

Avaliação do desfecho pós-cirúrgico de pacientes com epilepsia do lobo temporal farmacorresistente do HC-UFMG e caracterização farmacoterapêutica pré e pós-cirúrgica

Evaluation of post-surgical outcome from patients with drug-resistant temporal lobe epilepsy of HC-UFMG and pharmacotherapeutic characterization pre and post-surgical

Joice Luiza Jardim Reis¹; Ana Carolina Diniz Carvalho Portela¹; Érica Leandro Marciano Vieira²; Ana Paula Gonçalves^{2,3}; Alexandre Varela Gianetti³; Antônio Lúcio Teixeira^{2,4}; Milene Alvarenga Rachid¹; Eliana Cristina de Brito Toscano^{1,2}.

RESUMO

Introdução: A epilepsia do lobo temporal (ELT) é um tipo de epilepsia focal e, devido ao acometimento do hipocampo, é responsável por déficit cognitivo, com importantes impactos psicossociais. Além disso, trata-se da epilepsia mais farmacorresistente em adultos, apresentando relevância clínica e socioeconômica. A ressecção hipocampal é uma alternativa para os casos de refratariedade medicamentosa, com prognóstico favorável em cerca de 70% dos casos. **Objetivos:** Caracterizar aspectos sociodemográficos e farmacoterapêuticos de pacientes com ELT refratária, bem como avaliar a farmacorresistência após a ressecção hipocampal. **Métodos:** Este estudo é uma análise retrospectiva observacional de prontuários de pacientes com ELT farmacorresistentes do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais – HC-UFMG – (Belo Horizonte, MG). Foram coletadas informações sociodemográficas, clínicas e farmacoterapêuticas de pacientes operados entre 2008 e 2015. **Resultados:** Foram avaliados 27 pacientes (55,6% do sexo feminino e 44,4% do sexo masculino), com mediana de idade 46 anos. A frequência de crises foi de 4,5 crises/mês e todos utilizavam, pelo menos, dois fármacos anticonvulsivantes. As classes mais utilizadas foram benzodiazepínicos e iminoestilbenos. Houve redução da dose e/ou do número de fármacos para 56% dos pacientes e 52% não apresentaram crises até 2 anos após a cirurgia. **Conclusões:** A farmacoterapia da ELT farmacorresistente empregada no HC-UFMG segue diretrizes recomendadas, entretanto, apresenta difícil manejo em função de interações farmacológicas e efeitos adversos. O procedimento cirúrgico mostrou-se uma estratégia efetiva para controle das crises e redução dos esquemas posológicos empregados.

Palavras-chave: Epilepsia do Lobo Temporal; Epidemiologia; Epilepsia Resistente a Medicamentos; Terapêutica.

¹ Instituto de Ciências Biológicas – Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Laboratório de Patologia Celular e Molecular, Departamento de Patologia Geral, Belo Horizonte, MG – Brasil.

² Faculdade de Medicina – Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Laboratório Interdisciplinar de Investigação Médica, Belo Horizonte, MG – Brasil.

³ Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Hospital das Clínicas, Belo Horizonte, MG – Brasil.ww

⁴ University of Texas Health Science Center at Houston, School of Medicine, Houston, Texas - Estados Unidos.

* Autor Correspondente:

Milene Alvarenga Rachid

E-mail: milenerachid@gmail.com

Recebido em: 29/10/2018.

Aprovado em: 04/04/2019.

ABSTRACT

Introduction: Temporal lobe epilepsy (TLE) is a type of focal epilepsy that affects hippocampus and brings on cognitive deficits and psychosocial impacts. TLE is the most drug resistant epilepsy in adults and has an important clinical and economic role worldwide. Anterior hippocampal resection is a good option for drug-resistant patients and represents improvement in about 70% of them. **Objectives:** To characterize sociodemographic and pharmacotherapeutic aspects of TLE patients, as well as to evaluate drug resistance after hippocampal resection. **Methods:** This is an observational and retrospective study based on medical records of drug-resistant TLE patients at the Hospital das Clínicas of Universidade Federal de Minas Gerais – HC-UFMG – (Belo Horizonte, MG). Data about sociodemographic, clinical e pharmacotherapy variables were collected of operated patients from 2008 to 2015. **Results:** Twenty-seven patients (55.6% female and 44.4% male), with a median age of 39 years, were evaluated. The seizure frequency was 4.5 crises/month and all patients used two anticonvulsant drugs at least. The most used classes were benzodiazepines and iminostibenes. We observed decrease of doses or drugs for 56% of patients and seizure remission in 52% of them until 2 years after the surgery. **Conclusion:** The pharmacotherapy used to control seizure in drug-resistant TLE in HC-UFMG follows recommended guidelines, however, is difficult to manage it, due to pharmacological interactions and adverse effects. The surgical procedure proved to be an effective strategy for controlling seizures and reducing administered doses.

