FUNDAMENTOS E PRÁTICAS
PEDIÁTRICAS E NEONATAIS
Edição XXXI

Capítulo 3

EPILEPSIA PEDIÁTRICA FARMACORRESISTENTE: DO RECONHECIMENTO PRECOCE À INDICAÇÃO CIRÚRGICA

NICOLAS VICTOR CAMARGO CHON[1]
ARTUR MARTINI MACIEL[1]
MARIANNE TIEMI ODA[1]
RICARDO REBELO REICHER[1]
ISABELA D'ORTO[2]
RAFAELA D'ORTO[2]

[1]Discente - Medicina da Universidade de Santo Amaro (UNISA).
[2]Discente - Medicina da Universidade Nove de Julho (UNINOVE).

Palavras-chave: *Epilepsia Resistente a Medicamentos; Criança; Procedimentos Neurocirúrgicos.*

DOI 10.59290/0000291216

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A epilepsia é uma das doenças neurológicas crônicas mais frequentes da infância e distribui-se de modo bimodal ao longo da vida, com um primeiro pico de incidência nos primeiros anos, período em que o encéfalo atravessa suas fases mais intensas de sinaptogênese, mielinização e organização funcional. Estimativas derivadas do estudo de Carga Global de Doença indicam que, em 2021, mais de dezoito milhões de crianças e adolescentes viviam com epilepsia no mundo. A carga concentra-se nos países de renda baixa e média, onde reside a maior parte das pessoas com epilepsia de todas as idades e onde parcela substancial delas não recebe tratamento adequado (KIM *et al.*, 2026).

A relevância clínica do problema não se esgota na contagem de crises. A criança com epilepsia convive com riscos que se somam ao longo do tempo: prejuízo cognitivo e de aprendizado, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, transtornos de comportamento e comorbidades psiquiátricas, traumas relacionados às quedas, estado de mal epiléptico, restrição de atividades e estigma. A mortalidade também é maior do que na população geral, e a morte súbita inesperada na epilepsia, ainda que mais provável nas formas refratárias, foi documentada em todo o espectro da doença, inclusive em pacientes tidos como responsivos ao tratamento, em portadores de síndromes de bom prognóstico e em quem nunca apresentou crise tônico-clônica, razão pela qual a orientação sobre o risco não deve ser reservada aos casos mais graves (VERDUCCI *et al.*, 2019). A família, por sua vez, reorganiza rotina, trabalho e projetos em torno da doença, de modo que qualquer avaliação de desfecho que ignore o núcleo familiar mede apenas parte do que está em jogo.

A maioria das crianças responde bem ao tratamento farmacológico, mas a forma da curva de resposta é decisiva. Em coorte longitudinal de trinta anos com pacientes recém-diagnosticados (casuística que reúne adolescentes e adultos, e cujos números devem ser transpostos à pediatria com cautela), cerca de metade alcançou liberdade de crises já com o primeiro fármaco; o segundo esquema acrescentou aproximadamente onze pontos percentuais, e o terceiro, pouco mais de quatro (CHEN *et al.*, 2018). A probabilidade de sucesso despenca após a segunda falha e permanece baixa por mais que se acrescentem fármacos, achado antecipado duas décadas antes e que constitui o fundamento quantitativo de todo o restante deste capítulo (KWAN; BRODIE, 2000).

Existe, assim, um subgrupo definido de crianças para as quais o escalonamento medicamentoso deixa de ser terapêutico e passa a ser apenas o preenchimento do tempo. Para parte delas há alternativa eficaz: a cirurgia de epilepsia, cuja superioridade sobre a terapia medicamentosa isolada foi demonstrada em ensaio clínico randomizado conduzido exclusivamente na população pediátrica (DWIVEDI *et al.*, 2017). O problema prático raramente é a existência do tratamento, e sim o intervalo entre o momento em que a criança preenche os critérios de farmacorresistência e o momento em que alguém a encaminha.

Este capítulo tem por objetivo revisar a abordagem contemporânea da epilepsia na infância, da classificação e do diagnóstico ao tratamento, com ênfase no reconhecimento precoce da epilepsia farmacorresistente, na avaliação pré-cirúrgica e nas modalidades cirúrgicas e de neuromodulação disponíveis, oferecendo ao leitor critérios objetivos para identificar a criança que deve ser encaminhada a um centro especializado.

CONCEITOS, CLASSIFICAÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

Crise, epilepsia e síndrome

Três termos frequentemente usados como sinônimos designam coisas distintas. A crise epiléptica é o evento clínico transitório decorrente de atividade neuronal anormal, excessiva ou sincrônica. A epilepsia é a doença subjacente, caracterizada pela predisposição duradoura a gerar crises. A síndrome epiléptica é o agrupamento reconhecível de características (tipo de crise, idade de início, padrão eletroencefalográfico, achados de imagem, comorbidades e prognóstico) que confere identidade clínica ao caso e orienta a conduta.

