

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA
UnB – HUB / EBSEH

CARLA LENITA COELHO SIQUEIRA

**DISCUSSÃO DE OPÇÕES CIRÚRGICAS PARA EPILEPSIA
A PARTIR DE UM CASO CLÍNICO**

BRASÍLIA
2023

CARLA LENITA COELHO SIQUEIRA

**DISCUSSÃO DE OPÇÕES CIRÚRGICAS PARA EPILEPSIA
A PARTIR DE UM CASO CLÍNICO**

Trabalho de Conclusão da Residência Médica
em 2023 apresentado a Universidade de Brasília -
Hospital Universitário de Brasília -
UnB/HUB/EBSERH,
como requisito parcial para obtenção do Título de
Especialista em Neurologia Pediátrica

Orientadora: Prof^a Dr^a Lisiane Seguti Ferreira

BRASÍLIA

2023

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	5
2. OBJETIVOS	6
2.1. Objetivo Geral.....	6
2.2. Objetivos Específicos	6
3. METODOLOGIA	7
4. RESULTADOS.....	8
5. DISCUSSÃO	12
6. CONCLUSÃO.....	20
7. REFERÊNCIAS	21
ANEXOS	
ANEXO A - Normas da Revista Científica	23
ANEXO B - Artigo Científico	24

LISTA DE ABREVIATURAS

DRE - Drug-resistant epilepsy

EEG - Eletroencefalograma

ERM - Epilepsia resistente a medicamentos

FAE - Fármaco antiepiléptico

HUB-UnB - Hospital Universitário de Brasília - Universidade de Brasília

ILAE - *International League Against Epilepsy*

PET - *Positron Emission Tomography*

RM - Ressonância magnética

SPECT - *Single Photon Emission Computed Tomography*

TC - Tomografia computadorizada

UTI - Unidade de terapia intensiva

VEEG - Vídeo eletroencefalograma

VNS - *Vagus nerve stimulation*

RESUMO

Epilepsia é uma das doenças neurológicas mais frequentes na infância. Cerca de 1/3 dos casos pode evoluir como epilepsia resistente a medicamentos ou refratária, podendo resultar em grande incapacidade e má qualidade de vida para pacientes e cuidadores. Nesses casos a cirurgia para epilepsia é uma opção terapêutica. **Objetivos:** relatar um caso clínico de epilepsia refratária em criança e discutir e revisar indicações para intervenção cirúrgica para elaboração de um protocolo clínico. **Métodos:** foi realizada revisão de prontuário médico e revisão da literatura do tema. **Resultados:** a paciente do caso apresentado iniciou crises aos 10 anos de idade, já tendo utilizado 11 fármacos antiepilépticos e passado por oito internações em cinco anos desde o início do quadro. Foi indicada cirurgia de epilepsia do tipo paliativa na ausência de lesão focal ou achado eletroencefalográfico localizatório. **Conclusões:** A intervenção cirúrgica é uma possibilidade terapêutica em epilepsia refratária na infância, visando proporcionar maior controle das crises e melhoria da qualidade de vida para pacientes e cuidadores. Cabe ao Neurologista Infantil reconhecer casos candidatos a cirurgia e indicar os procedimentos pré-operatórios precocemente.

Palavras-chave: Epilepsia resistente a medicamentos (Fármaco-Resistente, Refratária, Resistente a Drogas / Fármacos); Criança; Síndromes Epilépticas; Neurocirurgia

ABSTRACT

Epilepsy is one of the most frequent neurological disorders in childhood. About 1/3 of the cases can evolve to drug-resistant or refractory epilepsy, which can result in severe disability and poor quality of life for patients and caregivers. In these cases, surgery for epilepsy is a therapeutic option. **Objectives:** to report a clinical case of refractory epilepsy in a child and to discuss and review indications for surgical intervention for the elaboration of a clinical protocol. **Methods:** a review of the medical records and a review of the literature on the subject was carried out. **Results:** the patient in the case presented here started seizures at 10 years of age, having already used 11 anti-seizure drugs and had been hospitalized eight times in five years since the onset of the condition. Palliative epilepsy surgery was indicated in the absence of focal lesion or localized electroencephalographic finding. **Conclusions:** Surgical intervention is a therapeutic possibility in refractory epilepsy in childhood, aiming to provide greater seizure control and improve the quality of life for patients and caregivers. It is up to the Child Neurologist to recognize cases that are candidates for surgery and indicate preoperative procedures early.

Keywords: Drug Resistant Epilepsy (Drug-Resistant, Refractory, Drug / Drug Resistant); Child; Epileptic Syndromes; Neurosurgery

1. INTRODUÇÃO

Epilepsia pode afetar 1 em cada 26 pessoas no mundo, cerca de 1/3 delas podem persistir com crises mesmo em uso de várias medicações bem indicadas e em dose adequada. A falha de ao menos dois fármacos antiepilépticos (FAE) bem tolerados e adequadamente escolhidos é definida como epilepsia resistente a medicamentos (ERM), também denominada fármaco-resistente, refratária, resistente a drogas ou a fármacos (do Inglês, *drug-resistant epilepsy* - DRE). [1]

A epilepsia é sabidamente uma das desordens neurológicas mais frequentes na infância, podendo resultar em grande incapacidade e má qualidade de vida com todas as dificuldades comportamentais, motoras, de aprendizado e de habilidades sociais inerentes a sua evolução clínica. Tratar a condição de maneira efetiva no controle das crises é de fundamental importância. [2]

FAE são a base do tratamento em epilepsia. No entanto, apesar da disponibilidade de novos fármacos, a porcentagem de pacientes que ficam livres de crises não aumenta além de um ponto: 47% dos casos de epilepsia recém-diagnosticada ficam livres de crises com o primeiro FAE, 13% no segundo e apenas 4% no terceiro medicamento ou quando há combinação de dois FAE's. Esses achados sugerem que quando dois fármacos antiepilépticos são adequadamente escolhidos e administrados, a chance de sucesso com outros agentes pode diminuir, mesmo quando associados. [3] Cerca de 1/3 das pessoas com diagnóstico de epilepsia evolui com controle insatisfatório das crises. Lamentavelmente esse dado têm se mantido nos últimos 20 anos. [1]

Em casos de epilepsia resistente a medicamentos, a cirurgia de epilepsia pode fornecer melhor controle das crises e qualidade de vida dentre 25% a 50% dos pacientes. Em estudo realizado em 2013, em Ontario, maior província do Canadá, com cerca de 13 milhões de habitantes a época, foram encontrados cerca de 10% dos casos totais de epilepsia afetando crianças, sendo 1/3 dos casos com ERM. Esse total abrangeria um contingente estimado de 3143 crianças, porém apenas 1,6% desses casos teria acesso a opção cirúrgica. [4]

