do potencial da paciente para engravidar
- testes de gravidez antes de iniciar e durante o tratamento, conforme necessário
- aconselhamento sobre os riscos do tratamento com valproato e a necessidade de contracepção eficaz durante todo o tratamento
- uma revisão do tratamento em curso por um especialista pelo menos uma vez ao ano
- um formulário de reconhecimento dos riscos ao qual pacientes e prescritores terão acesso em cada uma dessas revisões anuais para confirmar que o aconselhamento apropriado foi dado e compreendido.

## Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>reações de hipersensibilidade ao medicamento</b>	<b>curto prazo</b>	<b>baixa</b>
Alguns medicamentos são conhecidos por apresentar reações de hipersensibilidade graves, que oferecem, algumas vezes, risco de vida. Essas reações são ocorrências raras, mas devem ser informadas ao paciente. Os sinais e os sintomas iniciais geralmente são os fatores fundamentais para evitar um desfecho negativo; a interrupção imediata do medicamento e cuidados de suporte são essenciais. Reações específicas devem ser determinadas para cada medicamento.		
<b>agravamento das convulsões</b>	<b>curto prazo</b>	<b>baixa</b>
Em alguns casos raros, um medicamento anticonvulsivante pode agravar alguns tipos de convulsão. Isso pode ocorrer quando a síndrome epilética subjacente é desconhecida ou é incorretamente diagnosticada, e um medicamento inapropriado é iniciado.		
<b>efeitos colaterais dos medicamentos</b>	<b>variável</b>	<b>alta</b>
Todos os medicamentos anticonvulsivantes apresentam diversos efeitos colaterais. A maioria dos efeitos colaterais é observada no início da programação de titulação do medicamento; esses efeitos colaterais podem ser reduzidos, ao desacelerar a velocidade de aumento da dose. Muitos dos efeitos colaterais observáveis diminuirão com o tempo, e a maioria é completamente reversível com a interrupção do medicamento. Além dos efeitos colaterais em curto prazo, alguns medicamentos, em especial os agentes mais antigos, são conhecidos por seus efeitos deletérios crônicos no corpo. Considerações específicas sobre os efeitos colaterais devem ser determinadas para cada medicamento.		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>estado de mal epiléptico</b>	<b>variável</b>	<b>baixa</b>
<p>O estado de mal epiléptico é definido como uma atividade convulsiva contínua com mais de 5 minutos ou duas ou mais crises tônico-clônicas generalizadas distintas sem que haja recuperação completa entre os eventos.[139] [140] [141]</p> <p>É importante manejar as vias aéreas e a respiração, obter acesso intravenoso (IV) e determinar os níveis de eletrólitos e glicose. Após o diagnóstico do estado de mal epiléptico, é apropriado administrar simultaneamente dois medicamentos separados. Os benzodiazepínicos, em particular o lorazepam e o diazepam, mostraram-se eficazes no término do estado de mal epiléptico. O lorazepam é mais potente que o diazepam e, geralmente é recomendado. Existem evidências que sugerem que o midazolam intramuscular é pelo menos tão seguro e eficaz quanto o lorazepam IV, podendo ser considerado como uma alternativa para a interrupção da atividade convulsiva em um ambiente pré-hospitalar.[142]</p> <p>A fenitoína também demonstrou ser eficaz para controlar o estado de mal epiléptico.[143] Tanto a fenitoína quanto a fosfenitoína são apropriadas para serem administradas concomitantemente com a terapêutica de benzodiazepínicos mencionada acima. A fosfenitoína pode ser administrada mais rapidamente com menos efeitos adversos.</p> <p>O estado de mal epiléptico refratário pode ser tratado com ácido valproico, levetiracetam, propofol, midazolam ou pentobarbital por via intravenosa, mas não há consenso sobre o uso dessas terapêuticas.[144]</p> <p>Nos casos de estado de mal epiléptico decorrente de uma epilepsia de início generalizado, o ácido valproico é o agente de segunda linha recomendado após os benzodiazepínicos.[145]</p> <p>Algoritmos baseados em evidências destacam estruturas analíticas para avaliação e tratamento de estado de mal epiléptico convulsivo.[146] [147]</p>		
<b>falha na eficácia</b>	<b>variável</b>	<b>baixa</b>
<p>Embora a maioria dos pacientes com epilepsia responda aos medicamentos, uma porção significativa é refratária; isso não é uma complicação ao tratamento em si, mas deve alterar a evolução do manejo. Depois de passar por vários ensaios medicamentosos sem êxito, o paciente deverá ser considerado como um candidato à cirurgia. Morte súbita inexplicável na epilepsia (morte súbita e inesperada na epilepsia, SUDEP) pode estar ligada ao controle inapropriado da convulsão, e a duração da ausência de convulsões, especialmente ausência de crises tônico-clônicas generalizadas, está fortemente associada à diminuição do risco de SUDEP.[148] Algumas evidências mostram que o uso de terapêutica adjuvante apropriada em pacientes com epilepsia refratária reduz o risco de SUDEP.[149] A determinação da eficácia de outras intervenções, como dispositivos de detecção de convulsões, travesseiros de segurança, medicamentos, avaliação cirúrgica precoce e programas educacionais para a prevenção de SUDEP em pessoas com epilepsia, requer mais estudo.[150]</p>		

## Prognóstico

### Paciente com crises tônico-clônicas generalizadas (CTCGs) sem diagnóstico de síndrome

Em geral, todos os pacientes com CTCGs respondem bem ao tratamento. Quando é feito um diagnóstico preciso de uma síndrome epiléptica e o medicamento apropriado é escolhido, a maioria dos pacientes apresenta bons resultados e cerca de 60% deixam de ter convulsões.[50] [51] [52] [53] [138]

## Pacientes com CTCGs com epilepsia de início focal

Em geral, cerca de 50% dos pacientes com epilepsia de início focal responderão ao seu primeiro agente e deixarão de ter convulsões.[50] [51] [52] Os pacientes que não obtêm êxito com o primeiro medicamento necessitam de um segundo agente em monoterapia ou em terapia dupla; aproximadamente 10% desses pacientes deixarão de ter convulsões com este segundo medicamento.[138] Os demais, 30% a 40% dos pacientes, se mostrarão resistentes ao tratamento, embora uma pequena porção possa obter êxito.[50] [138]

## Pacientes com CTCGs com síndrome epiléptica de início generalizado

Quando o medicamento apropriado é escolhido, 60% a 70% dos pacientes com epilepsia de início generalizado deixarão de ter convulsões.[51] [52] [53] A taxa de ausência de convulsões é maior em pacientes com epilepsia de início generalizado que naqueles com epilepsia sintomática ou criptogênica de início focal.

