

Elton Pallone de Oliveira

Estudo crítico dos modelos experimentais em  
epilepsia espontânea do tipo ausência

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina  
da Universidade de São Paulo para obtenção do  
título de Mestre em Ciências

Programa de: Fisiopatologia Experimental

Orientadora: Profa. Dra. Angela Cristina do Valle

São Paulo

2010

Elton Pallone de Oliveira

Estudo crítico dos modelos experimentais em  
epilepsia espontânea do tipo ausência

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina  
da Universidade de São Paulo para obtenção do  
título de Mestre em Ciências

Programa de: Fisiopatologia Experimental

Orientadora: Profa. Dra. Angela Cristina do Valle

São Paulo

2010

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Oliveira, Elton Pallone de

Estudo crítico dos modelos experimentais em epilepsia espontânea do tipo  
ausência / Elton Pallone de Oliveira. -- São Paulo, 2010.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.  
Programa de Fisiopatologia Experimental.

Orientadora: Angela Cristina do Valle.

Descritores: 1.Epilepsia 2.Epilepsia generalizada 3.Epilepsia tipo ausência  
4.Modelos experimentais 5.Revisão

USP/FM/DBD-490/10



Ao Deus Triúno, Criador, Redentor e Salvador, pois sem Ele nada poderia fazer.

Aos meus pais, Léa e Eurípedes, pois dedicaram esforços espirituais, físicos, mentais, sociais, psicológicos, emocionais e econômicos, imensuráveis para o meu desenvolvimento.

À Profa. Dra. Angela Cristina do Valle, pela oportunidade, aquisição de conhecimento, companheirismo e direcionamento.

**AGRADECIMENTOS**

Ao meu Deus, por nunca me desamparar.

Aos meus pais, Léa e Eurípedes, pelo apóio e amor incondicionais.

Ao meu irmão, Elcio, pelo companheirismo.

À Eliane, pela compreensão e amor.

À Profa. Dra. Angela, pela jornada de ensinios.

Aos parentes, pela credibilidade.

Ao Evandro, Everaldo, Renato, Natália e demais amigos(as), pelo reconhecimento.

À Ana Santos, Arnaldo Cheixas, Eloisa Vicente, Gabriela Pimenta, Juliana Vicente, Sueli Botte, Thays Yoko e demais colegas do Laboratório de Neurociências – César Timo Iaria, por terem sido prestativos.

À Profa. Dra. Elia, Tânia, Sônia e Liduvina pela assistência acadêmica.

À Profa. Dra. Beatriz Longo, Profa. Dra. Cinthia Itiki, Profa. Dra. Maria Basile, Dra. Denise, Dra. Mariana, Prof. Dr. Humberto Milani, Prof. Dr. Koichi Prof. Dr. Paulo Silveira, Prof. Dr. Raymundo Neto, pelas valiosas contribuições na busca pelo conhecimento.

Ao Alexandre, Cida, Cláudio, Elias, Gilberto, Pedro, Santana, Sérgio, Equipe do Biotério Central da FMUSP, Equipe da Biblioteca Central da FMUSP e demais funcionários da FMUSP, pela ajuda.

A todos que de alguma forma participaram deste processo.



*"Dubium Sapientiae Initium"*

(A dúvida é o começo do conhecimento)

René Descartes

*"Existem mais coisas entre o céu e a terra do que sonha a nossa vã filosofia"*

William Shakespeare

*"E conhecereis a Verdade, e a Verdade vos libertará"*

João 8:32

## **SUMÁRIO**

Lista de abreviaturas e siglas

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO .....	1
2. REVISÃO DE LITERATURA .....	8
2.1. Histórico.....	9
2.2. Classificação das epilepsias .....	20
2.3. Epilepsia de ausência .....	30
2.4. Drogas antiepiléticas.....	43
2.5. Modelos animais.....	47
3. CONCLUSÃO.....	56
4. REFERÊNCIAS.....	58

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

a. C.	antes de Cristo
AT	Ausências típicas
CBZ	Carbamazepina
CLB	Clobazam
CNP	Clonazepam
CPC	Crises parciais complexas
CPS	Crises parciais simples
CTC	Crises tônico-clônicas
CTCG	Crises tônico-clônicas generalizadas
d.C.	depois de Cristo
DAE	Droga antiepilética
EAI	Epilepsia de ausência da infância
EAJ	Epilepsia de ausência juvenil
EAMPa	Epilepsia de ausência com mioclônias palpebrais
EAMPe	Epilepsia de ausência com mioclônias periorais
EEG	Eletroencefalograma

EG	Epilepsia generalizada
EGI	Epilepsia generalizada idiopática
ELT	Epilepsia do lobo temporal
EMJ	Epilepsia mioclônica juvenil
ESM	Etossuximida
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
GABA	Gamma Amino Butyric Acid
GAERS	Genetic Absence Epilepsy in Rats from Strasbourg
GBP	Gabapentina
ILAE	International League Against Epilepsy
LEV	Levetiracetam
LTG	Lamotrigina
NMDA	N-methyl-D-aspartic acid
OMS	Organização Mundial da Saúde
OXC	Oxcarbazepina
PHT	Fenitoína
TGB	Tiabagina
TPM	Topiramato

VPA	Ácido valpróico
WHO	World Health Organization
ZNS	Zonisamida

**RESUMO**

Oliveira EP. *Estudo crítico dos modelos experimentais em epilepsia espontânea do tipo ausência* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010. 79p.

A epilepsia é uma das afecções neurológica mais comum na população mundial. Trata-se de uma condição crônica altamente incapacitante que acomete indivíduos de ambos os sexos e de todas as faixas etárias, com um discreto predomínio em homens e, maior freqüência em crianças abaixo de dois anos e idosos acima de 65 anos. As conseqüências de morbidade e mortalidade desta patologia repercutem negativamente na sociedade e, conseqüentemente na economia global. Estima-se que de 60 a 100 milhões de pessoas ao redor do mundo apresentaram alguma condição epiléptica durante suas vidas. Segundo alguns autores a incidência da epilepsia varia de 11 a 131/100 mil habitantes por ano e a prevalência de 1,5 a 30/1000 habitantes por ano, sendo que os maiores valores encontram-se nos países em desenvolvimento, particularmente na America Latina e na África. As epilepsias generalizadas idiopáticas (EGI) constituem-se cerca de um terço de todas as formas de epilepsias e são 15 a 20% mais freqüentes em relação aos demais tipos de epilepsia. As EGI do tipo ausência, as quais são estritamente relacionadas à faixa etária infantil e adolescente podem muitas vezes (2,8 – 5,7% dos casos) afetar pacientes com idade superior a 15 anos. A fisiopatologia, assim como, as causas reais da ocorrência e/ou recorrência das crises de ausência na idade adulta não estão completamente esclarecidos e se representam um importante desafio para os epileptologistas. As epilepsias generalizadas idiopáticas (EGIs), (etiologia



genética) são classificadas em: a) crises de ausência típicas, b) crises de ausência atípicas, c) crises de ausência com fatores especiais, d) crises mioclônicas, e) crises mioclônicas atônicas, f) crises mioclônicas tônicas, g) crises clônicas, h) crises tônicas e, i) crises atônicas. O tratamento é comumente farmacológico e as crises são controladas na maioria dos casos, no entanto, cerca de um terço dos pacientes são refratários às drogas anticonvulsivantes. Tendo como principal finalidade a elucidação de mecanismos básicos e, auxílio no desenvolvimento de abordagens terapêuticas eficazes para esses pacientes, pesquisadores do mundo inteiro dedicam muitos esforços para o desenvolvimento de modelos experimentais capazes de mimetizar o fenômeno que se pretende reproduzir. Dentre os principais modelos experimentais em EGIs, pode-se citar: (1) o modelo de epilepsia generalizada induzida por penicilina em gatos; (2) modelos de investigação da bicuculina; (3) indução por estimulação elétrica; (4) ratos geneticamente epiléticos de Strasbourg (GAERS); (5) cepa WAG/Rij; (6) modelo do gama-hidroxibutirato (GHB) e (7) os camundongos mutantes. Tais modelos experimentais têm provido meios para que os pesquisadores possam avaliar e quantificar adequadamente as alterações neuronais que ocorrem durante os processos epileptógenos tanto “in vitro” ou “in vivo”, possibilitando importantes avanços no desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas e, melhora na qualidade de vida de portadores de epilepsia.

Descritores: 1. Epilepsia 2.Epilepsia generalizada 3.Epilepsia tipo ausência 4.Modelos animais 5.Revisão

**SUMMARY**

Oliveira EP. Critical study of experimental models of absence-like epilepsy [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2010. 79p.

Epilepsy is a very common neurological disorder in world population. It is a chronic condition highly disabling that affects both genders male and female independent of your age with a slight predominance in men and is more frequent in child under 2 years old and adult above 65 years old. The morbidity and mortality consequences of this disorder have many negative repercussions at society and global economy consequently. It is estimated about 60 to 100 millions of people around the world present any epileptic condition during their lives. According some researchers the epilepsy incidence varies about 11 to 131/100 thousand habitants for year and the prevalence between 1.5 to 30/1000 habitants for year, about this statistics the higher values are found in developing countries, Latin America and Africa particularly. The Idiopathic Generalized Epilepsy (IGE) are about a third of all other kinds of epilepsies and are 15 to 20% more frequent than other types of epilepsies. The absences IGEs are strictly related with childhood and adolescence age group and sometimes can affect patients (2.8 – 5.7 of cases) with age higher than 15 years old. The pathophysiology as the real causes of to occur and to reoccur of absences crises in adult age are not completely enlightened and represent an important challenge to epileptologists. The IGEs (genetic etiology) are classified in: a) typical absence seizures, b) atypical absence seizures, c) absence seizures with special factors, d) myoclonic seizures, e) tonic myoclonic seizures, f) tonic seizures, g) tonic seizures, h) tonic

seizures and i) atonic seizures. The treatment commonly is pharmacologic and seizures are controlled in major parts of cases although about a third of patients are refractory to anticonvulsants drugs. Having as principal finality the elucidation of basic mechanisms and help of development of effective therapeutical approaches to these patients, researchers around the world spend many efforts to develop experimental models able to reproduce the phenomena that want to reproduce. Among the principal experimental models of IGEs, it is possible to cite: (1) the general epilepsy model induced by penicillin in cats; (2) the models of investigation of bicuculin; (3) induction by electrical stimulation; (4) Genetic Absence Epilepsy Rats of Strasbourg (GAERS); (5) cepa WAG/Rij; (6) the model of gamma-hydroxybutyric (GHB) and (7) mutant rats. These experimental models have promoted ways to researchers can to evaluate and quantify adequately the neuronal alterations that occur during epileptigenes process both in vitro or in vivo, making possible important advances in development of new therapeutical approaches and improvement in quality of life of epilepsy carriers.

Descriptors: 1.Epilepsy 2.Epilepsy generalized 3.Epilepsy absence 4.Models animal 5.Review

## 1. INTRODUÇÃO

A epilepsia é uma das afecções neurológica mais comum na população mundial. Trata-se de uma condição crônica altamente incapacitante que acomete indivíduos de ambos os sexos e de todas as faixas etárias, com um discreto predomínio em homens e maior frequência em crianças abaixo de dois anos e idosos acima de 65 anos <sup>(1)</sup>. É uma patologia de aspectos fisiopatológicos heterogêneos, a qual se manifesta clinicamente por crises epiléticas espontâneas recorrentes convulsivas e não-convulsivas. As crises ocorrem como consequência de disfunções transitórias decorrentes de descargas anormais e excessivas de uma população neuronal que se torna hiperexcitável. Ela pode ocorrer em uma pequena área delimitada (crise parcial) ou abranger ambos os hemisférios cerebrais (crise generalizada). Quanto à duração, as crises epiléticas podem variar desde um breve lapso de atenção (ausência), sutis ou moderadas contrações musculares (espasmos) até graves e prolongadas convulsões (status epilepticus). A frequência das crises também é variável podendo ocorrer desde uma por ano a várias por dia <sup>(2: 3)</sup>. A ocorrência das crises epiléticas é um fenômeno imprevisível, mas existem fatores que podem atuar como precipitantes de crises em alguns pacientes, esses fatores podem ser luz, febre, ciclo menstrual, distúrbios metabólicos, estado emocional, privação de sono, hiperpnéia e abstinência de drogas e álcool <sup>(4)</sup>.

Dados da Organização Mundial de Saúde (OMS, WHO - do inglês, World Health Organization) <sup>(5)</sup>, revelam que a epilepsia afeta cerca de 1% da população mundial sendo que 150.000 novos casos ocorrem cada ano. Estima-se que de 60 a 100 milhões de pessoas ao redor do mundo

apresentaram alguma condição epiléptica durante suas vidas. Estudos epidemiológicos apresentam um quadro preocupante no que diz respeito à incidência e prevalência da epilepsia na população geral. Segundo alguns autores a incidência varia de 11 a 131/100 mil habitantes por ano e a prevalência de 1,5 a 30/1000 habitantes por ano, sendo que os maiores valores encontram-se nos países em desenvolvimento, particularmente na América Latina e na África. No Brasil a prevalência estimada situa-se entre 5,4/1000 a 18,6/1000 habitantes por ano <sup>(6; 7; 8; 9)</sup> sendo que 38% dos pacientes com epilepsia ativa não recebem o tratamento adequado e que 19% desses não utilizam nenhuma medicação <sup>(10)</sup>.

As epilepsias generalizadas idiopáticas (EGIs) constituem-se cerca de um terço de todas as formas de epilepsias (11; 12) e são 15 a 20% mais frequentes em relação aos demais tipos de epilepsia. As EGIs do tipo ausência, as quais são estritamente relacionadas à faixa etária infantil e adolescente podem muitas vezes (2,8 – 5,7% dos casos) afetar pacientes com idade superior a 15 anos. Na síndrome de Lennox-Gastaut, a qual corresponde de 3 a 10% de todas as epilepsias infantis, a etiologia pode ser tanto primária (40%) como sintomática, secundária a uma encefalopatia previa (60%) dos casos <sup>(13; 14; 15; 16; 17)</sup>. A fisiopatologia, assim como, as causas reais da ocorrência e/ou recorrência das crises de ausência na idade adulta não estão completamente esclarecidos e representam um importante desafio para os epileptologistas <sup>(17; 18; 19; 20)</sup>.

Pacientes portadores de EGIs apresentam diferentes tipos de crises e de manifestações epilépticas. Várias formas de EGIs apresentam crises de

ausência, conforme definição da Comissão de Classificação e Terminologia da Liga Internacional contra Epilepsia (ILAE – do inglês, League Against Epilepsy <sup>(3)</sup> - “crise de início abrupto, com interrupção das atividades, perda do contato, possível rotação dos olhos para cima”: epilepsia de ausência da infância (EAI); epilepsia de ausência juvenil (EAJ); epilepsia mioclônica juvenil (EMJ); epilepsia desencadeada por modo específico de precipitação e epilepsia de ausência mioclônica (EAM). Outras modalidades em que ausências típicas (AT) são observadas são as epilepsia de ausência com mioclonias palpebrais (EAMPa) <sup>(21)</sup>; epilepsia de ausência com mioclonias periorais (EAMPe) <sup>(22)</sup> e a síndrome de ausências fantasmas com crises tônico-clônicas generalizadas (CTCG) <sup>(23; 24)</sup>.

As síndromes acima citadas apresentam vários aspectos similares, que poderiam ser sobrepostos, sendo que frequentemente o quadro eletroclínico não preenche os critérios da classificação descrita pela ILAE <sup>(3)</sup>. Estas modalidades apresentam diferenciação clínica e prognóstica muito heterogênea e, por conseguinte, exigem avaliações clínicas com anamnese adequada bem como exames de acurácia com semiologia ictal, eletroencefalograma e vídeo-EEG, que permitam um diagnóstico diferencial para se definir a divisão sindrômica das ATs <sup>(22; 24)</sup>.