São conhecidas duas modalidades de intervenção cirúrgica em epilepsia: 1) curativa; 2) paliativa. No entanto, tanto a cirurgia paliativa quanto a curativa permanecem drasticamente subutilizadas em todas as idades. Crianças com DRE são prejudicadas pelo acesso insuficiente a esse recurso que pode melhorar ou mesmo

salvar vidas. [1] Além disso, crianças são especialmente afetadas tanto pelos danos a função cerebral causados pelas crises epiléticas recorrentes quanto pelos efeitos colaterais da terapia medicamentosa, que podem ser especialmente prejudiciais ao cérebro em desenvolvimento. Funções corticais superiores como a fala e a memorização são as mais afetadas. [3]

Portanto, discutir a indicação cirúrgica na epilepsia resistente a medicamentos torna-se especialmente importante como possibilidade de controle do quadro em crianças e adolescentes afetados por essa condição.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

- Discutir indicações clínicas para possível intervenção cirúrgica em paciente com diagnóstico de epilepsia resistente a medicamentos

2.2. Objetivos Específicos

- Elaborar protocolo para manejo clínico de paciente com epilepsia refratária
- Estabelecer critérios clínicos para considerar intervenção com cirurgia de epilepsia em paciente com epilepsia refratária
- Sugerir exames complementares mínimos para considerar paciente com epilepsia refratária como candidato a intervenção cirúrgica

3. MÉTODOS

Foi realizado um estudo transversal do tipo Revisão Sistemática a partir do relato de um caso clínico de paciente acompanhada no Ambulatório de Epilepsia Refratária do Hospital Universitário de Brasília (HUB – UnB).

Os dados clínicos foram obtidos a partir da análise de dados de prontuário médico, incluindo variáveis envolvendo histórico médico (dados de gestação, parto e puerpério, evolução do desenvolvimento nos primeiros anos de vida) e caracterização da epilepsia (idade de início das crises, número de fármacos antiepilépticos utilizados, tipos de crises epiléticas, número de internações, evidências de declínio cognitivo e dados de exames complementares).

A partir dos dados coletados foi elaborado um protocolo clínico do tipo fluxograma para sugestão de manejo de pacientes com epilepsia refratária candidatos a cirurgia de epilepsia.

4. RESULTADOS

É relatado o Caso Clínico da paciente JPN, sexo feminino, 15 anos de idade na presente data, natural de Santa Maria – DF. Mãe G5P3A2, com histórico de pré-natal de risco nesta gestação associado ao relato de episódios de sangramento variados. A mãe tinha 30 anos e o pai 27 anos a época do nascimento, sem consanguinidade declarada.

Paciente nascida de parto normal a termo, porém necessitou de reanimação neonatal e internação em UTI Neonatal por oito dias devido descompensação respiratória e sepse precoce. Evoluiu com atraso global do neurodesenvolvimento de partida e crises epiléticas recorrentes desde os 10 anos de idade. As crises eram descritas como focais disperceptivas motoras, sendo estas sempre a direita, crises de parada comportamental e crises mioclônicas, ocorrendo diariamente em vários episódios, sem preferência por período do dia.

Iniciou acompanhamento ambulatorial no HUB-UnB em 2018, aos 11 anos de idade. Ao exame físico apresentava dismorfismos faciais menores variados, caracterizados pela associação entre hipertelorismo, sobrancelhas curtas, narinas antevertidas e pescoço curto. Apresentava ainda manchas hipocrômicas em formato de listras difusamente, compatíveis com o diagnóstico de hipomelanose de Ito.

Não foram relatadas alterações em pares cranianos, força ou tônus muscular, sensibilidade ou coordenação no exame físico das primeiras consultas, embora em alguns momentos do acompanhamento clínico tenham sido registradas a ocorrência de nistagmo, estrabismo, bradicinesia e dismetria leve de caráter transitório, com dificuldade para realizar comandos durante exame físico, possivelmente associadas a efeitos adversos das medicações em uso. A marcha foi caracterizada como de base alargada desde a primeira consulta.

A paciente evoluiu ainda com déficit cognitivo recorrente, expresso por queda no desempenho escolar, sonolência durante aulas, desatenção e oscilações frequentes do humor, culminando em reprovações recorrentes após um ano de início das crises. Houve ainda pedido por parte dos cuidadores para afastamento do ambiente escolar devido queixas de bullying e atos hostis por parte dos colegas de turma, justificados pela imaturidade emocional da paciente. Durante o seguimento foi também registrada uma perda ponderal importante, sobretudo nos momentos de maior descompensação clínica.

Em cinco anos de epilepsia foi internada oito vezes, sendo prescritos 11 fármacos anti- crise nesse período (em ordem de prescrição: Topiramato, Clobazam, Carbamazepina, Ácido Valpróico, Fenitoína, Lamotrigina, Fenobarbital, Levetiracetam, Lacosamida, Oxcarbazepina, Clonazepam, Primidona, Canabidiol), em associação de no máximo três fármacos, todos em doses otimizadas nesse período. Duas internações ocorreram devido status epiléptico, sendo internada em UTI por até 7 dias. Houve melhora parcial do quadro durante tentativa de associação com Ácido Valpróico, porém evoluiu com sinais de intoxicação medicamentosa. Foi ainda realizada tentativa com dieta cetogênica, porém não houve sucesso no controle do quadro.

Em alguns momentos do seguimento clínico foi questionada a adesão medicamentosa da paciente por parte dos cuidadores, com relato de troca de medicação por outros Neurologistas e descontinuidade do tratamento durante internação em outros serviços.

Teve como resultado de Exames Complementares os seguintes achados: RM Crânio (2018) apontou anomalia congênita de fossa posterior, com hipoplasia de vermis e hemisférios cerebelares e cisto retrocerebelar, associada a focos de hipersinal T2/FLAIR na substância branca frontoparietal de achado inespecífico, além de má rotação nos hipocampos. Não apresentava alterações relevantes em exames laboratoriais, com sorologias normais.

O acompanhamento eletroencefalográfico incluiu os seguintes achados no tempo: 1) EEG (Agosto/2019): atividade elétrica desorganizada para a idade; atividade epileptiforme generalizada e multifocal, com sutil predomínio a esquerda em regiões temporais; 2) EEG (Junho/2021): atividade de base desorganizada para a idade, com maior teor de ondas lentas teta e delta e carência de elementos do sono; paroxismos epileptiformes de espículas e onda aguda de projeção multifocal e generalizada, com predomínio a direita na região centrottemporal. Presença de 3 crises eletrográficas caracterizadas por ondas agudas seguida de ondas lentas, que vão variando em frequência e amplitude, de projeção em regiões centrais bilaterais com evolução generalizada, com duração de 12 a 15 segundos.