## Diretrizes de diagnóstico

### Europa

#### Epilepsies: diagnosis and management

**Publicado por:** National Institute for Health and Care Excellence

**Última publicação em:**  
2018

#### Diagnosis and management of epilepsy in adults

**Publicado por:** Scottish Intercollegiate Guidelines Network

**Última publicação em:**  
2018

### América do Norte

#### Practice guideline summary: sudden unexpected death in epilepsy incidence rates and risk factors

**Publicado por:** American Academy of Neurology; American Epilepsy Society

**Última publicação em:**  
2017

#### ACR appropriateness criteria: seizures and epilepsy

**Publicado por:** American College of Radiology

**Última publicação em:**  
2014

#### Use of serum prolactin in diagnosing epileptic seizures

**Publicado por:** American Academy of Neurology

**Última publicação em:**  
2005 (re-affirmed 2016)

### Africa

#### Kenya national guidelines for epilepsy management

**Publicado por:** Kenya Ministry of Health

**Última publicação em:**  
2016

## Diretrizes de tratamento

### Europa

#### Epilepsies: diagnosis and management

**Publicado por:** National Institute for Health and Care Excellence

**Última publicação em:**  
2018

#### Diagnosis and management of epilepsy in adults

**Publicado por:** Scottish Intercollegiate Guidelines Network

**Última publicação em:**  
2018

## Europa

### Epilepsy in pregnancy (green-top guideline no.68)

**Publicado por:** Royal College of Obstetricians & Gynaecologists

**Última publicação em:**  
2016

### Transient loss of consciousness ("blackouts") in over 16s

**Publicado por:** National Institute for Health and Care Excellence

**Última publicação em:**  
2014

### EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults

**Publicado por:** European Federation of Neurological Societies

**Última publicação em:**  
2010

### Guideline for the management of first seizure in the emergency department

**Publicado por:** College of Emergency Medicine

**Última publicação em:**  
2009

## Internacional

### Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology

**Publicado por:** International League Against Epilepsy

**Última publicação em:**  
2017

### Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes

**Publicado por:** International League Against Epilepsy

**Última publicação em:**  
2013

## América do Norte

### Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: treatment of new-onset epilepsy

**Publicado por:** American Academy of Neurology

**Última publicação em:**  
2018

### Practice guideline summary: sudden unexpected death in epilepsy incidence rates and risk factors

**Publicado por:** American Academy of Neurology; American Epilepsy Society

**Última publicação em:**  
2017

### Treatment of convulsive status epilepticus in children and adults

**Publicado por:** American Epilepsy Society

**Última publicação em:**  
2016



## América do Norte

### Evidence-based guideline: management of an unprovoked first seizure in adults

**Publicado por:** American Academy of Neurology; American Epilepsy Society

**Última publicação em:** 2015

### Practice parameter update: management issues for women with epilepsy - focus on pregnancy: obstetrical complications and change in seizure frequency

**Publicado por:** American Academy of Neurology; American Epilepsy Society

**Última publicação em:** 2009 (re-affirmed 2013)

### Practice parameter update: management issues for women with epilepsy - focus on pregnancy: vitamin K, folic acid, blood levels, and breastfeeding

**Publicado por:** American Academy of Neurology; American Epilepsy Society

**Última publicação em:** 2009 (re-affirmed 2013)

### Practice parameter update: management issues for women with epilepsy - focus on pregnancy: teratogenesis and perinatal outcomes

**Publicado por:** American Academy of Neurology; American Epilepsy Society

**Última publicação em:** 2009 (re-affirmed 2013)

### Refractory generalised convulsive status epilepticus: a guide to treatment

**Publicado por:** CNS Drugs

**Última publicação em:** 2005

## Asia

### An update of the Hong Kong epilepsy guideline: consensus statement on the use of antiepileptic drugs in Hong Kong

**Publicado por:** Guideline Development Group, Hong Kong Epilepsy Society

**Última publicação em:** 2017

### The Hong Kong epilepsy guideline

**Publicado por:** Guideline Development Group, Hong Kong Epilepsy Society

**Última publicação em:** 2009

## Africa

### Kenya national guidelines for epilepsy management

**Publicado por:** Kenya Ministry of Health

**Última publicação em:** 2016

## Recursos online

1. [EpilepsyDiagnosis.org](https://www.epilepsydiagnosis.org) (*external link*)

