

Epilepsia Refratária: Conceito e Contribuição das Novas Drogas Antiepilépticas e de outras Modalidades Terapêuticas

Eliana Garzon*

RESUMO

O tratamento farmacológico para as epilepsias em geral produz o controle absoluto das crises epiléticas em apenas uma parcela de pacientes. Dependendo da etiologia e da síndrome, entre 35% e 75% destas, a despeito do tratamento clínico, continuam a apresentar as crises epiléticas. Neste artigo abordamos as definições de intratabilidade assim como outras opções de tratamento clínico, discutindo as principais indicações e efeitos colaterais das novas drogas e as formas alternativas de tratamento clínico, a dieta cetogênica e o uso do estimulador do nervo vago.

Unitermos: Epilepsia refratária, novas drogas antiepilépticas, dieta cetogênica, estimulador do nervo vago.

Introdução

Há estimativas de que 50 milhões de pessoas no mundo têm epilepsia e somente entre 25% e 45% estão completamente livres de crises após 12 meses de tratamento¹.

As crises epiléticas focais são as mais comuns tanto em crianças como em adultos. As drogas antiepilépticas (DAE) constituem o tratamento de eleição para as pessoas com epilepsia. Ainda que venham ocorrendo avanços no diagnóstico, na indicação e nas técnicas cirúrgicas para o tratamento das mesmas, a intratabilidade é um dos pré-requisitos absolutos para a indicação de cirurgia. Portanto, um candidato a cirurgia deve ter documentação sistemática e comprovada intratabilidade.

Intratabilidade

A definição de intratabilidade torna-se relevante apenas no contexto de seleção de candidatos à cirurgia de epilepsia. Assim, seria útil a existência de uma

definição prática, mas em termos absolutos não é possível definir intratabilidade medicamentosa². Ainda que houvesse tal definição, ela não seria estática, mas periodicamente mudada à medida que novas drogas fossem surgindo.

Do ponto de vista teórico para que se pudesse considerar um paciente com epilepsia intratável de forma medicamentosa, o controle satisfatório das crises não poderia ser obtido com nenhuma das DAE, usadas isoladamente ou em combinação, até doses ou níveis subtóxicos. Embora este conceito seja simples, a utilização de todas as DAE potencialmente eficazes, e em todas as combinações, é praticamente impossível em um determinado paciente uma vez que essa conduta demoraria mais de uma década². Por esse aspecto a intratabilidade é um conceito relativo que deve ser baseado na probabilidade de que o controle das crises não ocorrerá com outras drogas, uma vez que não se obteve controle satisfatório com algumas das DAE previamente usadas. Nenhum grupo de pacientes pode ser considerado 100% intratável.

* Doutora em Neurologia. Médica da Unidade de Pesquisa e Tratamento das Epilepsias (UNIPETE) da Escola Paulista de Medicina – UNIFESP.

Estudos em adultos e crianças sugerem que a probabilidade de remissão completa de crises não adequadamente controladas, após o uso de duas ou três DAE consideradas potencialmente eficazes, é de 5% a 10%³.

O conceito de intratabilidade pode ser influenciado pelas chances de indicação de cirurgia. Assim, um paciente pode se beneficiar mais do que outro com a cirurgia dependendo do tipo de crise, se focal ou generalizada, da localização da zona epileptogênica, da presença ou ausência de lesão estrutural. Naqueles pacientes em que a cirurgia poderá oferecer grande benefício com baixo risco, a comprovação da intratabilidade pode não ser tão rigorosa quanto em um paciente em que o tratamento cirúrgico é o último recurso.

Deve-se ainda considerar que a cirurgia é uma alternativa de tratamento irreversível e, portanto, deve-se julgar se para um determinado paciente é melhor indicar a abordagem cirúrgica ou se poderia ainda haver perspectivas com novas tentativas medicamentosas.

Diante das considerações acima, quando propor cirurgia de epilepsia considerando a definição de intratabilidade medicamentosa? Em termos gerais, toda vez que um paciente não puder alcançar controle aceitável de crises a despeito do uso de DAE potencialmente eficaz, que tenha sido usada até níveis ou doses máximas sem ocorrência de efeitos colaterais ou, na presença destes, quando forem considerados mínimos e aceitáveis².

Esta definição exige a conceitualização dos termos: controle aceitável, efeitos colaterais aceitáveis e quantas tentativas com drogas isoladas e combinações devem ser feitas.

Quando a cirurgia de epilepsia é a única opção de tratamento, o controle aceitável de crises não necessariamente é igual a controle completo. O limite do aceitável pode variar de um caso para outro. Alguns pacientes, por exemplo, vão escolher a opção tratamento cirúrgico, quando tiverem uma ou duas crises por ano, enquanto outros chegarão à conclusão de que sua qualidade de vida não apresentará mudanças significativas na ocorrência de uma crise por mês. O tipo de crise e o horário da ocorrência desta também podem ser fatores importantes para definir o termo controle aceitável. Finalmente, a antecipação exata da probabilidade de sucesso com a cirurgia é um fator importante para se decidir a melhor opção terapêutica.

Da mesma forma, a aceitação dos efeitos colaterais das DAE pode variar em cada caso. O impac-

to da sedação, das alterações cognitivas, incoordenação motora ou tremor nas mãos na qualidade de vida de um paciente, varia muito de acordo com o nível basal de funcionamento, a atividade social e profissional.

A utilização das DAE nos limites terapêuticos constitui um critério cada vez menos aceito. A tendência atual é considerar uma droga não foi eficiente quando as crises persistem a despeito do uso de dose máxima tolerada (ou subtóxica). Esse conceito tem sido incorporado às definições mais recentes de epilepsia intratável⁴.

Quanto ao tempo de tratamento, a duração da utilização de cada DAE em dose máxima tolerada também será variável em função da frequência das crises antes da utilização da droga em questão. Se um paciente tem uma crise por mês ou a intervalos um pouco maiores, a DAE deverá ser utilizada por vários meses até se tornar evidente que sua resposta não foi satisfatória. No entanto, um ou dois meses são suficientes para aqueles que apresentarem uma ou mais crises por semana, sem nenhuma mudança na frequência delas, apesar da utilização da DAE em dose máxima tolerada. Ao contrário, se houver uma diminuição da frequência das crises, um período maior de observação poderá ser necessário.

Como regra geral, o período de utilização de cada DAE, em dose máxima tolerada, deveria ser cinco a dez vezes o intervalo médio entre a ocorrência das crises antes do início desta².

Uma outra questão seria se as drogas deveriam ser tentadas somente em monoterapia ou se algumas combinações também seriam necessárias para se demonstrar a intratabilidade.

De um modo geral, após uma monoterapia não ter ocasionado controle ideal das crises, a chance de eficácia de uma segunda DAE em monoterapia é somente de 10%³. Não há nenhum estudo que demonstre que um número considerável de pacientes obteve resposta satisfatória com combinação de drogas, após algumas já terem sido usadas em monoterapia sem controle satisfatório de crises. Em um estudo que envolveu pacientes nos quais a monoterapia já havia sido ineficaz, foi verificado que apenas 11% dos mesmos ficaram livres de crises com combinações variadas de carbamazepina, fenitoína, fenobarbital e primidona⁵.

Em decorrência de riscos cirúrgicos, o controle completo das crises com DAE na ausência de efeitos colaterais, ainda é a primeira opção para o tratamento das epilepsias.

O sucesso do tratamento cirúrgico em muitos pacientes é dependente da precocidade de indicação

desta modalidade terapêutica e ainda, embora não haja nenhuma conclusão definitiva, é possível que o resultado cirúrgico seja melhor nos casos em que a cirurgia é precocemente realizada². Sugere-se também que a melhora cognitiva será maior quando o tempo entre a cirurgia e o início da doença for menor⁶.

A avaliação da intratabilidade medicamentosa deve ser cuidadosa, porém rápida. Não há nenhum intervalo de tempo proposto, mas um período de dois anos entre o início do tratamento e a cirurgia parece uma meta razoável. Entretanto, intervalo mais curto é considerado em certos pacientes em vista da probabilidade elevada de cura com o procedimento cirúrgico, em pacientes com frequência inaceitável de crises e em crianças com epilepsia catastrófica⁷. Ao contrário, pacientes com frequência baixa de crises e períodos prolongados de remissão, não poderão ter a intratabilidade comprovada durante um período muito curto. A experiência, entretanto, tem mostrado que a probabilidade de controle de crises será pequena se um paciente ainda estiver com crises dois anos após o início de tratamento adequado com DAE⁸.

Contribuição das novas drogas antiepilépticas

Nos últimos 10 anos houve avanços significativos no tratamento farmacológico das epilepsias, muitos dos quais vieram em função de um melhor conhecimento e compreensão dos mecanismos básicos das epilepsias.

No entanto, o impacto das novas DAE como oxcarbazepina, lamotrigina, topiramato, vigabatrina e gabapentina no contexto da intratabilidade ainda não foi definido. Experiências sugerem que apenas poucos pacientes cujas crises não são controladas com as DAE convencionais terão um controle satisfatório com o uso das novas DAE.

Oxcarbazepina

A oxcarbazepina (OXC) difere da carbamazepina por apresentar um grupo cetônico na posição 10-11 da molécula. É rapidamente absorvida após a administração oral.

A primeira etapa no seu metabolismo é a redução, que é rápida e completa, originando o derivado 10 monodróxido (MHD 10-monodróxido-derivado) que é o composto farmacologicamente ativo. Ao contrário, a carbamazepina sofre oxidação com a formação do derivado 10-11 epóxido. A ausência do metabólito 10-11 epóxido, proporciona menor incidência de efeitos colaterais e de reações alérgicas. Em termos de eficácia, a OXC é semelhante a carbamazepina.

Os estudos *in vitro* mostraram que a OXC pode modular diferentes canais iônicos⁹ como os de sódio, potássio e cálcio voltagem-dependentes. Embora esse mecanismo de ação seja similar ao da carbamazepina, existem relatos de pacientes resistentes a carbamazepina que responderam satisfatoriamente ao tratamento com OXC, fato que sugere que a última tenha efeitos adicionais não ainda perfeitamente estabelecidos. A meia-vida é de 8 a 10 horas.

Tanto a OXC quanto o seu metabólito ativo, MHD, possuem pouca capacidade de atuar nas enzimas do citocromo P450, com exceção da isoenzima CYP2C19, na qual OXC e MHD, *in vitro*, atuam como inibidores competitivos.