Em Agosto/2020, após cerca de 2 anos de acompanhamento clínico, foi então aventada a possibilidade de intervenção cirúrgica, sendo solicitado VEEG para melhor caracterização das crises. VEEG (2021) apontou dessincronização com atividade

rítmica generalizada e dez crises motoras (uma tônica e nove tônico-clônica bilateral), todas de início generalizado.

Até o momento da última consulta ambulatorial, em Dezembro/2022, persistia com crises diárias associadas a comprometimento cognitivo importante, em uso de associação com Clonazepam, Canabidiol e Fenitoína em doses otimizadas, com última internação relatada em Novembro do mesmo ano.

5. DISCUSSÃO

O caso clínico relatado apresenta uma série de dificuldades inerentes ao tratamento da epilepsia resistente a medicamentos. O primeiro deles seria definir a partir de qual momento a indicação cirúrgica seria uma opção terapêutica, pois o conceito dessa modalidade de epilepsia envolve tão somente a falha de ao menos dois FAE's bem tolerados e adequadamente escolhidos [1], sem qualquer critério temporal apontado, o que pode postergar a abordagem cirúrgica.

Em estudo realizado com pacientes até 19 anos em seguimento pós-operatório de cirurgia de epilepsia por dois anos, o tempo até a indicação cirúrgica foi em média de 4,6 anos desde a primeira crise. Cerca de 91% das indicações cirúrgicas foi inicialmente abordada por um Neurologista. [5] Reside nesses casos a importância do seguimento contínuo pelo mesmo especialista, bem como o reconhecimento do melhor momento para considerar a intervenção cirúrgica. Na paciente do caso apresentado, já decorreram cerca de cinco anos desde o início das crises epiléticas, que iniciaram aos 10 anos de idade.

É importante também reconhecer as particularidades do cérebro em desenvolvimento, especialmente em faixas etárias pediátricas mais novas. A rápida maturação cerebral durante as fases da infância é responsável por uma complexa evolução da semiologia clínica, eletroencefalográfica e dos achados de neuroimagem em crianças com epilepsia. Situações como parada do desenvolvimento ou distúrbio progressivo na função cognitiva, comportamental ou no estado psiquiátrico podem influenciar na decisão pelo manejo cirúrgico. [6] [7] Esses achados foram encontrados ao longo da história clínica da paciente do caso apresentado, especialmente a regressão cognitiva e a mudança do padrão eletroencefalográfico. Há ainda a possibilidade desses achados estarem associados a efeitos colaterais do uso prolongado de FAE's.

A correlação topográfica e a apresentação da epilepsia refratária tendem a ser heterogêneas na infância, com apresentação eletrofisiológica ictal complexa. Pacientes com etiologias hemisféricas ou focais unilaterais podem apresentar convulsões e padrões generalizados ao EEG, bem como rápida evolução de achados eletroclínicos, além de desordens neurológicas progressivas e síndromes cerebrais bilaterais congênitas. [6]

Além disso, a classificação das crises e a interpretação do EEG podem ser desafiadores em pacientes mais jovens. A semiologia das crises pode oferecer menos informações sobre lateralização e localização devido à incapacidade de se comunicar, ocorrência de movimentos corporais estereotipados inespecíficos, mudanças pouco claras no nível de consciência e/ou desvio inconsistente da cabeça. [8]

É bem documentado que em caso de epilepsia em idade precoce, padrões de EEG generalizados não excluem um bom candidato a cirurgia de epilepsia. [6] [7] [8] A paciente do caso apresentava diversas malformações congênitas cerebrais associadas a padrão generalizado ao EEG, o que inicialmente poderia descartar a intervenção cirúrgica devido a ausência de lesão focal, porém foi aventada a possibilidade de intervenção paliativa neste caso.

O paciente pediátrico é um candidato em potencial a intervenção neurocirúrgica devido ao maior grau de neuroplasticidade nesta faixa etária. A significativa capacidade de reorganização da função neurológica após qualquer insulto é crítica para o planejamento e a intervenção cirúrgica nas estruturas cerebrais da criança. Alguns estudos [7] [8] relatam que essa adaptabilidade do cérebro da criança seria uma importante vantagem da indicação cirúrgica precoce, apontando uma janela de oportunidade com maior possibilidade de sucesso após o procedimento, permitindo maiores áreas de ressecção ou desconexão em faixas etárias menores. No entanto, embora a plasticidade cerebral seja frequentemente uma influência positiva na reorganização neurológica após o tratamento cirúrgico, também pode atuar como uma influência negativa no sentido de desencadear parada ou regressão do desenvolvimento. [6]

Visando formular padrões mínimos para a cirurgia de epilepsia na infância, a Comissão de Neurocirurgia da Liga Internacional Contra Epilepsia (*International League Against Epilepsy* – ILAE) formou a Subcomissão de Epilepsia Cirúrgica Pediátrica, em 1998. Na ocasião, foram levantadas semelhanças e diferenças para indicação cirúrgica entre crianças e adultos com epilepsia resistente a medicamentos. [6]

Pacientes pediátricos diferem dos pacientes adultos candidatos a cirurgia de epilepsia em vários aspectos: (1) etiologias e intervenções são mais diversas; (2) números cirúrgicos são mais estáveis na criança e não diminuíram como na idade adulta; (3) se a cirurgia é oferecida, os pais a recusam com menos frequência; (4) as taxas de impacto na redução ou mesmo suspensão de crises são mais altas e têm

aumentado ao longo do tempo; (5) a duração do início da doença até a avaliação pré-cirúrgica é mais curta, bem como o tempo de cirurgia. [4]

Semelhante aos adultos, crianças podem ter crises epilépticas agravadas ou apresentar efeitos colaterais pelo tratamento médico, tornando-se possíveis candidatos cirúrgicos. Em contrapartida, a epilepsia na infância não pode ser classificada claramente por uma síndrome epiléptica eletroclínica, como ocorre no adulto. [6] A paciente do caso apresentado evoluiu com essas condições, inclusive com necessidade de internação para tentativa de controle das crises, correção dos efeitos adversos das medicações e investigação de síndromes epilépticas, sem sucesso até a última avaliação.