Considerando-se os altos índices de incidência e prevalência das EGIs com crises de ausência, bem como, os complexos aspectos que envolvem a sua identificação e classificação e, que a eficácia de um tratamento para o controle das crises depende, principalmente, desses fatores, é bastante plausível afirmar que essa modalidade de epilepsia constitui um importante



problema de saúde e merece maior atenção e mais estudos por parte dos especialistas.

Entretanto, as dificuldades inerentes para se estudar os mecanismos neurais das epilepsias em humanos tem levado laboratórios do mundo inteiro a desenvolverem modelos experimentais em outras espécies animais, capazes de mimetizar completa ou parcialmente as manifestações dos vários tipos de epilepsia que se conhece atualmente. Os excelentes resultados que se vêm obtendo com os modelos animais de epilepsia têm contribuído muito para a compreensão dos substratos neurais subjacentes, que por sua vez têm contribuído para o desenvolvimento de tratamentos eficazes que afastam cada vez mais os portadores de epilepsia de intervenções cirúrgicas. Existem, atualmente, modelos animais para praticamente todos os tipos de epilepsia segundo as classificações da ILAE<sup>(3)</sup>, e muitos outros têm sido desenvolvidos aplicando-se, principalmente, técnicas de biologia molecular.

As epilepsias generalizadas são as de maior incidência na população mundial e, também, as mais difíceis de serem tratadas, possivelmente por apresentarem características físicas, motoras e psíquicas bastante complexas. Tais fatos as tornam, sem sombra de dúvida, o tipo de epilepsia de grande interesse de pesquisa tanto do ponto de vista clínico como experimental. Estudos de muitos casos clínicos levaram à descoberta de algumas possíveis causas para a instalação da epilepsia generalizada, porém está distante ainda esclarecer as causas reais, bem como os mecanismos pelos quais ocorrem as reverberações das crises. Por outro

lado, apesar de muito freqüentes, principalmente em crianças e adolescentes, as crises generalizadas de ausência, são as mais difíceis de serem reproduzidas, certamente por consistirem em epilepsia de causa genética e transmitida por genes autossômicos específicos. Outra característica importante da epilepsia generalizada de ausência, e que também dificulta sua reprodução, é o fato de essa patologia manifestar-se em um determinado período da infância/adolescência e, dependendo de fatores ainda completamente desconhecidos, os portadores da doença podem evoluir com melhores diagnósticos até uma aparente cura, sendo que em muitos outros casos a evolução clínica não é tão boa e resulta em seqüelas irreversíveis para os pacientes. As manifestações clínicas e motoras da epilepsia de ausência são bem conhecidas e tendem a se reproduzirem em todos os pacientes, porém pouco se sabe sobre as causas de sua instalação e tampouco sobre seu desaparecimento, podendo reincidir ou não, após alguns anos de tratamento. A manifestação mais característica, e também a mais perniciosa dessa forma de epilepsia, é a súbita inconsciência acompanhada por completa imobilidade do paciente e concomitante atividade eletrencefalográfica, composta de complexos espícula-onda que oscilam na freqüência de 2,5 a 3 Hz. Assim como ocorre em muitas doenças de ordem genética, as manifestações clínicas e comportamentais acima citadas para a epilepsia de ausência, talvez, como parte de uma síndrome, sejam apenas uma fração das muitas outras alterações que os pacientes possam apresentar.

Apesar da riqueza de informações que emergem dos estudos clínicos, estes não nos permitem uma análise profunda da fisiopatologia. Os modelos experimentais têm se mostrado um potente instrumento para a compreensão dos substratos neurais subjacentes a vários tipos de patologias. Os excelentes resultados que se vêm obtendo com os modelos animais de epilepsia têm contribuído muito para a compreensão dessa patologia que por sua vez têm contribuído para o desenvolvimento de tratamentos alternativos eficazes que afastam cada vez mais os portadores de epilepsia de intervenções cirúrgicas<sup>(25; 26; 27; 28)</sup>.

Embora o modelo experimental apresente algumas limitações quanto a sua aplicabilidade clínica, ainda é o melhor análogo para se estudar as condições encontradas em humanos.

O presente estudo tem por objetivo apresentar uma revisão bibliográfica sobre o desenvolvimento de modelos experimentais para o estudo de epilepsia de ausência, abordando desde os aspectos históricos e fisiopatológicos aos mais recentes métodos para diagnóstico e tratamento desta patologia.

## **2. REVISÃO DE LITERATURA**

## 2.1. Histórico

A epilepsia tem sido citada desde os mais antigos escritos médicos que se tem conhecimento. Os mais antigos textos datam de eras egípcias e babilônicas (cerca de 1050 a.C.), mas é provável que o mais antigo relato seja oriundo da Mesopotâmia e data de 3000 anos atrás<sup>(29)</sup>. Neste relato era atribuído um caráter divino às crises, uma forma de possessão atribuída aos deuses<sup>(30)</sup>. Histórias igualmente antigas foram contadas no Egito (1600 a.C.), na China (1700 a.C.), na Índia (1000 a.C.) e na Babilônia (500 a.C.). Devido à perda de consciência e da execução de movimentos involuntários, os indivíduos epiléticos eram considerados possuídos e vítimas de alguma maldição que subitamente os acometia<sup>(31)</sup>. Há cerca de 2400 anos (400 a. C.) surgiu a denominação epilepsia, que significa ser possuído ou atacado, essa denominação consta em um dos livros da escola Hipocrática (Da Doença Sagrada), e é atribuída a Hipócrates. Foi Hipócrates, que pela primeira vez, atribuiu à epilepsia ao mau funcionamento do sistema nervoso, e que deveria ser tratada com drogas e dieta. Galeno seguia as idéias de Hipócrates e inferia que a epilepsia era resultado do acúmulo de fluídos, os quais ele chamava de bile e flegma, nos ventrículos cerebrais, e também a primeira tentativa de classificar as epilepsias é dada a ele, dividindo a em epilepsia idiopática, simpática e focal<sup>(32)</sup>.

Apesar da autoridade de Hipócrates, a superstição e o estigma continuaram rondando a epilepsia, a doença foi considerada, por séculos, a consequência da possessão de deuses e demônios, levando ao isolamento social dos indivíduos epiléticos e em alguns casos da sua família também.

O isolamento era justificado para prevenir a propagação da doença. Na Idade Média a possessão mágica e bruxaria tornaram-se temas dominantes e aplicados ao tratamento e diagnóstico da epilepsia e às causas de sua origem; bruxas eram identificadas pela presença de certas características, que incluíam as convulsões, e também se atribuía a elas o poder de provocar epilepsia<sup>(33)</sup>.

O fenômeno conhecido como “aura” foi descrito por Arecatus de Capadócia e Pelops após observações contínuas e coleta de relatos de indivíduos epiléticos. No século XVI, Erasto e Paracelso, inferiram que a aura localizada fora da cabeça indicava comprometimento de outros órgãos e que afetariam indiretamente o cérebro, mas no século XVII, Le Pois, contrapôs estas idéias, afirmando que a aura não representava a subida do agente mórbido ao cérebro, e sim uma sensação projetada pelos nervos afetados<sup>(34)</sup>.

Féré, que foi contemporâneo ao Le Pois, anotava o horário que os seus pacientes apresentavam crises epiléticas e notou que a maior incidência se dava a noite, sugerindo que os sonhos e a queda de temperatura corporal exerciam influência sobre o desencadeamento das crises<sup>(35; 36)</sup>.

Durante o século XVIII, na fase do Iluminismo, a visão de Hipócrates de que a epilepsia era uma desordem física do sistema nervoso, ganhou aceitação<sup>(37)</sup>. Mas também, a função da Lua de causadora da epilepsia ou insanidade, era amplamente aceita. Foi também neste século, que a primeira descrição comportamental de uma crise de ausência se deu. A primeira

descrição de crise de ausência foi feita por Poupart em 1705, e o termo ausência foi introduzido por Delasiauve em 1854, então denominada picnolepsia por Sauer e petit mal por Tissot, em 1854. Em uma conferência realizada na Academia Real de Ciências de Paris, Poupart descreveu que ao se aproximar de uma crise de ausência, o paciente permanece imóvel e de olhos abertos e não se lembrava do que ocorrera, se no momento da crise ele estivesse realizando alguma atividade, esta se interrompia e era retomada, ao final da crise, exatamente do ponto que havia parado, e o paciente acreditava que não havia tido interrupção alguma <sup>(38; 39)</sup>.

Para a patogênese da epilepsia havia inúmeras hipóteses desde um excesso de muco no encéfalo, passando pela ebulição do “espírito vital” nessa região <sup>(40)</sup>, explosão do “espírito animal” no centro do encéfalo (Wills) ou da atividade reflexa espinal exacerbada (Marshall Hall). O conceito de epileptogênese foi refinado por Brown-Séguar, em 1858, ele atribuiu função mais importante à irritabilidade de estruturas de nervos aferentes e considerou que os elementos centrais dos mecanismos reflexos relevantes na epilepsia envolviam o bulbo e acreditava que o vasoespasma cerebral reflexo causava a perda de consciência presente nas crises. Quase na mesma época, Schroeder van der Kolk atribuiu prevalência às estruturas bulbares na exacerbação da excitabilidade do arco reflexo no desencadeamento das crises epilépticas <sup>(32)</sup>.

No século XIX, entre os neurologistas, a idéia de que a epilepsia é uma manifestação de origem encefálica era dominante. Esquirol, Freud, Bravais, Charcot, Raymond, Pierre-Marie e Déjérine defendiam suas hipóteses

fundamentados em estudos clínicos e anatomopatológicos de casos isolados<sup>(41)</sup>.

As pesquisas realizadas na segunda metade do século XIX por Fristsch e Hitzig e de Hughlings Jackson possibilitaram a descrição de alguns mecanismos neurais envolvidos na gênese da epilepsia. Fristsch e Hitzig descobriram que aplicando estímulos elétricos a certas regiões do córtex cerebral de cão, situada à frente ou atrás do sulco cruciforme (correspondente à região pré-central e região pós-central dos primatas, respectivamente), ocorriam contrações musculares que podiam restringir-se a músculos isolados quando os estímulos eram de baixa intensidade, mas poderiam causar convulsão generalizada se muito intensos. A estimulação dessa região e de várias outras, levou Sherrington, de Oxford, a configurar o córtex motor primário de várias espécies animais. E na primeira metade do século XX os neurocirurgiões Foerster, na Alemanha, e Penfield, no Canadá, mapearam o córtex motor humano por meio de estimulação elétrica e demonstraram que o mapa humano é inteiramente homólogo ao mapa de outras espécies de mamíferos, principalmente dos primatas<sup>(41; 42)</sup>.

É atribuído à Hughlings Jackson o conceito de que a epilepsia é ocasionada mais por uma descarga ocasional excessiva e desordenada no próprio cérebro do que de uma função alterada em níveis inferiores do sistema nervoso. Segundo ele, a epilepsia devia-se à eclosão de descargas elétricas intensas e simultâneas de numerosos neurônios de certa região do sistema nervoso central sobre os músculos, as quais provocavam desde



inconsciência até convulsões generalizadas, o que dominamos hoje de crise convulsiva<sup>(43; 29)</sup>.

E amplamente aceito que Hughlings Jackson estabeleceu os fundamentos para os conceitos modernos da epilepsia por ter proposto o que seria a primeira teoria elétrica dessa patologia. Ele fez da epilepsia um campo especial de estudo, vendo essa enfermidade como uma chave para a compreensão das funções neural. Seus estudos ficaram imortalizados no termo “epilepsia Jacksoniana”. Jackson serviu-se da aura epiléptica para elaborar e provar sua hipótese. Ele analisava cuidadosamente a aura de crises epiléticas e conseguiu necropsiar muitos de seus pacientes após a morte e descobrir onde se encontrava a lesão cortical. Desse modo, Jackson demonstrou que as crises precedidas de aura visual se associavam a lesões localizadas no córtex occipital, as precedidas por aura auditiva vinculavam-se a lesões dos giros temporais e as precedidas por aura somestésica coexistiam com lesão do giro pós-central. Jackson verificou que aura visual caracterizada apenas por lampejos, brancos ou coloridos, ocorria em pacientes em que a lesão se situava apenas no córtex occipital. Quando a aura se manifestava como imagens complexas e efêmeras, em que apareciam figuras bem constituídas, a lesão estendia-se ou situava-se apenas nas porções anteriores do córtex visual e posteriores dos lobos temporal e parietal. É precisamente esse o significado funcional da ativação de tais regiões, como os estudos eletrofisiológicos em gatos, macacos e humanos, tem demonstrado. Com base em suas extensas observações clínicas, Jackson sugeriu em 1866 que a palavra epilepsia deveria ser usada

para implicar a condição do tecido nervoso em que haveria súbita e temporária perda de sua função. E posteriormente, em 1873 ele elaborou a conhecida definição “Epilepsia é o nome para uma descarga ocasional, súbita, excessiva, rápida e local da substância cinzenta”, que se perpetua até hoje <sup>(34)</sup>.

Jankovic e colaboradores <sup>(44)</sup>, em 1997, fizeram uma revisão histórica da contribuição de Jackson, onde ressaltaram que foi este médico britânico quem propôs a primeira classificação aceitável de crises epiléticas. Primeiramente, Jackson fez uma classificação taxonômica, puramente fenotípica e de utilidade apenas descritiva; a segunda classificação foi fisiopatológica e viria a corresponder nos dias atuais aos conceitos de classificação sindrômica. Jackson acreditava que todas as epilepsias eram inicialmente parciais e que somente se tornavam generalizadas secundariamente. Ele entendia que os diferentes ataques epiléticos não eram diferentes tipos de epilepsia com diferentes mecanismos fisiopatológicos, mas que elas diferiam apenas na relação ao foco de origem da crise; além disso destacou a relação origem cortical com localização do foco como uma regra “um lado do cérebro, lado oposto do corpo convulsionando”. Os sintomas observados após a lesão de uma certa parte do cérebro não eram consequência de sua função, mas sim resultado da função de regiões remanescentes não lesadas que de certa forma seriam desinibidas em relação a regiões adjacentes ou de controle mais alto. Esse conceito de interpretação dos sintomas das doenças do sistema nervoso permanece válido até hoje.

No final do século XIX, em Londres, Gowers, baseado nos trabalhos de Jackson, também estudou as relações entre o ciclo vigília-sono e as epilepsias e desenvolveu o conceito da existência de um sistema inibidor e de um sistema facilitador das crises epilépticas. Ele chamou atenção para as diferenças marcantes entre as crises epilépticas de tipo pequeno e grande mal, que aparentemente não se relacionavam com dano neuronal identificável, e as crises focais, que invariavelmente apresentavam lesões detectáveis no sistema nervoso central<sup>(45)</sup>.

Bouchet e Cazauvieilh, em 1825, descreveram os aspectos macroscópicos da esclerose mesial temporal e, em 1880, Sommer descobriu que os hipocampos de 59 pacientes epilépticos submetidos à autópsia apresentavam morte ou atrofia de neurônios da região hipocampal CA1. Bratz, em 1889, demonstrou as características macroscópicas da esclerose hipocampal, que também comprometia a amígdala e o giro para-hipocampal, concluindo que a esclerose é a causa e não consequência das crises nos indivíduos epilépticos<sup>(46; 47; 48)</sup>.

Pavel Yurevichj Kaufmann em 1912, na Rússia, fez a primeira descrição de registro eletroencefalográfico de crises epilépticas induzidas experimentalmente. Ele realizou craniotomias sob condições bem controladas em cães curarizados, para se assegurar da ausência de artefatos de movimentos. Neste momento, Kaufmann não tinha como gravar suas constatações e dois anos mais tarde os poloneses Cybulski e Jelenska-Macieszyna publicaram as primeiras fotografias dos potenciais epileptógenos induzidos experimentalmente<sup>(41)</sup>.