A definição operacional vigente considera epilepsia a presença de duas crises não provocadas separadas por mais de 24 horas; ou de uma crise não provocada acompanhada de risco de recorrência ao menos equivalente ao dessa situação, cerca de 60% em dez anos; ou ainda do diagnóstico de uma síndrome epiléptica. A mesma definição introduziu a noção de epilepsia resolvida, aplicável a quem ultrapassou a idade de uma síndrome idade-dependente ou permaneceu dez anos sem crises, sendo os últimos cinco sem medicação (FISHER *et al.*, 2014).

Os três níveis do diagnóstico

A classificação de 2017 organiza o diagnóstico em três níveis encadeados: tipo de crise, tipo de epilepsia e síndrome epiléptica, com a etiologia e as comorbidades avaliadas em cada um deles (SCHEFFER *et al.*, 2017). As crises classificam-se por seu início em focais, generalizadas ou de início desconhecido; as focais qualificam-se ainda pela preservação ou pelo comprometimento da percepção, e ambas as categorias se desdobram em manifestações motoras e não motoras (FISHER *et al.*, 2017). Nas epilepsias, às categorias focal e generalizada acrescentaram-se as combinadas, focais e generalizadas no mesmo paciente, situação típica da síndrome de Dravet, e as de tipo desconhecido. As crises do período neonatal receberam tratamento próprio, dada a peculiaridade semiológica e a alta proporção de crises exclusivamente eletrográficas nessa faixa (PRESSLER *et al.*, 2021).

Nosologia de 2022 e encefalopatias do desenvolvimento

Em 2022, a nosologia foi reorganizada em quatro grupos: síndromes com início em neonatos e lactentes até dois anos, síndromes com início na infância, síndromes de início em idade variável e epilepsias generalizadas idiopáticas (ZUBERI *et al.*, 2022; SPECCHIO *et al.*, 2022; RINEY *et al.*, 2022). Duas novidades conceituais têm consequência prática direta. A primeira é a categoria de síndromes epilépticas etiologia-específicas, em que uma causa determinada produz fenótipo eletroclínico consistente, reconhecimento que aproxima a nosologia da medicina de precisão. A segunda é a consolidação do termo encefalopatia do desenvolvimento e epiléptica, que separa dois componentes até então confundidos: o componente do desenvolvimento, atribuível à própria etiologia e não modificável pelo controle das crises, e o componente epiléptico, decorrente da atividade ictal e interictal e, ao menos em tese, reversível. Essa distinção é o que permite conversar honestamente com a família sobre o que a intervenção pode e o que não pode devolver.

Epidemiologia e carga da doença

A incidência é máxima no primeiro ano de vida e decresce progressivamente até a adolescência. A distribuição da carga da doença, contudo, é desigual: regiões de menor índice sociodemográfico concentram maior mortalidade e

maior perda de anos de vida ajustados por incapacidade, em boa medida por causas evitáveis (complicações perinatais, infecções do sistema nervoso central, traumatismo cranioencefálico) e por lacuna de tratamento (KIM *et al.*, 2026). O Brasil não escapa desse padrão: estimativas de base populacional conduzidas no estado de São Paulo indicaram, no início dos anos 2000, que cerca de metade das pessoas com epilepsia não recebia o tratamento medicamentoso recomendado (NORONHA *et al.*, 2004). A consequência para a prática local é que a intervenção de maior impacto potencial não é tecnológica, mas organizacional: reconhecer e encaminhar.

ETIOLOGIA E SÍNDROMES DA INFÂNCIA

Classificação etiológica

A investigação percorre seis categorias (estrutural, genética, infecciosa, metabólica, imune e desconhecida) que não são mutuamente exclusivas. A displasia cortical focal ilustra bem a sobreposição: é simultaneamente uma lesão estrutural e uma doença genética, associada a variantes somáticas da via mTOR restritas ao tecido displásico, o que explica por que o exame do sangue periférico costuma ser normal (NAJM *et al.*, 2022). O **Quadro3.1** sintetiza as principais etiologias e sua relevância cirúrgica.