Keywords: Epilepsy, Temporal Lobe; Epidemiology; Drug Resistant Epilepsy; Therapeutics.

INTRODUÇÃO E LITERATURA

A epilepsia do lobo temporal (ELT) é tipo o mais comum de epilepsia farmacorresistente em adultos¹e, por ocorrer esclerose em estruturas mesiais, principalmente hipocampo, há comprometimento mais acentuado da memória, modulação emocional e cognição.²⁻⁴ A ocorrência de crises epiléticas gera limitações que refletem na adaptação às tarefas cotidianas, afetando diretamente a saúde física e mental, bem como relacionamentos sociais, práticas de lazer, rendimento escolar e desempenho profissional.⁵

Na epilepsia, quando o paciente não responde ao tratamento farmacoterapêutico, com emprego de dois ou mais fármacos em doses adequadas, a doença é classificada como refratária. Essa condição ocorre em, aproximadamente, 56% dos pacientes com ELT.⁶ A refratariedade é um enorme desafio para a equipe médica, sendo responsável por grandes prejuízos sociais, além de estar fortemente ligada aos gastos na assistência ao paciente com epilepsia.⁷

Begley e Durgin⁸ constataram que os custos específicos da epilepsia nos Estados Unidos, por pessoa, variam de US\$ 1.022,00 até US\$ 19.749,00 anualmente, sendo esses valores substancialmente maiores nos casos

de epilepsia refratária. Além disso, o gasto com epilepsia em países de baixa renda é duas vezes maior que o encontrado em países desenvolvidos, devido à maior incidência dos fatores de risco para a doença e o elevado tempo de farmacorresistência.^{9,10}

Atualmente, existe uma grande variedade de fármacos anticonvulsivantes utilizados na clínica, segundo protocolos e diretrizes terapêuticas.¹¹ O tratamento medicamentoso tem foco no alívio sintomático, com o objetivo de realizar o controle das crises. A escolha do tratamento é realizada conforme as características do paciente, como idade, tipo de crise e epilepsia e o perfil de segurança do fármaco. Nesse contexto, a monoterapia é preferencialmente escolhida sempre que possível.^{12,13} Isso é justificado pelo fato da politerapia gerar mais efeitos adversos, risco de interações medicamentosas, diminuição à adesão do paciente e elevação dos custos do tratamento.¹³

Dentre as classes farmacológicas preconizadas no Brasil, estão os imunoestilbenos, benzodiazepínicos, succinimidas, hidantoínas, barbitúricos, precursores do íon valproato,¹¹ além de outros fármacos desenvolvidos a partir de novas estruturas moleculares, que incluem a lamotrigina, vigabatrina, topiramato e gabapentina.¹⁴

Mesmo que baseados em evidências, os guias oficiais de recomendações (*guidelines*) para a melhor escolha terapêutica ainda divergem, principalmente em função do quadro clínico e adesão do paciente.¹¹

Nos casos refratários em politerapia, a ressecção hipocampal do foco epiléptico é uma alternativa terapêutica aos pacientes elegíveis, proporcionando remissão de crises em cerca de 70% dos casos.¹⁵ Anteriormente à ressecção, avalia-se a indicação, a inexistência de outras possibilidades medicamentosas e o custo-benefício do método, com foco na preservação da função neurológica com controle efetivo das crises.¹⁶ A elegibilidade do paciente à cirurgia depende de uma série de procedimentos que envolvem a determinação do tipo de epilepsia, investigação eletrofisiológica e neuropsicológica, especialmente nos casos associados à esclerose hipocampal, pois essa lesão está relacionada ao comprometimento da memória declarativa.¹⁷

Nesse cenário, para um melhor manejo pré e pós-cirúrgico dos pacientes, é necessário conhecer as características epidemiológicas e as abordagens medicamentosas empregadas. Portanto, o presente estudo tem como objetivo caracterizar o perfil farmacoterapêutico de pacientes com epilepsia do lobo temporal refratária e elegíveis à cirurgia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG) antes da cirurgia de ressecção hipocampal; bem como avaliar o impacto cirúrgico na remissão de crises e alteração da farmacoterapia.