Síndromes cirúrgicas e etiologias associadas a epilepsia são ainda mais diversas em crianças que em adultos. [8] No entanto, a incidência dessas condições é desconhecida. Dentre essas condições, podem ser citadas: displasia cortical, complexo da esclerose tuberosa, polimicrogiria, hamartoma hipotalâmico, síndromes hemisféricas (hemimegalencefalia e displasia hemisférica), síndrome de Sturge-Weber, síndrome de Rasmussen, síndrome de Landau-Kleffner e outras situações como insultos cerebrovasculares e tumores embrionários. [6] Displasia cortical é a etiologia com maior indicação cirúrgica para a faixa etária pediátrica, enquanto a esclerose temporal mesial é maior causa de indicação nos adultos, correspondendo a menos de 1% da indicação cirúrgica na criança. [4] [8]

Atualmente nenhuma variável clínica pré-operatória prediz prognóstico das crises. Portanto, atraso no desenvolvimento ou transtorno psiquiátrico comórbido não deve ser uma contra-indicação a cirurgia de epilepsia na faixa etária pediátrica. [6]

Em uma coorte de 24 anos de seguimento, que avaliou 1916 adultos e 1300 crianças submetidas a cirurgia, foi evidenciada maior redução das crises em crianças (57,8%) que em adultos (47,5%), demonstrando maior sucesso da intervenção cirúrgica na faixa etária pediátrica. [4]

A “regra de dois” é frequentemente usada em adultos candidatos a cirurgia de epilepsia: se ao menos dois FAE's forem ineficazes no controle das crises em pelo menos dois anos. No entanto, dois anos talvez seja muito tempo para espera na epilepsia na criança devido seus efeitos altamente deletérios ao desenvolvimento. [2]. A paciente do caso relatado levou cerca de cinco anos até ser aventada a possibilidade cirúrgica. No entanto, esta indicação também está sujeita a requisitos

pré-operatórios mínimos que podem ser dificultados pelo acesso limitado aos recursos em saúde pública.

Lactentes e crianças submetidas à avaliação pré-cirúrgica requerem necessidades distintas em comparação com crianças mais velhas ou adultos. Vários fatores relacionados à infância, tanto físicos, funcionais quanto comportamentais, incluindo tamanho da cabeça, peculiaridades da mielinização cerebral, maturação cerebral dinâmica na infância e suas repercussões no desenvolvimento, podem tornar a avaliação pré-operatória um desafio nesses pacientes. [8]

O EEG interictal incluindo registro em sono é obrigatório para a avaliação pré-cirúrgica e o VEEG com registro de eventos interictais é fortemente recomendado em todas as crianças candidatas à cirurgia. Estudos seriados podem ser necessários para documentar consistência ou progressão das crises, especialmente em lactentes e crianças pequenas. Registros com eletrodos invasivos estão sendo realizados de maneira mais seletiva devido aos avanços na neuroimagem, sendo mais indicados principalmente para a localização da região ou zona epileptogênica quando métodos alternativos são inconclusivos. [6]

Dimensões cefálicas pequenas podem exigir o uso de uma montagem diferente do EEG (preferencialmente 10-10) ou mesmo impedir o uso de eletrodos esfenoideais. Comportamentos mais esperados na infância, especialmente em faixas etárias menores, como irritabilidade, impulsividade e incapacidade de seguir comandos, apresentam desafios logísticos, incluindo dificuldade em manter uma cobertura de vídeo consistente durante o EEG. [8]

A Ressonância Magnética (RM) do Crânio com um protocolo de epilepsia especificado é obrigatória como modalidade primária de imagem. A Tomografia Computadorizada (TC) é indicada sob circunstâncias específicas, como por exemplo a possibilidade de calcificação. Sequências especiais de RM podem ser necessárias nos primeiros 2 anos de vida por causa da mielinização imatura, bem como exames seriados podem ser necessários para identificar anormalidades durante o início do desenvolvimento cerebral pós-natal. A contribuição das técnicas de imagem funcional (Single Photon Emission Computed Tomography - SPECT; Positron Emission Tomography - PET) é promissora, mas requer mais estudos clínicos para validação. [6]

Os achados na literatura, portanto, demonstram que mesmo a dificuldade do acesso a exames de imagem de alta complexidade não deve retardar a indicação cirúrgica. [9]

É reconhecido ainda que pacientes pediátricos candidatos a cirurgia de epilepsia têm uma alta incidência de transtornos do neurodesenvolvimento e do humor. A avaliação neuropsiquiátrica é recomendada, mas não existem critérios psiquiátricos que contraindiquem o manejo cirúrgico. Atualmente, o objetivo da cirurgia em crianças é alcançar o controle das crises, com benefício potencial de ganhos adicionais no neurodesenvolvimento. No entanto, o impacto favorável no controle das crises pode não garantir um melhor estado comportamental ou cognitivo. [6]

Estando uma vez indicada a cirurgia de epilepsia e realizado o pré-operatório adequado, resta definir o tipo de cirurgia a ser realizada. A cirurgia para epilepsia é dividida em duas categorias principais: ressectiva (curativa) ou paliativa. Cirurgias ressectivas visam a remoção ou desconexão da zona epileptogênica (isto é, a área de córtex cerebral que gera as crises) e têm potencial curativo; enquanto cirurgias paliativas visam a redução da intensidade e frequência das crises epiléticas. Cirurgias ressectivas, por sua vez, podem ser do tipo lobectomia ou multilobar, lesionectomia ou hemisférica, delimitadas conforme a área afetada. Cirurgias paliativas são diferenciadas em calosotomia (parcial ou total) e estimulação do nervo vago (VNS). [2] Alguns estudos não consideram VNS como cirurgia de epilepsia por não se tratar de um procedimento exclusivamente intracraniano, estando mais bem inserido na categoria de neuromodulação. [1] A paciente do caso apresentado atualmente está em discussão de cirurgia do tipo paliativa, pois apresenta malformações extensas e complexas do sistema nervoso central que impossibilitam a ressecção localizada.