Quadro 3.1 Etiologias da epilepsia pediátrica e relevância para a avaliação cirúrgica

Categoria	Exemplos pediátricos representativos	Relevância cirúrgica
Estrutural	Displasia cortical focal; esclerose hipocampal; tumores de longa evolução associados à epilepsia; malformações do desenvolvimento cortical; hemimegalencefalia; sequelas hipóxico-isquêmicas e vasculares perinatais	Alta — substrato mais frequente das epilepsias cirúrgicas da infância
Genética	Canalopatias (SCN1A, SCN2A, KCNQ2); variantes somáticas da via mTOR; complexo da esclerose tuberosa; síndromes cromossômicas	Variável — define terapia específica em parte dos casos; lesões focais podem ser ressecáveis
Infecciosa	Neurocisticercose; meningoencefalites; sequelas de infecções congênitas	Seletiva — lesão residual circunscrita pode ser cirúrgica
Metabólica	Deficiência do transportador de glicose tipo 1; epilepsias dependentes de piridoxina; erros inatos do metabolismo	Baixa — tratamento dirigido ao defeito metabólico
Imune	Encefalite de Rasmussen; encefalites autoimunes	Alta na encefalite de Rasmussen (desconexão hemisférica)
Desconhecida	Sem causa identificada após investigação completa	Possível — ressonância negativa não exclui candidatura cirúrgica

Legenda: KCNQ2, SCN1A e SCN2A: genes codificadores de canais iônicos neuronais; mTOR: alvo mecanístico da rapamicina. **Fonte:** Adaptado de SCHEFFER *et al.*, 2017; BLÜMCKE *et al.*, 2017; NAJM *et al.*, 2022.

Substratos cirúrgicos na infância

A distribuição das lesões operadas difere conforme a idade. Na maior série neuropatológica já reunida, com mais de nove mil espécimes de trinta e seis centros europeus ao longo de vinte e cinco anos, as displasias corticais focais e os tumores de longa evolução associados à epilepsia predominaram entre os operados na infância, ao passo que a esclerose hipocampal concentrou-se nos adultos (BLÜMCKE *et al.*, 2017). O dado admite duas leituras: a criança operada não é um adulto pequeno, e a lesão que a torna cirúrgica é, em geral, uma anomalia do desenvolvimento presente desde o nascimento, portanto detectável antes de anos de crises.

Síndromes de maior relevância clínica

O diagnóstico sindrômico não é rótulo taxonômico, e sim decisão terapêutica anteci-

pada. Reconhecer epilepsia de ausência da infância orienta à etossuximida e desaconselha bloqueadores de canal de sódio; reconhecer síndrome de Dravet contraindica carbamazepina, oxcarbazepina e lamotrigina, que agravam as crises; reconhecer espasmos epilépticos infantis no contexto do complexo da esclerose tuberosa favorece a vigabatrina como primeira escolha. Na própria síndrome de Dravet, o canabidiol e a fenfluramina reduziram a frequência de crises convulsivas em ensaios randomizados controlados por placebo (DEVINSKY *et al.*, 2017; LAGAE *et al.*, 2019). O **Quadro 3.2** reúne as síndromes de maior impacto clínico.

Quadro 3.2 Principais síndromes epilépticas da infância

Síndrome	Início habitual	Elementos-chave	Implicação terapêutica
Espasmos epilépticos infantis (síndrome de West)	1–24 meses (pico 3–12)	Espasmos em salvas; hipsarritmia; regressão ou estagnação do desenvolvimento	Urgência terapêutica; corticoterapia ou vigabatrina; investigar lesão focal ressecável
Síndrome de Lennox-Gastaut	18 meses–8 anos (pico 3–5)	Crises tônicas do sono, atônicas e ausências atípicas; ponta-onda lenta difusa	Farmacorresistência frequente; candidata a calosotomia e a neuromodulação
Síndrome de Dravet	Primeiro ano	Crises febris prolongadas e hemiclônicas; crises múltiplas e atraso; variantes do SCN1A	Evitar bloqueadores de canal de sódio; canabidiol, fenfluramina, dieta cetogênica
Epilepsia de ausência da infância	4–10 anos	Ausências típicas diárias; ponta-onda generalizada a 3 Hz	Etossuximida, valproato ou lamotrigina; bom prognóstico na maioria
Epilepsias focais autolimitadas	3–14 anos (remissão até ~13)	Crises focais infrequentes, predomínio no sono; pontas centrotemporais ou occipitais	Tratamento muitas vezes dispensável; remissão na adolescência
Encefalopatias do desenvolvimento e epilépticas	Variável, em geral no primeiro ano	Atividade epiléptica intensa com comprometimento do desenvolvimento	Investigação etiológica ampla e precoce; terapias dirigidas quando disponíveis

Legenda: Hz: hertz; SCN1A: gene codificador da subunidade alfa-1 do canal de sódio neuronal. **Fonte:** Adaptado de ZUBERI *et al.*, 2022; SPECCHIO *et al.*, 2022; RINEY *et al.*, 2022.