MATERIAIS E MÉTODOS

PACIENTES

Esse trabalho é uma análise retrospectiva observacional de dados sociodemográficos, clínicos e farmacoterapêuticos provenientes de prontuários de 27 pacientes com ELT refratária em acompanhamento no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG) no período de 2008 a 2015.

Os critérios de inclusão adotados foram pacientes elegíveis à cirurgia de ressecção hipocampal, com idade superior a 18 anos e diagnóstico de ELT baseado em exames de ressonância magnética e videoeletroencefalograma (vídeo-EEG), além de anamnese feita pela equipe médica do Ambulatório de Epilepsia do Serviço de Neurologia do HC-UFMG. Todos os pacientes haviam sido, previamente, submetidos a avaliações neuropsicológicas. Foram excluídos pacientes menores de 18 anos e portadores de outras doenças psiquiátricas graves e outras doenças neurológicas.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da UFMG (COEP) e os pacientes envolvidos assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

COLETA DE DADOS

Foram coletados dados de prontuário sobre características sociodemográficas (gênero, idade, estado civil, condição de trabalho e escolaridade); diagnóstico de ELT (idade de diagnóstico e presença de esclerose hipocampal na análise histológica); calendário das crises (frequência mensal imediatamente antes e dois anos após a cirurgia); tempo de doença; farmacoterapia

empregada imediatamente antes e dois anos após cirurgia e farmacorresistência; remissão de crises até dois anos após cirurgia. Essas informações foram coletadas por até dois anos após a realização da cirurgia.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todas as variáveis contínuas foram submetidas ao teste de Shapiro-Wilk, a fim de avaliá-las quanto à normalidade. Assim, as variáveis paramétricas foram expressas pela média e desvio padrão e as variáveis não paramétricas pela mediana e variação de máximo e mínimo.

RESULTADOS

A mediana de idade dos pacientes anteriormente à cirurgia foi 39 anos (26 - 59 anos). A maioria deles (60%) encontrava-se solteiro ou divorciado. Dados da situação de trabalho revelaram que 55,6% dos pacientes estavam desempregados e apenas 18,5% exerciam alguma atividade profissional (Tabela 1). Com relação ao tempo de doença, foi encontrada a mediana de 33 anos, com um desvio padrão de 10,5 anos. A frequência de crises foi dada pela mediana de 4,5 crises/mês e a esclerose hipocampal foi diagnosticada na análise histopatológica em 81,5% dos casos avaliados (Tabela 1).

Tabela 1. Dados sociodemográficos e clínicos dos pacientes com epilepsia do lobo temporal refratária.

| | Total |
|--|----------------|
| Número amostral (n° - %) | 27 (100%) |
| Gênero | |
| Feminino (n° - %) | 15 (55,6%) |
| Masculino (n° - %) | 12 (44,4%) |
| Estado civil (n° - %) | |
| Solteiros | 14 (51,8%) |
| Casados | 10 (37,1%) |
| Divorciados | 3 (11,1%) |
| Escolaridade (Mediana/Mín.-Máx.) | 6,0 / 4,0-11,0 |
| Situação de trabalho (n° - %) | |
| Desempregado | 15 (55,6%) |
| Empregado | 5 (18,5%) |
| Aposentado por invalidez | 7 (25,9%) |
| Idade ao fazer a cirurgia (anos) (Média ± DP) | 41,59±8,391 |
| Frequência de crises (mês) (Mediana/Mín.-Máx) | 4,5/ 1,5 – 16 |
| Idade da Primeira crise (anos) (Mediana/Mín.-Máx) | 3,0 / 0 – 14 |
| Tempo de doença (anos) (Média ± DP) | 33,52±10,51 |
| Presença de esclerose hipocampal na análise histopatológica | 22 (81,5%) |
| Remissão de crises dois anos após cirurgia (n° - %) | 14 (51,85%) |
| Alteração da farmacoterapia dois anos após cirurgia (n° - %) | 19 (70,37%) |
| Redução da dose | 12 (44,4%) |
| Redução do número de fármacos | 9 (33,3%) |

Todos os pacientes faziam uso de, pelo menos, dois fármacos anticonvulsivantes (FAC) e 37% destes (10 pacientes) utilizavam três (9 pacientes) ou quatro FAC (1 paciente) simultaneamente antes da cirurgia (Tabela 1). O fármaco mais prescrito foi a carbamazepina (19% dos pacientes) (Figura 1). Entretanto, o grupo de fármacos mais utilizado foi o de benzodiazepínicos (31% dos casos) (Tabela 2).