## Nível de evidência

1. Controle de convulsões: existem evidências de qualidade média que a monoterapia de lamotrigina é tão eficaz quanto os anticonvulsivantes mais tradicionais em pacientes com epilepsia de tipo misto recentemente diagnosticada e que a lamotrigina pode ter uma maior tolerabilidade.[59] [60] [61] [62]  
**Nível de evidência B:** Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.
2. Controle de convulsões: existem evidências de qualidade média que a monoterapia de topiramato é tão eficaz quanto os anticonvulsivantes mais tradicionais em pacientes com epilepsia de tipo misto recentemente diagnosticada e que o topiramato pode ter uma maior tolerabilidade.[64] [65]  
**Nível de evidência B:** Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.
3. Controle de convulsões: existem evidências de qualidade média que a monoterapia de oxcarbazepina é tão eficaz quanto os anticonvulsivantes mais tradicionais em pacientes com epilepsia de tipo misto recentemente diagnosticada e que a oxcarbazepina pode ter uma maior tolerabilidade.[67] [68] [69]  
**Nível de evidência B:** Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.
4. Controle de convulsões: existem evidências de baixa qualidade que a carbamazepina é tão eficaz quanto os anticonvulsivantes mais tradicionais em pacientes com epilepsia de tipo misto ou indefinido recentemente diagnosticada.[71] [72] [73] [74] Há evidências de qualidade moderada que mostram que a carbamazepina é tão eficaz quanto os medicamentos anticonvulsivantes mais recentes, embora a incidência de efeitos colaterais seja mais alta com a carbamazepina.[62] [65] [67]  
**Nível de evidência C:** Estudos observacionais (coorte) de baixa qualidade ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes com falhas metodológicas.
5. Controle de convulsões: existem evidências de boa qualidade que o levetiracetam é tão eficaz quanto a carbamazepina de liberação controlada em pacientes com epilepsia recentemente diagnosticada.[70]  
**Nível de evidência A:** Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.
6. Controle de convulsões: existem evidências de qualidade média que a fenitoína é tão eficaz quanto os anticonvulsivantes,[61] [69] e evidências de baixa qualidade que sugerem que a fenitoína pode ser tão eficaz quanto os medicamentos anticonvulsivantes mais antigos em pacientes com epilepsia recém-diagnosticada e tratada, do tipo misto ou de tipo indefinido.[71] [74] [76] [77] [78] [79] [80]

**Nível de evidência B:** Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

7. Controle de convulsões: existem evidências de qualidade média de que a gabapentina é tão eficaz quanto a carbamazepina em pacientes com epilepsia de início focal.[81]

**Nível de evidência B:** Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

8. Controle de convulsões: existem evidências de qualidade média que a lamotrigina é tão eficaz quanto os anticonvulsivantes mais novos em pacientes com epilepsia de início focal e que ela tende a ser melhor tolerada do que os medicamentos mais antigos.[86] [60] [61] [62] [87]

**Nível de evidência B:** Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

9. Controle de convulsões: existem evidências de qualidade média que o topiramato é tão eficaz quanto a carbamazepina ou o valproato sódico em pacientes com epilepsia recém-diagnosticada e[65] que o topiramato é eficaz como um agente em regime de monoterapia.[64] [88]

**Nível de evidência B:** Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

10. Controle de convulsões: existem evidências de qualidade média que a oxcarbazepina é tão eficaz quanto os anticonvulsivantes mais tradicionais em pacientes com epilepsia do tipo misto recém-diagnosticada.[67] [68] [69]

**Nível de evidência B:** Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

11. Controle de convulsões: existem evidências de boa qualidade que a lamotrigina é tão eficaz quanto a carbamazepina (e melhor tolerada) em pacientes idosos com epilepsia de início focal.[87] [95] [96]

**Nível de evidência A:** Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.

12. Controle de convulsões: existem evidências de boa qualidade que a gabapentina é tão eficaz quanto a carbamazepina (e melhor tolerada) em pacientes idosos com epilepsia de início focal.[96]

**Nível de evidência A:** Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.

13. Controle de convulsões: existem evidências de qualidade média que a carbamazepina é tão eficaz quanto outros anticonvulsivantes em pacientes idosos com epilepsia de início focal, mas que ela tem uma tolerabilidade inferior nessa população.[\[87\]](#) [\[95\]](#) [\[96\]](#)

**Nível de evidência B:** Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

14. Controle de convulsões: existem evidências de qualidade média que o valproato sódico é eficaz no tratamento de certas síndromes de epilepsia generalizada.[\[101\]](#) [\[102\]](#) [\[103\]](#) [\[104\]](#) [\[105\]](#) Embora nenhum ensaio clínico randomizado e controlado cego tenha demonstrado superioridade do valproato de sódio no tratamento das CTGs primárias, este é considerado o tratamento padrão de muitas das epilepsias de início generalizado.[\[106\]](#) [\[105\]](#)

**Nível de evidência B:** Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

## Artigos principais

- Fisher RS, Cross JH, French JA, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 Apr;58(4):522-30. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 Apr;58(4):512-21. [Resumo](#)
- Krumholz A, Wiebe S, Gronseth GS, et al. Evidence-based guideline: management of an unprovoked first seizure in adults. *Neurology*. 2015 Apr 21;84(16):1705-13. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Marson AG, Appleton R, Baker GA, et al. A randomised controlled trial examining the longer-term outcomes of standard versus new antiepileptic drugs. The SANAD trial. *Health Technol Assess*. 2007 Oct;11(37):iii-iv;ix-x;1-134. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomized controlled trial. *Lancet*. 2007 Mar 24;369(9566):1000-15. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Bergey GK. Evidence-based treatment of idiopathic generalized epilepsies with new antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2005;46 Suppl 9:161-8. [Resumo](#)
- French JA, Kanner AM, Bautista J, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: treatment of refractory epilepsy. *Neurology*. 2004 Apr 27;62(8):1261-73. [Resumo](#)
- Glauser T, Shinnar S, Gloss D, et al. Evidence-based guideline: treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Curr*. 2016 Jan-Feb;16(1):48-61. [Texto completo](#) [Resumo](#)

## Referências

- International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia*. 1981 Aug;22(4):489-501. [Resumo](#)
- Fisher RS, Cross JH, French JA, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 Apr;58(4):522-30. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 Apr;58(4):512-21. [Resumo](#)
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*. 1989 Jul-Aug;30(4):389-99. [Resumo](#)