DIAGNÓSTICO E INVESTIGAÇÃO COMPLEMENTAR

Anamnese e exame físico

O diagnóstico da epilepsia continua sendo clínico, e o instrumento mais poderoso permanece a anamnese. Importa reconstruir o evento em sequência: o que a criança fazia, o primeiro sinal percebido, a presença de aura ou de parada comportamental, o padrão motor, o desvio ocular ou cefálico, a duração, o estado pós-ictal e a recuperação. Vídeos gravados pelos cuidadores em telefone celular tornaram-se rotineiramente mais informativos do que qualquer descrição verbal e devem ser solicitados ativamente. Completam a história os antecedentes gestacionais e perinatais, a trajetória do desenvolvimento neuropsicomotor, a presença de regressão, a história familiar de epilepsia e a consanguinidade.

O exame neurológico deve ser acompanhado da inspeção cuidadosa da pele sob luz de Wood (manchas hipocrômicas e angiofibromas apontam para o complexo da esclerose tuberosa, e a mancha em vinho do porto na distribuição do trigêmeo, para a síndrome de Sturge-Weber), da medida do perímetro cefálico e da busca de dismorfismos e de assimetrias sutis de uso das mãos, que podem denunciar lesão hemisférica antiga.

Eventos paroxísticos não epilépticos

O diagnóstico diferencial é amplo e varia com a idade. No lactente, a mioclonia benigna do sono, o refluxo gastroesofágico com posturas distônicas e os espasmos do soluço com perda de consciência são causas frequentes de encaminhamento equivocado. No pré-escolar e no escolar, somam-se tiques, estereotipias, distúrbios paroxísticos do movimento, vertigem paroxística benigna e parassonias. No adolescente, síncope e crises funcionais dissociativas. O erro tem duas direções e ambas custam caro: tratar como epilepsia o que não é expõe a criança a fármacos desnecessários; deixar de reconhecer espasmos epilépticos, interpretados como cólica ou sobressalto, desperdiça a janela em que o tratamento faz mais diferença.

Eletroencefalograma e vídeo-EEG

O eletroencefalograma (EEG) tem papel definido e limites igualmente definidos. Um traçado interictal de rotina isolado tem sensibilidade modesta, e um exame normal não afasta epilepsia; inversamente, descargas epileptiformes em criança sem eventos clínicos não estabelecem o diagnóstico. O rendimento aumenta com registro em sono, privação de sono, manobras de ativação e repetição do exame. O vídeo-EEG prolongado é o método de referência para caracterizar eventos paroxísticos de natureza incerta, porque permite a correlação direta entre o comportamento observado e o traçado.

Convém explicitar uma distinção que organiza toda a investigação subsequente: o eletroencefalograma responde a perguntas diagnósticas — o evento é epiléptico, qual o tipo de crise, qual a síndrome —, ao passo que a monitorização prolongada em contexto pré-cirúrgico responde a uma pergunta topográfica, a de onde partem as crises habituais daquele paciente. São usos distintos do mesmo instrumento, com requisitos técnicos e duração diferentes, e confundi-los é uma das causas de encaminhamentos mal preparados.

Ressonância magnética com protocolo de epilepsia

A ressonância magnética com protocolo específico para epilepsia é exame obrigatório em toda criança com crises focais, com crises de início antes dos dois anos ou com exame neurológico ou eletroencefalograma anormais. O protocolo harmonizado proposto pela força-tarefa de neuroimagem da Liga Internacional contra a Epilepsia especifica aquisição volumétrica ponderada em T1 com voxel isotrópico milimétrico, sequência volumétrica FLAIR (*fluid-attenuated inversion recovery*) e sequência ponderada em T2 de alta resolução no plano coronal perpendicular ao eixo longo do hipocampo, preferencialmente em 3 tesla, e aplica-se a crianças a partir de dois anos de idade e a adultos (BERNASCONI *et al.*, 2019). A recomendação inclui um ponto de grande importância prática: exames prévios considerados normais devem ser repetidos com o protocolo adequado, pois parcela relevante das epilepsias ditas sem lesão converte-se em lesional quando a aquisição e a leitura são otimizadas. Abaixo dos dois anos valem as recomendações pediátricas específicas da mesma sociedade: a mielinização incompleta reduz o contraste entre substância cinzenta e branca, limita a utilidade do FLAIR e favorece as sequências ponderadas em T2, e a reavaliação por imagem após a maturação da mielinização é aconselhável quando o exame inicial não esclarece (GAILLARD *et al.*, 2009).

Investigação genética

O teste genético (painéis dirigidos ou sequenciamento do exoma) deixou de ser exame de exceção. Está indicado nas encefalopatias do desenvolvimento e epilépticas, nas epilepsias

de início antes dos dois anos, nas associadas a atraso do desenvolvimento, dismorfismos ou malformações, e nas de história familiar sugestiva. Seu valor não é apenas prognóstico e de aconselhamento: em parte dos casos define terapia específica e modifica a conduta imediata.