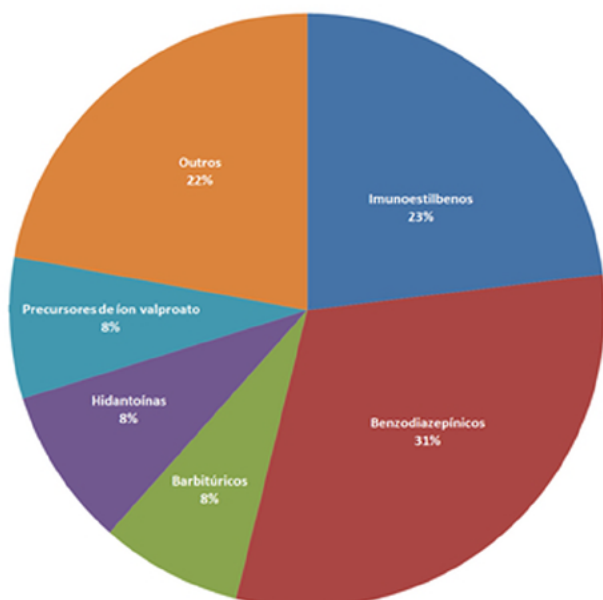


Figura 1. Principais grupos de fármacos anticonvulsivantes empregados na farmacoterapia de pacientes com epilepsia do lobo temporal refratária do Hospital das Clínicas da UFMG. Dados coletados, retrospectivamente, de prontuários médicos (n=27).

Tabela 2. Fármacos utilizados pelos pacientes com epilepsia do lobo temporal refratária do Hospital das Clínicas da UFMG imediatamente antes da ressecção hipocampal (n=27)

| Medicamento | Total de pacientes em uso |
|-----------------|---------------------------|
| | (no - %) |
| Carbamazepina | 20 – 70,1% |
| Clobazam | 17 – 62,9% |
| Clonazepam | 12 – 44,4% |
| Lamotrigina | 12 – 44,4% |
| Topiramato | 11 – 40,7% |
| Fenitoína | 9 – 33,3% |
| Fenobarbital | 8 – 29,6% |
| Ácido Valproico | 8 – 29,6% |
| Oxcarbamazepina | 4 – 14,8% |
| Clozazolam | 1 – 3,7% |
| Diazepam | 1 – 3,7% |
| Nitrazepam | 1 – 3,7% |

nº=número amostral; %= Percentual

Após dois anos do procedimento cirúrgico, 51,8% dos pacientes não apresentaram mais crises. Relatos dos próprios pacientes nos prontuários indicam que essa mesma porcentagem teve melhoras nas adaptações às atividades cotidianas e mudanças positivas nas relações sociais. Ainda durante os dois anos pós-cirúrgicos, seis pacientes (22,2%) relataram mudança comportamental, como aumento da irritabilidade e intolerância com familiares, e/ou queixas relevantes, como intolerância a ruídos, enxaqueca, disfunção da articulação temporomandibular, hemiparesia transitória, prejuízo da memória e exacerbação de sintomas do período pré-menstrual. Mais de 50% dos pacientes operados tiveram redução da dose ou do número de fármacos anticonvulsivantes administrados (Tabela 2).

DISCUSSÃO

Os dados demográficos obtidos dos pacientes do HC-UFMG no presente estudo corroboram o perfil característico da população com ELT refratária já descrito na literatura: baixa escolaridade, frequente desemprego e subemprego, dentre outras condições sociais que se agravam pelas dificuldades físicas e estigma enfrentados pelos pacientes.^{4,5,18}

Os resultados acerca do estado civil revelam que a maioria dos pacientes permanecem solteiros, o que pode estar relacionado com a dificuldade no desenvolvimento de relações pessoais e manutenção de vínculos emocionais, devido ao estigma existente em torno da epilepsia, sobretudo, nos casos de difícil controle de crises.