5. Engel J Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE task force on Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2001;42:796-803.
6. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MG, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010 Apr;51(4):676-85. [Texto completo](#) [Resumo](#)
7. Hauser W, Kurland L. The epidemiology of epilepsy in Rochester, Minnesota, 1935 through 1967. *Epilepsia*. 1975 Mar;16(1):1-66. [Resumo](#)
8. Juul-Jensen P, Foldspang A. Natural history of epileptic seizures. *Epilepsia*. 1983 Jun;24(3):297-312. [Resumo](#)
9. Tsuboi T. Prevalence and incidence of epilepsy in Tokyo. *Epilepsia*. 1988 Mar-Apr;29(2):103-10. [Resumo](#)
10. Anderson E, Berkovic S, Dulac O, et al. ILAE genetics commission conference report: molecular analysis of complex genetic epilepsies. *Epilepsia*. 2002 Oct;43(10):1262-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
11. Santos BPD, Marinho CRM, Marques TEBS, et al. Genetic susceptibility in juvenile myoclonic epilepsy: systematic review of genetic association studies. *PLoS One*. 2017 Jun 21;12(6):e0179629. [Texto completo](#) [Resumo](#)
12. Noebels J. Exploring new gene discoveries in idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia*. 2003;44(suppl 2):16-21. [Resumo](#)
13. El Achkar CM, Olson HE, Poduri A, et al. The genetics of the epilepsies. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2015 Jul;15(7):39. [Resumo](#)
14. Prince DA, Connors BW. Mechanisms of interictal epileptogenesis. *Adv Neurol*. 1986;44:275-99. [Resumo](#)
15. Rao VR, Lowenstein DH. Epilepsy. *Curr Biol*. 2015 Aug 31;25(17):R742-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
16. Jallon P, Latour P. Epidemiology of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia*. 2005;46(suppl 9):10-4. [Texto completo](#) [Resumo](#)
17. Pedersen E. Postencephalitic epilepsy. *Epilepsia*. 1964 Mar;5:43-50. [Resumo](#)
18. Chen YJ, Fang PC, Chow JC, et al. Clinical characteristics and prognostic factors of postencephalitic epilepsy in children. *J Child Neurol*. 2006 Dec;21(12):1047-51. [Resumo](#)
19. Rao VR, Parko KL. Clinical approach to posttraumatic epilepsy. *Semin Neurol*. 2015 Feb;35(1):57-63. [Texto completo](#) [Resumo](#)
20. Wyllie E, ed. The treatment of epilepsy: principles and practice. Lippincott Williams & Wilkins; 2006.



21. Scher MS, Aso K, Beggarly ME, et al. Electrographic seizures in preterm and full-term neonates: clinical correlates, associated brain lesions, and risk for neurologic sequelae. *Pediatrics*. 1993 Jan;91(1):128-34. [Resumo](#)
22. Holanda MR, Melo AN. Comparative clinical study of preterm and full-term newborn neonatal seizures. *Arq Neuropsiquiatr*. 2006 Mar;64(1):45-50. [Texto completo](#) [Resumo](#)
23. Ronen G, Penney S, Andrews W. The epidemiology of clinical neonatal seizures in Newfoundland: a population-based study. *J Pediatr*. 1999 Jan;134(1):71-5. [Resumo](#)
24. Nelson KB, Ellenberg JH. Predictors of epilepsy in children who have experienced febrile seizures. *N Engl J Med*. 1976 Nov 4;295(19):1029-33. [Resumo](#)
25. Van der Berg BJ, Yerushalmy J. Studies on convulsive disorders in young children. I. Incidence of febrile and nonfebrile convulsions by age and other factors. *Pediatr Res*. 1969 Jul;3(4):298-304. [Resumo](#)
26. Wallace SJ. Recurrence of febrile convulsions. *Arch Dis Child*. 1974 Oct;49(10):763-5. [Texto completo](#) [Resumo](#)
27. National Institute for Health and Care Excellence. Transient loss of consciousness ('blackouts') in over 16s. September 2014 [internet publication]. [Texto completo](#)
28. Chen DK, So YT, Fisher RS, et al. Use of serum prolactin in diagnosing epileptic seizures. *Neurology*. 2005 Sep 13;65(5):668-75. [Texto completo](#) [Resumo](#)
29. Wyllie E, Lueders H, Pippenger C, et al. Postictal serum creatine kinase in the diagnosis of seizure disorders. *Arch Neurol*. 1985 Feb;42(2):123-6. [Resumo](#)
30. Libman MD, Potvin L, Coupal L, et al. Seizure vs. syncope: measuring serum creatine kinase in the emergency department. *J Gen Intern Med*. 1991 Sep-Oct;6(5):408-12. [Resumo](#)
31. Neufeld MY, Treves TA, Chistik V, et al. Sequential serum creatine kinase determination differentiates vaso-vagal syncope from generalized tonic-clonic seizures. *Acta Neurol Scand*. 1997 Mar;95(3):137-9. [Resumo](#)
32. Lavi R, Yarnitsky D, Rowe JM, et al. Standard vs atraumatic Whitacre needle for diagnostic lumbar puncture: a randomized trial. *Neurology*. 2006 Oct 24;67(8):1492-4. [Resumo](#)
33. Arendt K, Demaerschalk BM, Wingerchuk DM, Camann W. Atraumatic lumbar puncture needles: after all these years, are we still missing the point? *Neurologist*. 2009 Jan;15(1):17-20. [Resumo](#)
34. Nath S, Koziarz A, Badhiwala JH, et al. Atraumatic versus conventional lumbar puncture needles: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2018 Mar 24;391(10126):1197-1204. [Resumo](#)
35. Rochwerf B, Almenawer SA, Siemieniuk RAC, et al. Atraumatic (pencil-point) versus conventional needles for lumbar puncture: a clinical practice guideline. *BMJ*. 2018 May 22;361:k1920. [Texto completo](#) [Resumo](#)