O impacto da cirurgia na ocorrência das crises é um aspecto bem documentado nos estudos. Em estudo de seguimento pós-operatório por dois anos [5] foi encontrada queda na frequência das crises em 95% dos 64 abaixo dos 19 anos submetidos a cirurgia, com 74% destas evoluindo sem novas crises por até um ano após o procedimento; e apenas três casos com piora das crises após esse período. Outros estudos apontam uma taxa de suspensão de crises que pode variar de 59 a 69% dos casos submetidos a cirurgia. [2]

A cirurgia de epilepsia geralmente apresenta baixas taxas de morbidade e mortalidade. Técnicas cirúrgicas menos invasivas e o avanço da anestesia na faixa

etária pediátrica tem ajudado na manutenção e melhoria dessas taxas nesse perfil de paciente. [2] A idade cronológica e de desenvolvimento precoces criam desafios únicos em relação à avaliação e planejamento cirúrgico devido aos riscos inerentes a imaturidade fisiológica do paciente pediátrico, como a menor reserva funcional de órgãos nobres e a limitação do volume de sangue corpóreo total. Durante o intraoperatório pode ser comum a ocorrência de hipotermia e coagulopatia, além do risco de parada cardiorrespiratória por perda sanguínea maciça. [8]

Em coorte com mais de 2000 pacientes submetidos a cirurgia de epilepsia no período de 1990 a 2014, cirurgia ressectiva foi realizada em 751 (57,8%) crianças e 1357 (70,8%) adultos ($P < 0,001$). Apenas 30 pacientes (1,4%) do total cirúrgico teve exame histopatológico normal, sendo 2 crianças (0,3%) e 28 adultos (2,1%), reforçando a importância da indicação clínica para candidatos potenciais a cirurgia mesmo sem causa etiológica bem estabelecida. [4]

Em uma coorte retrospectiva de 110 pacientes entre 6 meses e 19 anos, os fatores associados com crises epilépticas persistentes e, portanto, relacionados a falha da intervenção cirúrgica, incluíram: tecidos epileptogênicos adjacentes à cavidade de ressecção (40%), a ocorrência de zona epileptogênica adicional distante da cavidade de ressecção (32%) e a presença de síndrome epiléptica hemisférica (28%). No mesmo estudo, entretanto, há relato de 76% dos casos livres de crises nos 3 anos de seguimento pós-operatório. [10]

Alguns estudos apontam ainda que o impacto da intervenção cirúrgica vai além do controle parcial ou total das crises. Estudos retrospectivos relatam uma correlação direta significativa entre o controle da epilepsia e ganhos no desenvolvimento em crianças submetidas ao procedimento. [11] [12]

PROTOCOLO CLÍNICO PARA MANEJO DE EPILEPSIA REFRATÁRIA

Após realizada a busca dos dados de prontuário médico para elaboração do relato do caso e a revisão da literatura do tema, foi então elaborada uma sugestão de protocolo clínico para manejo de casos de epilepsia refratária no ambulatório do HUB-UnB destinado a esses casos, a fim de otimizar o encaminhamento de pacientes candidatos a cirurgia de epilepsia. Foram considerados critérios clínicos mínimos, associados ao manejo terapêutico e ao tempo de seguimento clínico, bem como exames complementares essenciais para indicação cirúrgica. A partir da indicação seria então selecionada uma das formas de intervenção cirúrgica existentes para discussão de caso com a equipe cirúrgica.

Ainda baseado nos estudos do tema, é considerado o tempo mínimo de um ano de seguimento ambulatorial com consultas mensais. Esse período é crítico para a ocorrência de descompensação das crises epiléticas, sendo necessário retomar o tratamento medicamentoso com ajuste e reavaliação constante em muitos casos. Faz-se necessário selecionar quais medicações foram mais efetivas no período antes da cirurgia para melhor adesão e controle das crises. Outra recomendação é a realização de nova Avaliação Neuropsicológica em até um ano do procedimento cirúrgico para acompanhamento clínico. Testes cognitivos podem ser úteis na reavaliação, a depender da faixa etária, grau de escolaridade e de colaboração do paciente. [13]

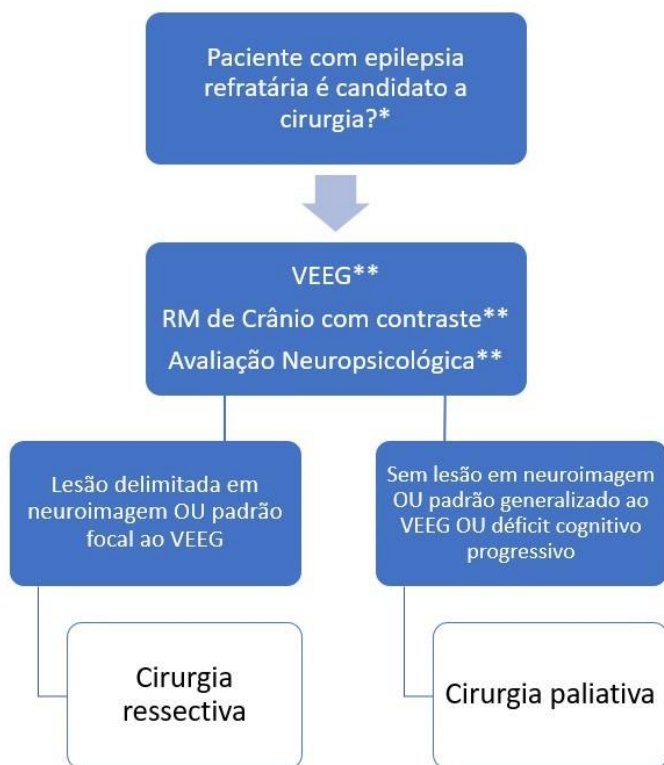


Figura 1 – Protocolo de manejo clínico para pacientes com epilepsia refratária candidatos a cirurgia de epilepsia

* Histórico de uso de 2 FAE's bem indicados, em máxima dose tolerada, incluindo dieta cetogênica, mínimo de dois anos em seguimento ambulatorial regular e relato de crises recorrentes sem fator agravante evidente, com prejuízo cognitivo constatado

** Exames realizados nos últimos dois anos de seguimento

6. CONCLUSÃO

Pacientes com epilepsia resistente a medicamentos podem ser submetidos a tratamento medicamentoso durante longo período, especialmente quando o quadro inicia na faixa etária pediátrica, evoluindo com complicações decorrentes dos efeitos colaterais destas medicações e das crises epiléticas recorrentes, levando a declínio neuropsicomotor progressivo. A intervenção cirúrgica deve ser aventada em casos de doença de difícil controle. Para tanto, são necessários protocolos com critérios clínicos bem estabelecidos para considerar intervenção cirúrgica nesses casos. A partir desses protocolos, cabe ao Neurologista Infantil reconhecer casos candidatos a cirurgia e indicar os procedimentos pré-operatórios precocemente, ainda que na ausência de lesão focal em exames de neuroimagem ou de achados eletroencefalográficos localizatórios e correspondentes com as crises epiléticas. A indicação cirúrgica em casos de epilepsia refratária tem como objetivo o maior controle das crises e a melhoria da qualidade de vida para pacientes e cuidadores.