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO E FARMACORRESISTÊNCIA

Princípios da escolha do fármaco

O tratamento farmacológico obedece a princípios simples e frequentemente descumpridos. A escolha do fármaco decorre do tipo de crise e, sobretudo, da síndrome; inicia-se em monoterapia, com titulação lenta até a dose eficaz ou até o limite de tolerabilidade, antes de considerar troca ou associação. Em pediatria, três variáveis pesam mais do que em adultos: o perfil cognitivo e comportamental do fármaco, porque a criança está aprendendo enquanto é tratada; a disponibilidade de formulação líquida e a palatabilidade, determinantes reais de adesão; e o custo, que no contexto brasileiro decide a continuidade do tratamento com frequência maior do que se costuma admitir. O **Quadro 3.3** reúne os agentes de uso mais frequente.

Quadro 3.3 Fármacos antiepilépticos frequentemente utilizados em pediatria

Fármaco	Mecanismo predominante	Indicação preferencial	Efeitos adversos relevantes
Levetiracetam	Ligação à proteína SV2A	Crises focais e generalizadas	Irritabilidade, agressividade, alterações do humor
Ácido valproico	Múltiplo	Epilepsias generalizadas; síndromes com crises múltiplas	Ganho de peso, tremor, hepatotoxicidade, teratogenicidade; cautela abaixo de dois anos
Carbamazepina / Oxcarbazepina	Bloqueio de canais de sódio	Crises focais	Exantema, hiponatremia; agravam ausências, mioclonias e síndrome de Dravet
Lamotrigina	Bloqueio de canais de sódio	Crises focais e generalizadas; ausências	Exantema grave com titulação rápida; interação com valproato; agrava a síndrome de Dravet
Topiramato	Múltiplo	Crises focais e generalizadas; espasmos	Lentificação cognitiva, disfluência verbal, litíase, oligoidrose
Clobazam	Agonismo GABA-A	Terapia associada; síndrome de Lennox-Gastaut	Sedação, sialorreia, tolerância
Lacosamida	Inativação lenta de canais de sódio	Crises focais	Tontura, diplopia, alargamento do intervalo PR
Etossuximida	Bloqueio de canais de cálcio T	Ausências típicas isoladas	Intolerância gastrintestinal; sem ação sobre crises tônico-clônicas
Vigabatrina	Inibição da GABA-transaminase	Espasmos epilépticos, sobretudo na esclerose tuberosa	Retração concêntrica irreversível do campo visual
Canabidiol	Múltiplo	Síndromes de Dravet e de Lennox-Gastaut	Sonolência, diarreia, elevação de transaminases com valproato
Fenfluramina	Serotoninérgico e sigma-1	Síndrome de Dravet	Anorexia; vigilância ecocardiográfica de valvopatia

Legenda: GABA: ácido gama-aminobutírico; PR: intervalo eletrocardiográfico entre o início da onda P e o do complexo QRS; SV2A: proteína 2A da vesícula sináptica. **Fonte:** Adaptado de DEVINSKY *et al.*, 2017; LAGAE *et al.*, 2019; ZUBERI *et al.*, 2022; SPECCHIO *et al.*, 2022.

Terapias dietéticas e etiologia-específicas

Ao arsenal farmacológico somam-se intervenções que não são de segunda linha por serem não farmacológicas. As terapias dietéticas (dieta cetogênica clássica, dieta de Atkins modificada e tratamento com baixo índice glicêmico)

têm indicação consolidada em epilepsias farmacorresistentes da infância e constituem tratamento de escolha, e não alternativa, na deficiência do transportador de glicose tipo 1 (KOSSOFF *et al.*, 2018). Do mesmo modo, a piridoxina nas epilepsias vitamina-responsivas e os inibidores de mTOR no complexo da esclerose tuberosa representam terapias dirigidas à etiologia, com lógica distinta da supressão inespecífica de crises.

Definição de farmacorresistência e pseudorresistência

A epilepsia farmacorresistente define-se pela falha em obter liberdade sustentada de crises após o uso de dois esquemas antiepilépticos adequadamente escolhidos, tolerados e corretamente utilizados, em monoterapia ou em associação (KWAN *et al.*, 2010). Cada elemento da definição carrega peso. Adequadamente escolhidos exclui o fármaco inapropriado para a síndrome, e o agravamento iatrogênico é causa frequente de pseudorresistência. Corretamente utilizados exclui a dose insuficiente, a titulação interrompida ao primeiro efeito adverso transitório e a interação medicamentosa não considerada. Tolerados exclui o esquema abandonado por efeito adverso antes de atingir dose eficaz, que não conta como falha terapêutica. E toda a definição pressupõe que o diagnóstico esteja correto: eventos não epilépticos tratados como crises produzem uma farmacorresistência aparente que nenhum fármaco resolverá.