36. Ahmed SV, Jayawarna C, Jude E. Post lumbar puncture headache: diagnosis and management. *Postgrad Med J*. 2006 Nov;82(973):713-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
37. Arevalo-Rodriguez I, Ciapponi A, Roqué i Figuls M, et al. Posture and fluids for preventing post-dural puncture headache. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Mar 7;(3):CD009199. [Texto completo](#) [Resumo](#)
38. Van Donselaar CA, Schimsheimer RJ, Geerts AT, et al. Value of the electroencephalogram in adult patients with untreated idiopathic first seizures. *Arch Neurol*. 1992 Mar;49(3):231-7. [Resumo](#)
39. Schreiner A, Pohlmann-Eden B. Value of the early electroencephalogram after a first unprovoked seizure. *Clin Electroencephalogr*. 2003 Jul;34(3):140-4. [Resumo](#)
40. Gilbert DL, Sethuraman G, Kotagal U, et al. Meta-analysis of EEG test performance shows wide variation among studies. *Neurology*. 2003 Feb 25;60(4):564-70. [Resumo](#)
41. Burkholder DB, Britton JW, Rajasekaran V, et al. Routine vs extended outpatient EEG for the detection of interictal epileptiform discharges. *Neurology*. 2016 Apr 19;86(16):1524-30. [Texto completo](#) [Resumo](#)
42. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014 Apr;55(4):475-82. [Texto completo](#) [Resumo](#)
43. Treiman DM. Treatment of convulsive status epilepticus. *Int Rev Neurobiol*. 2007;81:273-85. [Resumo](#)
44. Kalviainen R, Eriksson K, Parviainen I. Refractory generalised convulsive status epilepticus: a guide to treatment. *CNS Drugs*. 2005;19(9):759-68. [Resumo](#)
45. Sirsi D. Is intranasal midazolam better than rectal diazepam for home management of acute seizures? *Arch Neurol*. 2011 Jan;68(1):120-1. [Resumo](#)
46. Krumholz A, Wiebe S, Gronseth GS, et al. Evidence-based guideline: management of an unprovoked first seizure in adults. *Neurology*. 2015 Apr 21;84(16):1705-13. [Texto completo](#) [Resumo](#)
47. Leone MA, Giussani G, Nolan SJ, et al. Immediate antiepileptic drug treatment, versus placebo, deferred, or no treatment for first unprovoked seizure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; (5):CD007144. [Texto completo](#) [Resumo](#)
48. Kanner AM, Ashman E, Gloss D, et al. Practice guideline update summary: efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: treatment of new-onset epilepsy: report of the American Epilepsy Society and the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Epilepsy Curr*. 2018 Jul-Aug;18(4):260-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
49. Costa J, Fareleira F, Ascensão R, et al. Clinical comparability of the new antiepileptic drugs in refractory partial epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2011 Jul;52(7):1280-91. [Texto completo](#) [Resumo](#)
50. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. 2000 Feb 3;342(5):314-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)

51. Kwan P, Brodie MJ. Effectiveness of first antiepileptic drug. *Epilepsia*. 2001 Oct;42(10):1255-60. [Resumo](#)
52. Mohanraj R, Brodie MJ. Pharmacological outcomes in newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2005 May;6(3):382-7. [Resumo](#)
53. Mohanraj R, Brodie MJ. Outcomes of newly diagnosed idiopathic generalized epilepsy syndromes in a non-pediatric setting. *Acta Neurol Scand*. 2007 Mar;115(3):204-8. [Resumo](#)
54. Shih JJ, Ochoa JG. A systematic review of antiepileptic drug initiation and withdrawal. *Neurologist*. 2009 May;15(3):122-31. [Resumo](#)
55. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al; ILAE Subcommittee on AED Guidelines. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2013 Mar;54(3):551-63. [Texto completo](#) [Resumo](#)
56. LaRoche SM, Helmers SL. The new antiepileptic drugs: scientific review. *JAMA*. 2004 Feb 4;291(5):605-14. [Texto completo](#) [Resumo](#)
57. Smith CT, Marson AG, Chadwick DW, et al. Multiple treatment comparisons in epilepsy monotherapy trials. *Trials*. 2007 Nov 5;8:34. [Texto completo](#) [Resumo](#)
58. Marson AG, Appleton R, Baker GA, et al. A randomised controlled trial examining the longer-term outcomes of standard versus new antiepileptic drugs. The SANAD trial. *Health Technol Assess*. 2007 Oct;11(37):iii-iv;ix-x;1-134. [Texto completo](#) [Resumo](#)
59. Reunanen M, Dam M, Yuen AW. A randomized open multicentre comparative trial of lamotrigine and carbamazepine as monotherapy in patients with newly diagnosed or recurrent epilepsy. *Epilepsy Res*. 1996 Mar;23(2):149-55. [Resumo](#)
60. Brodie MJ, Chadwick DW, Anhut H, et al. Gabapentin versus lamotrigine monotherapy: a double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. *Epilepsia*. 2002 Sep;43(9):993-1000. [Resumo](#)
61. Steiner TJ, Dellaportas CI, Findley LJ, et al. Lamotrigine monotherapy in newly diagnosed untreated epilepsy: a double-blind comparison with phenytoin. *Epilepsia*. 1999 May;40(5):601-7. [Resumo](#)
62. Brodie MJ, Richens A, Yuen AW; UK Lamotrigine/Carbamazepine Monotherapy Trial Group. Double-blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Lancet*. 1995 Feb 25;345(8948):476-9. [Resumo](#)
63. Ben-Menachem E, Sander JW, Stefan H, et al. Topiramate monotherapy in the treatment of newly or recently diagnosed epilepsy. *Clin Ther*. 2008 Jul;30(7):1180-95. [Resumo](#)
64. Arroyo S, Dodson WE, Privitera MD, et al. Randomized dose-controlled study of topiramate as first-line therapy in epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2005 Oct;112(4):214-22. [Resumo](#)
65. Privitera MD, Brodie MJ, Mattson RH, et al. Topiramate, carbamazepine, and valproate monotherapy: double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2003 Mar;107(3):165-75. [Resumo](#)