Há interação medicamentosa quando doses elevadas de OXC são ministradas em conjunto com as DAE metabolizadas na mesma isoenzima, como fenitoína e fenobarbital¹⁰. A associação entre OXC e fenitoína aumenta a concentração sérica da fenitoína em 0% a 40% e a associação OXC e fenobarbital provoca aumento da concentração de fenobarbital em 14% a 15%. Quando drogas indutoras enzimáticas como carbamazepina, fenobarbital e fenitoína são adicionadas a OXC a concentração plasmática da última diminui em 29% a 40% e pode ser necessário o aumento das dosagens da OXC para manter os níveis constantes de MHD. A OXC não tem interação significativa clinicamente com valproato de sódio.

Em relação à interação com outras classes de drogas, a OXC diminui a eficácia dos contraceptivos orais em 32% a 48%¹¹.

A OXC é eficaz no controle de crises parciais em monoterapia ou como droga de adição. Doses de 1.200 mg até 3.000 mg parecem ser bem toleradas. Em crianças a dose média é de 40 mg/kg/dia. Para minimizar os efeitos colaterais, recomenda-se que se inicie com 150 mg no primeiro dia e em seguida 300 mg por dia, fazendo-se incrementos de 300 mg por semana. Este esquema é proposto para a utilização da OXC em monoterapia ou como droga de adição.

A OXC é indicada principalmente para pacientes que apresentaram efeitos colaterais, mas obtiveram um controle satisfatório das crises com a utilização da carbamazepina. Desta forma, sugere-se que a substituição da carbamazepina pela OXC seja feita na proporção de 1:1,5. Se a dose de carbamazepina utilizada for até 800 mg por dia, a substituição poderá ser abrupta. Com doses maiores sugere-se que a substituição seja gradual, no decorrer de duas ou três semanas, iniciando com 150 mg de OXC e realizando aumentos também de 150 mg a cada dois ou três dias. A dose de carbamazepina deve ser reduzida em

25% ao início da troca seguida pela redução progressiva à medida que os incrementos de OXC são feitos¹².

Os efeitos colaterais da OXC são similares aos da carbamazepina, mas menos frequentes e incluem sonolência, fadiga, cefaléia, tontura, ataxia, náusea e vômito, reações alérgicas e hiponatremia, a qual, em geral, é assintomática. Hiponatremia com níveis de sódio abaixo de 125 mEq/L ocorre em 3% dos pacientes, particularmente em idosos.

Lamotrigina

Muitas DAE convencionais são antagonistas do folato. A lamotrigina (LTG) tem uma discreta ação antifolato e isso parece inibir a liberação de aminoácidos excitatórios, como o glutamato e em menor grau o aspartato.

Atua também no canal de sódio voltagem-dependente, bloqueando o influxo de íons sódio e estabilizando a membrana neuronal.

A metabolização da LTG se faz através da conjugação com ácido glucurônico. A LTG não altera a concentração plasmática das outras DAE, não é uma droga indutora enzimática, mas em adição com o ácido valpróico a sua meia-vida aumenta de 24 para 59,6 horas¹³.

A LTG é eficaz contra crises focais em adultos, mas estudos duplo-cegos demonstraram que a LTG pode também atuar em epilepsias generalizadas primárias, particularmente na epilepsia mioclônica juvenil, em epilepsias generalizadas secundárias, como na síndrome de Lennox-Gastaut, atuando nas crises de ausência e nas crises atônicas¹⁴.

A despeito da eficácia da LTG nas epilepsias generalizadas, alguns pacientes apresentaram aumento na frequência de crises mioclônicas com o uso de LTG¹⁵. Há também relatos de que pacientes entraram em estado de mal mioclônico após iniciarem a terapêutica com LTG¹⁶.

O nível de atenção e a capacidade para se manter alerta podem melhorar com a utilização da LTG, naqueles pacientes que já tinham comprometimento de atenção e do desenvolvimento. Um pequeno estudo em síndrome de Rett mostrou melhora do comportamento em 5 de 12 crianças após a introdução de LTG¹⁷.

Os efeitos adversos são: sonolência, diplopia, cefaléia, astenia, insônia, ataxia, tontura, náusea, vômito e faringite.

Dentre os efeitos colaterais o mais importante é o *rash* cutâneo. Em diferentes séries, aproximadamente 10% a 12% dos pacientes em uso de LTG desenvolvem

algum grau de *rash* cutâneo durante as primeiras 8 a 12 semanas de tratamento. Essa reação é idiossincrásica, é mais comum em crianças abaixo de 5 anos e pode progredir para síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica ou eritema multiforme.

Em termos de eficácia, um efeito sinérgico é observado quando a LTG e ácido valpróico são associados, porém essa associação tem maior incidência de *rash* cutâneo¹⁸.

Outro fator que pode aumentar a incidência de *rash* cutâneo é a velocidade de incrementos da dose, assim, é prudente iniciar LTG em pequenas doses e promover pequenos aumentos a intervalos mínimos de duas semanas.

Há descrições ainda de aparecimento de tique e corea com a associação de LTG e fenitoína.

A dose utilizada em adultos é de 300 mg a 400 mg ao dia podendo chegar até 700 mg por dia. Em crianças a dose recomendada é de 5 a 15 mg/kg/dia, iniciando com 2 mg/kg/dia em duas tomadas.

Se LTG for associada ao ácido valpróico, a dose inicial da LTG, nos adultos, deverá ser 25 mg por dia com aumentos progressivos de 25 mg a cada duas semanas e, em crianças, 0,2 mg/kg/dia podendo atingir doses em torno de 1 a 5 mg/kg/dia.

Vigabatrina

A vigabatrina (VGB) tem uma molécula estrutural análoga ao ácido gama-aminobutírico (GABA), o principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central (SNC). A VGB inibe de forma irreversível a enzima GABA-transaminase (GABA-T), enzima que degrada o GABA, assim, a VGB provoca aumento dos níveis de GABA no SNC. É rapidamente absorvida após uma ministração por via oral e muito solúvel em água.

A VGB é excretada na urina, 80%, sem metabolização e tem meia-vida de 7 horas. Como a ligação da VGB com a enzima GABA-T é irreversível, sua meia-vida não é importante para a eficácia, já que a reciclagem de GABA é muito mais lenta, em torno de 3 dias.

Em nível experimental, em animais roedores, foi demonstrado que a VGB causa edema intramielínico e nos seres humanos, mais recentemente, verificou-se que causa constrição do campo visual em 29% a 50% dos pacientes^{19,20}. A perda da função visual é assintomática e irreversível ou incompletamente reversível. O acometimento do campo visual é periférico e o campo nasal é o mais acometido. Além da redução do campo visual, a VGB pode ainda comprometer a acuidade visual, a visão colorida, e a

amplitude dos potenciais obtidos no eletrorretinograma e oculograma.

Os estudos mostram que a interrupção da VGB não modifica o comprometimento do campo visual, mas, a acuidade visual, a visão colorida e a amplitude dos potenciais obtidos no eletrorretinograma podem ser reversíveis naqueles pacientes que apresentavam um mínimo comprometimento de campo visual²¹.

Todos os pacientes em uso de VGB devem fazer seguimento oftalmológico a cada 6 meses, incluindo a realização de campimetria visual. Há trabalhos em andamento tentando avaliar se a realização de potencial evocado visual, em crianças que não colaboram para a realização do campo visual, pode substituir a campimetria e demonstrar o acometimento em suas fases iniciais.

Sendo esse efeito colateral grave e irreversível, a VGB deve ter uma indicação restrita a casos em que ela é comprovadamente uma droga eficaz. Sua principal indicação é para espasmos infantis na síndrome de West. Pode ainda ser usada em epilepsias generalizadas incluindo a síndrome de Lennox-Gastaut.

Nos espasmos infantis, a VGB parece ter uma boa eficácia. Os estudos em crianças com espasmos infantis sem resposta a corticosteróide ou outras DAE mostraram que 43% delas tiveram completo controle das crises com VGB²². A eficácia parece ser ainda melhor em crianças com espasmos infantis secundários à esclerose tuberosa. Doze dentre 14 crianças com espasmos infantis e esclerose tuberosa, que utilizaram VGB, tiveram controle completo dos espasmos²².

Doses de até 6.000 mg ao dia são bem toleradas em adultos, e em crianças a dose varia de 40 mg/kg/dia a 200 mg/kg/dia.

Outros efeitos colaterais são irritabilidade, agressividade, distúrbios de memória e aumento de peso. Psicose foi encontrada em 4% a 5% dos pacientes e em geral, ocorreu logo no início do tratamento.

Topiramato

A estrutura da molécula do topiramato (TPM) é similar à da acetazolamida, droga inibidora da enzima anidrase carbônica. Para o TPM, esta propriedade não parece contribuir para a sua ação antiepiléptica. Os mecanismos de ação do TPM incluem o bloqueio de canais de sódio voltagem-dependente e potencialização dos efeitos mediados pelo GABA. O TPM é ainda um antagonista do receptor de glutamato, do subtipo kainato.

O TPM é rapidamente absorvido e interage pouco com as outras DAE. A eliminação é renal.

É um potente composto indicado para o tratamento de crises parciais em adultos e crianças. Além de atuar em crises parciais, o TPM parece ser eficiente na síndrome de Lennox-Gastaut e na síndrome de West²³. Em um estudo duplo-cego, o TPM mostrou ser também eficiente em epilepsia mioclônica juvenil²⁴.

TPM pode ser utilizado até a dose de 1.600 mg por dia, mas muitas pessoas apresentam efeitos colaterais, na esfera cognitiva, com doses acima de 600 mg por dia.

Em adultos, a mínima dose eficaz parece estar entre 200 mg e 400 mg por dia. Em crianças pode-se iniciar com doses de 0,5 a 1 mg/kg/dia, aumentando em níveis de 0,5 a 1 mg/kg/dia a cada duas semanas até a dose de manutenção, entre 3 a 6 mg/kg/dia.

Na presença de efeitos colaterais, a redução da dose ou incrementos de forma mais lenta e gradual pode possibilitar a manutenção do TPM.

Os principais efeitos colaterais são a sedação, sonolência, anorexia, perda de peso, tontura, ataxia, diplopia, parestesias e efeitos cognitivos como: raciocínio lento, dificuldades para evocação de palavras, dificuldades de memória e de concentração. Os efeitos adversos menos frequentes são: alterações comportamentais, trombose venosa, cálculos renais e acidose metabólica, este último provocado pelo efeito inibidor da anidrase carbônica que o TPM apresenta.