7. REFERÊNCIAS

[1] Beatty CW; Lockrow JP; Gedela S; Gehred A; Ostendorf AP. The Missed Value of Underutilizing Pediatric Epilepsy Surgery: A Systematic Review. *Seminars in Pediatric Neurology*. 2021.

Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.spen.2021.100917> 11071-9091/11

[2] Shah, R; Botre, A; Udani, V. Trends in Pediatric Epilepsy Surgery. *Indian Journal of Pediatrics*, 2014.

Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12098-014-1660-8>, 2014

[3] Kwan P; Brodie M. Early identification of refractory epilepsy. *New England Journal of Medicine*, 2000; 342:314–9.

Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJM200002033420503>

[4] Cloppenborg T; May TW; Blumcke I; Fauser S; Grewe P; Hopf JL et al. Differences in pediatric and adult epilepsy surgery: A comparison at one center from 1990 to 2014.

Epilepsia. 2018; 00:1–13

Disponível em: <https://doi.org/10.1111/epi.14627>

5) Lim, ME; Bowen JM; Snead III OC; Elliott I; Donner E; Weiss SK et al.

Access to surgery for paediatric patients with medically refractory epilepsy: A systems analysis.

Epilepsy Research, 107, 286-296, 2013.

Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2013.08.010>

[6] Cross, HJ; Jayakar, P; Nordli, D; Delaland O; Duchowny M; Wieser HG et al Proposed Criteria for Referral and Evaluation of Children for Epilepsy Surgery: Recommendations of the Subcommittee for Pediatric Epilepsy Surgery. *Epilepsia*. 2006. 47(6): 952–959.

Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00569.x>

[7] Jayakar, A; Bolton, J. Pediatric epilepsy surgery

Current Neurology Neuroscience Represents. 2015. 15:31.

Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11910-015-0558-9>

[8] Pindrik, J; Hoang, N; Smith, L.

Preoperative evaluation and surgical management of infants and toddlers with drug-resistant epilepsy.

Neurosurgery Focus 45 (3): E3, 2018.

Disponível em: <https://doi.org/10.3171/2018.7.FOCUS18220>

[9] Kwon, HE; Kim, SH; Kang, HC; Lim JS; Kim HD.
Epilepsy surgery for pediatric patients with mild malformation of cortical development.
Seizure: European Journal of Epilepsy 82, 50–55, 2020.
Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.09.019>

[10] Englot, DJ; Han, SJ; Rolston, JD; Ivan, ME; Kuperman RA; Chang EF et al.
Epilepsy surgery failure in children: a quantitative and qualitative analysis.
Journal of Neurosurgical Pediatrics. 14: 386–395, 2014.
Disponível em: <https://doi.org/10.3171/2014.7.PEDS13658>

[11] Honda, R; Kaido, T; Sugai K; Takahashi A; Kaneko Y; Nakagawa E et al.
Long-term developmental outcome after early hemispherotomy for hemimegalencephaly in infants with epileptic encephalopathy.
Epilepsy Behavior 29:30–35, 2013.
Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.06.006>

[12] Steinbok, P; Gan, PY; Connolly, MB; Carmant L; Sinclair DB; Rutka J et al.
Epilepsy surgery in the first 3 years of life: a Canadian survey.
Epilepsia 50:1442–1449, 2009
Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01992.x>

[13] Solli E; Colwell NA, Say I; Houston R; Johal AS; Pak J et al.
Deciphering the surgical treatment gap for drug-resistant epilepsy (DRE): A literature review.
Epilepsia. 2020; 00:1 – 13.
Disponível em: <https://doi.org/10.1111/epi.16572>

Anexo A – Normas da Revista Científica

Foi selecionada a Revista Residência Pediátrica (ISSN-Online: 2236-6814. Disponível em: <https://doi.org/10.25060/residpediatr>) para publicação deste trabalho científico. As normas para publicação de trabalhos científicos podem ser acessadas em: <http://www.residenciapediatrica.com.br/instrucoes-aos-autores>

Anexo B – Artigo Científico

Discussão de opções cirúrgicas para epilepsia a partir de um caso clínico

Discussion of surgical options for epilepsy based on a clinical case

Descritores / Palavras-chave (3 - 6):

Epilepsia resistente a medicamentos (Fármaco-Resistente, Refratária, Resistente a Drogas / Fármacos); Criança; Síndromes Epilépticas; Neurocirurgia

Drug resistant epilepsy; Child; Epileptic Syndromes; Neurosurgery

Resumo

Epilepsia é uma das desordens neurológicas mais frequentes na infância. Cerca de 1/3 dos casos pode evoluir como epilepsia refratária, podendo resultar em grande incapacidade e má qualidade de vida para pacientes e cuidadores. Nesses casos a cirurgia para epilepsia é uma opção terapêutica. Foi relatado um caso de epilepsia refratária e discutidos critérios para indicação cirúrgica. **Comentários:** a paciente do caso apresentado iniciou crises aos 10 anos de idade, já tendo utilizado 11 fármacos antiepilépticos e passado por oito internações em cinco anos desde o início do quadro. Foi indicada cirurgia de epilepsia do tipo paliativa. A intervenção cirúrgica é uma possibilidade terapêutica em epilepsia refratária na infância, visando proporcionar maior controle das crises e melhoria da qualidade de vida para pacientes e cuidadores.

Introdução

Epilepsia pode afetar 1 em cada 26 pessoas no mundo, cerca de 1/3 delas podem persistir com crises mesmo em uso de várias medicações bem indicadas e em dose adequada. A falha de ao menos dois fármacos antiepilépticos (FAE) bem tolerados e adequadamente escolhidos é definida como epilepsia resistente a medicamentos (ERM), também denominada fármaco-resistente, refratária, resistente a drogas ou a fármacos (do Inglês, *drug-resistant epilepsy* - DRE). [1]

Em casos de epilepsia resistente a medicamentos, a cirurgia de epilepsia pode fornecer melhor controle das crises e qualidade de vida dentre 25% a 50% dos pacientes. São conhecidas duas modalidades de intervenção cirúrgica em epilepsia: 1) curativa; 2) paliativa. No entanto, tanto a cirurgia paliativa quanto a curativa

permanecem drasticamente subutilizadas em todas as idades. Crianças com DRE são prejudicadas pelo acesso insuficiente a esse recurso que pode melhorar ou mesmo salvar vidas. [1] Portanto, discutir a indicação cirúrgica na epilepsia resistente a medicamentos torna-se especialmente importante como possibilidade de controle do quadro em crianças e adolescentes afetados por essa condição.