66. McAuley JW, Biederman TS, Smith JC, et al. Newer therapies in the drug treatment of epilepsy. *Ann Pharmacother*. 2002 Jan;36(1):119-29. [Resumo](#)
67. Dam M, Ekberg R, Loyning Y, et al. A double-blind study comparing oxcarbazepine and carbamazepine in patients with newly diagnosed, previously untreated epilepsy. *Epilepsy Res*. 1989 Jan-Feb;3(1):70-6. [Resumo](#)
68. Christe W, Kramer G, Vigonius U, et al. A double-blind controlled clinical trial: oxcarbazepine versus sodium valproate in adults with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Res*. 1997 Mar;26(3):451-60. [Resumo](#)
69. Bill PA, Vigonius U, Pohlmann H, et al. A double-blind controlled clinical trial of oxcarbazepine versus phenytoin in adults with previously untreated epilepsy. *Epilepsy Res*. 1997 Jun;27(3):195-204. [Resumo](#)
70. Brodie MJ, Perucca E, Ryvlin P, et al. Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Neurology*. 2007 Feb 6;68(6):402-8. [Resumo](#)
71. Callaghan N, Kenny RA, O'Neill B, et al. A prospective study between carbamazepine, phenytoin, and sodium valproate as monotherapy in previously untreated and recently diagnosed patients with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1985 Jul;48(7):639-44. [Texto completo](#) [Resumo](#)
72. Placencia M, Sander JW, Shorvon SD, et al. Antiepileptic drug treatment in a community health care setting in Northern Ecuador: a prospective 12-month assessment. *Epilepsy Res*. 1993 Mar;14(3):237-44. [Resumo](#)
73. Richens A, Davidson DL, Cartlidge NE, et al; Adult EPITEG Collaborative Group. A multicentre comparative trial of sodium valproate and carbamazepine in adult onset epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994 Jun;57(6):682-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
74. Heller AJ, Chesterman P, Elwes RD, et al. Phenobarbitone, phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate for newly diagnosed adult epilepsy: a randomized comparative monotherapy trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995 Jan;58(1):44-50. [Texto completo](#) [Resumo](#)
75. European Medicines Agency. New measures to avoid valproate exposure in pregnancy endorsed. March 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
76. Shakir RA, Johnson RH, Lambie DG, et al. Comparison of sodium valproate and phenytoin as single drug treatment in epilepsy. *Epilepsia*. 1981 Feb;22(1):27-33. [Resumo](#)
77. Turnbull DM, Rawlins MD, Weightman D, et al. A comparison of phenytoin and valproate in previously untreated adult epileptic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1982 Jan;45(1):55-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
78. Wilder BJ, Ramsay RE, Murphy JV, et al. Comparison of valproic acid and phenytoin in newly diagnosed tonic-clonic seizures. *Neurology*. 1983 Nov;33(11):1474-6. [Resumo](#)
79. Turnbull DM, Howel D, Rawlins MD, et al. Which drug for the adult epileptic patient: phenytoin or valproate? *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985 Mar 16;290(6471):815-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)

80. Rastogi P, Mehrotra TN, Agarwala RK, et al. Comparison of sodium valproate and phenytoin as single drug treatment in generalized and partial epilepsy. *J Assoc Physicians India*. 1991 Aug;39(8):606-8. [Resumo](#)
81. Chadwick DW, Anhut H, Greiner MJ, et al. A double-blind trial of gabapentin monotherapy for newly diagnosed partial seizures. *Neurology*. 1998 Nov;51(5):1282-8. [Resumo](#)
82. Marson AG, Williamson PR, Clough H, et al. Carbamazepine versus valproate monotherapy for epilepsy: a meta-analysis. *Epilepsia*. 2002 May;43(5):505-13. [Resumo](#)
83. Hitiris N, Brodie MJ. Evidence-based treatment of idiopathic generalized epilepsies with older antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2005;46(suppl 9):149-53. [Texto completo](#) [Resumo](#)
84. Lerman-Sagie T, Lerman P. Phenobarbital still had a role in epilepsy treatment. *J Child Neurol*. 1999 Dec;14(12):820-1. [Resumo](#)
85. Nevitt SJ, Sudell M, Weston J, et al. Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(12):CD011412. [Texto completo](#) [Resumo](#)
86. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomized controlled trial. *Lancet*. 2007 Mar 24;369(9566):1000-15. [Texto completo](#) [Resumo](#)
87. Nieto-Barrera M, Brozmanova M, Capovilla G, et al. A comparison of monotherapy with lamotrigine or carbamazepine in patients with newly diagnosed partial epilepsy. *Epilepsy Res*. 2001 Aug;46(2):145-55. [Resumo](#)
88. Gilliam FG, Veloso F, Bomhof MA, et al. A dose-comparison trial of topiramate as monotherapy in recently diagnosed partial epilepsy. *Neurology*. 2003 Jan 28;60(2):196-202. [Resumo](#)
89. Wechsler RT, Li G, French J, et al. Conversion to lacosamide monotherapy in the treatment of focal epilepsy: results from a historical-controlled, multicenter, double-blind study. *Epilepsia*. 2014 Jul;55(7):1088-98. [Texto completo](#) [Resumo](#)
90. Giráldez BG, Toledano R, García-Morales I, et al. Long-term efficacy and safety of lacosamide monotherapy in the treatment of partial-onset seizures: A multicenter evaluation. *Seizure*. 2015 Jul;29:119-22. [Resumo](#)
91. Willems LM, Zöllner JP, Paule E, et al. Eslicarbazepine acetate in epilepsies with focal and secondary generalised seizures: systematic review of current evidence. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018 Mar;11(3):309-24. [Resumo](#)
92. Sperling MR, Harvey J, Grinnell T, et al. Efficacy and safety of conversion to monotherapy with eslicarbazepine acetate in adults with uncontrolled partial-onset seizures: a randomized historical-control phase III study based in North America. *Epilepsia*. 2015 Apr;56(4):546-55. [Texto completo](#) [Resumo](#)