Tem sido ainda relatada a ocorrência de miopia aguda transitória, o mecanismo de ação parece ser alteração do cristalino, em consequência mudanças no estado osmótico desta lente levando a distúrbio agudo de refração e completamente reversível após a interrupção do TPM²⁵. Glaucoma de ângulo agudo secundário a edema do corpo ciliar, reação idiossincrásica rara, também foi encontrado em pacientes em uso de TPM. Os sintomas são borramento visual, dor ocular e cefaléia de início abrupto²⁶.

Gabapentina

A gabapentina (GBP) é um aminoácido criado a partir da adição de um radical cicloexano à estrutura química do GABA. O mecanismo de ação ainda não foi completamente elucidado.

Provavelmente, a gabapentina atua em um ou mais dos seguintes mecanismos: competição com aminoácidos endógenos, como leucina, isoleucina, valina e fenilalanina no transporte de moléculas, indução da síntese de GABA, modulação dos canais de sódio e

potássio, inibição da liberação de neurotransmissores e indução de produção de serotonina. Ainda na determinação do mecanismo de ação sabe-se que a GBP não age como agonista ou antagonista do GABA, não se liga a receptores do tipo GABA-A ou GABA-B e não atua em mecanismos de transporte de GABA.

A ação antiepiléptica da GBP pode estar relacionada a alterações na concentração de aminoácidos no SNC.

A GBP é eliminada pelos rins, 80%, sem modificação da molécula e 20% nas fezes. A ligação com proteínas plasmáticas é mínima.

Está indicada no tratamento de crises parciais. Doses entre 3.600 mg a 4.800 mg são bem toleradas. Pode-se iniciar com 300 mg ou 400 mg por dia e os aumentos podem ser feitos em poucos dias, pois a GBP é bem tolerada e não interage com as outras medicações. Em crianças a dose varia entre 30 a 90 mg/kg/dia.

Deve-se usar doses menores em pacientes com insuficiência renal.

Devido ao perfil farmacológico a GBP é especialmente indicada para pacientes idosos, pacientes com múltiplos problemas clínicos e crianças.

Há estudos que demonstram a eficácia de GBP em epilepsia benigna da infância, forma rolândica²⁷.

Os efeitos colaterais mais freqüentemente relatados são sonolência, tontura, ataxia e nistagmo, ocorrendo em 10% a 20% dos casos. Ganho de peso foi muito raramente observado.

Em crianças pode-se encontrar também como efeito colateral, hiperatividade. Os pacientes mais susceptíveis a apresentar hiperatividade foram crianças com alterações de comportamento ou retardo mental. A incidência de hiperatividade é de aproximadamente 10%.

Todos os efeitos colaterais são reversíveis com a interrupção da GBP e a incidência dos efeitos colaterais, nos estudos, pareceu ser maior em doses mais baixas.

Dieta cetogênica

Do contingente de pessoas com epilepsia considerada intratável, com as DAE, 60% aproximadamente tem epilepsia focal. Apenas parte desses pacientes poderá ter a opção de tratamento cirúrgico e, em uma parcela significativa constituída principalmente por crianças, poderá ser considerada apenas a opção de procedimentos cirúrgicos paliativos. Nessa população de pacientes o uso de tratamentos alternativos, além obviamente da manutenção das DAE, poderá ser

proposta, como a dieta cetogênica com o objetivo de melhorar o controle de crises epiléticas, assim como a qualidade de vida do paciente e de toda a sua família.

A dieta cetogênica foi introduzida como tratamento para epilepsia em 1921 por Wilder²⁸ após a observação de que o jejum mostrava benéfico para o controle de crises em pacientes com epilepsia²⁸.

A dieta cetogênica caiu em desuso a partir de 1940 durante aproximadamente 10 anos devido ao aparecimento, naquela década, de novas DAE. A partir da década de 70, a dieta cetogênica ressurgiu como mais uma opção terapêutica nos casos sem perspectivas cirúrgicas e que não obtiveram eficácia desejável com o uso das DAE.

O exato mecanismo de ação não é conhecido. A infusão de vários ácidos orgânicos em coelhos demonstra que o ácido acetoacético e seu sal sódico protegem o animal contra crises induzidas experimentalmente²⁹. Gamble *et al.*³⁰ atribuíram os efeitos anticonvulsivantes do jejum a um balanço negativo de água e sódio. McQuarrie³¹ também considerou os efeitos de um balanço negativo de água e sódio mas focalizou os efeitos anestésicos da acetona e da acidose metabólica compensada como o potencial mecanismo de ação.

Lennox³² chamou a atenção para a acidose metabólica induzida por dieta cetogênica e sugeriu que a administração de bicarbonato nas crianças em dieta cetogênica poderia aumentar a freqüência de crises. Esta observação não foi observada por outros autores³³.

Millichap *et al.*³⁴ enfatizaram que a redução da concentração de sódio e potássio nos tecidos seria o principal fator para o controle de crises em uma dieta rica em gorduras. Eles compararam a ação da dieta com a acetazolamida. Entretanto, a dieta cetogênica muitas vezes controla crises em pacientes nos quais a acetazolamida não produziu efeito satisfatório.

Dekaban³⁵ estudou a concentração dos lipídeos séricos após uma criança ter iniciado a dieta cetogênica e correlacionou estes dados com o número de crises. Clinicamente reconhece-se que é necessária uma latência de 10 a 21 dias após o início da dieta para se obter o controle de crises. Dekaban³⁵ inferiu que essa latência seria necessária para as modificações de lipídeos séricos e estas as responsáveis pelo efeito da dieta.

A importância da cetose em influenciar o metabolismo do SNC ganhou largo reconhecimento quando, em 1967, Owen *et al.*³⁶ documentaram a extração de energia cerebral a partir de β -hidroxibutirato e acetoacetato em três pacientes adultos

cronicamente em jejum. Aproximadamente, 60% do consumo de energia pode ser extraído a partir da oxidação destes dois corpos cetônicos. Estes estudos demonstraram que os corpos cetônicos podem substituir a glicose como fonte de energia no SNC durante o jejum crônico. Subseqüentemente a observação de que fetos e recém-nascidos utilizam corpos cetônicos como fonte de energia corroborou esses achados.

O SNC tem maior capacidade para extrair e oxidar os corpos cetônicos em crianças³⁷. Essa observação explica porque a dieta cetogênica é um tratamento com melhores resultados para crises epiléticas em crianças.

A latência para o efeito da dieta também tem sido notada em modelos animais. Appleton e DeVivo³⁸ observaram em ratos adultos em dieta com 80% de gorduras latência de 8 a 10 dias antes do desenvolvimento da resistência à crises induzidas por eletrochoque. A resistência ao eletrochoque foi abolida em 24 a 48 horas após ter sido trocada a formulação da dieta, passando a ser rica em carboidratos.

O conteúdo de água e as concentrações de potássio, cálcio, fósforo, ácido glutâmico, glutamina, ácido aspártico, alanina e GABA no cérebro desses animais foram iguais aos dos animais controles.

A concentração de sódio mostrou-se levemente aumentada no cérebro dos ratos alimentados com a dieta rica em gorduras. Essas observações vão contra as teorias referentes às reduções nas concentrações de água, sódio ou potássio como fatores importantes no mecanismo de ação da dieta cetogênica.

Al-Mudallal *et al.*³⁹ analisaram o pH do córtex cerebral e níveis glicose, lactato, ATP, fosfocreatina (PCr) e GABA em três grupos de animais: 1) alimentados com dieta cetogênica; 2) alimentados com dieta rica em carboidratos e com as mesmas taxas de proteínas usadas no grupo 1 e 3) animais alimentados com a ração normal de laboratório. Como esperado, os ratos recebendo dieta cetogênica tinham níveis séricos elevados de (β -hidroxi-butilirato e acetoacetato e a cetose tornou-se evidente uma semana após o início da dieta estabilizando-se em duas semanas. No córtex cerebral, as medidas foram realizadas cinco a seis semanas após o início da dieta. Não houve diferença significativa entre os três grupos no que se refere a pH, glicose, lactato, ATP, PCr ou GABA. Esses resultados sugerem que o efeito antiepiléptico da dieta cetogênica não é mediado por acidose ou por aumento nas concentrações cerebrais de GABA.

Os líquidos são tradicionalmente limitados durante a dieta, mas o papel da desidratação é incerto³⁷. É conhecido que a administração de líquidos em excesso pode provocar crises, provavelmente devido à diluição aguda do nível de sódio. Entretanto, isso não indica que a desidratação poderia prevenir crises por aumento do nível de sódio e ainda rins normais exercem um excelente papel para manter o equilíbrio hidroeletrólítico.

Outro conceito errado sobre a ingestão de fluidos é o de que eles diluem as cetonas. O aumento da ingestão de água certamente resulta em uma urina mais diluída, mas não significa que, necessariamente, a concentração de cetonas na urina reflète as concentrações de cetona no cérebro e no sangue.

Nenhum dos mecanismos expostos acima (corpos cetônicos, acidose, alterações nas concentrações de sódio e potássio) são responsáveis pela resposta da dieta, uma vez que todos são compensados muito rapidamente. A real eficácia pode estar em outros mecanismos ainda não elucidados. Enquanto o cérebro de crianças e adultos utiliza quase que exclusivamente a glicose como fonte de energia, o feto e os recém-nascidos são capazes de utilizar gorduras. A dieta cetogênica é capaz de reverter o cérebro a formas mais primitivas de metabolismo? É por essa razão que a dieta cetogênica é mais eficaz em crianças do que em adultos?

Há algumas sugestões de que uma dieta rica em certas gorduras possa alterar a química das membranas celulares e, portanto, a sensibilidade de certos sítios neurotransmissores. Pesquisas adicionais precisam ser feitas para a elucidação de como a dieta cetogênica atinge seus resultados³⁷.

A dieta cetogênica é indicada para crianças com grande número de crises e de difícil controle. Até o momento há pouca experiência do uso em adolescentes e adultos.

Quanto aos tipos de crises, ela parece ser mais eficiente nas crises atônicas, mas também pode atuar em crises tônico-clônicas generalizadas, crises parciais complexas, crises de ausência e em casos com mais de um tipo de crises como na síndrome de Lennox-Gastaut ou em epilepsias multifocais.

Naquelas crianças em que os pais observam a coincidência de que o número de crises é reduzido quando há doença sistêmica e inapetência é o grupo que tem maior probabilidade de obter sucesso com a dieta.