Consequências da espera e momento do encaminhamento

Excluídas essas causas, o rótulo tem consequência imediata. A probabilidade de que o terceiro, o quarto ou o quinto esquema traga liberdade de crises é pequena (CHEN *et al.*, 2018), enquanto o custo da espera é cumulativo: crises recorrentes e atividade epileptiforme interictal intensa durante os períodos críticos do neurodesenvolvimento associam-se a estagnação ou regressão do desenvolvimento, dificuldade escolar, transtornos de comportamento, traumas, episódios de estado de mal, sobrecarga familiar e risco aumentado de morte prematura.

As recomendações internacionais sobre o momento do encaminhamento foram construídas por processo Delphi com sessenta e um especialistas de vinte e oito países e são explícitas: o paciente deve ser encaminhado para avaliação cirúrgica assim que preencher os critérios de farmacorresistência. Os mesmos especialistas foram além, recomendando considerar o encaminhamento mesmo de pacientes controlados com um ou dois fármacos quando há lesão ressecável em área não eloquente, situação em que a cirurgia pode dispensar a medicação e seus efeitos adversos de longo prazo. Registre-se, por honestidade, que nem todos os cenários alcançaram consenso, e a criança muito pequena, livre de crises com medicação e portadora de lesão em área não eloquente, foi um dos pontos em aberto (JEHI *et al.*, 2022). O **Quadro 3.4** resume os sinais de alerta que devem motivar o encaminhamento.

Quadro 3.4 Quando encaminhar uma criança para avaliação em um centro de cirurgia de epilepsia

Situação	Observação
Crises persistentes após dois esquemas adequados	Independentemente do tempo decorrido ou da idade
Lesão epileptogênica na ressonância	Displasia cortical focal, tumor de longa evolução, esclerose hipocampal, malformação cortical, sequela vascular, hamartoma hipotalâmico
Espasmos epilépticos infantis sem resposta à primeira linha	Sobretudo com assimetria clínica, eletroencefalográfica ou de imagem

Epilepsia hemisférica ou multilobar unilateral	Hemimegalencefalia, encefalite de Rasmussen, grandes sequelas perinatais, Sturge-Weber extenso
Complexo da esclerose tuberosa com crises refratárias	Múltiplas tuberosidades não contraindicam a avaliação
Estagnação ou regressão do desenvolvimento	Concomitante às crises ou à atividade interictal intensa
Crises de queda com traumatismos repetidos	Avaliar procedimentos paliativos
Estado de mal recorrente ou refratário	Marcador de gravidade e de risco
Efeitos adversos medicamentosos inaceitáveis	Ainda que as crises estejam parcialmente controladas

Fonte: Adaptado de KWAN *et al.*, 2010; JEHI *et al.*, 2022.

Encaminhar não é operar. A avaliação pode concluir que a criança não é candidata cirúrgica e, ainda assim, corrigir o diagnóstico sindrômico, o esquema farmacológico ou uma comorbidade não tratada.

AVALIAÇÃO PRÉ-CIRÚRGICA

Zonas corticais e hipótese localizatória

A investigação pré-cirúrgica responde a duas perguntas, nesta ordem: onde está a zona epileptogênica e é possível tratá-la sem produzir déficit neurológico inaceitável. Nenhum exame isolado responde a qualquer delas.

O arcabouço conceitual clássico distingue zonas corticais que não coincidem necessariamente: a zona sintomatogênica, que produz os sinais iniciais da crise; a zona irritativa, que gera as descargas interictais; a zona de início ictal, de onde a crise efetivamente parte; a zona de déficit funcional, deficitária no período interictal; e a lesão estrutural visível na imagem (ROSENOW; LÜDERS, 2001). A zona epileptogênica define-se como a área cuja remoção ou desconexão é necessária e suficiente para abolir as crises, e essa definição encerra uma honestidade incômoda: trata-se de conceito teórico, confirmável apenas retrospectivamente, pela liberdade de crises após a cirurgia. Toda a investigação consiste em construir, por convergência de métodos independentes, uma hipótese sobre uma entidade que só se comprova depois.

Investigação não invasiva

A fase não invasiva reúne os métodos sintetizados no **Quadro 3.5**. Duas peculiaridades pediátricas merecem registro. A primeira é técnica: a colaboração limitada impõe sedação em parte dos exames, e os padrões normais de metabolismo cerebral e de mielinização variam com a idade, o que exige interpretação por equipe habituada à faixa etária. A segunda é conceitual: a plasticidade da criança altera o cálculo de risco funcional, porque a representação da linguagem pode ter se deslocado para o hemisfério contralateral quando a lesão é precoce, razão pela qual a ressonância funcional substituiu progressivamente o teste de Wada nessa população.

Monitorização invasiva

A monitorização invasiva não é etapa obrigatória (RYVLIN *et al.*, 2014). Está indicada quando persiste discordância entre os métodos não invasivos, quando a ressonância é negativa, quando a lesão é extensa ou múltipla, o que configura uma situação característica do complexo da esclerose tuberosa, em que é preciso identificar qual tuberosidade é epileptogênica, quando a hipótese se aproxima de córtex eloquente e quando se suspeita de rede epileptogênica ampla ou bilateral.