93. Jacobson MP, Pazdera L, Bhatia P, et al. Efficacy and safety of conversion to monotherapy with eslicarbapazine acetate in adults with uncontrolled partial-onset seizures: a historical-control phase III study. *BMC Neurol*. 2015 Mar 28;15:46. [Texto completo](#) [Resumo](#)
94. Bourdet SV, Gidal BE, Alldredge BK. Pharmacologic management of epilepsy in the elderly. *J Am Pharma Assoc*. 2001 May-Jun;41(3):421-36. [Resumo](#)
95. Brodie MJ, Overstall PW, Giorgi L, et al. Multicentre, double-blind, randomized comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Res*. 1999 Oct;37(1):81-7. [Resumo](#)
96. Rowan AJ, Ramsay RE, Collins JF, et al. New onset geriatric epilepsy: a randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine. *Neurology*. 2005 Jun 14;64(11):1868-73. [Resumo](#)
97. Sanya EO. Peculiarity of epilepsy in elderly people: a review. *West Afr J Med*. 2010 Nov-Dec;29(6):365-72. [Resumo](#)
98. Rankin A, Cadogan CA, Patterson SM, et al. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;(9):CD008165. [Texto completo](#) [Resumo](#)
99. Bergey GK. Initial treatment of epilepsy: special issues in treating the elderly. *Neurology*. 2004 Nov 23;63(10 suppl 4):S40-8. [Resumo](#)
100. Jankovic SM, Dostic M. Choice of antiepileptic drugs for the elderly: possible drug interactions and adverse effects. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2012 Jan;8(1):81-91. [Resumo](#)
101. Bourgeois B, Beaumanoir A, Blajev B, et al. Monotherapy with valproate in idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia*. 1987;28 Suppl 2:S8-11. [Resumo](#)
102. Penry JK, Dean JC, Riela AR, et al. Juvenile myoclonic epilepsy: long-term response to therapy. *Epilepsia*. 1989;30 Suppl 4:S19-23. [Resumo](#)
103. Atakli D, Sozuer D, Atay T, et al. Misdiagnosis and treatment in juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure*. 1998 Feb;7(1):63-6. [Resumo](#)
104. Sundqvist A, Tomson T, Lundkvist B. Valproate as monotherapy for juvenile myoclonic epilepsy: dose-effect study. *Ther Drug Monitor*. 1998 Apr;20(2):149-57. [Resumo](#)
105. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet*. 2007 Mar 24;369(9566):1016-26. [Texto completo](#) [Resumo](#)
106. Bergey GK. Evidence-based treatment of idiopathic generalized epilepsies with new antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2005;46 Suppl 9:161-8. [Resumo](#)
107. Liu J, Wang LN, Wang YP. Topiramate monotherapy for juvenile myoclonic epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(4):CD010008. [Texto completo](#) [Resumo](#)



108. Webster J, Osborne S, Rickard CM, et al. Clinically-indicated replacement versus routine replacement of peripheral venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Aug 14;(8):CD007798. [Texto completo](#)
109. Tjia-Leong E, Leong K, Marson AG. Lamotrigine adjunctive therapy for refractory generalized tonic-clonic seizures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(12):CD007783. [Texto completo](#) [Resumo](#)
110. Michael B, Marson AG. Clobazam as an add-on in the management of refractory epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(2):CD004154. [Texto completo](#) [Resumo](#)
111. French JA, Kanner AM, Bautista J, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: treatment of refractory epilepsy. *Neurology*. 2004 Apr 27;62(8):1261-73. [Resumo](#)
112. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, et al; Effectiveness and Efficiency of Surgery for Temporal Lobe Epilepsy Study Group. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med*. 2001 Aug 2;345(5):311-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
113. Englot DJ, Berger MS, Barbaro NM, et al. Factors associated with seizure freedom in the surgical resection of glioneuronal tumors. *Epilepsia*. 2012 Jan;53(1):51-7. [Resumo](#)
114. Englot DJ, Wang DD, Rolston JD, et al. Rates and predictors of long-term seizure freedom after frontal lobe epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg*. 2012 May;116(5):1042-8. [Resumo](#)
115. Engel J Jr, McDermott MP, Wiebe S, et al. Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy: a randomized trial. *JAMA*. 2012 Mar 7;307(9):922-30. [Texto completo](#) [Resumo](#)
116. Strozzi I, Nolan SJ, Sperling MR, et al. Early versus late antiepileptic drug withdrawal for people with epilepsy in remission. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(2):CD001902. [Texto completo](#) [Resumo](#)
117. Hixson JD. Stopping antiepileptic drugs: when and why? *Curr Treat Options Neurol*. 2010 Sep;12(5):434-42. [Texto completo](#) [Resumo](#)
118. Brodie MJ, Sills GJ. Combining antiepileptic drugs: rational polytherapy? *Seizure*. 2011 Jun;20(5):369-75. [Texto completo](#) [Resumo](#)
119. National Institute for Health and Care Excellence. Deep brain stimulation for refractory epilepsy. January 2012 [internet publication]. [Texto completo](#)
120. Salanova V, Witt T, Worth R, et al. Long-term efficacy and safety of thalamic stimulation for drug-resistant partial epilepsy. *Neurology*. 2015 Mar 10;84(10):1017-25. [Resumo](#)
121. Fisher R, Salanova V, Witt T, et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia*. 2010 May;51(5):899-908. [Texto completo](#) [Resumo](#)
122. Jobst BC, Kapur R, Barkley GL, et al. Brain-responsive neurostimulation in patients with medically intractable seizures arising from eloquent and other neocortical areas. *Epilepsia*. 2017 Jun;58(6):1005-14. [Texto completo](#) [Resumo](#)