O fato dos pacientes com ELT apresentarem mais frequentemente doenças psiquiátricas, como ansiedade e depressão, também dificulta as interações sociais desses indivíduos,^{4,5} bem como o estabelecimento de relações estáveis. O início precoce e a alta frequência das crises podem justificar a dificuldade de acesso e permanência desses pacientes no meio escolar, a baixa qualificação profissional e, consequentemente, menor inserção no mercado de trabalho.^{19,20}

Os dados da situação profissional dos pacientes do HC-UFMG são condizentes com os encontrados na literatura, que apontam a área do trabalho como uma das principais afetada pela epilepsia, sendo frequente a situação de desemprego e subemprego.⁵ A dependência financeira afeta o poder aquisitivo e limita o acesso a condições de saúde e lazer, o que gera um desgaste para o paciente e seus familiares.^{5,18}

Nesse contexto, o tratamento farmacológico tem como principal objetivo controlar as crises epiléticas e, consequentemente, melhorar a qualidade de vida do paciente. Entretanto, nos casos de refratariedade, o controle não efetivo traz sérios agravantes, principalmente, no que diz respeito aos inúmeros efeitos adversos decorrentes das dosagens altas e interações medicamentosas na polifarmacoterapia.¹³

Todos os pacientes analisados antes da cirurgia de epilepsia utilizavam, pelo menos, dois fármacos. O fármaco mais utilizado foi a carbamazepina (Tabela 2), um iminoestilbeno, que é a primeira escolha nas crises focais, com ou sem generalização, tanto nos casos de monoterapia, quanto associada a outros FAC.^{11,12} É importante ressaltar

que a carbamazepina possui como efeitos adversos mais comuns a sonolência, fadiga, tontura, visão turva, diplopia e *rash* cutâneo.²¹ Em alguns casos, a utilização deste iminoestilbeno pode levar a leucopenia transitória, desequilíbrios eletrolíticos, ataxia e elevação de enzimas hepáticas. Além disso, a carbamazepina possui interação medicamentosa com uma quantidade considerável de FAC, sendo as mais relevantes a elevação dos níveis plasmáticos do fenobarbital e a diminuição das concentrações de benzodiazepínicos, da etossuximida, lamotrigina, topiramato e valproato.¹⁴ Portanto, a politerapia deve ser bem manejada e acompanhada, sobretudo, na presença de efeitos adversos.

Quando se avaliou a classe medicamentosa, a dos benzodiazepínicos foi a mais empregada. Essa classe é conhecida por potencializar a ação depressora de outros agentes como etanol e barbitúricos, além de provocar dependência.²¹ Os dados coletados sobre a utilização de clobazam por 16% dos pacientes e do clonazepam por 11% (Tabela 2) demonstram a alta prevalência dessa classe na farmacoterapia escolhida para os pacientes do HC-UFGM em politerapia. Como efeitos adversos dos benzodiazepínicos, destacam-se a sonolência, tontura, tremores, ataxia, sedação, hiperatividade, confusão mental e alterações comportamentais.^{14,21} De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Brasileiro e estudo proposto por Betting *et al.* sobre as recomendações de especialistas, os benzodiazepínicos podem ser utilizados em crises focais e generalizadas refratárias como adjuvantes a outros fármacos.^{11,12}

Ainda que o manejo adotado no HC-UFGM siga condutas orientadas por protocolo nacional,¹¹ é possível detectar as dificuldades no controle da doença. A heterogeneidade dos pacientes quanto ao quadro clínico e resposta ao tratamento torna a farmacoterapia ainda mais difícil na ELT farmacorresistente. Vale ressaltar que os pacientes avaliados apresentaram frequência de crises elevada, mesmo com a utilização de vários fármacos em altas doses, o que revela a gravidade da refratariedade.

O aumento nas doses administradas de FAC, bem como a inclusão de novos medicamentos em politerapia na tentativa de controle das crises, aumenta ainda mais o risco de complicações decorrentes dos efeitos adversos. Além disso, quanto maior o esquema posológico adotado, mais difícil a adesão medicamentosa por parte do paciente.¹³ O impacto causado pela refratariedade na assistência farmacêutica também demonstra a necessidade de analisar constantemente a distribuição de medicamentos no sistema de saúde.³

Diante desse cenário, o tratamento cirúrgico surge como uma possibilidade mais efetiva para o controle de crises na refratariedade farmacológica, trazendo benefícios tanto para a saúde do indivíduo quanto para o sistema de saúde.^{3,7} Isso pode ser justificado pelo relevante aumento do risco de quedas e acidentes, que, associado às taxas elevadas de suicídio e morte súbita e prematura, culmina em maior taxa de mortalidade entre os epiléticos em comparação à população em geral.²²