A estereoeletroencefalografia consiste no implante estereotáxico de eletrodos profundos por orifícios de trepanação milimétricos, sem

craniotomia. Sua vantagem é amostrar o encéfalo em três dimensões, incluindo estruturas que os eletrodos de superfície não alcançam: ínsula, cíngulo, opérculo, fundo de sulco, estruturas mesiais temporais e o hemisfério contralateral. Permite ainda estimulação elétrica para reproduzir a semiologia habitual e mapear função, e possibilita a termocoagulação por radiofrequência através dos próprios eletrodos. Os eletrodos subdurais em placa ou tira oferecem cobertura contígua de uma superfície cortical e mapeamento funcional extenso, sendo preferidos quando a hipótese é de zona superficial ampla adjacente a córtex eloquente, ao custo de craniotomia e de maior risco de hematoma e infecção. Nas últimas duas décadas a estereoeletroencefalografia expandiu-se acentuadamente na epilepsia pediátrica, incluindo crianças pequenas, por sua tolerabilidade e pela adequação à investigação de redes epileptogênicas.

Quadro 3.5 Métodos empregados na avaliação pré-cirúrgica da epilepsia pediátrica

Método	O que informa	Limitações principais
Semiologia detalhada das crises	Zona sintomatogênica; lateralização	Semiologia pouco diferenciada em lactentes
Vídeo-EEG prolongado	Zona irritativa e de início ictal	Baixa resolução para fontes profundas; propagação rápida
Ressonância com protocolo de epilepsia	Lesão estrutural	Mielinização imatura no lactente; lesões sutis exigem leitura especializada
PET interictal com FDG	Zona de déficit funcional	Baixa especificidade; extensão maior que a lesão
SPECT ictal e coregistro (SISCOM)	Hiperperfusão no início da crise	Exige injeção precoce; logística complexa
Magnetoencefalografia	Localização de fontes epileptiformes	Disponibilidade restrita; custo
Ressonância funcional e tractografia	Áreas eloquentes; trajeto de feixes	Requer colaboração; artefatos de movimento
Avaliação neuropsicológica	Perfil cognitivo basal; risco funcional	Instrumentos limitados em crianças muito pequenas
Discussão multidisciplinar	Integração e decisão	Não substituível por nenhum exame

Legenda: EEG: eletroencefalograma; FDG: fluordesoxiglicose; PET: tomografia por emissão de pósitrons; SISCOM: subtração de SPECT ictal e interictal coregistrada à ressonância magnética; SPECT: tomografia computadorizada por emissão de fóton único. **Fonte:** Adaptado de ROSENOW & LÜDERS, 2001; BERNASCONI *et al.*, 2019; RYVLIN *et al.*, 2014.

TRATAMENTO CIRÚRGICO

Evidência na população pediátrica

A cirurgia consolidou-se como tratamento estabelecido da epilepsia focal farmacorresistente, em crianças e em adultos (RYVLIN *et al.*, 2014). Seu objetivo é o controle das crises com a máxima preservação funcional possível, e as estratégias dividem-se conforme a intenção. Quando a zona epileptogênica é circunscrita e removível ou desconectável, o procedimento é potencialmente curativo. Quando não o é, restam procedimentos paliativos, cuja meta declarada é a redução da frequência ou da gravidade das crises, distinção que precisa ser explicitada à família antes, e não depois.

A evidência de maior nível na população pediátrica provém de ensaio clínico randomizado que alocou 116 pacientes de até 18 anos com epilepsia farmacorresistente para cirurgia associada à terapia medicamentosa ou para terapia medicamentosa isolada, com lista de espera cirúrgica. A liberdade de crises em doze meses, desfecho primário, ocorreu em 77% dos opera-

dos contra 7% dos mantidos apenas em tratamento medicamentoso, com vantagem significativa também na gravidade das crises, no comportamento, na qualidade de vida e no quociente social, mas não no quociente de inteligência. Eventos adversos graves foram relatados em 33% do grupo cirúrgico, a maioria correspondendo à hemiparesia esperada pela natureza do procedimento realizado, e não a complicações imprevistas (DWIVEDI *et al.*, 2017).

Cirurgias ressectivas

As cirurgias ressectivas vão da lesionectomia, remoção da lesão visível indicada sobretudo em tumores de longa evolução e cavernomas, à corticectomia sob medida, delimitada pelos achados eletrofisiológicos e não apenas pela imagem. Nas displasias corticais focais, essa distinção é decisiva: a extensão real da displasia frequentemente ultrapassa o limite aparente na ressonância, e a ressecção incompleta é a causa mais comum de falha cirúrgica. Lobectomias, incluindo a lobectomia temporal com amigdalo-hipocampectomia, são menos frequentes na infância do que no adulto, coerentemente com a distribuição etiológica já descrita.