Nos primeiros anos do século XX von Marxov foi o primeiro a registrar potenciais eletroencefalográficos em humanos, técnica amplamente desenvolvida por Berger na década de 20 e início da de 30<sup>(32)</sup>. Em 1932, Berger apresentou uma série de quatro fotografias mostrando o eletroscilograma que acompanhava uma crise tônico-clônica, desde os períodos iniciais até a recuperação pós-ictal. Nesse mesmo ano ele apresenta potenciais bem característicos, que mais tarde foram denominados de espícula-onda, que oscilavam com frequência de cerca de 3Hz, que ocorriam durante uma crise de ausência em uma jovem de 18 anos, o que o levou a acreditar que a manifestação eletrográfica seria dependente do tipo de epilepsia. Os 14 artigos de Berger abriram vasto campo de pesquisa em fisiologia e patologia do sistema nervoso, visto que ele descreveu os principais tipos de eletroscilogramas humanos (ritmos alfa, beta, delta, teta) e a presença de fusos e de ondas delta durante o sono humano. Além disso, descreveu potenciais corticais durante crises epiléticas, tendo enxergado a possibilidade da associação do padrão de descargas hipersincrônicas corticais com o tipo de epilepsia presente. Após a confirmação dos experimentos de Berger, o uso do EEG no diagnóstico e tratamento das epilepsias se deu rapidamente<sup>(49)</sup>.

Gibbs, Davis e Lennox, em 1938, deram início a uma série de experimentos que muito contribuíram para o estudo da epilepsia. Dentre os fatos que descreveram, podemos destacar que a atividade paroxística das crises epiléticas resultava em modificações drásticas do padrão eletrográfico, deixando evidente a diferença dos traçados entre os períodos

de crise e interictal. Observaram também que pacientes com quadros clínicos compatíveis com crise de ausência apresentavam durante a crise padrões de ritmos rápidos e lentos alternantes, que oscilavam à frequência de 3Hz, aos quais deram o nome de espícula-onda. Neste mesmo ano, Schwab mostra um registro simultâneo de eletroscilograma e convulsão filmada por duas câmeras operando simultaneamente<sup>(50)</sup>.

Ainda na década de 1950, mais precisamente em 1954, Penfield e Jasper, compilaram e sintetizaram os conhecimentos até o momento sobre as epilepsias em um livro que se tornou um clássico na literatura específica, ele complementou o trabalho de Jackson ao fazer uso da epilepsia para estudar a fisiologia do córtex cerebral. Unindo seus dados obtidos durante cirurgias cerebrais em pacientes com epilepsia focal aos dados levantados por Dempsey e Morrison<sup>(51)</sup>, desenvolveram a teoria centrencefálica, na qual o centrencefalo (uma estrutura hipotética) era o responsável pelo desencadeamento das crises generalizadas primárias com espraiamento hemisférico cerebral bilateral. Segundo essa teoria, os paroxismos de espícula-onda eram determinados por um foco epiléptico localizado nos núcleos talâmicos da linha média e o córtex cerebral delas participaria passivamente. Paralelamente a este conceito, outros estudiosos sugerem que tais paroxismos tenham origem exclusivamente cortical. Procurando uma conexão entre as duas teorias, Jasper e seus colaboradores elaboraram a teoria da sincronização bilateral secundária, uma hipótese auxiliar ao conceito centrencefálico. Segundo este ponto de vista, complexos espícula-onda irregulares e assimétricos podem ocorrer quando estruturas

da linha média são influenciadas por um foco epileptógeno cortical, enquanto formas simétricas e bilaterais são encontradas na inexistência de um foco cortical. Gloor<sup>(52)</sup>, em 1968, desenvolveu a teoria córtico-reticular, que dizia que a atividade espícula-onda surgiria em conseqüência de uma interação tálamo-cortical anormal, dirigida por estruturas reticulares, essa teoria apontava para uma participação importante dos mecanismos inibidores e não os facilitadores da atividade neural<sup>(53)</sup>.

O neurocirurgião britânico Williams, em 1953, verificou, após ter registrado potenciais corticais frontais e no tálamo medial de crianças com pequeno-mal que necessitavam de alguma operação neurocirúrgica, que um complexo espícula-onda se iniciava no tálamo com uma onda não espiculada negativa, seguida de outra de voltagem mais elevada e já com um componente positivo, seguido de uma pequena espícula negativa subsequente; o complexo formado, onda-espícula, crescia, atingia o pico e depois decrescia, desaparecendo primeiro a espícula, depois a onda positiva e por fim o componente negativo da onda. De acordo com Williams, durante uma crise de ausência o surto espícula-onda (ou onda-espícula, segundo sua observação) inicia-se com uma onda no tálamo, e esta, ao se projetar no córtex cerebral, recruta uma espícula, cuja voltagem se eleva com a da onda; quando esta onda se reduz suficientemente, a espícula já não pode ser recrutada e desaparece, antes do componente negativo da onda<sup>(54)</sup>.

Niedermeyer<sup>(55)</sup> estabelece o conceito de disormia, após conhecer os estudos anteriores de Hess (1854), Villablanca e colaboradores (1970) e Feeney e Gullotta (1972), e basear-se em seus próprios resultados. Neste

conceito, os paroxismos em espícula-onda surgiram por conta de uma falha nos mecanismos neurais responsáveis pelo despertar; uma alteração das funções do despertar, ao mesmo tempo em que se promove o sono, também serve como substrato para desencadear as manifestações epiléticas em espícula-onda<sup>(41)</sup>.

Dentre todos aqueles que estudam a epilepsia de ausência existe um fato em comum, os graus de vigília são fundamentais na geração do complexo espícula-onda, os estados de extrema vigília e sono paradoxal são considerados desfavoráveis para o aparecimento das crises, enquanto que o sono sincronizado não apresenta esta característica. Janz (1962) citado por Ezpeleta, Garcia-Peña e Adrados<sup>(56)</sup> sugeriu uma divisão para as epilepsias segundo a expressão desse fenômeno em função do ciclo vigília-sono. Essa divisão separa as epilepsias que ocorrem preferencialmente durante a vigília das que ocorrem durante o sono, assim como das que ocorrem durante o despertar e das que se manifestam aleatoriamente ao longo de todo ciclo. Desde que Gibbs e colaboradores<sup>(57)</sup> descreveram o padrão espícula-onda, vem-se verificando que o adormecer e o despertar influenciam o aparecimento desse fenômeno bioelétrico, que é intimamente relacionado com a epilepsia de ausência<sup>(53; 58; 59; 60)</sup>. Assim, o sono parece ter um efeito ativador sobre o fenômeno epilético e a sincronização da atividade eletrográfica é muito propícia para a epileptogênese<sup>(60; 61; 62)</sup>.

A partir da década de 30 começaram a surgir os estudos ontogenéticos em animais, ainda que muito poucos. Foram Marinesco, Sager e Kreindler<sup>(63)</sup>, em 1936, que demonstraram que os padrões eletroencefalográficos

variavam de acordo com o grau de maturidade das camadas do neocórtex. Em 1937, Jasper, Bridgman e Carmichael <sup>(64)</sup>, em um estudo realizado em cobaias, observaram a existência de uma idade crítica para que ocorresse atividade elétrica espontânea ou evocada cortical. Já na década de 40, Pentzik demonstrou que a atividade elétrica cortical do coelho se relacionava com o grau de maturidade dos neurônios e axônios corticais, coincidindo com o aparecimento das cinco camadas do neocórtex <sup>(65)</sup>. Por fim, para que o conceito ontogenético na evolução da atividade epiléptica ficasse sedimentado, Bishop <sup>(66)</sup>, em 1950, observou em uma série de experimentos, onde foram estudados os efeitos da estricnina sobre o córtex de coelhos em desenvolvimento, que existia uma relação direta entre o aumento da frequência e a duração das espículas induzidas pela estricnina e o amadurecimento das camadas do córtex cerebral.

## **2.2. Classificação das epilepsias**

Gastaut, em 1970, propôs uma minuciosa classificação para as epilepsias <sup>(67)</sup>. Somente em 1981 a ILAE veio reformular a classificação de Gastaut. Essa classificação leva em consideração a crise epiléptica em si, se é parcial ou generalizada (Tabela 1); ela é periodicamente revisada, tendo-se a última revisão realizada em 1989.

Segundo a ILAE <sup>(3)</sup>, as crises epilépticas podem ser classificadas em duas categorias: parcial e generalizada.



I) Crises parciais originam-se em um pequeno grupo de neurônios que constitui um foco da crise, desta forma, a sintomatologia depende da localização do foco no sistema nervoso <sup>(68)</sup>. As crises parciais podem ser divididas em a) crises parciais simples, nas quais não existe perda de consciência, e podem ser motoras, sensoriais, vegetativas e psíquicas; b) crises parciais complexas, que estão associadas à perda de consciência. Estas últimas crises podem ou não evoluir para uma crise parcial complexa e, posteriormente, generalizar-se.

O EEG das crises parciais, no período intercrítico, caracteriza-se por descargas localizadas, constituídas por descargas de espículas, ondas agudas ou raramente, complexos espícula-onda. O local da área irritativa geralmente corresponde aos sintomas clínicos da crise. O EEG crítico mostra descargas de espículas e ondas agudas de modo repetitivo e ritmado na área epileptogênica, podendo se difundir para regiões vizinha e no final da crise, ondas lentas localizadas. Os sintomas que precedem o início de uma crise parcial são denominados auras, que normalmente incluem sensações anormais como medo, algum tipo de sensação que sobe pelo abdome ou até um odor específico. A aura se deve a uma atividade elétrica originada no foco da crise e representa as primeiras manifestações de uma crise parcial. O momento após a crise parcial a antes de o paciente retomar as funções neuronais normais é chamado de período pós-ictal <sup>(68)</sup>.

II) Crises primariamente generalizadas começam sem uma aura precedente ou uma crise focal e envolvem ambos os hemisférios desde o início. Elas podem ser subdivididas em convulsivas e não convulsivas,

dependendo se a crise está associada a movimentos tônicos ou clônicos<sup>(68)</sup>. Neste grupo de epilepsias incluem-se a) crises de ausência, b) ausências atípicas, c) crises mioclônicas, d) crises atônicas, e) tônicas, f) clônicas e g) tônico-clônicas. A classificação das epilepsias e síndromes epiléticas baseia-se nas semelhanças com relação aos tipos de crises, idade de início, sinais clínicos ou neurológicos associados, história familiar, achados eletroencefalográficos e prognóstico. A maioria das síndromes epiléticas, entretanto, não tem necessariamente causas comuns.

Encontramos também os conceitos de epilepsia idiopática, sintomática e criptogênica, e seus significados são os seguintes: as idiopáticas são as epilepsias transmitidas geneticamente e que se expressam em determinados grupos etários; as sintomáticas são as epilepsias cujas etiologias são determinadas; e as criptogênicas são epilepsias de etiologia desconhecida<sup>(69)</sup>.

Tabela 1 - Classificação das crises epiléticas, seguindo os critérios de parciais e generalizadas

---

### **1. Crises Parciais (ou focais, ou locais)**

Crises parciais simples (CPS), com preservação de consciência

- motoras
- sensoriais
- autonômicas (vegetativas)

Crises parciais complexas (CPC), consciência alterada

- psíquicas, início de crises parciais simples por alteração da consciência
  - alterações de consciência no início
-

---

Secundariamente generalizadas

- CPS evoluindo para crises tônico-clônicas (CTC)
- CPS evoluindo para crises tônico-clônicas generalizadas (CTCG)
- CPS evoluindo para CPC e então para CTCG

---

## **2. Crises generalizadas desde o início**

Crises tônico-clônicas

Crises de ausência

Crises de ausência atípicas

Crises mioclônicas

Crises tônicas

Crises clônicas

Crises atônicas

---

A seguir, as descrições, sucintas, das características dos tipos de epilepsia que foram citadas na Tabela 1, segundo a Liga Brasileira de Epilepsia:

As CPS motoras são caracterizadas por movimentos convulsivos focais, em geral clônicos desde o início, ou clônicos precedidos por contração tônica breve inicial. A atividade motora pode ser representada por contração discreta até abalos musculares maciços, a localização dos músculos envolvidos depende do local da descarga no giro pré-central. Em decorrência da maior representação cortical e menor limiar crítico, as contrações musculares ocorrem inicialmente no polegar, dedos, lábios, pálpebras ou hálux. Crises motoras focais podem permanecer estritamente

focais ou se propagar para áreas corticais contíguas produzindo envolvimento seqüencial de partes do corpo, em uma marcha epiléptica, seguindo a representação do homúnculo de Penfield, constituindo então as crises jacksonianas braquiais, faciais ou crurais, segundo as contrações tenham início em membro superior, face ou membro superior. A duração das crises é variável e quando prolongadas podem ser seguidas por hemiplegia ou déficit motor mais limitado, constituindo a paralisia de Todd, atribuída ao aumento da inibição no local do foco.

As CPS sensoriais decorrem de descargas nas áreas primárias ou secundárias de representação visual, auditivo-vestibular, gustativa ou olfativa, na qual predominam odores desagradáveis como de borracha queimada, de solventes orgânicos ou odor sulfúrico. As manifestações incluem sensações simples, como escotomas ou fosfenos, tinito e vertigens ou manifestações elaboradas, como cenas e músicas conforme o envolvimento de áreas sensoriais primárias ou secundárias, respectivamente. Manifestações gustativas (gosto metálico) e olfativas (odor desagradável) são também descritas. As CPS com manifestações autonômicas decorrem principalmente de descargas ao nível do córtex insular. Incluindo sensação epigástrica, palidez, sudoreses, rubor, piloereção e dilatação pupilar. As crises com manifestações digestivas são as mais freqüentes, particularmente mal estar epigástrico de difícil caracterização.

As CPC psíquicas têm início parcial simples seguido por comprometimento da consciência, nestas crises, em geral, ocorre propagação das descargas por vias comissurais, acometendo porções de

diferentes extensões de ambos os hemisférios cerebrais, havendo comprometimento da consciência em graus variáveis, por isso que é definida como uma crise parcial complexa. A ocorrência de sintomas psíquicos como manifestação única de crises parciais simples é pouco comum. Inclui fenômenos disfásicos; sensações dismnésicas com as alterações paroxísticas de memória consistindo nos fenômenos de déjà-vu, que é a sensação de familiaridade com o lugar e a situação, os personagens, as palavras, como se ocorresse uma reminiscência de uma cena passada, e jamais-vu, sensação de estranheza ao local e à cena; alterações cognitivas como o estado onírico, distorção no sentido do tempo e pensamento forçado; sintomas afetivos como angústia, temor, medo e terror além de, muito raramente, manifestações agradáveis como tranqüilidade, prazer, alegria além de gargalhadas (crises gelásticas) e choro e, finalmente, ilusões e alucinações de complexidade variável. Estas crises parciais simples decorrem, predominantemente, de descargas ao nível do paleoarquicórtex temporal com variáveis de participação neocortical, que irradiam por vias comissurais e definem a crise como parcial complexa.

Nas CPC com alteração de consciência no início, as descargas podem ocorrer em qualquer lobo cerebral dependendo fundamentalmente da duração e extensão da propagação destas descargas, notadamente às estruturas subcorticais ou ao hemisfério contralateral, envolvendo não só estruturas temporais como hipocampo, amígdala, neocórtex superior e basal, como também o giro cíngulo, córtex orbitofrontal, opercular e insular. Nestas crises, devido ao comprometimento exclusivo da consciência desde

o início, sugere-se uma propagação rápida das descargas críticas e assim, frequentemente, envolvimento bilateral dos hemisférios cerebrais. As CPC originadas no lobo temporal tem duração maior do que 1 minuto e apresenta, como manifestação inicial, reação de parada, seguida de automatismos simples do tipo oro alimentares (estalar de lábios, mastigação e deglutição), seguidos, em cerca de 60% das crises, por postura distônica ou imobilidade relativa do dimídio contralateral à área epileptogênica enquanto automatismos gestuais são verificados no dimídio ipsilateral. Seguem-se automatismos mais elaborados como mímicos, verbais ou ambulatórios, confusão pós crítica e recuperação gradual. O EEG intercrítico mostra descargas de ondas agudas na região temporal ou frontotemporal. Uni ou bilaterais, que costumam se tornar mais freqüentes durante a sonolência e o sono leve; o padrão crítico mais comum é constituído por atividade rítmica a 4 a 7 ciclos por segundo, que se alentece progressivamente e aumenta de amplitude, localizada na região frontotemporal de um ou, mais frequentemente, ambos os hemisférios cerebrais; no período pós crítico, há ondas lentas mais duradouras no local do início das descargas críticas. As CPC do lobo frontal tem usualmente duração de segundos, ocorrem especialmente durante o sono e cursam com manifestações motoras tônicas ou posturais proeminentes acompanhadas de automatismos gestuais complexos desde o início da crises e, frequentemente, generalização secundária. Nas CPC dos lobos parietal e occipital são incomuns e refletem o extenso espraiamento da atividade epileptogênica pelas vias occipitofrontais e occipitotemporais.