Relato de Caso

É relatado o Caso Clínico da paciente JPN, sexo feminino, 15 anos de idade na presente data, natural de Santa Maria – DF. Mãe G5P3A2, com histórico de pré-natal de risco nesta gestação associado ao relato de episódios de sangramento variados. A mãe tinha 30 anos e o pai 27 anos a época do nascimento, sem consanguinidade declarada.

Paciente nascida de parto normal a termo, porém necessitou de reanimação neonatal e internação em UTI Neonatal por oito dias devido descompensação respiratória e sepse precoce. Evoluiu com atraso global do neurodesenvolvimento de partida e crises epiléticas recorrentes desde os 10 anos de idade. As crises eram descritas como focais disceptivas motoras, sendo estas sempre a direita, crises de parada comportamental e crises mioclônicas, ocorrendo diariamente em vários episódios, sem preferência por período do dia.

Em cinco anos de epilepsia foi internada oito vezes, sendo prescritos 11 fármacos anti- crise nesse período (em ordem de prescrição: Topiramato, Clobazam, Carbamazepina, Ácido Valpróico, Fenitoína, Lamotrigina, Fenobarbital, Levetiracetam, Lacosamida, Oxcarbazepina, Clonazepam, Primidona, Canabidiol), em associação de no máximo três fármacos, todos em doses otimizadas nesse período.

Teve como resultado de Exames Complementares os seguintes achados: RM Crânio (2018) apontou anomalia congênita de fossa posterior, com hipoplasia de vérmis e hemisférios cerebelares e cisto retrocerebelar, associada a focos de hipersinal T2/FLAIR na substância branca frontoparietal de achado inespecífico, além de má rotação nos hipocampos. Não apresentava alterações relevantes em exames laboratoriais, com sorologias normais. VEEG (2021) apontou dessincronização com atividade rítmica generalizada e dez crises motoras (uma tônica e nove tônico-clônica bilateral), todas de início generalizado.

Até o momento da última consulta ambulatorial, em Dezembro/2022, persistia com crises diárias associadas a comprometimento cognitivo importante, em uso de associação com Clonazepam, Canabidiol e Fenitoína em doses otimizadas, com última internação relatada em Novembro do mesmo ano.

Comentários

O caso clínico relatado apresenta uma série de dificuldades inerentes ao tratamento da epilepsia resistente a medicamentos. O primeiro deles seria definir a partir de qual momento a indicação cirúrgica seria uma opção terapêutica, pois o conceito dessa modalidade de epilepsia envolve tão somente a falha de ao menos dois FAE's bem tolerados e adequadamente escolhidos [1], sem qualquer critério temporal apontado, o que pode postergar a abordagem cirúrgica.

Em estudo realizado com pacientes até 19 anos em seguimento pós-operatório de cirurgia de epilepsia por dois anos, o tempo até a indicação cirúrgica foi em média de 4,6 anos desde a primeira crise. Cerca de 91% das indicações cirúrgicas foi inicialmente abordada por um Neurologista. [5] Reside nesses casos a importância do seguimento contínuo pelo mesmo especialista, bem como o reconhecimento do melhor momento para considerar a intervenção cirúrgica. Na paciente do caso apresentado, já decorreram cerca de cinco anos desde o início das crises epiléticas, que iniciaram aos 10 anos de idade.

É importante também reconhecer as particularidades do cérebro em desenvolvimento, especialmente em faixas etárias pediátricas mais novas. A rápida maturação cerebral durante as fases da infância é responsável por uma complexa evolução da semiologia clínica, eletroencefalográfica e dos achados de neuroimagem em crianças com epilepsia. Situações como parada do desenvolvimento ou distúrbio progressivo na função cognitiva, comportamental ou no estado psiquiátrico podem influenciar na decisão pelo manejo cirúrgico. [6] [7] Esses achados foram encontrados ao longo da história clínica da paciente do caso apresentado, especialmente a regressão cognitiva e a mudança do padrão eletroencefalográfico. Há ainda a possibilidade desses achados estarem associados a efeitos colaterais do uso prolongado de FAE's.

É bem documentado que em caso de epilepsia em idade precoce, padrões de EEG generalizados não excluem um bom candidato a cirurgia de epilepsia. [6] [7] [8] A paciente do caso apresentava diversas malformações congênitas cerebrais

associadas a padrão generalizado ao EEG, o que inicialmente poderia descartar a intervenção cirúrgica devido a ausência de lesão focal, porém foi aventada a possibilidade de intervenção paliativa neste caso.

Síndromes cirúrgicas e etiologias associadas a epilepsia são ainda mais diversas em crianças que em adultos. [8] No entanto, a incidência dessas condições é desconhecida. Dentre essas condições, podem ser citadas: displasia cortical, complexo da esclerose tuberosa, polimicrogiria, hamartoma hipotalâmico, síndromes hemisféricas (hemimegalencefalia e displasia hemisférica), síndrome de Sturge-Weber, síndrome de Rasmussen, síndrome de Landau-Kleffner e outras situações como insultos cerebrovasculares e tumores embrionários. [6] Displasia cortical é a etiologia com maior indicação cirúrgica para a faixa etária pediátrica, enquanto a esclerose temporal mesial é maior causa de indicação nos adultos, correspondendo a menos de 1% da indicação cirúrgica na criança. [4] [8]

Atualmente nenhuma variável clínica pré-operatória prediz prognóstico das crises. Portanto, atraso no desenvolvimento ou transtorno psiquiátrico comórbido não deve ser uma contraindicação a cirurgia de epilepsia na faixa etária pediátrica. [6]

A “regra de dois” é frequentemente usada em adultos candidatos a cirurgia de epilepsia: se ao menos dois FAE’s forem ineficazes no controle das crises em pelo menos dois anos. No entanto, dois anos talvez seja muito tempo para espera na epilepsia na criança devido seus efeitos altamente deletérios ao desenvolvimento. [2]. A paciente do caso relatado levou cerca de cinco anos até ser aventada a possibilidade cirúrgica. No entanto, esta indicação também está sujeita a requisitos pré-operatórios mínimos que podem ser dificultados pelo acesso limitado aos recursos em saúde pública.