A dieta cetogênica é mais freqüentemente prescrita em crianças acima de um ano de idade. Crianças abaixo de um ano poderão ter excesso de cetose e são propensas a apresentar hipoglicemia.

Recomenda-se a dieta preferencialmente para as famílias que estiverem altamente motivadas.

O nível intelectual da criança não é um critério de seleção para o uso da dieta. Há relatos com sucesso tanto em crianças com profundo retardo mental quanto em crianças com inteligência normal.

Pode se iniciar a dieta com uma internação hospitalar ou de uma forma mais lenta, simplesmente substituindo a dieta normal pela cetogênica.

A internação permite uma maior observação do paciente durante os primeiros dias e permite que a mãe solucione todas as questões e dúvidas. Os familiares deverão ser instruídos a fazer o teste de cetonúria. A concentração de corpos cetônicos na urina deve permanecer dentro de uma faixa considerada moderada a alta.

Formulação

A dieta cetogênica desenvolvida na Mayo Clinic é baseada no conceito de que alguns alimentos são mais efetivos em aumentar a produção de corpos cetônicos (cetogênicos) do que outros (anticetogênicos).²⁸

Uma pequena porção da ingestão de gorduras (1 parte de 10), uma significativa parte das proteínas (mais da metade) e todos os carboidratos são transformados em glicose e são chamados anticetogênicos. Isso pode ser expresso por uma fórmula²⁸:

Cetogênico	C	0,9 gordura + 0,46 proteína
Anticetogênico	AC	1,0 carboidrato + 0,1 gordura + 0,58 proteína

A taxa de alimentos cetogênicos/anticetogênicos na dieta deve ser de no mínimo 1,5:1 para produzir elevação dos níveis de corpos cetônicos no sangue e na urina. O controle de crises pode ser melhor quando esta proporção for de no mínimo 3:1. As calorias diárias devem ser limitadas para manter a cetose.

Para cada criança que se propõe a dieta cetogênica um planejamento específico para as refeições deve ser calculado após configurar as preferências e os hábitos alimentares do paciente.

Os alimentos são selecionados a partir de quatro grupos básicos:

1. Carne, peixe, ave, ovo, queijo (proteínas).
2. Frutas ou vegetais (carboidratos).

3. Manteiga, óleo, margarina ou maionese (gorduras).

4. Creme de leite (proteína/carboidrato/gordura).

Todas as gorduras devem ser de preferência não saturadas.

A dieta é formulada utilizando-se 75% das calorias diárias e necessárias, a partir do peso ideal e da altura. Poderá ser modificada dependendo do grau de atividade da criança, taxa de metabolismo natural e o clima de sua cidade. É necessário que se avalie quatro itens:

1. Peso ideal;
2. Calorias por quilograma;
3. Proporção cetogênica (gorduras/proteínas/carboidratos);
4. Ingestão de líquidos.

1. O peso ideal será calculado com base no peso atual e altura da criança e comparando estes dados com as tabelas convencionais de peso e altura.

2. O cálculo de calorias por peso é baseado na idade da criança. A ingestão de calorias deve ser de aproximadamente 75% do nível de calorias recomendadas para a idade e peso ideal do paciente. Esse nível pode ser maior para uma criança muito ativa. Em geral utilizam-se os seguintes valores:

Abaixo de 1 ano	75 a 80 kcal/kg
1 a 3 anos	70 a 75 kcal/kg
4 a 6 anos	65 a 68 kcal/kg
7 a 10 anos	55 a 60 kcal/kg
acima de 11 anos	30 a 40 kcal/kg ou menos

O número total de calorias é então determinado multiplicando-se o peso ideal da criança pelo número de calorias necessárias por kg.

3. A proporção cetogênica mais comumente usada é 4:1³⁷. Se a criança for muito pequena (abaixo de 15 meses) ou obesa a melhor proporção é de 3:1 ou 3,5:1. Ambas irão permitir crescimento e desenvolvimento normais³⁷.

Se a criança tiver um peso muito abaixo do peso ideal, este deverá ser corrigido antes do início da dieta.

Adolescentes também podem começar com uma taxa de 3:1 para proporcionar maior variedade e quantidade de alimentos. Se a cetose não for alcançada, a proporção pode ser trocada para 3,5:1 ou 4:1.

A dieta deve incluir no mínimo uma 1 g de proteína/kg/dia para as necessidades protéicas diárias (mecanismos de defesa, reparação dos tecidos e crescimento). Maiores taxas de proteínas estão nas dietas 3:1 e 2:1.

4. Embora a restrição líquida e sua importância na dieta não tenham sido bem estudadas, acredita-se que a ingestão de fluidos pode afetar o controle de crises. O volume líquido permitido varia entre 60 ml a 70 ml, em média, 65 ml por quilo de peso corpóreo, não devendo exceder 2 litros por dia. Um pouco mais de líquidos pode ser oferecido para crianças mais ativas ou para crianças que vivam em climas quentes.

Complexos de polivitaminas e cálcio devem ser adicionados diariamente em formulações livres de açúcar para que a dieta cetogênica seja nutricionalmente completa.

Exemplo prático

Vamos calcular a dieta de um paciente G.X.O., de 4 anos e 15 kg de peso. Seu peso é considerado ideal

para a sua idade e altura. Esta criança receberá a dieta cetogênica na proporção de 4:1.

Cálculo das calorias: de acordo com a idade, G.X.O, deve receber 68 kcal/kg. Encontra-se o total de calorias multiplicando 68 pelo peso: $68 \times 18 = 1.224$ calorias por dia.

Composição das unidades calóricas: as unidades calóricas são como blocos que irão compor a dieta cetogênica.

Unidade calórica para uma dieta de proporção 4:1 significa que utilizaremos 4 gramas de gordura para cada grama da soma de proteínas e carboidratos. As gorduras fornecem 4 calorias por grama ($9 \times 4 = 36$) e as proteínas e carboidratos cada um 4 calorias por grama ($4 \times 1 = 4$). A unidade calórica de uma dieta 4:1 tem $36 + 4 = 40$ calorias.

A quantidade de calorias de cada unidade calórica varia de acordo com a proporção da dieta, veja tabela abaixo:

Proporção	Gorduras	Calorias	Proteínas + carboidratos	Calorias	Calorias por unidade calórica
2:1	2 g x 9 kcal/g	18	1 g x 4 kcal/g	4	$18 + 4 = 22$
3:1	3 g x 9 kcal/g	27	1 g x 4 kcal/g	4	$27 + 4 = 31$
4:1	4 g x 9 kcal/g	36	1 g x 4 kcal/g	4	$36 + 4 = 40$
5:1	5 g x 9 kcal/g	45	1 g x 4 kcal/g	4	$45 + 4 = 49$

Quantidades de unidades calóricas: para determinar o número de unidades calóricas permitidas diariamente, divide-se o número total de calorias pela unidade calórica encontrada previamente. Para o paciente G.X.O., temos: $1.224/40 = 30,6$.

Cálculo da quantidade de gorduras: multiplicando-se o número de unidades calóricas pela proporção das gorduras da dieta cetogênica, vamos encontrar o valor em gramas da quantidade de gorduras, que deverá ser consumida diariamente. No exemplo dado, dieta, 4:1, temos: $30,6 \times 4 = 122,4$ gramas de gordura por dia.

Cálculo da quantidade de proteínas e carboidratos: multiplicando o número de unidades calóricas pelo número de unidades da soma de proteínas e carboidratos conforme a proporção da dieta acha-se este valor. No exemplo dado temos: $30,6 \times 1 = 30,6$ gramas de proteínas e carboidratos por dia.

Cálculo da quantidade de proteínas: a quantidade de proteínas necessárias diariamente é de

1 grama/kg. Nesse exemplo, G.X.O de 18 kg deve ingerir diariamente 18 gramas de proteínas.

Cálculo da quantidade de carboidratos: do total calculado para a soma de proteínas e carboidratos, subtraímos a quantidade de proteínas necessárias e encontramos a quantidade de carboidratos: $30,6 - 18 = 12,6$ gramas de carboidratos por dia.

Refeição: a dieta cetogênica deve ser dividida em três refeições iguais:

	Quantidades diárias	Quantidade por refeição
Proteína	18,0 g	6,0 g
Gorduras	122,4 g	40,8 g
Carboidratos	12,6 g	4,2 g
Calorias	1.224	408

Com a tabela dos alimentos, transformamos esse cálculo em refeição propriamente dita (Figura 1).

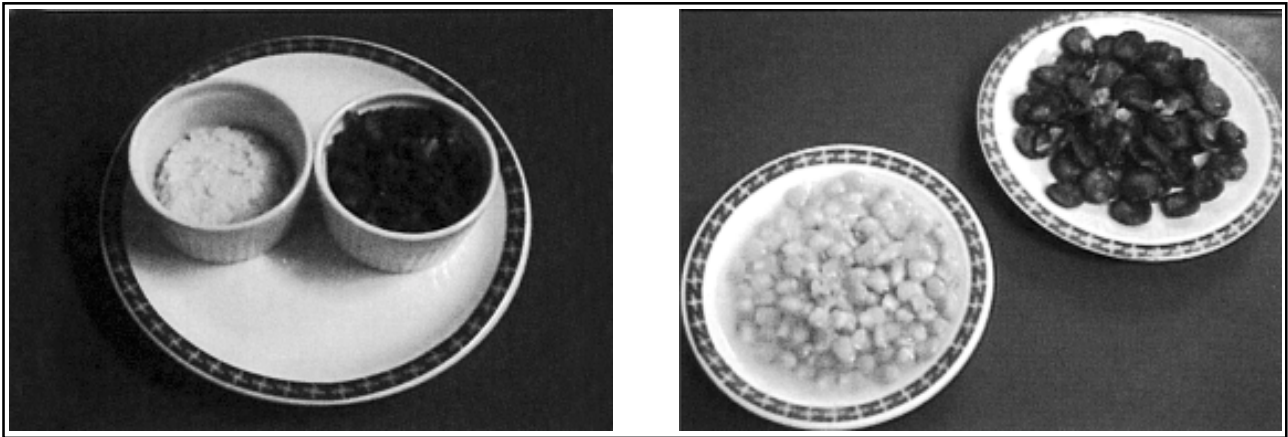


Figura 1 Refeição cetogênica, proporção 4:1.