As CPS ou complexas secundariamente generalizadas, podem ser simétricas ou assimétricas, tônicas, clônicas ou tônico-clônicas. Algumas vezes a generalização ocorre muito rapidamente, de tal forma que os sintomas focais passam despercebidos. A maioria das CTC são secundárias a outro tipo de crise. Desta forma, é muito importante a anamnese adequada associada ao EEG em vigília e sono, pois estes determinarão a escolha dos exames complementares e o tratamento.

Descreveremos a seguir as crises generalizadas desde o início, dentre elas temos as crises de ausência, as quais clinicamente caracterizam-se por perda súbita de consciência com duração de segundos. Durante as crises podem existir automatismos orais discretos e piscamento palpebral. Sua duração é menor do que 30 segundos e em indivíduos sem tratamento são facilmente desencadeadas pela hiperventilação. Posteriormente, a epilepsia de ausência e suas crises serão minuciosamente expostas.

As crises de ausência atípicas apresentam um comprometimento de consciência e duração menores quando comparadas às crises de ausência, o início e o término não são abruptos e frequentemente ocorre alteração do tônus muscular. Geralmente elas vem associadas a crises tônicas e atônicas, sendo sua duração inferior a 15 segundos e não são desencadeadas pela hiperventilação. O seu EEG critico mostra descargas bilaterais e síncronas, mais ou menos difusas, frequentemente assimétricas, constituídas por complexos de onda aguda-onda lenta, com freqüência de 1,5-2,5Hz, irregulares, pseudoritmados, de início e final não abruptos.

As crises epilépticas mioclônicas ocorrem frequentemente ao despertar e ao adormecer e podem se exacerbadadas por movimentos voluntários (mioclonia de ação). No EEG há surtos de poliespícula onda bilaterais e síncronas, geralmente desencadeadas pela estimulação luminosa intermitente. As mioclonias são contrações musculares súbitas, breves, que se assemelham a choques e podem afetar a musculatura facial, o tronco, uma extremidade, um músculo ou um grupo muscular e podem ser generalizadas, ocorrendo de forma isolada ou repetida. Pode ocorrer comprometimento da consciência quando as mioclonias ocorrem em salvas. Elas podem ser conseqüentes a descargas epilépticas ou ter outra origem.

As crises tônicas duram de 10 a 30 segundos e podem comprometer: apenas a musculatura axial, levando a aumento localizado do tônus em região cervical, com desvio dos olhos para cima e contração da face (crise tônica axial); a musculatura axial e raízes dos membros (crise tônica axorizomélica); toda a musculatura corpórea, com flexão dos membros superiores e inferiores ou extensão dos 4 membros, mantendo os membros superiores a 90° com relação ao eixo corporal (crise tônica global). Durante as crises tônicas o EEG mostra apenas dessincronização do traçado, atividade rápida a 10Hz idêntica à registrada na fase tônica da crise tônico-clônica, atividade rápida a 20,5 Hz ou muito raramente, ondas teta e delta difusas, bilaterais e síncronas.

Nas crises clônicas ocorrem abalos clônicos repetitivos de curta duração com comprometimento da consciência. O EEG crítico mostra ritmo a 10 Hz entremeado, desde o início, com ondas lentas de freqüência



variável, formando descargas muito complexas, do tipo poliespícula-onda irregular, com distribuição difusa e bilateral, algumas vezes síncronas e simétricas, porém frequentemente migrado de uma região para a outra no decorrer da crise.

As CTCG, eram antigamente chamadas de crises do tipo “grande mal”, raramente são primárias. São o tipo mais freqüente de crises generalizadas e podem ser precedidas por sintomas prodrômicos como nervosismo, ansiedade, tonturas e cefaléia durante horas ou dias. E estes sintomas não devem ser considerados auras. A crise é dividida em três fases: pré-crítica, crítica e pós crítica. Na primeira fase, abalos mioclônicos generalizados antecedem o comprometimento da consciência e podem ocasionar queda ao solo. Na segunda fase, temos a fase tônica que dura de 10 a 20 segundos e caracteriza-se inicialmente pelo comprometimento da musculatura da face e do tronco, expulsando o ar pela glote espasmódica, com emissão de um grito. Os membros assumem posição flexora e depois extensora, ocorrendo cianose intensa acompanhada de distúrbios vegetativos, o final desta fase é marcado por tremor generalizado sutil que inaugura a fase clônica, caracterizada por abalos musculares de caráter rítmico cada um dos quais é acompanhado por contração e dilatação pupilar. Gradativamente as contrações tornam-se menos freqüentes, devido ao relaxamento muscular de duração cada vez mais prolongado que se interpõe a elas e, após 30 a 60 segundos, quando ocorre a última contração clônica, o paciente em coma está completamente flácido e os movimentos respiratórios se reiniciam com profundos estertores e normalização da

compleição facial. A crise é seguida de sono por algumas horas ou confusão mental. No EEG verifica-se que a fase tônica é decorrente de descargas ritmadas a 10Hz em ambos os hemisférios cerebrais (ritmo recrutante epiléptico); surtos de espículas interrompidas por ondas lentas (representando inibição cortical) dominam a fase clônica. O período de confusão mental é corroborado pelo padrão eletrencefalográfico de ondas lentas, delta e depois teta, durante os minutos ou horas que precedem a restauração dos ritmos normais.

As crises atônicas se caracterizam por uma rápida alteração da consciência associada à diminuição do tônus do pescoço ou dos membros, causando queda e traumatismos. Se ocorrer perda de consciência esta é extremamente breve. O EEG crítico mostra descargas difusas de espícula-onda ou, mais frequentemente, poliespícula-onda.

### **2.3. Epilepsia de ausência**

A epilepsia de ausência, que é o tema deste estudo, é claramente idade-dependente, ou seja, não aparece antes que certo grau de maturação cerebral seja atingido, tendo sua distribuição bem variada, mas na maioria das vezes é muito freqüente em crianças e adolescentes. Em grandes grupos da mesma idade, a freqüência de EAI varia de 1,5%<sup>(70)</sup> a 12,1%<sup>(2)</sup> e a sua incidência têm sido estimada entre 0,7/100.000 à 8/100.000<sup>(71; 72)</sup>. Em crianças, a incidência pode variar entre 7,1- 6,3/100.000 a 5,8/100.000<sup>(73; 74; 75)</sup> e a prevalência entre 0,1/1000<sup>(75)</sup> a 0,7/1000<sup>(76)</sup>. A variação depende

grandemente do modo e da fonte da definição do caso. Gastaut e colaboradores encontraram 9,9% de pacientes com epilepsia de ausência, mas 17,8% foram observados em populações abaixo de 15 anos de idade e apenas 2,8% em populações acima de 15 anos <sup>(17)</sup>. Relações semelhantes foram reportadas por Hauser, em que 6% no total da população, 12,8% em pacientes abaixo dos 15 anos de idade, e 5,7% em pacientes com mais de 15 anos <sup>(20)</sup>. Em países desenvolvidos, as taxas são mais baixas, Murthy, Yangala e Srinivas <sup>(77)</sup> reportaram uma taxa de 0,5%, enquanto Shah e colaboradores <sup>(18)</sup> reportaram 1,6%.

A epidemiologia da epilepsia de ausência na adolescência não é bem estudada devido ao diagnóstico, que não é feito em muitas pessoas, apenas as crises tônico-clônicas são reconhecidas e as de ausência não são identificadas. A epilepsia de ausência na adolescência parece ser menos freqüente, representando 0,2 a 2,4% das pessoas <sup>(70; 2; 78)</sup>. A prevalência foi estimada de 0,1 por 1000 pessoas <sup>(75)</sup>.

O emprego da palavra ausência tem origem francesa e significa “não presente” ou “não em presença”. Acredita-se que Poupart (1705) foi o primeiro a descrever uma crise de ausência <sup>(79)</sup>, mais tarde em 1770, Tissot descreveu o caso de uma jovem de 14 anos com epilepsia de ausência. O termo “petit mal” foi proposto por Esquirol em 1815 para designar todas as crises epilépticas não convulsivas, posteriormente, em 1824, Calmei propôs o termo ausência para esses episódios <sup>(42)</sup>.

Gowers, em 1881, descreveu crises de ausência “sem convulsão conspícua”. Segundo Gowers o sistema nervoso central poderia sofrer danos resultantes das crises epiléticas do tipo grande-mal e focais, havendo determinado que as crises eram mais freqüentes no início e no final do sono<sup>(80)</sup>.

A primeira descrição de crises de ausência, na literatura inglesa, foi dada sob o nome de “pyknolepsia” por Adie em 1924 e pela primeira vez nos Estados Unidos por Jelliffe e Notkin em 1934<sup>(41)</sup>.

O eletroencefalograma característico de ausência foi descrito por Gibbs, Davies e Lennox<sup>(81)</sup> que, em 1935, foram quem definiram as alterações do padrão da crise epilética e da fase intercrítica, assim como o comportamento paroxístico, em que os surtos subitamente se iniciam e terminam. Esses autores verificaram que durante a crise ocorrem paroxismos característicos, em que se alternam ritmos rápidos e lentos à freqüência de 3 Hz; além disso, os complexos espícula-onda oscilam em uma freqüência um pouco mais alta, entre 4 e 6 Hz, concomitante com abalos musculares. Essa descrição foi importante para desvendar interpretações errôneas acerca dos sintomas e EEG da síndrome pequeno-mal de Lennox–Gastaut<sup>(41)</sup>.

Algumas crises de ausência caracterizam-se pela ocorrência patognomônica de complexo espícula-onda, acompanhada geralmente de retardo mental e crises tônicas, tônico-clônicas, versivas, tônico-clônicas unilaterais, psicomotoras e de ausência. Tais crises diferem do pequeno-mal

típico e muitas vezes evoluem a partir de espasmos infantis com hipoarritmia<sup>(82)</sup>. A ILAE também propôs diferenciar crises de ausência típicas e atípicas.

Em 1941, West caracterizou uma modalidade de epilepsia grave (síndrome de West), que surge já no primeiro ano de vida e exprime-se por espasmos intensos, retardando o desenvolvimento funcional do sistema nervoso.

O comprometimento do nível de atenção nas epilepsias também tem sido objeto de muitos estudos<sup>(83; 84; 85; 86; 87; 88)</sup>. Testes variados têm sido utilizados para avaliar os lapsos de consciência em testes de pressionar botões<sup>(89)</sup>. Também se demonstrou a persistência dos potenciais visuais evocados durante as descargas espículas-onda<sup>(90)</sup>.

Penfield e Jasper<sup>(91)</sup> estudaram amplamente as crises generalizadas acompanhadas por complexos espícula-onda de 3 Hz, tendo verificado que durante os surtos de espícula-onda não havia resposta motora à estimulação cortical. Esses autores desenvolveram a teoria centrencefálica, segundo a qual um sistema centrencefálico, contido no sistema reticular mesodiencefálico, é o responsável pela origem das crises generalizadas primárias, que secundariamente mobilizam os neurônios motores corticais e estes ativam os motoneurônios espinais e do tronco encefálico. A esse sistema, Penfield e Jasper atribuíram a função de gerar o processo consciente. Embora abandonado nas últimas décadas, esse sistema parece ter de fato essa importantíssima função<sup>(92)</sup>.

Na década de 1970, Gloor desenvolveu um modelo experimental de crise de ausência em gatos <sup>(93)</sup>, importante para a compreensão dos mecanismos e manutenção das crises ao elaborar a teoria córtico-reticular, que destaca a intervenção do tálamo e da formação reticular mesencefálica nos processos de ativação do córtex cerebral, sede de uma alteração primária de excitabilidade celular. Em seus estudos, Gloor utilizou penicilina administrada intramuscularmente, gerando complexos espícula-onda com frequência de 3 a 4 Hz de projeção bilateral e síncrona, concomitantes com mioclonias palpebrais e cervicais. Cukiert <sup>(94)</sup> obtinha crises eletrográficas bilaterais e síncronas aplicando ácido caínico a várias regiões corticais, sobretudo no giro cíngulo.

Aproximadamente todos os tipos de crises epilépticas ocorrem devido à predominância da excitação sobre a inibição no sistema nervoso central, mas nas crises de ausência o mecanismo é totalmente diferente <sup>(95)</sup>. Na década de 60, foi identificada a natureza o componente lento do ritmo espícula-onda, se verificou que todos os neurônios corticais exibiam potenciais inibitórios pós-sinápticos durante a fase lenta, enquanto as espículas registradas no EEG eram devidas a grupos de potenciais de ação <sup>(96)</sup>. O sistema tálamo-cortical foi proposto como responsável por essas crises em modelos de crises de ausência desenvolvidos em felinos <sup>(52)</sup>.

A característica principal das crises de ausência generalizadas é a perda de consciência e da responsividade, associadas a surtos de descargas espícula-onda sincronizadas bilateralmente no eletroscilograma cortical. Em humanos, a duração das crises geralmente varia de 2 segundos

a 2 minutos. Somente cerca de 10% desses pacientes permanecem completamente imóveis durante as crises; em muitos, ocorre breve surto de movimentos clônicos discretos das pálpebras, músculos faciais ou dedos. O tônus postural pode estar levemente diminuído ou aumentado e ocasionalmente ocorre uma leve alteração vasomotora. A classificação Internacional das Crises Epilépticas <sup>(3)</sup> distingue seis tipos de crises de ausência, de acordo com os aspectos clínicos associados. As ausências podem se manifestar de acordo com o Quadro 1.

Quadro 1 - Classificação e aspectos clínicos associados às crises de ausência

Tipo	Características
Ausência apenas com comprometimento da consciência	Forma infreqüente de ausência, em que não há qualquer outra atividade durante a crise
Ausência com discretos componentes clônicos	Além do comprometimento da consciência, observam-se discretos movimentos clônicos de pálpebras, face ou extremidades de membros, levando à queda de objetos das mãos
Ausência com componentes atônicos	Ocorre diminuição do tônus de músculos posturais e dos membros, com queda da cabeça ou inclinação do tronco. Raramente a diminuição do tônus leva à queda

Ausência com componentes tônicos	Esta manifestação associa ausência a aumento do tônus. Pode ocorrer contratura da musculatura axial, jogando a cabeça e o tronco para trás (ausências retropulsivas), ou ocorrer um movimento isolado de rotação da cabeça. Pode ainda haver contratura dos músculos extensores ou dos músculos flexores de forma simétrica ou assimétrica
Ausência com automatismos	Movimentos automáticos como mastigação, deglutição, movimentos de mãos e andar ao acaso podem ocorrer também nas crises de ausência. Automatismos são muito comuns nas crises de ausência particularmente naquelas com maior duração. Quando a crise dura mais de 7 segundos, há mais de 50% de probabilidade de apresentar automatismos associados; uma crise com duração além de 18 segundos tem 95% de probabilidade de apresentar automatismos associados
Ausência com fenômenos autonômicos	Há associação da ausência com fenômenos vegetativos como a enurese



Estudos pioneiros de Lennox<sup>(97)</sup> e Metrakos<sup>(98)</sup> foram os primeiros a propor evidências científicas para a predisposição genética a epilepsias de ausência. Estes estudos iniciais informaram que o risco de desenvolver epilepsia era de 1,5 a 5 vezes maior para os parentes de pacientes epiléticos do que aquele observado na população geral<sup>(97; 98)</sup>. Além disso, o risco para os parentes de pacientes com EGI era o dobro daquele observado para pacientes com epilepsia focal<sup>(99; 100)</sup>. Estes resultados foram confirmados por estudos de gêmeos em que os índices de concordância para gêmeos monozigóticos foram maiores do que para gêmeos dizigóticos<sup>(101)</sup>.