Ainda que sejam escassas as avaliações econômicas que demonstrem os impactos positivos da ressecção hipocampal nos gastos em saúde, considera-se que a redução no uso de medicamentos seja o principal parâmetro de economia a favor da cirurgia.⁸ Portanto, a alteração da farmacoterapia após a ressecção hipocampal, com redução ou retirada de

um dos fármacos, em 56% dos casos analisados em nosso estudo é um resultado extremamente positivo. O mesmo pode se dizer sobre a ausência de crises após a cirurgia em mais de 50% dos pacientes no HC-UFGM (Tabela 1).

A abordagem cirúrgica, quando determinada por uma adequada avaliação clínica, bioquímica e neuropsicológica pode reduzir melhorar a qualidade de vida, permitindo melhor adaptação do paciente ao meio profissional e familiar.²³ Os relatos dos próprios pacientes demonstram a satisfação com a realização do procedimento na maior parte dos casos, enfatizando a melhora da qualidade de vida em geral. Os casos em que as crises permanecem de difícil controle após cirurgia ainda não tiveram mecanismo elucidado, uma vez que, antes da ressecção, tanto os pacientes controlados após o procedimento quanto os não controlados apresentam características clínicas semelhantes,²⁴ fato também observado em nossa população de estudo.

Vale ressaltar que a maioria dos indivíduos com epilepsia que chegam ao HC-UFGM apresentam ELT farmacorresistente. Isso pode estar relacionado ao encaminhamento dos pacientes com persistência das crises não controladas para centros de referência em tratamento da epilepsia, como o HC-UFGM. Nestes centros de referência, os pacientes, quando necessário, recebem encaminhamento para a intervenção cirúrgica e maior acesso a informações sobre a mesma.

Assim, a reformulação de políticas públicas com o foco nas informações sobre a doença ao paciente e à família também é de extrema importância. A aceitação do indivíduo com relação à politerapia e subseqüente cirurgia é um dos desafios enfrentados pelos profissionais do Hospital das Clínicas da UFGM, por se tratar de um público carente e com baixa escolaridade. Assim, maiores investimentos em saúde e pesquisa são necessários para determinar os mecanismos de farmacorresistência e, conseqüentemente, novos alvos terapêuticos; para melhorar a adesão e distribuição dos medicamentos essenciais à politerapia; para tornar os métodos de diagnóstico e os processos de elegibilidade ao procedimento cirúrgico mais acessíveis.

Nosso estudo apresenta algumas limitações, como o não acompanhamento dos pacientes após dois anos da realização da cirurgia. Também não foram aplicados questionários referentes à qualidade de vida que pudessem quantificar os impactos da cirurgia diretamente nesse fator.

CONCLUSÃO

São notáveis os impactos psicossociais decorrentes da refratariedade na população estudada. Ainda que os epileptologistas do HC-UFGM sigam as diretrizes preconizadas em protocolos terapêuticos, o tratamento é complexo e exige além de um manejo adequado por parte do profissional, também a adesão ao tratamento por parte do paciente.

A ressecção hipocampal nos pacientes refratários do HC-UFGM apresentou bons resultados no controle das crises, proporcionando melhor adequação na farmacoterapia, com redução da dose ou do número de fármacos e controle de crises em uma porcentagem significativa. Entretanto, o procedimento ainda é subutilizado e, na maioria dos casos, os pacientes apresentam longo tempo de refratariedade, revelando a necessidade de alterações em políticas públicas no sentido de divulgar os benefícios e critérios de indicação.