Líquidos: a quantidade de líquidos deve ser de 60 ml/kg para crianças inativas e 70 ml/kg para crianças mais ativas ou residentes em climas mais quentes. Pode ser também igual ao número de calorias da dieta. Para o exemplo dado, entre 1.080 ml e 1.224 ml poderão ser ingeridos por dia. É melhor dividir a quantidade total de líquidos calculada em pequenas porções de não mais de 120 ml dados a intervalos de 1 ou 2 horas.

Suplemento vitamínico e cálcio: deverão ser prescritos para ingestão diária em formulações livres de açúcar.

Quando a dieta é iniciada em hospital faz-se a mudança abruptamente e, em geral, 24 a 48 horas de jejum são necessárias para se atingir profunda cetose e iniciar a primeira refeição cetogênica.

Nessa condição, os médicos devem supervisionar o jejum, assim como sintomas de hipoglicemia. Devem ainda ajustar a medicação de acordo com as necessidades da criança reduzindo os níveis se houver sinais de intoxicação para que não haja toxicidade maior induzida pela acidose e cetose.

Durante a hospitalização a nutricionista deverá trabalhar intensivamente com os pais para treiná-los no preparo da dieta e em geral um período de 5 dias é suficiente.

Antes do início da dieta os familiares deverão estar providos de uma balança para o peso dos alimentos e do material necessário para o teste de cetonúria.

Os pais deverão estar aptos a usar a balança corretamente e ter segurança no peso dos alimentos e no preparo das refeições, assim como fazer e ler corretamente o teste para pesquisa de corpos cetônicos na urina.

Medicações antiepilépticas: as DAE usadas previamente serão mantidas até que se possa reduzir

ou retirá-las. Se a quantidade de açúcar contida nas formulações dessas drogas for elevada, esta deverá entrar no cálculo da dieta.

Outras medicações: caso haja necessidade do uso de outras medicações, como por exemplo antibióticos, antitérmicos ou medicações de qualquer outra natureza, as formulações escolhidas devem ser livres de açúcar. Deve-se ter cuidado com as formulações dietéticas para o uso em diabéticos porque freqüentemente contêm substitutos do açúcar como sorbitol e manitol e para a dieta cetogênica, os valores desses componentes deverão entrar no cálculo da dieta. A pasta de dente utilizada deverá ser trocada para as de fórmulas sem açúcar.

Resultados

Dodson *et al.*³³ encontraram considerável sucesso da dieta cetogênica para epilepsia intratável. Aproximadamente metade de seus 50 pacientes referiu estar livres de crises e, outros 20% tiveram uma considerável melhora.

De 17 pacientes estudados por Trauner⁴⁰ com epilepsia refratária e crises do tipo mioclônica, atônica, focal, ausência atípica, generalizada tônica e tônico-clônica, 29% obtiveram o controle total das crises e outros 29% apresentaram acentuada melhora.

Kinsman *et al.*⁴¹, mostraram que entre 58 pacientes em dieta cetogênica, 38% tiveram uma diminuição na freqüência de crises de pelo menos 50%, e 29% obtiveram controle total das crises. Os limites das faixas etárias foram 1 e 20 anos, mas predominou, nesse estudo, pacientes entre 2 e 4 anos de idade.

Freeman *et al.*³⁷ encontraram 33% de controle total das crises com a dieta cetogênica. Em metade dos que não obtiveram controle total das crises, a

dieta ou reduziu acentuadamente a freqüência das crises, ou permitiu a redução das doses das DAE utilizadas.

A resposta freqüentemente começa dentro de alguns dias após o início da dieta (Figura 2), quando esta é introduzida após o jejum, durante a internação hospitalar.

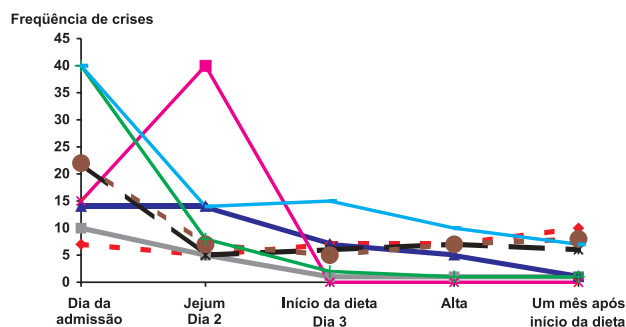


Figura 2 Evolução da freqüência de crises.

A nossa experiência é semelhante a da literatura, de 6 crianças com idades entre 4 e 12 anos (Figura 3), 3 tiveram resposta satisfatória com a dieta cetogênica, duas destas ficaram totalmente livres de crises.

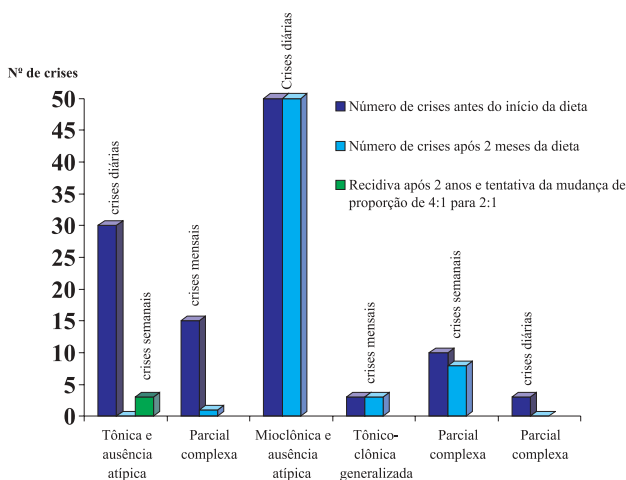


Figura 3 Tipos de crises e resposta com dieta cetogênica em 6 pacientes.

A figura 4 ilustra a evolução do peso e da altura durante o tratamento com a dieta cetogênica em um dos pacientes.

Se a dieta for eficiente para o controle das crises ela poderá ser interrompida progressivamente. As crianças permanecem tradicionalmente nesta dieta na proporção de 4:1 durante dois anos aproximadamente, ou até estarem livres de crises e sem medicação durante um ano. A partir disso a proporção poderá passar para 3:1 durante seis meses. Se ainda permanecerem livres de crises poderá haver outra modificação, 2:1 por seis meses e, então, são retiradas da dieta.

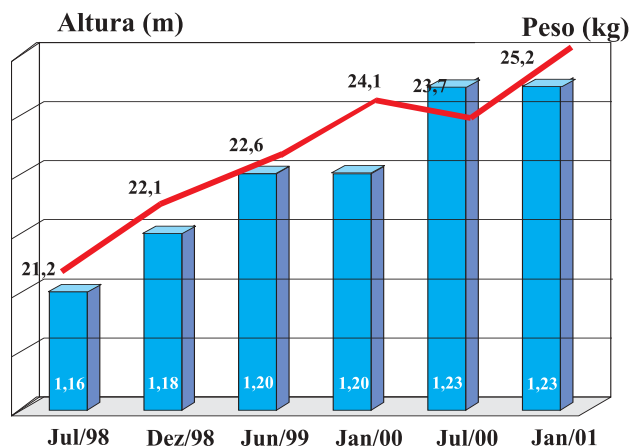


Figura 4 Evolução do peso e altura.

Complicações

Hipoglicemia: se a dieta for iniciada de forma mais abrupta em nível hospitalar, a equipe deverá estar atenta para a ocorrência de hipoglicemia. A glicemia deverá ser checada a cada 4 ou 6 horas.

Freqüentemente, o nível de glicose sangüínea cai até 40 mg%, mas se a criança não mostrar nenhum sinal clínico de hipoglicemia, nenhuma conduta precisa ser tomada, além de manter o monitoramento dos níveis de glicose, que deverão ser avaliados após 2 horas³⁷.

Se os níveis de glicose caírem para abaixo de 25 mg% a criança deverá ser cuidadosamente observada. Se ocorrerem os sintomas de hipoglicemia (náusea, palidez, sudorese profusa, tonturas, muita sonolência) suco de laranja deverá ser dado num volume de 15 ml a 30 ml. Se a criança for muito pequena e estiver com a glicemia abaixo de 25 mg%, dar 30 ml de suco de laranja mesmo na ausência de sintomas de hipoglicemia. Os níveis deverão ser novamente checados em 1 hora e outros 30 ml poderão ser novamente administrados se necessário.

Se a criança tiver crises ou alteração de consciência e glicemia abaixo de 25 mg%, solução de dextrose a 5% deverá ser infundida rapidamente por via endovenosa.

A possibilidade de hipoglicemia cetótica em uma criança pequena com crises intratáveis deve ser considerada em todos os pacientes abaixo de 6 anos. O termo hipoglicemia cetótica foi introduzido por Colle e Ulstrom⁴² referindo-se a condição que era peculiar em crianças pequenas entre 1 e 6 anos de idade e que gradualmente desaparece até a idade de 10 anos. Caracteristicamente a criança vomita e torna-se progressivamente comatosa podendo ter crises generalizadas após várias horas de jejum. Esses episódios são mais freqüentes pela manhã. Estudos laboratoriais mostram que essas crianças são

hipoglicêmicas e cetônicas e rapidamente recuperam-se após a administração de glicose.

Na hipoglicemia cetótica a administração de glucagon não provoca aumento da glicemia. DeVivo *et al.*⁴³ demonstraram que há uma baixa concentração de alanina no plasma dessas crianças no estado pós-absorção e que administração de alanina provoca um rápido aumento na glicose sanguínea no período em que estão hipoglicêmicas e refratárias ao glucagon. Essas crianças podem ser colocadas em regime de dieta cetogênica desde que cuidadosamente ajustada às suas necessidades calóricas.

Excesso de cetose: outro potencial problema que poderá vir a ocorrer durante a fase de jejum é o excesso de cetose que provocará náusea, vômitos, sonolência excessiva e respiração de Kussmaul. Se a criança estiver nauseada durante o jejum ou se recusar a se alimentar provavelmente será devido a um excesso de cetose e 30 ml a 60 ml de suco de laranja deverá ser dado algumas vezes. Isso poderá quebrar a cetose e ajudar a criança a estar pronta a começar o início das refeições cetogênicas.

Ingestão de líquidos: ingestão de líquidos inadequada também pode levar a sede e vômitos. Se a criança estiver ingerindo pequena quantidade de líquidos, fluidos por via endovenosa sem glicose poderá ser necessário.

Refeição cetogênica: uma das regras básicas da dieta cetogênica é que toda a quantidade de comida deverá ser comida em todas as refeições. Algumas vezes as crianças recusam a comer toda a comida na primeira refeição. A criança deverá ser encorajada o máximo possível a aceitar toda a quantidade.