Recentemente, houve considerável progresso na compreensão dos mecanismos moleculares e genéticos envolvidos nas crises de ausência generalizadas, principalmente por meio do estudo de modelos animais. Existem evidências de que os sistemas colinérgicos, dopaminérgicos e noradrenérgicos podem controlar a expressão final das crises de ausência, devido à sua capacidade de modular a excitabilidade de todo o sistema. Dados obtidos de humanos e de outros animais são altamente sugestivos de que as crises de ausência generalizadas surgem a partir de ritmos talamocorticais aberrantes. Tanto nos modelos de crises de ausência em felinos como em roedores, as evidências sugerem que os mecanismos subjacentes aos surtos de descarga espícula-onda, que caracterizam esse tipo de crise, podem estar relacionados com os mecanismos talamocorticais que mediam os fusos do sono e as resposta de recrutamento<sup>(41; 42)</sup>.

O papel do núcleo reticular talâmico e dos circuitos intratalâmicos relacionados com a geração do ritmo espícula-onda lenta foi estabelecido<sup>(102)</sup> e correlacionado com inibição dos receptores gamma amino butyric acid (ácido gama-amino-butírico) GABA<sub>b</sub><sup>(103; 104)</sup>. Os estudos farmacológicos ampliaram nosso conhecimento, reconhecendo a existência de um baixo limiar dos canais de cálcio (tipo-T) em modelos de crises de ausência<sup>(105)</sup>. Tem-se demonstrado que os eventos pós sinápticos necessários para a ocorrência das crises de ausência são potenciais pós-sinápticos excitatórios mediados por receptores N-methyl-D-aspartic acid (ácido N-metil-D-aspartato) NMDA, seguidos de inibição mediada por receptores GABA<sub>a</sub>/GABA<sub>b</sub>, que desencadeiam uma corrente de cálcio de baixo limiar nos neurônios dos núcleos reticulares do tálamo<sup>(106; 107; 108)</sup>.

Quando se trata de epilepsia humana, ressalta-se que nas modalidades, em que ocorre abolição ou pelo menos comprometimento da consciência e a ocorrência generalizada do complexo onda lenta-espícula à frequência de 2,5 a 4 Hz, o comprometimento da consciência pode ser brando ou grave e pode estar também associado com outras manifestações de automatismos, mioclonias e manifestações vegetativas. As descargas eletrencefalográficas podem ser de curta ou de longa duração, contínuas ou fragmentadas, com espículas múltiplas ou isoladas e associadas ou não a consistentes ondas lentas. Os intervalos entre as descargas podem ser constantes ou variados. As crises de ausência típica não se definem tanto por sintomas estereotipados como pela quantidade de manifestações eletrencefalográficas que caracterizam a síndrome<sup>(41)</sup>.

Quatro síndromes epilépticas com ausência típica foram reconhecidas pela Liga Internacional de Combate à Epilepsia <sup>(19)</sup>: 1) EAI; 2) EAJ; 3) Epilepsia mioclônica juvenil (EMJ); e 4) CTCG. As três primeiras constituem o que se denomina EGI e a última o que se chama epilepsia generalizada sintomática e criptogênica.

A ausência infantil representa 8% das epilepsias em crianças na idade escolar; antecedentes familiares estão presentes em até 44% das descrições publicadas e, juntamente com a EMJ e a epilepsia com crises tônico-clônicas generalizadas, a EAI abrange aproximadamente 30% das epilepsias na infância e adolescência <sup>(38)</sup>. Segundo Loiseau <sup>(109)</sup>, esse grupo deveria estar associado à epilepsia com as seguintes características clínicas: 1) iniciar-se antes da puberdade, ocorrer em crianças até então normais; 2) predomínio no sexo feminino; 3) embora ausências típicas devam ser o primeiro tipo de crise, o diagnóstico também inclui convulsões febris; 4) crises de ausência rápidas, com duração de menos de 15 segundos; 5) muito freqüentes, comprometendo a consciência; 6) abertura ocular; 7) interrupção de atividades acompanhadas em geral por alguns automatismos e discretas mioclonias palpebrais e dos membros superiores. Sua evolução é variável e as ausências são controladas facilmente com ácido valpróico e com etossuximida, persistindo isoladamente em apenas 6% dos casos na vida adulta. Entretanto, em 40% dos casos a partir da adolescência ocorrem crises tônico-clônicas generalizadas, isoladas ou associadas às ausências. Wirrel e colaboradores <sup>(110)</sup> analisaram o prognóstico ao longo de 6 a 22 anos em 81 crianças com esse tipo de

epilepsia e concluíram que 65% dos pacientes apresentavam remissão. Nos demais pacientes, ocorre dificuldade cognitiva por ocasião do diagnóstico, estado de mal de ausência antes ou durante o tratamento e desenvolvimento de CTCG ou apenas mioclônicas após o início da terapêutica. As crises de ausência típica predominam de forma nítida. As crises são extremamente freqüentes podendo ocorrer centenas por dia (ausências picnolépticas). Alguns autores acreditam que a forma pura de EAI é autolimitada não chegando até a idade adulta. A fotossensibilidade, o início precoce de CTCG e a refratariedade ao tratamento clínico indicam um mau prognóstico para o controle das crises <sup>(111; 112)</sup>. Estudos epidemiológicos antigos apresentavam grande variação quanto à incidência e prevalência da EAI, provavelmente porque a falta de critérios bem definidos para classificação e terminologia geravam séries que incluíam pacientes com síndromes epiléticas diversas e deixavam de incluir pacientes com a verdadeira EAI. Estudos mais recentes apontam para uma incidência anual em torno de 7/100.000 <sup>(73)</sup>.

A EAJ corresponde a 8-10% das EGI <sup>(111; 112)</sup>, inicia-se entre 7 e 16 anos e acomete ambos os sexos, ocorrendo em geral ao despertar, comprometendo a consciência. Ademais, são pouco freqüentes (9 ou 10 crises por dia), por isso denominadas ausências espanolépticas (em grego *spanyos* significa raro), mas de longa duração, em média 16 segundos. Tais crises acompanham-se de mioclonias mas são raras as crises tônico-clônicas generalizadas <sup>(113; 114)</sup>. Essa forma de epilepsia não apresenta remissão, mas as ausências melhoram com a idade no que se refere ao comprometimento da consciência, duração e freqüência <sup>(114)</sup>.

A EMJ tem idade de início por volta de 14-15 anos. Compreende a forma mais freqüente de EGI correspondendo a 26% das EGI e 5-10% de todas as epilepsias <sup>(115)</sup>. Cerca de 25% dos pacientes têm antecedentes familiares de epilepsia <sup>(3; 109; 116)</sup>. Parece haver uma relação genética entre EAJ, EAI, EMJ e epilepsia com convulsões ao despertar, já que mais de um desses fenótipos de EGI pode aparecer em uma mesma família <sup>(117)</sup>. Essa forma de epilepsia caracteriza-se por mioclonias ao despertar, acompanhadas de CTCG e ausências, surgindo por volta dos 12 aos 17 anos. Tais crises são tipicamente precedidas por mioclonias em salva, intensas e bilaterais. As ausências são breves e apresentam-se como lapsos da consciência, podendo ocorrer fotossensibilidade clínica e eletrencefalográfica. Os fatores desencadeantes dessas crises incluem privação do sono, despertar, fadiga, álcool e fotossensibilidade. Muito embora o tratamento medicamentoso exerça controle completo das crises, na maioria dos casos a recorrência é muito alta se suspensa a terapêutica. Janz <sup>(118)</sup> menciona que a recorrência ocorre em 91% dos pacientes após a retirada parcial ou completa do medicamento antiepiléptico. Portanto, trata-se de uma síndrome que não é passível de remissão por enquanto, o que significa que o paciente deve ser tratado por toda a vida.

A epilepsia com CTCG ao despertar é extremamente rara, inicia-se na adolescência, mais freqüentemente nas mulheres, com cerca de 10% de histórico familiar <sup>(119; 120)</sup>, ocorrendo predominantemente ao despertar pela manhã e podendo ocorrer em períodos de grande relaxamento, privação de sono, uso excessivo de álcool, despertar prematuro ou provocado,

acentuando-se no período menstrual e nas pacientes fotossensíveis à estimulação luminosa natural ou induzida. Por isso, o tratamento medicamentoso é associado com indicação para modificação comportamental. A recorrência dessas crises após retirada dos medicamentos é tida como ainda maior que em outras epilepsias com CTCG<sup>(119; 112; 121)</sup>.

O mecanismo envolvido nas crises de ausência e de forma geral responsável pelas descargas generalizadas nas EGI envolve três populações neuronais principais: os neurônios reticulares do tálamo, neurônios de relé do tálamo e os neurônios piramidais corticais. Os neurônios de relé podem ativar os neurônios corticais de forma tônica ou fásica. A ativação de forma tônica ocorre durante a vigília e no sono dessincronizado. A ativação de forma fásica ocorre no sono sincronizado. O modo de ativação do córtex (tônico ou fásico) é controlado por impulsos dos neurônios reticulares que podem hiperpolarizar os neurônios relés permitindo que eles disparem de forma fásica. Os neurônios reticulares podem ser inibidos por eles mesmos. Os neurônios corticais e os neurônios de relé projetam para os neurônios reticulares fechando assim o circuito. Impulsos ascendentes noradrenérgicos, serotoninérgicos e dopaminérgicos modulam este circuito alterando a probabilidade da ativação do córtex de forma fásica. No sono sincronizado normal, o córtex é ativado de forma fásica criando os elementos neurofisiológicos observados regularmente. Durante a vigília, os neurônios de relé ativam o córtex de forma tônica permitindo a transferência de impulsos sensoriais de forma arritmica. Uma

falha neste circuito ativará o córtex de forma fásica durante a vigília provocando desta forma as descargas rítmicas observadas no EEG durante a crise de ausência<sup>(122)</sup>.

## **2.4. Drogas antiepiléticas**

Uma droga é definida como antiepilética quando ao ser administrada por um longo período promove a diminuição do número ou da severidade das convulsões em pacientes com epilepsia. Qualquer droga que, mesmo a administração de uma dose única, promova a supressão de crises por um período prolongado, pode ser aceita como uma droga antiepilética (DAE)<sup>(123)</sup>. Na avaliação da ação anti convulsivante de uma droga, se aceita como evidência de eficácia clínica, quando ela promove uma redução de 50% na frequência das convulsões<sup>(124)</sup>, muito embora o objetivo seja sempre a remissão total das crises.

As DAEs de primeira linha consideradas atualmente no tratamento da EAI são o ácido valpróico, a etossuximida e a lamotrigina, inicialmente em monoterapia e, nos casos resistentes, em politerapia. São consideradas drogas de segunda linha os benzodiazepínicos como o clonazepam e o clobazam. O valproato controla todas as crises em até 80% dos pacientes com epilepsia ausência, 97% dos pacientes com EMJ e 85% dos pacientes com CTCG<sup>(111; 115; 118)</sup>. Outras DAE podem ser usadas nos casos refratários às drogas de primeira e segunda linha em mono e politerapia, embora com eficácia variável.

O valproato de sódio (VPA) é um ácido graxo ramificado o que, permitindo sua beta-oxidação, facilita sua penetração no sistema nervoso central. Corresponde a DAE de primeira escolha na EAI, sendo droga de amplo espectro no tratamento de crianças com mais de um tipo de crise generalizada, indicam-se doses variando entre 30 e 60 mg/kg/dia, ou até que se atinja a dose máxima tolerada <sup>(125)</sup>. Os mecanismos de ação do VPA não são completamente conhecidos, estando possivelmente relacionados ao seu efeito sobre a condutância dos canais de sódio e por aumentarem a inibição neuronal gabaérgica <sup>(126)</sup>. O aumento dos níveis de GABA no sistema nervoso central é mediado por sua ação inibidora sobre a enzima GABA-transaminase, inibição da desidrogenase succínica ou aumento da enzima ácido glutâmico descarboxilase <sup>(125)</sup>. Os efeitos colaterais mais observados são relacionados ao ganho de peso, queda de cabelo, intolerância gastrointestinal e tremores, além da hepatotoxicidade, que é menos freqüente, mas apresenta gravidade <sup>(127; 128)</sup>. Existem raros relatos na literatura recente de crianças portadoras de EAI que desenvolveram estado de mal de ausência, crises atônicas recorrentes e estado confusional após uma dose inicial de VPA, com cessação imediata do quadro após a suspensão desta DAE <sup>(129; 130)</sup>. O sucesso terapêutico tende a ser melhor quando a primeira DAE de escolha é o VPA em monoterapia <sup>(110)</sup>.

A etossuximida (ESM) é uma DAE muito eficaz no tratamento da EAI, obtendo-se controle em aproximadamente 70% dos casos <sup>(131)</sup>, mas não tem efeito comprovado contra outros tipos de crises generalizadas, não sendo a droga de escolha quando as crises de ausência são acompanhadas por



CTCG ou mioclônicas<sup>(132)</sup>. A dose recomendada é de 15 a 30 mg/kg/dia<sup>(133)</sup>. Podemos citar os principais efeitos colaterais como o desconforto gástrico, rash cutâneo, visão borrada, cefaléia e soluço, e casos raros de anemia<sup>(134)</sup>.

A lamotrigina (LTG) atua reduzindo a liberação de aminoácidos excitatórios no sistema nervoso central, particularmente o aspartato e o glutamato, além de atuar sobre os canais de sódio voltagem-dependentes, reduzindo a entrada de íons sódio nas células nervosas e estabilizando a membrana neuronal<sup>(135; 136)</sup>. Quando é utilizada em associação com o VPA sua meia vida aumenta de 24 para 59 horas, assim sua dose deve ser corrigida; a dose recomendada é de 1 a 15 mg/kg/dia, quando não associada ao VPA, e de 0,2 a 5 mg/kg/dia, quando em associação com o VPA<sup>(128; 135; 137)</sup>.

A LTG é considerada eficaz no tratamento de epilepsias parciais e generalizadas, controlando crises de ausência e CTCG em 50 a 60% das crianças com EAI<sup>(131; 138)</sup>. Alguns pacientes podem apresentar aumento na freqüência de crises mioclônicas e até mesmo estado de mal mioclônico após introdução da LTG<sup>(138; 139)</sup>. Os principais efeitos colaterais são vertigem, cefaléia, diplopia, ataxia, sedação e náuseas, e se houver intoxicação grave temos rash cutâneo e síndrome de Stevens-Johnson<sup>(110; 140; 141)</sup>.

No uso do clonazepam (CNP), a dose recomendada é de 0,1 a 0,3 mg/kg/dia, seu nível terapêutico tem pouco valor. Os principais efeitos colaterais são fadiga, sonolência, hipotonia, salivação e aumento da

secreção brônquica, apenas em casos de intoxicação grave pode ocorrer depressão respiratória. E no uso do clobazam (CLB) a dose varia de 0,5 a 1,5 mg/kg/dia e seu nível terapêutico também tem pouco valor e o principal efeito colateral é a sonolência, que é menos intensa quando comparado a outros benzodiazepínicos<sup>(133)</sup>.