O EEG interictal incluindo registro em sono é obrigatório para a avaliação pré-cirúrgica e o VEEG com registro de eventos interictais é fortemente recomendado em todas as crianças candidatas à cirurgia. Estudos seriados podem ser necessários para documentar consistência ou progressão das crises, especialmente em lactentes e crianças pequenas. Registros com eletrodos invasivos estão sendo realizados de maneira mais seletiva devido aos avanços na neuroimagem, sendo mais indicados principalmente para a localização da região ou zona epileptogênica quando métodos alternativos são inconclusivos. [6]

A Ressonância Magnética (RM) do Crânio com um protocolo de epilepsia especificado é obrigatória como modalidade primária de imagem. A Tomografia

Computadorizada (TC) é indicada sob circunstâncias específicas, como por exemplo a possibilidade de calcificação. Sequências especiais de RM podem ser necessárias nos primeiros 2 anos de vida por causa da mielinização imatura, bem como exames seriados podem ser necessários para identificar anormalidades durante o início do desenvolvimento cerebral pós-natal. A contribuição das técnicas de imagem funcional (Single Photon Emission Computed Tomography - SPECT; Positron Emission Tomography - PET) é promissora, mas requer mais estudos clínicos para validação. [6]

Os achados na literatura, portanto, demonstram que mesmo a dificuldade do acesso a exames de imagem de alta complexidade não deve retardar a indicação cirúrgica. [9]

É reconhecido ainda que pacientes pediátricos candidatos a cirurgia de epilepsia têm uma alta incidência de transtornos do neurodesenvolvimento e do humor. A avaliação neuropsiquiátrica é recomendada, mas não existem critérios psiquiátricos que contraindiquem o manejo cirúrgico. Atualmente, o objetivo da cirurgia em crianças é alcançar o controle das crises, com benefício potencial de ganhos adicionais no neurodesenvolvimento. No entanto, o impacto favorável no controle das crises pode não garantir um melhor estado comportamental ou cognitivo. [6]

Estando uma vez indicada a cirurgia de epilepsia e realizado o pré-operatório adequado, resta definir o tipo de cirurgia a ser realizada. A cirurgia para epilepsia é dividida em duas categorias principais: ressectiva (curativa) ou paliativa. Cirurgias ressectivas visam a remoção ou desconexão da zona epileptogênica (isto é, a área de córtex cerebral que gera as crises) e têm potencial curativo; enquanto cirurgias paliativas visam a redução da intensidade e frequência das crises epilépticas. Cirurgias ressectivas, por sua vez, podem ser do tipo lobectomia ou multilobar, lesionectomia ou hemisférica, delimitadas conforme a área afetada. Cirurgias paliativas são diferenciadas em calosotomia (parcial ou total) e estimulação do nervo vago (VNS). [2] Alguns estudos não consideram VNS como cirurgia de epilepsia por não se tratar de um procedimento exclusivamente intracraniano, estando mais bem inserido na categoria de neuromodulação. [1] A paciente do caso apresentado atualmente está em discussão de cirurgia do tipo paliativa, pois apresenta malformações extensas e complexas do sistema nervoso central que impossibilitam a ressecção localizada.

O impacto da cirurgia na ocorrência das crises é um aspecto bem documentado nos estudos. Em estudo de seguimento pós-operatório por dois anos [5] foi encontrada queda na frequência das crises em 95% dos 64 abaixo dos 19 anos submetidos a cirurgia, com 74% destas evoluindo sem novas crises por até um ano após o procedimento; e apenas três casos com piora das crises após esse período. Outros estudos apontam uma taxa de suspensão de crises que pode variar de 59 a 69% dos casos submetidos a cirurgia. [2]

Alguns estudos apontam ainda que o impacto da intervenção cirúrgica vai além do controle parcial ou total das crises. Estudos retrospectivos relatam uma correlação direta significativa entre o controle da epilepsia e ganhos no desenvolvimento em crianças submetidas ao procedimento. [11] [12]

Referências

- [1] Beatty CW; Lockrow JP; Gedela S; Gehred A; Ostendorf AP. The Missed Value of Underutilizing Pediatric Epilepsy Surgery: A Systematic Review. *Seminars in Pediatric Neurology*. 2021.
Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.spen.2021.100917> 11071-9091/11
- [2] Shah, R; Botre, A; Udani, V. Trends in Pediatric Epilepsy Surgery. *Indian Journal of Pediatrics*, 2014.
Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12098-014-1660-8>, 2014
- [3] Kwan P; Brodie M. Early identification of refractory epilepsy. *New England Journal of Medicine*, 2000; 342:314–9.
Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJM200002033420503>
- [4] Cloppenborg T; May TW; Blumcke I; Fauser S; Grewe P; Hopf JL et al. Differences in pediatric and adult epilepsy surgery: A comparison at one center from 1990 to 2014. *Epilepsia*. 2018; 00:1–13
Disponível em: <https://doi.org/10.1111/epi.14627>
- 5) Lim, ME; Bowen JM; Snead III OC; Elliott I; Donner E; Weiss SK et al. Access to surgery for paediatric patients with medically refractory epilepsy: A systems analysis. *Epilepsy Research*, 107, 286-296, 2013.
Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2013.08.010>
- [6] Cross, HJ; Jayakar, P; Nordli, D; Delaland O; Duchowny M; Wieser HG et al Proposed Criteria for Referral and Evaluation of Children for Epilepsy Surgery: Recommendations of the Subcommittee for Pediatric Epilepsy Surgery. *Epilepsia*. 2006. 47(6): 952–959.
Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00569.x>

- [7] Jayakar, A; Bolton, J. Pediatric epilepsy surgery
Current Neurology Neuroscience Represents. 2015. 15:31.
Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11910-015-0558-9>
- [8] Pindrik, J; Hoang, N; Smith, L.
Preoperative evaluation and surgical management of infants and toddlers with drug-resistant epilepsy.
Neurosurgery Focus 45 (3): E3, 2018.
Disponível em: <https://doi.org/10.3171/2018.7.FOCUS18220>
- [9] Kwon, HE; Kim, SH; Kang, HC; Lim JS; Kim HD.
Epilepsy surgery for pediatric patients with mild malformation of cortical development.
Seizure: European Journal of Epilepsy 82, 50–55, 2020.
Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.09.019>
- [10] Englot, DJ; Han, SJ; Rolston, JD; Ivan, ME; Kuperman RA; Chang EF et al.
Epilepsy surgery failure in children: a quantitative and qualitative analysis.
Journal of Neurosurgical Pediatrics. 14: 386–395, 2014.
Disponível em: <https://doi.org/10.3171/2014.7.PEDS13658>
- [11] Honda, R; Kaido, T; Sugai K; Takahashi A; Kaneko Y; Nakagwa E et al.
Long-term developmental outcome after early hemispherotomy for hemimegalencephaly in infants with epileptic encephalopathy.
Epilepsy Behavior 29:30–35, 2013.
Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.06.006>
- [12] Steinbok, P; Gan, PY; Connolly, MB; Carmant L; Sinclair DB; Rutka J et al.
Epilepsy surgery in the first 3 years of life: a Canadian survey.
Epilepsia 50:1442–1449, 2009
Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01992.x>