Diarréia: embora alguns autores relatem que o uso de dieta com triglicérides de cadeia média (MTC) seja de paladar mais agradável^{40,44}, essa dieta frequentemente provoca diarréia.

Fome: a dieta cetogênica será inicialmente calculada para prover 75% das calorias normalmente recomendadas para a idade e peso ideal da criança. Isso é suficiente para manter muitas crianças sem perda de peso. Elas manterão o peso ideal para idade e altura, mas não irão ganhar praticamente nenhum peso durante o primeiro ano da dieta. Como a quantidade de alimento é menor, pois as gorduras são mais calóricas, as crianças poderão queixar-se de fome durante uma ou duas semanas a partir do início da dieta, mas a cetose causará diminuição do apetite. Se a criança estiver perdendo muito peso ou se tornando não cooperativa devido a fome, os níveis de calorias poderão ser aumentados em incrementos de 100 a 150 calorias por dia.

Sede: como a quantidade de líquidos também é restrita, algumas crianças na dieta cetogênica podem apresentar sede. Se a criança receber uma quantidade de líquidos extra, poderá ter seu controle de crises comprometido, mas algumas vezes é possível beber uma quantidade maior de líquidos sem que ocorra nenhuma alteração em relação ao controle de crises.

Sonolência: a causa mais comum de sonolência durante a dieta cetogênica é o aumento sérico dos níveis de medicação. Os níveis de DAE frequentemente aumentam mesmo sem haver qualquer modificação nas dosagens. Com exceção dos primeiros dias, a dieta por si só não deve causar sonolência.

Constipação intestinal: pelo pequeno volume de alimentos e alta concentração de gorduras, a constipação intestinal pode se tornar um problema e causar dor e desconforto na região abdominal. Felizmente isso também não é um obstáculo para continuar a dieta. Pelo menos duas folhas de alface por dia são permitidas fora do cálculo da dieta e isto pode aumentar a quantidade de fibras. A quantidade adequada de líquidos também pode melhorar a constipação intestinal. Se for necessário pode-se fazer aumento da quantidade de líquidos em 100 ml a 150 ml. Se a constipação intestinal persistir, laxativos ou enemas poderão ser usados e, como as outras medicações, deverão ser prescritos em composições livres de açúcar.

Distúrbios transitórios gastrointestinais, tais como náusea e vômito, podem ocorrer e podem estar associados com excessiva cetonemia. Uma pequena quantidade de suco de laranja pode melhorar esses sintomas, presumivelmente por diminuir o grau da cetose.

Recidiva das crises: se após uma fase inicial de boa eficácia da dieta houver recidiva das crises deverão ser avaliados os seguintes passos: A criança está recebendo alimentos fora da dieta? Está com excesso de peso e recebendo calorias em excesso? Líquidos estão sendo ingeridos a intervalos corretos? As refeições estão sendo preparadas corretamente? As informações dos fabricantes dos ingredientes dos alimentos estão incorretas? A dieta está calculada corretamente? A criança está doente? A criança saiu da cetose por alguma outra razão?

O nível de corpos cetônicos pode variar de acordo com o tempo ou hora do dia. É usualmente baixo pela manhã e mais alto à tarde. Isso pode ser em função da quantidade e concentração de urina. Essa variação natural no nível de cetonas medidas na urina não necessariamente indica um problema se não for acompanhada por crises.

Desidratação e acidose metabólica: algumas crianças com retardo mental acentuado e tratadas com a dieta cetogênica podem desenvolver desidratação e acidose metabólica durante episódios febris e requerem hospitalização e tratamento com fluidos por via endovenosa. Hidratação endovenosa desses pacientes deve ser acompanhada com cautela e utilizar soluções contendo eletrólitos, sem glicose ou lactato. A acidose metabólica pode também ocorrer em crianças pequenas que continuaram com o uso de acetazolamida quando a dieta cetogênica foi iniciada. Níveis de pH arterial tão baixos quanto 7,1 já foram observados³⁷. Por essa razão, acetazolamida deve ser descontinuada antes de se instituir a dieta cetogênica e pode ser reinstituída mais tarde após a adaptação metabólica ter ocorrido, e o equilíbrio ácido-básico deve ser revisto periodicamente.

Administração de carboidratos: inadvertida administração oral de carboidratos pode ocorrer quando há uma outra doença como intercorrência. É importante lembrar que os antibióticos, descongestionantes e expectorantes são preparados em soluções com veículo contendo carboidratos. Em geral há recidiva de crises em pacientes nessas circunstâncias e os pais relatam o desaparecimento dos corpos cetônicos na urina.

Hiperuricemia: pode ocorrer hiperuricemia em pacientes com dieta cetogênica e propiciar a formação de cálculo renal⁴⁵. A presença de altos níveis de cetonas na urina, baixo pH urinário e os efeitos de prolongada restrição de fluídos podem contribuir para a formação de cálculos de ácido úrico. Adicionalmente, transitória hipercalciúria pode também ocorrer promovendo a formação de cálculos de cálcio⁴⁶.

Hiperlipidemia: significativa elevação do colesterol sérico, triglicérides ou ácidos graxos de cadeia longa também pode ser encontrada⁴⁷. Antes do início da dieta é necessário obter-se um lipidograma controle. Os valores de pré-tratamento podem despertar para uma predisposição genética à hiperlipidemia. Acentuadas elevações no colesterol sérico e ou concentrações de triglicérides poderá ser contra-indicação da continuação da dieta, embora não haja nenhuma evidência até o momento de que crianças em dieta cetogênica tenham maior prevalência de aterosclerose quando adultos³⁷.

Estimulação do nervo vago (ENV)

Nos últimos 25 anos, a tentativa de controlar crises epiléticas com a estimulação elétrica de várias partes SNC tem sido utilizada em vários graus de

entusiasmo e sucesso. Bioestimulação do cerebelo, tálamo e mais recentemente do nervo vago são procedimentos que foram explorados como potencial tratamento alternativo para epilepsia intratável.

Em 1997 foi aprovado pelo FDA o uso do ENV como tratamento coadjuvante para crises parciais em adultos e adolescentes acima de 12 anos.

A função primária do nervo vago é parassimpática e é responsável pela regulação da atividade autonômica visceral do coração, artéria aorta, pulmões e sistema gastrointestinal. Mais de 80% das fibras do nervo vago são aferentes que veiculam informações sensoriais dos receptores ao SNC. Os corpos celulares desses axônios aferentes estão localizados no gânglio nodoso e projeções ascendentes entram na medula e chegam ao trato solitário terminando no núcleo do trato solitário.

O núcleo do trato solitário projeta fibras aferentes para o cerebelo, hipotálamo, tálamo, amígdala, hipocampo, formação reticular medial, rafe dorsal, núcleo parabraquial, núcleo insular, e região frontal basal (Figura 5).

Os outros 20% das fibras do nervo vago consistem em eferentes viscerais e inervam a laringe, via nervo laríngeo recorrente, a faringe, o esôfago, coração e as estruturas gastrointestinais.

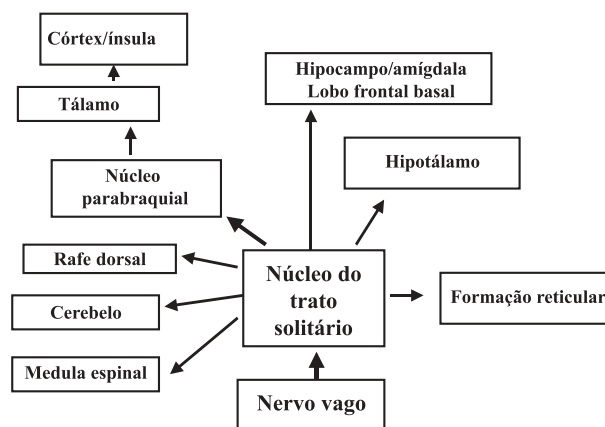


Figura 5 Conexões do núcleo do trato solitário.

Bailey e Bremer⁴⁸ demonstraram em 1938 que a estimulação do nervo vago no pescoço de gatos modificava o eletrencefalograma. Sincronização⁴⁹ e dessincronização⁵⁰ dos ritmos cerebrais também eram obtidas a partir da estimulação do nervo vago em animais e eram dependentes da intensidade do estímulo.

Sendo as crises epiléticas consideradas um estado geral de aumento da sincronização, foi

sugerido que a ENV poderia ter algum impacto na atividade ictal e interictal. Em gatos, a ENV diminui a frequência das descargas interictais produzidas por estricnina tóxica⁴⁹. Verificou-se também que a ENV interrompe crises induzidas por estricnina e por petilenotetrazol em cachorros⁵¹ e ainda a estimulação crônica pode produzir um efeito antiepiléptico mantido, reduzindo a frequência de crises recorrentes e espontâneas no modelo de crises induzidas por gel de alumina em macacos⁵².

O mecanismo pelo qual a ENV produz efeito antiepiléptico não é conhecido. Uma possibilidade é a ativação de projeções específicas do núcleo do trato solitário ao córtex límbico.

Imagens obtidas através de tomografia por emissão de pósitron revelaram aumento de fluxo sanguíneo na região do tálamo, córtex temporal posterior, putâmen e cerebelo⁵³. É possível que o aumento do fluxo sanguíneo no tálamo durante a ENV tenha correlação com a redução da frequência de crises⁵⁴.

Outro possível mecanismo de ação seria através da atuação de vias noradrenérgicas, devido a ativação do lócus ceruleos⁵⁵. Há também evidências de que a ENV module outras vias neuroquímicas, por exemplo, os sistemas dopaminérgico e o serotoninérgico⁵⁶. Finalmente, alterações inespecíficas no sistema reticular ativador ascendente do tronco cerebral poderiam atenuar as crises ao provocar o despertar⁵⁷.