Estudo recente realizado com a administração de topiramato (TPM) para crianças com EAI resistente às DAE de primeira e segunda linha, revelou que esta droga pode ser utilizada com relativo sucesso nestes casos e com poucos efeitos colaterais<sup>(142; 143)</sup>. Diversos são os mecanismos de ação atribuídos ao TPM, incluindo o aumento dos efeitos inibitórios gabaérgicos no sistema nervoso central, o efeito modulador negativo sobre os canais de sódio e de cálcio voltagem-dependentes e um efeito modulador inibitório sobre receptor do glutamato<sup>(128; 135)</sup>. A dose recomendada varia de 1 a 9 mg/kg/dia, em casos de epilepsia clinicamente refratária, pode-se atingir doses mais elevadas de até 15 a 17 mg/kg/dia, mas seus níveis terapêuticos não são completamente estabelecidos. Os principais efeitos colaterais incluem ataxia, distúrbios da concentração, fadiga, perda de peso e dificuldade na evocação das palavras, intoxicação em longo prazo e em casos raros podem ocorrer litíase renal e aumento da pressão intra-ocular (glaucoma), e raros relatos de psicose relacionada à administração da droga<sup>(133; 144)</sup>.

De acordo com a literatura, carbamazepina e fenitoína não devem ser utilizados de forma rotineira na EGI. Estes medicamentos podem agravar as ausências, mioclonias e CTCG<sup>(145; 146)</sup>.

As orientações para os pacientes com EGI podem ser tão importantes quanto o tratamento medicamentoso. Estas orientações devem envolver a relação das crises com o ritmo circadiano, estilo de vida e fatores desencadeantes das crises. O controle apropriado das crises será alcançado com sucesso apenas se houver uma boa aderência ao tratamento medicamentoso e se o paciente evitar de forma adequada os fatores desencadeantes.

Tabela 2 - Eficácia de drogas antiepiléticas no tratamento de epilepsia generalizada idiopática

Nome da DAE	Sigla	Eficácia	
		Sim	Não
Ácido valpróico	VPA	X	
Carbamazepina	CBZ		X
Clobazam	CLB	X	
Clonazepam	CNP	X	
Etossuximida	ESM	X	
Fenitoína	PHT		X
Gabapentina	GBP		X
Lamotrigina	LTG	X	
Levetiracetam	LEV	X	
Oxcarbazepina	OXC		X
Tiagabina	TGB		X
Topiramato	TPM	X	
Zonisamida	ZNS		X

## 2.5. Modelos animais

Um modelo experimental só é verdadeiramente útil quando consegue representar com fidelidade o fenômeno que se pretende reproduzir. Dentre as vantagens de cada modelo destacam-se o estudo com drogas anticonvulsivantes e a investigação dos diversos neurotransmissores envolvidos no processo epilético<sup>(69)</sup>.

Um dos primeiros modelos experimentais desenvolvidos foi o abrasamento (kindling), que é a estimulação elétrica repetida de certas estruturas encefálicas que desencadeia descargas eletroencefalográficas de duração e complexidade progressivamente maior, alastrando-se e culminando com crises motoras generalizadas. O processo parece envolver alteração permanente da excitabilidade neural e sináptica <sup>(147; 148; 149; 150; 151)</sup>.

Dentre os modelos químicos, podemos ressaltar o provocado pela penicilina. Quando a penicilina é colocada em contato com o córtex cerebral, induz o aparecimento de crises convulsivas no homem e no macaco. Quando a penicilina é injetada no gato, produz epilepsia generalizada do tipo ausência <sup>(152)</sup>. A injeção intramuscular da penicilina em gatos é considerada um modelo eletroencefalográfico, comportamental e farmacológico da epilepsia corticorreticular generalizada que se observa em humanos <sup>(93; 153; 154; 155)</sup>.

Outro modelo animal utilizado é o modelo de epilepsia generalizada do lobo temporal induzida farmacologicamente por pilocarpina <sup>(156; 157; 158; 159)</sup>. As crises epilépticas ocorrem em seqüência de manifestações motoras localizadas e depois complexas, que duram geralmente 15 a 30 minutos e progridem para estado de mal, o qual se mantém por muitas horas. Turski et e colaboradores <sup>(156)</sup> observaram que ratos que apresentaram o SE evoluíam para crises espontâneas recorrentes em cerca de 15 dias depois do estado de mal.

Com bases em critérios clínicos, já foram descritas mais de 40 formas distintas de epilepsia em humanos com algum fator de predisposição

genética<sup>(3; 160)</sup>. A compreensão dos mecanismos celulares e moleculares nas diferentes formas de epilepsia é muito limitada e parece que provavelmente centenas de diferentes formas de epilepsia poderão ser identificadas à medida que os mecanismos moleculares forem compreendidos<sup>(160)</sup>. Pelo menos um terço da espécie humana apresenta algum tipo de susceptibilidade genética à epilepsia e os genes envolvidos em doze diferentes síndromes epiléticas foram identificados até a década passada<sup>(161; 162; 163)</sup>.

As epilepsias de ausência são as mais difíceis de serem reproduzidas em modelos animais, certamente, por consistirem em epilepsia de causa genética e transmitida por genes autossômicos específicos, além do fato dessa patologia manifestar-se em um determinado período da infância e, dependendo de fatores ainda completamente desconhecidos, os portadores da doença podem evoluir com melhores diagnósticos até uma aparente cura, sendo que em muitos outros casos a evolução clínica não é tão boa e resulta em seqüelas irreversíveis para os pacientes. As manifestações clínicas e motoras da epilepsia de ausência são bem conhecidas e tendem a se reproduzirem em todos os pacientes, porém pouco se sabe sobre as causas de sua instalação e tampouco sobre seu desaparecimento, podendo reincidir ou não, após alguns anos de tratamento<sup>(41; 42)</sup>. A manifestação mais característica, e também a mais danosa dessa forma de epilepsia, é a súbita inconsciência acompanhada por completa imobilidade do paciente e concomitante atividade eletrencefalográfica, composta de complexos espícula-onda que oscilam na freqüência de 3 Hz<sup>(164)</sup>. Assim como ocorre

em muitas doenças de ordem genética, as manifestações clínicas e comportamentais acima citadas para a epilepsia de ausência, talvez, como parte de uma síndrome, sejam apenas uma fração das muitas outras alterações que os pacientes possam apresentar. Exemplos do que foi acima citado são os resultados encontrados em pesquisas realizadas em nosso laboratório com uma cepa de ratos com um tipo de epilepsia espontânea. Nesse modelo experimental, que vem sendo exaustivamente estudado, os animais apresentaram crises de aparente ausência, acompanhadas por completa imobilidade e duração, que variou de 2 a 30 segundos. Em alguns casos tais crises duraram mais de 90 segundos. Concomitantemente com esses aspectos comportamentais, os registros eletroscilográficos apresentaram complexos espícula-onda que oscilam na faixa de 7 Hz em várias regiões do encéfalo, discrepando dos demais modelos conhecidos porque os surtos de espícula-onda ocorrem não só em áreas corticais e no tálamo como também no hipocampo, cerebelo e núcleo reticular oral da ponte <sup>(148; 158; 165; 166; 167; 168; 169; 170; 171)</sup>.

Van Luijtelaar e Coenen <sup>(172; 173)</sup> investigando um genótipo em particular, o rato WAG/Rij, observaram que os animais dessa cepa apresentam algumas semelhanças com a epilepsia de ausência de humanos quantos aos paroxismos eletroscilográficos e correlatos clínicos. Dessa forma, o rato WAG/Rij também é considerado um modelo animal para epilepsia de ausência <sup>(173; 174; 175; 176)</sup>. Todos os animais adultos dessa cepa apresentam surtos espontâneos de complexos espícula-onda com freqüências de 7 a 9 Hz aproximadamente, e duração média de 5 segundos

cada surto durante a vigília relaxada e sono sincronizado. A herança genética é determinada por gene autossômico recessivo e a linhagem é obtida por cruzamento consangüíneo<sup>(172)</sup>.

Dentre as formas de epilepsia espontânea é de se destacar o modelo mais bem estudado até o momento, o descoberto em 1982 por Marescaux e Vergnes<sup>(177)</sup>, os ratos geneticamente epiléticos de Strasbourg (GAERS). Esses autores buscavam desenvolver um modelo experimental para crise epilética parcial quando verificaram que 30% dos ratos Wistar controles da cepa em estudo apresentavam espontaneamente complexo espícula-onda, síncronos e bilaterais, com frequência média de  $9 \pm 0,5$  Hz (7-11 Hz) e duração de  $17 \pm 10$  segundos (faixa de 0,5 a 75 segundos). Durante a crise os ratos permaneciam imóveis, com olhar fixo, apresentando freqüentemente nistagmo e clonia facial. Segundo esses autores as crises se iniciam no tálamo lateral e posteriormente aparecem no córtex e, se bem que com menor amplitude, no estriado. Os fusos de sono e o complexo espícula-onda são recrutados no tálamo lateral e a sincronização do circuito tálamo-cortical no núcleo reticular talâmico, formando a base dessas oscilações rítmicas. Não foram registradas crises no núcleo mediano e no anterior, que estão conectados com estruturas límbicas e o hipotálamo e estão envolvidos nas emoções e em funções viscerais<sup>(178)</sup>. O hipocampo, a área septal, a amígdala, o giro cíngulo e o córtex piriforme não participam da crise epilética desses animais<sup>(179)</sup>. A origem da espícula-onda é uma herança autossômica dominante, o que possibilitou isolar e manter uma colônia com 100% de ratos com esse tipo de crise<sup>(177)</sup>. ESM, trimetadona,

VPA, benzodiazepínicos e fenobarbital bloqueiam os surtos, enquanto CBZ, PHT, penicilina, PTZ, GHB, THIP,  $\gamma$ -vinil-GABA, felbamato e progabide os exacerbam<sup>(179)</sup>. O aprendizado e a memória não parecem estar prejudicados em relação a animais normais<sup>(180)</sup>, bem como a atividade sexual e reprodutiva<sup>(103)</sup>. A acetilcolina participa da gênese das crises de ausência generalizadas não convulsivas dessa cepa, em conjunto com outros neurotransmissores<sup>(181)</sup>.

Os ratos dessa cepa têm crises espontâneas independentemente de anestésicos ou da implantação de elétrodos utilizados no preparo para registro eletroscilográfico das crises. As crises se exprimem como ausência generalizada do tipo pequeno-mal, análoga à forma não convulsiva de epilepsia de ausência humana. A reatividade farmacológica e a eficiência das doses são similares às utilizadas para tratamento da epilepsia homóloga humana. Entretanto, há algumas diferenças conspícuas entre a forma humana e a do rato. Nos humanos, o início em geral se dá na infância, no mais tardar na pré-puberdade; os complexos espícula-onda ocorrem com frequência baixa, em geral de 2 a 5 Hz; já em ratos, as crises de tipo ausência iniciam-se geralmente já no estado adulto jovem, entre 5 e 6 meses de idade, a frequência das descargas é de cerca de 7Hz e a duração das crises aumenta progressivamente com a idade<sup>(166; 182)</sup>.

O EEG de roedores mostra descargas espontâneas e recorrentes de ondas bilaterais e síncronas de 7 a 10 Hz e 250 a 800  $\mu$ V de amplitude<sup>(41; 42; 168)</sup>. No comportamento de vigília relaxada, há maior concentração do número de crises, também com maior duração, sendo acompanhadas de



imobilidade, muitas vezes com clonias faciais e da cabeça, sendo interrompidas por estímulos sensoriais.

O modelo de epilepsia genética de Marescaux, anteriormente mencionado, é o mais bem conhecido atualmente por causa das múltiplas abordagens já utilizadas em sua análise. Ele difere do que foi descrito em nosso Laboratório sob alguns aspectos, sendo que a característica eletrofisiológica discrepante mais importante entre os dois modelos reside no fato de os animais exibirem complexos espícula-onda somente no córtex cerebral e no tálamo, sem nenhuma manifestação em regiões subcorticais, fatos que esses autores insistem ser uma característica dos GAERS. Nos ratos da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), como nos referimos a nossos ratos espontaneamente epiléticos, encontramos, entretanto potenciais epileptógenos e complexos espícula-onda não só no neocórtex e vários núcleos talâmicos mas também nos campos CA1 e CA3 do hipocampo, no córtex cerebelar e até no núcleo reticular oral da ponte, fenômenos esses inteiramente novos em fisiologia da epilepsia, humana ou experimental<sup>(41; 42)</sup>.

No modelo de epilepsia que vimos estudando, detectou-se um fenômeno aparentemente equivalente à perda de consciência que ocorre em crises de ausência humanas. Durante um surto de complexos espícula-onda, o animal interrompe completamente suas atividades, o que implica em inativação momentânea dos circuitos implicados em consciência e, por conseguinte, de alerta, o que nos faz pensar imediatamente em comprometimento do sistema reticular ativador ascendente, tanto pela

provável inconsciência que acompanha os complexos espícula-onda, como pelas alterações que encontramos no sono desses animais <sup>(41; 42; 165)</sup>.

Com o comprometimento da atenção durante a vigília, mais surpreendente é o fato de termos registrado inúmeras crises epiléticas do tipo ausência durante o sono dessincronizado e concomitantes com atividade onírica nesses ratos. Ademais, os complexos espícula-onda registrados na fase de sono mais profunda, à semelhança do observado na vigília, são bilaterais e síncronos e abrangem estruturas corticais e subcorticais. É altamente possível, a provável implicação dos mesmos circuitos geradores da atenção vigil nos comportamentos oníricos durante o sono dessincronizado do rato, o que é compatível com o fato de eclodirem complexos espícula-onda nos mesmos locais durante alerta vigil e no sono dessincronizado <sup>(165; 166)</sup>.

As crises epiléticas ocorrem nos ratos FMUSP durante a vigília, preferencialmente na vigília relaxada. Embora em menor grau, é comum ocorrerem crises epiléticas após estresse por manipulação e depois de estimulação sensorial. Interessante é salientar que estímulos sonoros e tácteis podem tanto desencadear surtos epiléticos como bloqueá-los quando estes estão em curso. Ao contrário do que já foi descrito para outros modelos experimentais de epilepsia, há alta incidência de crises epiléticas durante a primeira fase do sono sincronizado, segundo a notação proposta quando se descreveram as várias fases do sono rato em nosso Laboratório <sup>(183)</sup>. A distribuição das crises durante os ciclos registrados em 24 horas é particularmente homogênea, porém com ligeiro aumento entre 8 e 9 horas e

entre 19 e 21 horas. A análise quantitativa dos ciclos vigília-sono dos ratos com epilepsia espontânea revelou que os ciclos desses animais são irregulares, sem, no entanto, que alguma das fases fosse suprimida (168; 169; 184; 185).

### **3. CONCLUSÃO**

- 1 Até o presente, não foi possível a elucidação completa da gênese das crises generalizadas. Acredita-se que a mesma ocorra devido a um paroxismo entre as atividades elétricas corticais e talâmicas, mediada por algumas estruturas reticulares.
- 2 A utilização de modelos animais tem propiciado avanços importantes para o esclarecimento e a caracterização dos eventos epileptógenos, assim como, sua prevenção e tratamento. Portanto, é imprescindível o contínuo desenvolvimento de novos modelos experimentais para o controle adequado dos vários tipos de epilepsias.

#### **4. REFERÊNCIAS**

1. Sander JW. The epidemiology of epilepsy revisited. *Curr Opin Neurol.*2003; 16(2):165-70.
2. Berg AT et al. Newly diagnosed epilepsy in children: presentation at diagnosis. *Epilepsia.* 1999;40:445-52.
3. ILAE. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy (ILAE): Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia.* 30:389-299:1989.
4. Overweg J, Beukelaar F. Single-dose efficacy evaluation of lorcazole in patients with photosensitive epilepsy. *Epilepsy Res.* 1990;6:227-33.
5. WHO. World Health Organization. Epilepsy. [Internet]. 2010 Sep 23 [cited 2010 Sep 23]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en>.
6. Bell GS, Sander JW. The epidemiology of epilepsy: the size of the problem. *Seizure* 2001;10:306–14.
7. Marino JR, Cukiert A, Pinho E. Epidemiological aspects of epilepsy in Sao Paulo: a prevalence study. *Arq Neuropsiquiatr.* 1986; 44(3):243–54.
8. Borges MA, et al. Urban prevalence of epilepsy: populational study in São José do Rio Preto, a medium-sized city in Brazil. *Arq. Neuro-Psiquiatr.*2004:62.
9. Li LM. Demonstration Project on Epilepsy in Brazil: situation assessment. *Arq Neuropsiquiatr.* 2007; 65(Supl 1): 5-13.
10. Noronha ALA. Prevalence and Pattern of Epilepsy Treatment in Different Social-economic Classes in Brazil. *Epilepsia.* 2007; 1-6.