REFERÊNCIAS

1. Andrade-Valença LPA, Valença MM, Velasco TR, Leite JP. Epilepsia do Lobo Temporal Mesial Associada à Esclerose Hipocampal. *J Epilepsy Clin Neurophysiol.* 2006;12(1):31-6.
2. Engel J Jr. Introduction to temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res.* 1996;26(1):141-50.
3. Kandratavicius L, Peixoto-Santos JE, Monteiro MR, Scanduzzi RC, Carlotti CG Jr, Assirati JA Jr, et al. Mesial temporal lobe epilepsy with psychiatric comorbidities: a place for differential neuroinflammatory interplay. *J Neuroinflammation.* 2015;12:38.
4. Kandratavicius L, Hallak JEC, Leite JP. Psicose e depressão na epilepsia do lobo temporal. *J Epilepsy Clin Neurophysiol.* 2007;13(4):163-7.
5. Salgado PCB, de Souza EAP. Impacto da epilepsia no trabalho: avaliação da qualidade de vida. *Arq Neuro-Psiquiatr.* 2002;60(2B):442-5.
6. Aalbers MW, Rijkers K, Majoie HJ, Dings JT, Schijns OE, Schipper S, et al. The influence of neuropathology on brain inflammation in human and experimental temporal lobe epilepsy. *J Neuroimmunol.* 2014;271(1-2):36-42.
7. Curia G, Lucchi C, Vinet J, Gualtieri F, Marinelli C, Torsello A, et al. Pathophysiology of mesial temporal lobe epilepsy: is prevention of damage antiepileptogenic? *Cur Med Chem.* 2014;21(6):663-88.
8. Begley CE, Durgin TL. The direct cost of epilepsy in the United States: A systematic review of estimates. *Epilepsia.* 2015;56(9):1376-87.
9. Newton CR, Garcia HH. Epilepsy in poor regions of the world. *Lancet.* 2012;380(9848):1193-201.
10. Mbuba CK, Newton CR. Packages of care for epilepsy in low- and middle-income countries. *PLoS Med.* 2009;6(10):e1000162.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas: epilepsia. Brasília: Ministério da Saúde; 2013.
12. Betting LE, Kobayashi E, Montenegro MA, Min LL, Cendes F, Guerreiro MM, et al. Tratamento de epilepsia: consenso dos especialistas brasileiros. *Arq Neuro-Psiquiatr.* 2003;61(4):1045-70.
13. Yacubian EMT, Kochen S. Semiologia das crises epilêpticas. São Paulo: Leitura Médica; 2014.
14. Yacubian EMT, Contreras-Cañedo G, Ríos-Pohl L, eds. Tratamento Medicamentoso das Epilepsias. São Paulo: Leitura Médica; 2014.
15. Bonelli SB, Powell RH, Yogarajah M, Samson RS, Symms MR, Thompson PJ, et al. Imaging memory in temporal lobe epilepsy: predicting the effects of temporal lobe resection. *Brain.* 2010;133(Pt 4):1186-99.
16. Garzon E. Estado de mal epilêptico. *J Epilepsy Clin Neurophysiol.* 2008;14(Suppl 2):7-11.
17. Abreu JNS, Xavier, GF, Bueno, JLO. Avaliação neuropsicológica em pacientes com epilepsia do lobo temporal: dissociação interhemisférica das alterações de memória? In: Reunião Anual da Federação de Sociedades de Biologia Experimental; 2003; Curitiba, PR, Brasil.
18. Gritti CC, Paulino VU, Marques LHN, Castiglioni L, Bianchin MA. Desempenho ocupacional, qualidade de vida e adesão ao tratamento. *Rev Ter Ocup Univ São Paulo.* 2005;26(1):93-101.
19. Carvalho DS. Escolaridade e desempenho cognitivo em pacientes com epilepsia do lobo temporal mesial refratários ao tratamento farmacológico [Dissertação]. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina; 2014.
20. Ferro FC, Lopes JL, Pontilli RM. Baixo nível de escolaridade x pobreza x emprego doméstico: no Brasil, a correlação entre estes dois fatores é direta? Uma análise estatística [resumo]; VIII Encontro de Produção Científica e Tecnologia (EPCT); 2013 Out 21-25; Campo Mourão, PR, Brasil.
21. Brunton LL. As Bases Farmacológicas da Terapêutica - Goodman & Gilman. 12ª ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2012.
22. Devinsky O, Hesdorffer DC, Thurman DJ, Lhatoo S, Richerson G. Sudden unexpected death in epilepsy: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet Neurol.* 2016;15(10):1075-88.
23. Meneses MS, Rocha SB, Kowacs PA, Andrade NO, Santos HL, Narata AP, et al. Tratamento cirúrgico da epilepsia do lobo temporal: análise de 43 casos consecutivos. *Arq Neuro-Psiquiatr.* 2005;63(3A):618-24.
24. Bonilha L, Keller SS. Quantitative MRI in refractory temporal lobe epilepsy: relationship with surgical outcomes. *Quant Imaging Med Surg.* 2015;5(2):204-24.