Em 1988, foi pela primeira vez usado em humanos um mecanismo para a ENV, *neuro cybernetic prosthesis* (NCP). O NCP é um gerador de pulsos de corrente, com peso de 65 g (Figura 6), medindo 5,5

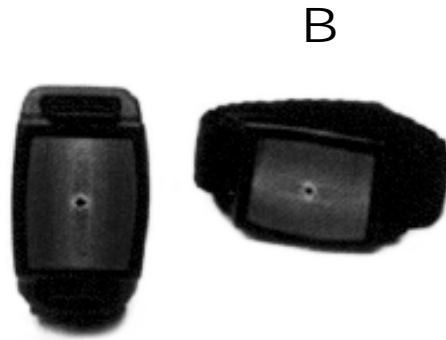
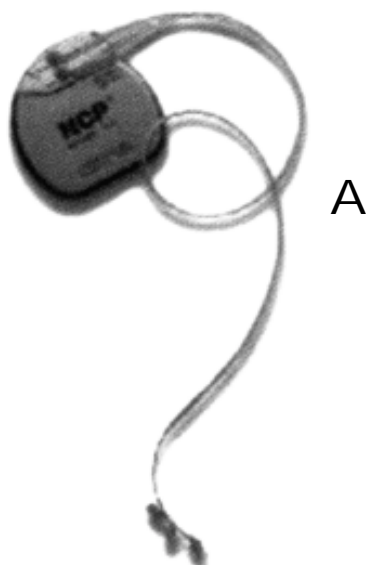


Figura 6 A) Estimulador do nervo vago, B) Magneto externo usado para disparar o gerador e abortar crises.

x 1,3 cm, que é implantado no espaço subcutâneo, na parede anterior do tórax, abaixo da clavícula, na mesma posição de um marca-passo cardíaco (Figura 7). É suprido por uma bateria de cloreto *thionyl lithium* que precisa ser trocada a cada 1,5 a 5 anos dependendo dos parâmetros da estimulação.

Os eletrodos têm forma de hélice aberta, o que permite a sua adaptação ao nervo vago sem trauma mecânico. A abordagem cirúrgica é a mesma para a endarterectomia (Figura 7) e tem duração de 2 horas. Em geral é feita sob anestesia geral, mas também pode ser realizada com anestesia local.

É segura a obtenção de imagens por meio de ressonância magnética usando bobina de crânio após o implante, mas a utilização de bobina de tórax pode aquecer o gerador implantado na parede torácica⁵⁸.

O gerador é programado externamente usando um programa de computador. Pode-se iniciar a estimulação imediatamente após a cirurgia, mas muitos centros preferem iniciar após uma semana do implante. Os parâmetros ideais de estimulação ainda estão sendo estudados.

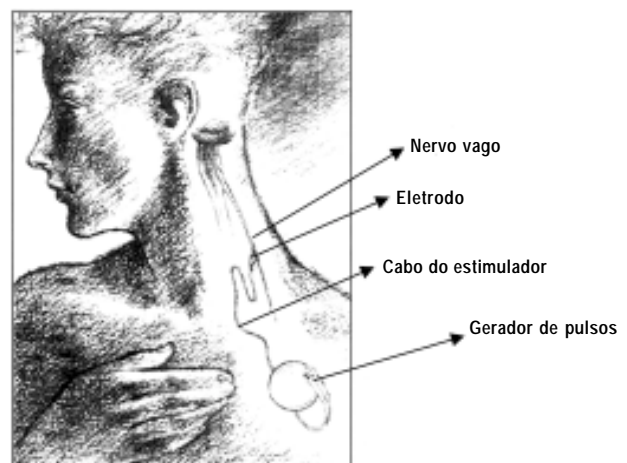


Figura 7 Esquema da incisão cirúrgica.

Os parâmetros iniciais são correntes de 0,25 a 1,0 mA, duração do pulso de 0,50 milissegundos, frequência de 30 Hz, duração do estímulo de 30 segundos a cada 5 minutos. Dependendo da eficácia, a intensidade da corrente pode ser aumentada até 3,5 mA. Pode-se também modificar os intervalos usando estímulos durante 5 a 7 segundos a intervalos de 14 a 30 segundos.

O gerador de pulsos pode também ser disparado manualmente pelo paciente usando um magneto externo para abortar as crises quando ele perceber o início de uma aura está iniciando (Figura 6B).

Alguns pacientes começarão a ter redução da frequência de crises com correntes de 0,5 mA, mas correntes maiores são em geral associadas com maior grau de redução de crises.

Os candidatos ao implante do ENV são aqueles refratários as DAE em monoterapia e em combinações, bem como aqueles que não podem realizar a cirurgia de epilepsia.

Tem-se verificado que ENV pode atuar em crises focais e crises generalizadas. A melhor eficácia parece ser em crises atônicas e em ausência complexa. Crianças com síndrome de Lennox-Gastaut parecem se beneficiar dessa terapêutica.

Os estudos iniciais mostraram que 36% dos pacientes tinham redução de 50% no número de crises⁵⁹.

Estudos multicêntricos envolvendo números maiores de pacientes avaliaram a eficácia da ENV e os parâmetros de estimulação. Os pacientes foram divididos em dois grupos distintos: os que receberam alta intensidade de corrente e os que receberam intensidades menores. Após 3 meses de tratamento com estimulação, 28% dos que receberam intensidades maiores de correntes tiveram até 50% na redução da frequência de crises, enquanto 15% dos que receberam estimulação com intensidades mais baixas tiveram redução na frequência de crises. Redução na frequência de crises, maior do que 75%, ocorreu em apenas 11% dos pacientes e todos eram do grupo que recebeu estimulação com corrente em intensidade mais elevada⁶⁰.

Estudos avaliando a eficácia após 12 meses em uso de ENV mostraram que 35% de 195 pacientes tiveram redução na frequência de crises maior do que 50%, e redução na frequência de crises maior do que 75% apenas 20% dos pacientes atingiram⁶¹.

Um outro estudo em 154 pacientes para a análise da eficácia e dos parâmetros de estimulação mostrou em média 41% e 48% de redução na frequência de crises após 3 e 12 meses, respectivamente de ENV. Para os pacientes que tiveram o intervalo de estímulo modificado, ou seja, o intervalo sem estímulo foi

reduzido de 5 minutos para 1,1 minuto, a média de redução de crises foi de 21% e 39% após 3 e 12 meses, respectivamente. Neste último grupo foi significativo o aumento de pacientes que tiveram redução na frequência de crises maior do que 50% após 3 e 12 meses de ENV. Após 3 meses, 19% dos pacientes tiveram esta redução e após 12 meses, 35% tiveram redução na frequência de crises maior do que 50%⁶¹.

Há poucos estudos em crianças com ENV, mas alguns mostram eficácia ligeiramente superior. Três crianças de um grupo de 12, após 14 meses tiveram redução na frequência de crises de 90%⁶². Outro estudo com 19 crianças mostrou 50% de redução de crises em 53% dos pacientes após 30 meses. Para síndrome de Lennox-Gastaut, 5 dentre 6 crianças tiveram 90% de redução na frequência das crises⁶³. Além de a eficácia parecer superior em crianças, a ENV pode atuar em crises generalizadas.

Efeitos colaterais podem ocorrer durante a implantação e durante o tratamento. No ato da implantação deve-se evitar a manipulação direta do nervo vago.

Uma das complicações mais frequentes é a rouquidão resultante da paralisia da corda vocal esquerda e em geral desaparece após alguns meses. Tosse e parestesia na faringe ocorrem na fase inicial do tratamento e nas fases em que se aumenta a intensidade da corrente de estímulo.

Os efeitos colaterais podem ser minimizados iniciando a estimulação uma semana após o implante. Os efeitos colaterais, tosse (53%), dispnéia (27%), dispepsia (21%), vômitos (18%) e insônia (5%), foram classificados como leves ou moderados em 99% dos casos. Em média, 2% dos pacientes adultos interrompem esta modalidade terapêutica ainda dentro do primeiro ano de implante.

Não se encontrou nenhum efeito na frequência cardíaca ou na função respiratória⁶⁴ nos pacientes implantados. Infecção foi relatada em 1% dos casos e bloqueio do estímulo por secção do cabo do gerador de pulsos em 5%.

Embora nenhum paciente tenha ficado livre de crises com essa terapêutica, observou-se melhora na qualidade de vida e os pacientes relataram estar mais alertas, com melhor humor e capacidade de concentração.

SUMMARY

Refractory epilepsy: concept and contribution of new antiepileptic drugs and other modalities

Pharmacological treatment of epileptic seizures leads to complete seizure control only in a part of the

patients. Depending on the etiology and the type of epileptic syndromes, 35-75% of the patients will continue presenting epileptic seizures despite regular use of antiepileptic drugs. In this paper we discuss the criteria for the diagnosis of medical intractability as well as other options of clinical treatment emphasizing the main indications and side effects of the new antiepileptic drugs and of the alternative forms of treatment, ketogenic diet and vagal nerve stimulation.

Keywords

Refractory epilepsy, new antiepileptic drugs, ketogenic diet, vagal nerve stimulation.