11. Jallon P, Latour P. Epidemiology of Idiopathic Generalized Epilepsies. *Epilepsia*:46:10-14.
12. Panayiotopoulos CP. Idiopathic Generalized Epilepsies: A Review and Modern Approach. *Epilepsia*. 2005;46:1-6.
13. Alving J. Classification of the epilepsies - investigation of 402 children. *Acta Neurologica Scandinavica*. 1979;60:3:157-163.
14. Cavazzuti GB. Epidemiology of different types of epilepsy in school age children of modena, Italy. *Epilepsia*. 1980;1:1:57-62.
15. Beaumanoir A. Nosological limits of the Lennox-Gastaut syndrome. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. 1982;53 :6.
16. Markand ON. Lennox-Gastaut syndrome (Childhood epileptic encephalopathy). *Journal Of Clinical Neurophysiology*. 2003;20:6:426-441.
17. Gastaut H, et al. Relative frequency of different types of epilepsy; a study employing the classification of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1975;16:457-61.
18. Shah KN, et al. Experience with the International League Against Epilepsy classifications of epileptic seizures (1981) and epilepsies and epileptic syndrome (1989) in epileptic children in a developing country. *Epilepsia*. 1992;33:1072-7.
19. Panayiotopoulos CP, Obeid T, Waheed G. Differentiation of typical absences in epileptic syndromes. A video-EEG study of seizures in 20 patients. *Brain*. 1989;112:1039-56.
20. Hauser WA. Seizure disorders: the changes with age. *Epilepsia*. 1992;36(suppl.4):S6-14.



21. Jeavons PM. Nosological problems of myoclonic epilepsies in childhood and adolescence. *Developmental medicine and child neurology*. 1977;19:1:3-8.
22. Panayiotopoulos CP. Elementary visual hallucinations in migraine and epilepsy. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*. 1994;57:11:1371-1374.
23. Ferner R, Panayiotopoulos CP. "Phantom" typical absences, absence status and experiential phenomena. *Seizure*. 1993;2:253-256.
24. Panayiotopoulos CP, et al. Idiopathic generalised epilepsy in adults manifested by phantom absences, generalised tonic-clonic seizures, and frequent absence status. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*. 1997;63:5:622-627.
25. Quigg M, Straume M, Menaker M, Bertram EH. 3rd. Temporal distribution of partial seizures: comparison of an animal model with human partial epilepsy. *Ann Neurol*. 1998;43(6):748-55.
26. van Luijtelaar G, Sitnikova E. Global and focal aspects of absence epilepsy: The contribution of genetic models. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2006;30:983–1003.
27. Pitkänen A, et al. Epileptogenesis in Experimental Models. *Epilepsia*. 2007;48(Suppl. 2):13–20.
28. Bertram E. The Relevance of Kindling for Human Epilepsy. *Epilepsia*. 2007;48 (Suppl. 2):65–74.
29. Eadie MJ. The understanding of epilepsy across three millennia. *Clin. Exp. Neurol*. 1994;31:1-12.

30. Engel J, Pedley TA. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven Pub; 1997.
31. Gastaut H. *Epilepsias*. Buenos Aires: Editorial Universitaria; 1977.
32. Brazier MAB. The historical development of neurophysiology. In: Field J, editor. *Handbook of Physiology*. Washington DC: American Physiological Society; 1959. p. 1-58.
33. Masia SL, Devinsky O. Epilepsy and behavior: a brief history. *Epilepsy e Behavior*. 2000;1:27-36.
34. Hogan RE, Kaiboriboon K. The "dreamy state": John Hughlings-Jackson's ideas of epilepsy and consciousness. *Am J Psychiatry*. 2003;160(10):1740-7.
35. Langdon-Down M, Brain WR. Time of day in relation to convulsions in epilepsy. *Lancet*. 1929; 213(5577): 1029-32.
36. Patry G, Lyagoubi S, Tassinari CA. Subclinical "electrical status epilepticus" induced by sleep in children. A clinical and electroencephalographic study of six cases. *Arch Neurol*. 1971;24(3):242-52.
37. Aloe F, Amzica F, Hening W, Menna-Barreto L, Pinto LR Jr, Velluti R, Vertes R, Timo-laria C. The brain decade in debate: VII. Neurobiology of sleep and dreams. *Braz J Med Biol Res*. 2001; 34(12):1509-19.
38. Porter RJ. The absence epilepsies. *Epilepsia*. 1993;34(3):S42-8.
39. Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari CA, Wolf P. Childhood absence epilepsy and related syndromes. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 3rd ed. United Kingdom: John Libbey e Co Ltd; 2002. p. 285-303.

40. Paracelsus. Four treatises of Theophrastus von Hohenheim called Paracelsus introductory essays by Temkin CI, Rosen G, Zilboorg G, Sigerist HE. Baltimore: Johns Hopkins Univ Press; 1941.
41. Bruno-Neto, R. Caracterização de uma nova forma de epilepsia espontânea em ratos Wistar [tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2002.
42. André ES. Estudo quantitativo das fases do ciclo vigília-sono e de suas relações com crises epilépticas em ratos Wistar com uma nova forma de epilepsia espontânea do tipo ausência [tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2002.
43. Eadie MJ. The evolution of J. Hughlings Jackson's thought on epilepsy. Clin. Exp. Neurol. 1990;27:29-41.
44. Jankovic SM, Sokic DV, Levic Z, Susic V. Dr. John Hughlings Jackson. Srp. Arh. Celok Lek. 1997;125(11-12):381-6.
45. Camfield C, Camfield P, Gordon K, Dooley J. Does the number of seizures before treatment influence ease of control or remission of childhood epilepsy? Not if the number is 10 or less. Neurology. 1996;46(1):41-4.
46. Sutula T, Cascino G, Cavazos J, Parada I, Ramirez L. Mossy fiber synaptic reorganization in the epileptic human temporal lobe. Ann Neurol. 1989;26(3):321-30.
47. Leite JP, Bortolotto ZA, Cavalheiro EA. Spontaneous recurrent seizures in rats: an experimental model of partial epilepsy. Neurosci Biobehav Rev. 1990;14(4):511-7.

48. Cavalheiro EA, Leite JP, Bortolotto ZA, Turski WA, Ikonomidou C, Turski L. Long-term effects of pilocarpine in rats: structural damage of the brain triggers kindling and spontaneous recurrent seizures. *Epilepsia*. 1991; 32(6):778-82.
49. Gloor P. Neurophysiological basis of generalized seizures termed centrencephalic. In: Gastaut H, Jasper H, Bancaud J, Wastregny CC, editores. *The pathogenesis of epilepsies*. Springfield: Charles Thomas; 1969. p. 209-36.
50. Gibbs EL, Gibbs FA. Diagnostic and localizing value of electroencephalographic studies in sleep. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis*. 1947; 26:366-76.
51. Dempsey EW, Morrison RS. The production of rhythmically recurrent cortical potentials after localized thalamic stimulation. *Am J Physiol*. 1942;135:293-300.
52. Gloor P. Generalized cortico-reticular epilepsies: some considerations on the pathophysiology of generalized bilaterally synchronous spike-and-wave discharge. *Epilepsia*. 1968;9(3):249-63.
53. Halász P. The generalized epileptic spike-wave mechanism and the sleep-wakefulness system. *Acta Physiol Acad Sci Hung*. 1972;42(3):293-314.
54. Williams D. A study of thalamic and cortical rhythms in petit mal. *Brain*. 1953;76:50-69.
55. Niedermeyer E. In Serman MB, Shouse MN, Passouant P, editores. *Petit mal, primary generalized epilepsy and sleep*. New York: Academic; 1982. p.191-207.

56. Ezpeleta D, García-Peña A, Peraita-Adrados P. Epilepsia y síndrome de apnea Del sueño. *Revista de Neurologia*. 1998;26(151):389-92.
57. Gibbs FA, Davis H, Lennox WG. The electroencephalogram in epilepsy and in conditions of impaired consciousness. *Arch. Neurol. Psychiatr.* 1935;34:1133-48.
58. Halász P. Generalized epilepsy with spike-wave paroxysms as an epileptic disorder of the function of sleep promotion. *Acta Physiol Acad Sci Hung.* 1981;57(1):51-86.
59. Halász P, Dévényi E. Petit mal absences in night sleep with special reference to transitional sleep and REM periods. *Acta Med Acad Sci Hung.* 1974;31(1-2):31-45.
60. Dahl M, Dam M. Sleep and epilepsy. *Ann Clin Res.* 1985;17(5):235-42.
61. Burr W, Stefan H, Penin H. Epileptic activity during sleep and wakefulness. *Eur Neurol.* 1986;25(Suppl 2):141-5.
62. Bazil CW, Walczak TS. Effects of sleep and sleep stage on epileptic and nonepileptic seizures. *Epilepsia.* 1997;38(1):56-62.
63. Marinesco G, Sager O, Kreindler A. Étude électroencephalographique Du chat et du cobaye nouveau-nés. *Bull. Acad. Natl. Méd.* 1936;115:873-6.
64. Jasper HH, Bridgman CS, Carmichael L. An ontogenetic study of cerebral electrical potentials in the guinea pig. *Journal of Experimental Psychology.* 1937;21:63-71.
65. Flexner LB, Tyler DB, Gallant LJ. Biochemical and physiological differentiation during morphogenesis: X. Onset of electrical activity in

developing cerebral cortex of fetal guinea pig. *J. Neurophysiol.* 1950;6:427-30.

66. Bishop EF. The strychnine spike as a physiological indicator of cortical maturity in the postnatal rabbit. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1950;2:309-15.

67. Gastaut H, Gastaut JA, Gastaut JL, Roger J, Tassinari CA. In: Lugaresi E, Pazzaglia P, Tassinari CA, editores. *Epilepsie generalisee primaire grand mal. Evolution and prognosis of epilepsies.* Bologna: Aulo Gaggi; 1973. p.25-53.

68. Kandel ER, Jessell TM, Schwartz JH. *Principles of neural science.* 4th ed. New York: McGraw-Hill Companies, 2000.

69. Guerreiro AM, Guerreiro MM. *Epilepsia.* São Paulo: Lemos-Editorial; 1993.

70. Oka E, et al. Neuroepidemiological study of childhood epilepsy by application in international classification of epilepsies and epileptic syndromes (ILAE, 1989). *Epilepsia.* 1995;36:658-61.

71. Blom S, Heijbel J, Bergfors PG. Incidence of epilepsy in children: a follow-up study three years after the first seizure. *Epilepsia.* 1978;19:343-50.

72. Joensen P. Prevalence, incidence, and classification of epilepsy in the Faroes. *Acta Neurol Scand.* 1986;74:150-5.

73. Olsson I. Epidemiology of absence epilepsy. Concept and incidence. *Acta Paediatr Scand.* 1988;77:860-6.

74. Loiseau J, et al. Survey of seizure disorders in the French southwest. I. Incidence of epileptic syndromes. *Epilepsia.* 1990;31:391-6.

75. Sidenvall R, et al. A community-based prospective incidence study of epileptic seizures in children. *Acta Paediatr.* 1993;82:60-5.
76. Granieri E, et al. A descriptive study of epilepsy in district of Copparo, Italy, 1964-1978. *Epilepsia.* 1983;24:502-14.
77. Murthy JMK, Yangala R, Srinivas M. The syndromic classification of the International League Against Epilepsy: a hospital-based study from South India. *Epilepsia.* 1998;39:48-54.
78. Jallon P, Loiseau P, Loiseau J. Newly diagnosed unprovoked epileptic seizures: presentation at diagnosis in CAROLE study. *Coordination Active du Reseau Observatoire Longitudinal de Epilepsie. Epilepsia.* 2001;42:464-75.
79. Temkin O. *The falling sickness: a history of epilepsy from the Greeks to the beginnings of modern neurology.* 2nd. Baltimore: Johns Hopkins Univ Press; 1971.
80. Gowers WR. *Epilepsy and other chronic convulsive diseases: their causes, symptoms and treatment.* London: Churchill, 1885.
81. Gibbs FA, Davis H, Lennox WG. The electroencephalogram in epilepsy and in conditions of impaired consciousness. *Arch Neurol Psychiatry (Chicago).* 1935;34:1133-1148.
82. Laudau WM, Kleffner FR. Syndrome of acquired aphasia with convulsive disorder in children. *Neurology.* 1957;7(8):523-30.
83. Schwarb RS. A method of measuring consciousness in attacks of petit mal epilepsy. *Arch. Neurol. Psychiatr.* 1939;41:215-7.
84. Cornil L, et al. Evaluation of the degree of consciousness during epileptic petit mal paroxysms. *Rev Neurol.* 1952;84(2):149-51.

85. Shimazono Y, et al. An electroencephalographic study of barbiturate anesthesia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1953;5(4):525-32.
86. Fischgold H, et al. Neurology and psychiatry; of what value today is electroencephalography to the medical practitioner? *Presse Med.* 1957;30(26):607-10.
87. Lehmann HJ. Preparoxysmal arousal reaction in pyknoleptic absences. *Arch Psychiatr Nervenkr.* 1963;18(204):417-26.
88. Mirsky AF, van Buren J.M. On the nature of the "absence" in centrencephalic epilepsy: a study of some behavioral, electroencephalographic and autonomic factors. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1965;18:334-48.
89. Oller-Daurella I, Oller L. Results of statistical analysis with a computer of the median effective dose and plasma levels of drugs in the treatment of epilepsy. *Arch Neurobiol.* 1977;40(1):37-46.
90. Mirsky AF, Tecce JM. The analysis of visual evoked potentials during spike and wave EEG activity. *Epilepsia.* 1968; 9(3): 211-20.
91. Penfield W, Jasper HH. *Epilepsy and the Functional Anatomy of the Brain.* Boston: Little, Brown & Co; 1954.
92. Timo-laria C, Valle AC. On the functional role of consciousness. *Ciência & Cultura.* 1995;47:221-34.
93. Gloor P, Quesney LF, Zumstein H. Pathophysiology of generalized penicillin epilepsy in the cat: the role of cortical and subcortical structures. II. Topical application of penicillin to the cerebral cortex and to subcortical structures. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1977;43:179-9.



94. Cukiert A. Papel do córtex cerebral e do corpo caloso na fisiopatologia das descargas secundárias bilaterais síncronas no gato [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 1996.
95. Hauser WA, Hesdorffer DC. Epilepsy, frequency, causes and consequences. New York: Demos Publications; 1990. p.378.
96. Pollen DA. Intracellular studies of cortical neurons during thalamic induced wave and spike. *Eletroenceph Clin neurophysiol.* 1964, 17:398-404.
97. Lennox WG. Heredity of epilepsy as told by relatives and twins. *J Am Med Assoc.* 1951;146:529–36.
98. Metrakos K, Metrakos JD. Genetics of convulsive disorders. II. Genetic and electroencephalographic studies in centrencephalic epilepsy. *Neurology.* 1961;11:474–83.
99. Andermann E. Genetic aspects of the epilepsies. In: Sakai T, Tsuboi T, editores. *Genetic aspects of human behavior.* Tokyo: Igaku–Shoin; 1985. p. 129–45.
100. Berkovic SF, Howell RA, Hay DA, Hopper JL. Epilepsies in twins: genetics of the major epilepsy syndromes. *Ann Neurol.* 1998;43:435–45.
101. Harper PS. *Practical genetic counseling.* 4th ed. Cambridge: Butterworth–Heinemann; 1993.
102. Avanzine G, et al. Role of the thalamic reticular nucleus in the generation of rhythmic thalamo-cortical activities subserving spike and waves. *J Neural Transm Suppl.* 1992;35:85-95.
103. Marescaux C, Vergnes M, Depaulis A. Genetic absence epilepsy in rats from Strasbourg, a review. *J. Neural Transm.* 1992;35:37-69.