123. Geller EB, Skarpaas TL, Gross RE, et al. Brain-responsive neurostimulation in patients with medically intractable mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2017 Jun;58(6):994-1004. [Texto completo](#) [Resumo](#)
124. Werhahn KJ, Trinka E, Dobesberger J, et al. A randomized, double-blind comparison of antiepileptic drug treatment in the elderly with new-onset focal epilepsy. *Epilepsia*. 2015 Mar;56(3):450-9. [Resumo](#)
125. French JA, Krauss GL, Wechsler RT, et al. Perampanel for tonic-clonic seizures in idiopathic generalized epilepsy: a randomized trial. *Neurology*. 2015 Sep 15;85(11):950-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
126. Krauss GL, Perucca E, Ben-Menachem E, et al. Long-term safety of perampanel and seizure outcomes in refractory partial-onset seizures and secondarily generalized seizures: results from phase III extension study 307. *Epilepsia*. 2014 Jul;55(7):1058-68. [Texto completo](#) [Resumo](#)
127. Moseley BD, Sperling MR, Asadi-Pooya AA, et al. Efficacy, safety, and tolerability of adjunctive brivaracetam for secondarily generalized tonic-clonic seizures: pooled results from three phase III studies. *Epilepsy Res*. 2016 Nov;127:179-85. [Texto completo](#) [Resumo](#)
128. Strzelczyk A, Klein KM, Willems LM, et al. Brivaracetam in the treatment of focal and idiopathic generalized epilepsies and of status epilepticus. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016;9(5):637-45. [Resumo](#)
129. US Food and Drug Administration (FDA). CDER new molecular entity (NME) and new biologic approvals calendar year 2012. Fycompa (perampanel). October 2012.
130. US Food and Drug Administration (FDA). Orphan drug designations and approvals: topiramate injection. July 2013 [internet publication]. [Texto completo](#)
131. Elliott RE, Morsi A, Tanweer O, et al. Efficacy of vagus nerve stimulation over time: review of 65 consecutive patients with treatment-resistant epilepsy treated with VNS >10years. *Epilepsy Behav*. 2011 Mar;20(3):478-83. [Resumo](#)
132. Englot DJ, Chang EF, Auguste KI. Vagus nerve stimulation for epilepsy: a meta-analysis of efficacy and predictors of response. *J Neurosurg*. 2011 Dec;115(6):1248-55. [Texto completo](#) [Resumo](#)
133. Englot DJ, Rolston JD, Wright CW, et al. Rates and predictors of seizure freedom with vagus nerve stimulation for intractable epilepsy neurosurgery. 2016 Sep;79(3):345-53. [Texto completo](#) [Resumo](#)
134. Sun FT, Morrell MJ, Wharen RE Jr. Responsive cortical stimulation for the treatment of epilepsy. *Neurotherapeutics*. 2008 Jan;5(1):68-74. [Resumo](#)
135. Bergey GK, Morrell MJ, Mizrahi EM, et al. Long-term treatment with responsive brain stimulation in adults with refractory partial seizures. *Neurology*. 2015 Feb 24;84(8):810-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
136. Heck CN, King-Stephens D, Massey AD, 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*. 2014 Mar;55(3):432-41. [Texto completo](#) [Resumo](#)

137. Morrell MJ; RNS System in Epilepsy Study Group. Responsive cortical stimulation for the treatment of medically intractable partial epilepsy. *Neurology*. 2011 Sep 27;77(13):1295-304. [Resumo](#)
138. Brodie MJ, Kwan P. Staged approach to epilepsy management. *Neurology*. 2002 Apr 23;58(8 Suppl 5):S2-8. [Resumo](#)
139. Lowenstein D, Bleck T, Macdonald RL. It's time to revise the definition of status epilepticus. *Epilepsia*. 1999 Jan;40(1):120-2. [Resumo](#)
140. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, et al. A definition and classification of status epilepticus: report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015 Oct;56(10):1515-23. [Texto completo](#) [Resumo](#)
141. Betjemann JP, Lowenstein DH. Status epilepticus in adults. *Lancet Neurol*. 2015 Jun;14(6):615-24. [Resumo](#)
142. Silbergleit R, Durkalski V, Lowenstein D, et al. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. *N Engl J Med*. 2012 Feb 16;366(7):591-600. [Texto completo](#) [Resumo](#)
143. Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, et al; Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. *N Engl J Med*. 1998 Sep 17;339(12):792-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
144. Rossetti AO, Lowenstein DH. Management of refractory status epilepticus in adults: still more questions than answers. *Lancet Neurol*. 2011 Oct;10(10):922-30. [Texto completo](#) [Resumo](#)
145. Wheless JW. Acute management of seizures in the syndromes of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia*. 2003;44(suppl 2):22-6. [Resumo](#)
146. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, et al. Evidence-based guideline: treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Curr*. 2016 Jan-Feb;16(1):48-61. [Texto completo](#) [Resumo](#)
147. National Institute for Health and Care Excellence. Epilepsies: diagnosis and management. April 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
148. Harden C, Tomson T, Gloss D, et al. Practice guideline summary: sudden unexpected death in epilepsy incidence rates and risk factors: report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2017 Apr 25;88(17):1674-80. [Texto completo](#) [Resumo](#)
149. Ryvlin P, Cucherat M, Rheims S. Risk of sudden unexpected death in epilepsy in patients given adjunctive antiepileptic treatment for refractory seizures: a meta-analysis of placebo-controlled randomised trials. *Lancet Neurol*. 2011 Nov;10(11):961-8. [Resumo](#)
150. Maguire MJ, Jackson CF, Marson AG, et al. Treatments for the prevention of Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP). *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(7):CD011792. [Texto completo](#) [Resumo](#)

## Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

**NOTA DE INTERPRETAÇÃO:** Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

**Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais**

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

[support@bmj.com](mailto:support@bmj.com)

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

# BMJ Best Practice

## Colaboradores:

---

### // Autores:

---

**Vikram R. Rao, MD, PhD**

Assistant Professor

Clinical Neurology, University of California, San Francisco, San Francisco, CA

DIVULGAÇÕES: VRR is an author of a number of references cited in this monograph. He served as a paid consultant for NeuroPace, Inc., manufacturer of the Responsive Neurostimulation (RNS) System.

---

**John D. Hixson, MD**

Associate Professor

Clinical Neurology, University of California, San Francisco, San Francisco, CA

DIVULGAÇÕES: JDH has received research funding and consultancy funds from UCB Inc.

### // Reconhecimentos:

Dr Vikram R. Rao and Dr John D. Hixson would like to gratefully acknowledge Dr Daniel H. Lowenstein, a previous contributor to this topic. DHL declares that he has no competing interests.

### // Colegas revisores:

---

**Edward Barry Bromfield, MD**

Chief

Division of Epilepsy and Sleep, Department of Neurology, Brigham and Women's Hospital, Associate Professor of Neurology, Harvard Medical School, Boston, MA

DIVULGAÇÕES: EBB has received speaking fees from ICR Pharma, Novartis, Abbott Laboratories, GlaxoSmithKline, and Pfizer. He has received consulting fees from ICR Pharma, Genzyme, and Spherics, and research funding from UCB Pharma. Unfortunately we have since been made aware that EBB is deceased.

---

**Roderick Duncan, MD, PhD, FRCP**

Honorary Clinical Senior Lecturer

University of Glasgow, Institute of Neurological Sciences, Glasgow, UK

DIVULGAÇÕES: Not disclosed.