Referências

- Mattson RH, Cramer JA, Collins JF, and the Department of Veterans Affairs Epilepsy Cooperative Study No. 264 Group. A comparison of valproate with carbamazepine for the treatment of complex partial seizures and secondarily generalized tonic-clonic seizures in adults. *N Engl J Med*, 327:765-71, 1992.
- Bourgeois BF. General concepts of medical intractability. In: Lüders HO, Comair YG, (eds.). *Epilepsy surgery*, 2nd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, 63-8.
- Schmidt D, Richter K. Alternative single anticonvulsant drug therapy for refractory epilepsy. *Ann Neurol*, 19:85-7, 1986.
- Lesser RP, Pippenger CE, Lüders HO, Dinner DS. High-dose monotherapy in the treatment of intractable seizures. *Neurology*, 34:707-11, 1984.
- Mattson RH, Cramer JA, Collins JF, Smith DB, Delgado-Escueta AV, Browne TR, Williamson PD, Treiman DM, McNamara JO, Mucutchen CB. Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and primidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures. *N Engl J Med*, 313:145-51, 1985.
- Meyer FB, Marsh WR, Laws Jr., Shambrough FW. Temporal lobectomy in children with epilepsy. *J Neurosurg*, 64:371-6, 1986.
- Wyllie E. Surgery for catastrophic localization-related epilepsy in infants. *Epilepsia*, 37(suppl 1):S22-S25, 1996.
- Reynolds EH. Early treatment and prognosis of epilepsy. *Epilepsia*, 28:97-106, 1987.
- McLean MJ, Schmutz M, Wamil AW, Olpe HR, Portet C, Feldmann KF. Oxcarbazepine: mechanisms of action. *Epilepsia*, 35(suppl3):S5-9, 1994.
- Cloyd JC, Rummel RP. Antiepileptic drug pharmacokinetics and interactions: impact in treatment of epilepsy. *Pharmacol*, 20:S139-S151, 2000.
- Klostervskov JP, Saano V, Haring P, Svenstrup B, Menge GP. Possible interaction between oxcarbazepine and an oral contraceptive. *Epilepsia*, 38(suppl 1):S18-S23, 1997.
- Smith PEM. Clinical recommendations for oxcarbazepine. *Seizure*, 10:87-91, 2001.
- Gram L, Larsson OM, Johnsen A, Schousboe A. Experimental studies of the influence of vigabatrina on the GABA system. *Br J Clin Pharmacol*, 27(suppl1):13S-17S, 1989.
- Motte J, Trevathan E, Arvidsson JF, Barrera MN, Mullens EL, Manasco P. Lamotrigine for generalized seizures associated with the Lennox-Gastaut syndrome. *Lamictal Lennox-Gastaut Study Group. N Engl J Med*, 337:1807-12, 1997.
- Dulac O, Plouin P, Shewmon A. Myoclonus and epilepsy in childhood: 1996 Royaumont Meeting. *Epilepsy Res.*, 30:91-106, 1998.
- Guerrini R, Belmonte A, Parmeggiani L, Perucca E. Myoclonic status epilepticus following high-dosage lamotrigine therapy. *Brain Dev*, 21(6):420-4, 1999.
- Stembom Y, Tonnby B, Hagberg B. Lamotrigine in Rett syndrome: treatment experience from a pilot study. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 7(1):49-52, 1998.
- Faught E, Morris G, Jacobson M, French J, Harden C, Montouris G, Rosenfeld W. Adding lamotrigine to valproate: incidence of rash and other adverse effects. *Postmarketing Antiepileptic Drug Survey (PADS) Group. Epilepsia*, 40(8):1135-40, 1999.
- Wild JM, Martinez C, Reinshagen G, Harding GF. Characteristics of a unique visual field defect attributed to vigabatrina. *Epilepsia*, 40(12):1784-94, 1999.
- Miller NR, Johnson MA, Paul SR, Girkin CA, Perry JD, Endres M, Krauss GL. Visual dysfunction in patients receiving vigabatrina: clinical and electrophysiologic findings. *Neurology*, 53(9):2082-7, 1999.
- Johnson MA, Krauss GL, Miller NR, Medura M, Paul SR. Visual function loss from vigabatrina. Effect of stopping the drug. *Neurology*, 55:40-5, 2000.
- Chiron C, Dulac O, Beaumont D. Therapeutic trial vigabatrina in refractory infantile spasms. *J Child Neurol.*, 6(suppl2):S52-S59, 1991.
- Schadeo RC, Glauser TA, Ritter FJ, Reifer R, Lim P, Pledger G. A double-blind, randomized trial of topiramate in Lennox-Gastaut syndrome. *Topiramate YL Study Group. Neurology*, 52(9):1882-7, 1999.
- Elterman RD, Glauser TA, Wyllie E, Reife R, Wu SC, Pledger G. A double-blind, randomized trial of topiramate as adjunctive therapy for partial-onset seizures in children. *Topiramate YP Study Group. Neurology*, 52(7):1338-44, 1999.
- Sen HA, O'Halloran, Lee WB, Ky L. Topiramate-induced acute myopia and retinal striae. *Arch Ophthalmol*, 119:775-7, 2001
- Banta JT, Hoffman K, Budenz DL, Ceballos E, Greenfield DS. Presumed topiramate-induced bilateral acute angle-closure glaucoma. *Am J Ophthalmol*, 132:112-4, 2001.
- Bourgeois B. Drug treatment of benign focal epilepsies of childhood. *Epilepsia*, 41(8):1057-8, 2000.
- Uthman B, Beydoun A. Less commonly used antiepileptic therapies. In: E. Wyllie (ed). *The treatment of epilepsy: principles and practice*, 2nd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1996, 937-57.
- Keith HM. Factors influencing experimentally produced convulsions. *Arch Neurol Psychiatr*, 29:148, 1933.
- Gamble JL, Ross GS, Tisdall FF. The metabolism of fixed base during fasting. *J Biol Chem*, 57:633-4, 1923.
- McQuarrie I. Epilepsy in children. The relationship of water balance to the occurrence of seizures. *Am J Dis Child*, 38:451-67, 1929.
- Lennox WG. Ketogenic diet in the treatment of epilepsy. *N Engl J Med*, 199:74-5, 1928.

33. Dodson WE, Prensky AL, DeVivo DC, Goldring S, Dodge PR. Management of seizure disorders: selected aspects. Part II. *J. Pediatr*, 89:695-703, 1976.
34. Millichap JG, Jones JD, Rudis BP. Mechanism of anticonvulsant action of ketogenic diet. *Am J Dis Child*, 107:593-604, 1964.
35. Dekaban A. Plasma lipids in epileptic children treated with a high fat diet. *Arch Neurol*, 15:177, 1966.
36. Owen OE, Morgan AP, Kemp HG, Sullivan JM, Herrera MG, Cahill GF Jr. Brain metabolism during fasting. *J Clin Invest*, 46:1589-95, 1976.
37. Freeman JM, Kelly MT, Freeman JB. The epilepsy diet treatment. An introduction to the ketogenic diet, 2nd ed. In: Freeman K, Freeman (eds.). New York, Demos Vermand, 1996.
38. Appleton DB, DeVivo DC. An animal model for the ketogenic diet. *Epilepsia*, 15:211-27, 1974.
39. Al-Mudallal AS, LaManna JC, Lust WD, Harik SI. Diet-induced ketosis does not cause cerebral acidosis. *Epilepsia*, 37(3):258-61, 1996.
40. Trauner DA. Medium-chain triglyceride (MTC) diet intractable seizure disorders. *Neurology*, 35:237-8, 1985.
41. Kinsman St L, Vining EPG, Quaskey AS, Mellits D, Freeman JM. Efficacy of the ketogenic diet for intractable seizure disorders: review of 58 cases. *Epilepsia*, 36(6):1132-6, 1992.
42. Colle E, Ulstrom RA. Ketotic hypoglycemia. *J. Pediatr*, 64:632-51, 1964.
43. DeVivo DC, Pagliara AS, Prensky AL. Ketotic hypoglycemia and the ketogenic diet. *Neurology*, 23:640-9, 1973.
44. Huttenlocher PR, Wilbourn AJ, Signore JM. Medium-chain triglycerides as a therapy for intractable child epilepsy. *Neurology*, 21:1097-103, 1971.
45. Walther PL, Kaplan GW. Pediatric urolithiasis: a ten-year review. *Pediatrics*, 65:1068-72, 1980.
46. Herzberg GZ, Fivush BA, Kinsman SL, Gearhart JP. Urolithiasis associated with ketogenic diet. *J. Pediatr*, 117:743-5, 1990.
47. Theda CH, Woody RC, Naidu S, Moser AB, Moser HW. Increased very long chain fatty acids in patients on a ketogenic diet: a cause of diagnostic confusion. *J Pediatr*, 724-6, 1993.
48. Bailey P, Bremer F. A sensory cortical representation of the vagus nerve. *J Neurophysiol*, 1:4405-12, 1938.
49. Zanchetti A, Wang SC, Moruzzi G. The effect of vagal afferent stimulation on the EEG pattern of the cat. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 4:357-61, 1952.
50. Rojas JHP. Electroencephalographic synchronization resulting from direct current application to the vagus nerves. *Exp Neurol*, 9:367-71, 1964.
51. Zabara J. Inhibition of experimental seizures in canines by repetitive vagal stimulation. *Epilepsia*, 33:1005-12, 1992.
52. Lockard JS, Congdon WC, DuCharme LL. Feasibility and safety of vagal stimulation in monkey. *Epilepsia*, 31(suppl2):S20-S26, 1990.
53. Ko D, Heck C, Grafton S, Apuzzo ML, Coulwell WT, Chen T, Day JD, Zelman V, Smith T, DeGiorgio CM. Vagus nerve stimulation activates central nervous system structures in epileptic patients during PET H₂O₁₅ blood flow imaging. *Neurosurgery*, 39:426-31, 1996.
54. Henry TR, Dunwoody GA, Votaw JR. Therapeutic response correlates with thalamic blood flow increases induced acutely by vagus nerve stimulation in partial epilepsy. *Neurology [abstract]*, 50:A66, 1998.
55. Nairotoku DK, Terry WJ, Helfert RW. Intermittent vagus nerve stimulation activates brainstem noradrenergic nuclei. *Epilepsia [abstract]*, 35(suppl8):3, 1994.
56. Hammond EJ, Uthman BM, Wilder BJ, Ben-Menachem E, Hamberger A, Hedner T, Ekman R. Neurochemical effects of vagus nerve stimulation in human. *Brain Res*, 583:300-03, 1992.
57. McLachlan RS. Suppression of interictal spikes and seizures by stimulation of the vagus nerve. *Epilepsia*, 34:918-23, 1993.
58. Nyenhuis JA, Bourland JD, Foster KS. Testing of MRI compatibility of the Cyberonics Model 100NCP generator and model 300 series lead. *Epilepsia [abstract]*, 38(suppl 8):140, 1997.
59. Uthman BM, Wilder BJ, Penry JK, Dean C, Ramsay RE, Reid SA, Hammond EJ, Tarver WB, Wernicke JF. Treatment of epilepsy by stimulation of the vagus nerve. *Neurology*, 43:1338-45, 1993.
60. DeGiorgio C, Handforth A, Schacter S. Multicenter, double-blind, controlled trial of vagus nervus stimulation (NCP system) for medically intractable partial-onset seizures: initial report of the United States EO5 study group. *Epilepsia [abstract]*, 38(suppl8):113, 1997.
61. DeGiorgio CM, Thompson J, Lewis P, Arrambide S, Naritoku D, Handforth A, Labar D, Mullin P, Heck C, VNS US Study Group. Vagus nerve stimulation: analysis of device parameter in 154 patients during the long-term XE% study. *Epilepsia*, 42(8):1017-20, 2001.
62. Murphy JV, Hornig G, Schallert G. Left vagal nerve stimulation in children with refractory epilepsy. *Arch Neurol*, 52:886-9, 1995.
63. Hornig GW, Murphy JV, Schallert G, Tilton C. Left vagus nerve stimulation in children with refractory epilepsy: an update. *South Med J*, 90:484-8, 1997.
64. Ramsay RE, Uthman BM, Augustinsson LE. Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 2. Safety, side effects and tolerability. *Epilepsia*, 35:627-36, 1994.

Endereço para correspondência:

Escola Paulista de Medicina
 Disciplina de Neurologia
 Rua Botucatu, 740-m – Vila Clementino
 CEP 04023-900 – São Paulo, SP
 E-mail: egarzon@uol.com.br