104. Snead OC. Evidence for GABA<sub>B</sub> mediated mechanisms in experimental generalized absence seizures. *Eur J Pharmacol.* 1992;213:343-9.
105. Coulter DA, Huguenard JR, Prince DA. Differential effects of petit mal anticonvulsants and convulsants on thalamic neurones: calcium current blockade. *Brit J Pharmacol.* 1989;100:800-6.
106. França GV. Epilepsias. In: *Medicina legal.* 5ed. Guanabara-Koogan; 1998. p 351-3.
107. Kwan P, Brodie MJ. Epilepsy after the first drug fails: substitution or add-on? *Seizures.* 2000; 9:464-8.
108. Oliveira FA, et al. Anticonvulsant properties of N-salicyloyltryptamine in mice. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior.* 2001; 68:199-202.
109. Loiseau P. L'épilepsie-absences de l'enfant. In: Roger J, Dravet C, Bureau M, Dreifuss EF, Wolf P, editors. *Les Syndromes Épileptiques.* London: John Libbey; 1984. p.108-22.
110. Wirrel C, et al. Long-term prognosis of typical childhood absence epilepsy. *Neurology.* 1996;47:912-8.
111. Panayiotopoulos CP. Absence epilepsies. In: Engel JJ, Pedley TA, editores. *Epilepsy: a comprehensive textbook.* Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 2327-46.
112. Panayiotopoulos CP. Idiopathic generalized epilepsies. In: Panayiotopoulos CP, editor. *A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment.* Oxfordshire: Bladon Medical Publishing; 2002. p. 115-60.
113. Addie WJ. Picnolepsy: a form of epilepsy occurring in children with a good prognosis. *Brain.* 1924;47:96-117.

114. Panayiotopoulos CP. Idiopathic generalized epilepsies. In: Duncan JS, Jills JQ, editores. Lecture Notes, British Branch of the ILAE, 5th. London: Epilepsy Teaching Weekend; 1995, p.63-9.
115. Janz D, Durner M. Juvenile myoclonic epilepsy. In: Engel JJ, Pedley TA, editores. Epilepsy: A Comprehensive Textbook. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p.2389-400.
116. Stefan H. Epileptische Absenzen. Stuttgart : Georg Thieme; 1982. p.1-269.
117. Delgado-Escueta AV, et al. Gene mapping in the idiopathic generalized epilepsies: juvenile myoclonic epilepsy, childhood absence epilepsy, epilepsy with grand mal seizures, and early childhood myoclonic epilepsy. *Epilepsia*. 1990;31(Suppl 3):S19-29.
118. Janz D. Die Epilepsien. Spezielle Pathologie und Therapie. Stuttgart: Georg Thieme; 1969.
119. Wolf P. Epilepsy with grand mal on awakening. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Dreifuss FE, Perret A, Wolf P, editores. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. London: John Libbey; 1992. p. 329-41.
120. Panayiotopoulos CP. Eyelid myoclonia with absences in adults: a clinical and video-EEG study. *Epilepsia*. 1996;37(1):36-44.
121. Andermann F, Berkovic SF. Idiopathic generalized epilepsy with generalized and other seizures in adolescence. *Epilepsia*. 2001;42(3):317-20.
122. Chang BS, Jowenstein DH. Mechanism of disease: Epilepsy. *N Engl J Med*. 2003;349:1257-66.

123. Macdonald RL, Meldrum BS. General principles: principles of antiepileptic drug action. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, editores. *Antiepileptic Drugs*, 4th. New York :Raven Press; 1995. p. 61-77.
124. Fraser AD. New drugs for treatment of epilepsy. *Clinical Biochemistry*. 1996;29(2):97-110.
125. Cukiert A. *Tratamento Clínico e Cirúrgico das Epilepsias de Difícil Controle*. São Paulo: Lemos Editorial; 2002. p. 41-7.
126. Engel JM Jr. *Seizures and epilepsy*. Philadelphia, F.A. Davis Company, 1989, 410-42.
127. Dreifus F, Santili N, Langer D. Valproic acid hepatic fatalities: a retrospective review. *Neurology*. 1987;37:379-85.
128. Yacubian EMT. Tratamento da epilepsia na infância. *Jornal de Pediatria*. 2002;78(1):S19-27.
129. Lerman-Sagie T, et al. Absence seizures aggravated by valpróico acid. *Epilepsia*. 2001; 42(7): 941-3.
130. Shahar E, Andraus J, Sagie-Lerman T, Savitzki D. Valproic acid therapy inducing absence status involving into generalizes seizures. *Pediatr Neurol*. 2002; 26(5): 402-4.
131. Panayiotopoulos CP. Treatment of typical absence seizures and related syndromes. *Paediatr Drugs*. 2001; 3(5): 379-403.
132. Roger J, et al. Childhood absence epilepsy and related syndromes. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 3rd ed. United Kingdom: John Libbey e Co Ltd; 2002. p. 285-303.

133. Fonseca LF, Pianetti G, Xavier CC. *Compêndio de Neurologia Infantil*. Rio de Janeiro: MEDSI Ltda; 2002. p. 293-301.
134. Zagorchev P, Sirakov V, Uchikov A, Sirakov N. Ethosuximide induce changes in the gastro-intestinal tract. *Folia Med*. 1998; 40 (3): 28-33.
135. Yacubian EMT. Tratamento da epilepsia na infância. *Jornal de Pediatria*. 2002a;78(1):S19-27.
136. Choi H, Morrell MJ. Review of lamotrigina and its clinical applications in epilepsy. *Expert Opin Pharmacother*. 2003; 4(2): 243-51.
137. Çoisean P, et al. Long-term prognosis in vitro forms of childhood epilepsy: Typical absence seizure and epilepsy with rolandic (centrotemporal) EEG foci. *Ann Neurol*. 1983; 13: 642-8.
138. Kaminska A. New antiepileptic drugs in childhood epilepsies: indications and limits. *Epileptic Disord*. 2001; 3: 138-46.
139. Dulac O, Plouin P, Shwmon A. Myoclonus and epilepsy in childhood: 1996 Royamont Meeting. *Epilepsy Res*. 1998; 30:91-106.
140. Mauri-Lerda JA, Tejero-Juste C, Inigues C, Morales-Asin F. Use of lamotrigina in the treatment of absence epilepsy crises. *Rev Neurol*. 2001; 15 (3): 247-50.
141. Duchowny M, et al. Long-term tolerability and efficacy of lamotrigina in pediatric patients with epilepsy. *J Child Neurol*. 2002; 17(4): 278-85.
142. Cross JH. Topiramate monotherapy for childhood absence seizures: an open label pilot study. *Seizure*. 2002; 11(6): 406-10.

143. Somerville, ER. Some treatments cause seizure aggravation in idiopathic epilepsies (especially absence epilepsy). *Epilepsia*. 2009;50(8):31-36.
144. Khan A, Faught E, Gilliam F, Kuzniecky R. Acute psychotic symptoms induced by topiramato. *Seizure*. 1999; 8: 235-37.
145. Perucca E, Gram L, Avanzini G, Dulac O. Antiepileptic drugs as a cause of worsening seizures. *Epilepsia*. 1998;39(1): 5-17, 1998.
146. Genton P. When antiepileptic drugs aggravate epilepsy. *Brain Dev*. 2000;22(2): 75-80.
147. Goddard GV, McIntre CK, Leech A. A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. *Exp Neurol*. 1969;25:295-30.
148. Alves RSC. Estudo eletrofisiológico do sono e das crises epilépticas em ratos tratados com ácido domóico. [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 1999.
149. Barnes SJ, Pineda JPJ. Conditioned effects of kindling. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2001.
150. Omori N, Ishimoto T, Mutoh F, Chiba S. Kindling of the midbrain periaqueductal gray in rats. *Brain Research*. 2001;903:1627.
151. Ekonomou A, Smith AL, Angelatou F. Changes in AMPA receptor binding and subunit Messenger RNA expression in hippocampus and córtex in the pentylentetrazole-induced "kindling" modelo f epilepsy. *Molecular Brain Research*. 2001; 95:27-35.

152. Avoli M. Feline generalized penicillin epilepsy. *Italian Journal of Neurological Sciences*. 1995;16(1-2):79-83.
153. Quesney LF, Gloor P. Generalized penicillin epilepsy in the cat: correlation between electrophysiological data and distribution of <sup>14</sup>C-penicillin in the brain. *Epilepsia*. 1978;19:135-45.
154. Quesney LF, Gloor P, Kratzenberg E, Zumstein H. Pathophysiology of generalized penicillin epilepsy in the cat: the role of cortical and subcortical structures. I. Systemic application of penicillin. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1977;42:5640-55.
155. Pinault D, Vegnes M, Marescaux C. Medium-voltage 5-9Hz oscillations give rise to spike-and-wave discharges in a genetic model of absence epilepsy: in vivo dual extracellular recording of thalamic relay and reticular neurons. *Neuroscience*. 2001;105(1):181-201.
156. Turcki WA, et al. Limbic seizures produced by pilocarpine in rats: behavioural, electroencephalographic and neuropathological study. *Behav Brain Res*. 1983;9(3):315.
157. Priel MR, dos Santos NF, Cavalheiro EA. Developmental aspects of the pilocarpine model of epilepsy. *Epilepsy Res*. 1996; 26(1):115-21.
158. Ferreira BLC, Valle AC, Cavalheiro EA, Timm-Giari C. Prevalence of epileptic seizures during the wakefulness-sleep cycle in rats. *Dev Neurosci*. 1999; 21(3-5):339-404.
159. Pimenta GMB. Sono e epilepsia: estudo da arquitetura do ciclo vigília-sono em animais do modelo experimental de epilepsia do lobo temporal por

pilocarpina. Análise qualitativa e quantitativa. [Tese]. São Paulo : Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2009.

160. Puranam RS, MacNamara JO. Seizure disorders in mutant mice: relevance to human epilepsies. *Current Opinion in Neurobiology*. 1999;9(3):281-7.

161. Singh NA, et al. A novel potassium channel gene, KCNQ2, is mutated in a inherited epilepsy of newborns. *Nat Genet*. 1998;18:25-9.

162. Charlier C, et al. A pore mutation in a novel KQT-like potassium channel gene in an idiopathic epilepsy family. *Nat Genet*. 1998;18:53-5.

163. McNamara JO. Genetics of epilepsy. In: *Molecular Neurology*. Edited by Martin JB, NY Scientific American Press. 75-93:1999.

164. Timofeev I, Steriade M. Neocortical seizures: initiation, development and cessation. *Neuroscience*. 2004;123(2):299-336.

165. Valle AC. Estudo comparativo de algumas manifestações equivalentes de alerta vigíl e do sono dessincronizado [dissertação]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 1992.

166. Valle AC, et al. Theta waves and behavioral manifestations of alertness and dreaming activity in the rat. *Braz J Med Biol Res*. 1992;.25(7):745-9.

167. Valle AC, Ferreira BLC, Alves RSC, Timofeieva C. Spontaneous Spike-wave discharges in adult rats. *Epilepsia*, 39(6):26,1998.

168. Bruno-Neto R, et al. Caracterização de uma nova forma de epilepsia espontânea em ratos Wistar. XIV FESBE, anais, 1999.

169. Bruno-Neto R, et al. Prevalência de crises epilépticas espontâneas durante o ciclo vigília-sono de ratos Wistar. XIV FESBE, anais, 1999.



170. Nunes PV, et al. Epileptogenic potentials recorded from the cerebellar cortex in rats. *Epilepsia*. 1999;40:132. (Presented at 23th International Epilepsy Congress; 1999; Prague, Czech Republic).
171. Valle AC et al. Valle AC et al. Surtos de espícula-onda características de ausência no cerebelo e no núcleo reticular oral da ponte de ratos Wistar. In: Congresso Anual da Fesbe/ Sociedade Brasileira de Fisiologia, 2001.
172. van Luijtelaar ELJM, Coenen AML. Two types of electrocortical paroxysms in inbred strain rats. *Neuroscience Letters*. 1986;70(3):393-7.
173. van Luijtelaar ELM, Coenen AML. The WAG/Rij model for generalized absence epilepsy. *Adv Epileptol*. 1989;17:16-21.
174. Coenen AML, van Luijtelaar ELM. The WAG/Rij rat model for absence epilepsy: age and sex factors. *Epilepsy Res*. 1987;1:297-301.
175. Renier W, Coenen AML. Human absence epilepsy: the WAG/Rij rat as a model. *Neuroscience Research Communications*. 2000;26(3):181-91.
176. de Bruin NMWJ, et al. Dopamine characteristics in different rat genotypes: the relation to absence epilepsy. *Neuroscience Research*. 2000;38:165-73.
177. Marescaux C, Vergnes M. Spontaneous paroxysmal electroclinical patterns in rat: a model of generalized non-convulsive epilepsy. *Neurosci Lett*. 1982;16(33):97-101.
178. Marescaux C, et al. A model of chronic spontaneous petit-mal like seizures in the rat: comparison with pentylenetetrazol-induced seizures. *Epilepsia*. 1984;25:326-31.

179. Marescaux C, Vergnes M. Genetic absence epilepsy in rats from Strasbourg (GAERS). *Ital J Neurol Sci.* 1995;16(1-2):113-8.
180. Marescaux C, et al. Are rats with genetic absence epilepsy behaviorally impaired? *Epilepsy Res.* 1991;9(2):97-104.
181. Marescaux C, Vergnes M, Bernasconi R. Marescaux C, Vergnes M, Bernasconi R. GABA<sub>B</sub> receptor antagonists: potential new anti-absence drugs. *J Neural Transm Suppl.* 1992;35:179-88.
182. Reis J, et al. Spontaneous paroxysmal electroclinical patterns in rat: a model of generalized non-convulsive epilepsy. *Neurosci Lett.* 1982;16(33):97-101.
183. Timo-laria C, et al. Phases and states of sleep in the rat. *Physiol. Behav.* 1970;5:1057-62.
184. André ES, et al. Alterações do ciclo vigília-sono de ratos Wistar com epilepsia espontânea. *Congr. Ann. Soc.Bras. Fisiol./FESBE, Caxambu.* 1999.
185. André ES, et al. Electrophysiological characterization of a new form of spontaneous epilepsy in Wistar rats. *Epilepsia.* 1999;40(2).
186. (ILAE), Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia.* 30:389-299:1989.
187. Perais-Adrados R, *Epilepsia y ciclo sueño-vigília.* *Rev Neurol.* 2004;38(2):173-5.
188. Guedes FA, Galvis-Alonso OY, Leite JP. Plasticidade neuronal associada à epilepsia do lobo temporal mesial: insights a partir de estudos

em humanos e em modelos animais. *J Epilepsy Clin Neurophysiol.* 2006;12 (1suppl.1):10-7.

189. Stafstrom CE. Epilepsy: a review of selected clinical syndromes and advances in basic science. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2006;26(8):983-1004.

190. French JA, Williamson PD, Thadani VM, Darcey TM, Mattson RH, Spencer SS, Spencer DD. Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: I. Results of history and physical examination. *Ann Neurol.* 1993;34(6):774-80.

191. Scorza FA, Arida RM, Cysneiros RM, Scorza CA, de Albuquerque M, Cavalheiro EA. Qualitative study of hippocampal formation in hypertensive rats with epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr.* 2005;63(2A):283- 8.

192. Meldrum B. Excitotoxicity and epileptic brain damage. *Epilepsy Res.* 1991;10(1):55-61.

193. Berg AT. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia.*2010;51:4:676-685.