Cirurgias desconectivas e procedimentos paliativos

As cirurgias desconectivas partem do princípio de que isolar o tecido epileptogênico pode equivaler funcionalmente a removê-lo, com menor morbidade. A hemisferotomia, em suas variantes vertical parassagital e peri-insular lateral, substituiu quase inteiramente a hemisferectomia anatômica, que apresentava taxas inaceitáveis de hemossiderose superficial tardia e hidrocefalia. Desconexões lobares e multilobares, como a desconexão temporoparietoccipital, aplicam a mesma lógica a territórios menores.

Entre os procedimentos paliativos, a calosotomia é a mais estabelecida na pediatria, indicada sobretudo para crises de queda tônicas e atônicas com traumatismos repetidos, características da síndrome de Lennox-Gastaut. A secção dos dois terços anteriores preserva o esplênio e reduz o risco de síndrome de desconexão; a calosotomia total é mais eficaz sobre as quedas e reservada a pacientes com comprometimento cognitivo já significativo.

Hemisferotomia e epilepsias hemisféricas

As epilepsias de substrato hemisférico ocupam lugar próprio na neurocirurgia pediátrica porque reúnem, em um mesmo paciente, a gravidade máxima da doença e a maior probabilidade de controle cirúrgico. As condições típicas são a hemimegalencefalia, a encefalite de Rasmussen, as grandes sequelas vasculares e hipóxico-isquêmicas perinatais, o envolvimento hemisférico extenso na síndrome de Sturge-Weber e as displasias hemisféricas.

O racional da desconexão repousa sobre duas premissas. A primeira é que o hemisfério doente, além de não contribuir funcionalmente de forma significativa, prejudica ativamente o hemisfério sadio pela propagação contínua de atividade epiléptica. A segunda é que o déficit motor e visual esperado, em grande medida, já está presente ou é inevitável pela própria evolução da doença. Isso não autoriza minimizar o custo: espera-se hemiparesia com perda definitiva da motricidade fina da mão contralateral e hemianopsia homônima, e a família precisa compreender exatamente o que isso significa antes do consentimento.

Os resultados justificam a indicação em pacientes bem selecionados. Em coorte multi-institucional internacional com mais de mil e duzentos procedimentos hemisféricos, cerca de dois terços dos pacientes alcançaram liberdade

de crises, e cinco variáveis pré-operatórias (idade de início das crises, semiologia generalizada, hipometabolismo contralateral ao PET, substrato etiológico e cirurgia ressectiva não hemisférica prévia) mostraram-se preditoras do desfecho, possibilitando a construção de uma escala de predição de uso clínico (WEIL *et al.*, 2021). Etiologias adquiridas, como as sequelas vasculares perinatais, tendem a resultados melhores do que as malformativas difusas, nas quais o hemisfério contralateral pode estar sutilmente comprometido. A desconexão incompleta permanece a principal causa de falha e é frequentemente corrigível por reoperação, o que torna obrigatória a reinvestigação do paciente que volta a apresentar crises.

Técnicas minimamente invasivas

As técnicas minimamente invasivas ampliaram o repertório sem substituir a cirurgia aberta. A ablação térmica intersticial a laser utiliza fibra óptica estereotaxicamente posicionada, com monitorização por termometria de ressonância magnética em tempo real, e oferece internação curta e menor desconforto; as séries pediátricas publicadas são pequenas e heterogêneas, e nelas os melhores resultados concentram-se em alvos bem circunscritos, como hamartoma hipotalâmico, tuberosidade única, lesão de fundo de sulco e hipocampo. A termocoagulação por radiofrequência guiada por estereoeletroencefalografia aproveita os eletrodos já implantados e tem duplo valor, terapêutico e prognóstico, já que a resposta à lesão orienta a ressecção subsequente. Ambas devem ser apresentadas como opções seletivas: a evidência de durabilidade é menor que a da ressecção aberta, particularmente em displasias extensas, e nenhuma delas constitui hoje tratamento padrão para a maioria das epilepsias cirúrgicas da infância. O **Quadro 3.6** sintetiza as modalidades disponíveis.

Quadro 3.6 Modalidades cirúrgicas na epilepsia pediátrica

Modalidade	Indicação típica	Objetivo	Limitações
Lesionectomia	Tumor de longa evolução; cavernoma	Curativo	Insuficiente quando a zona epileptogênica excede a lesão
Corticectomia sob medida	Displasia cortical focal	Curativo	Extensão real da displasia frequentemente subestimada
Lobectomia / amigdalo-hipocampectomia	Esclerose hipocampal; epilepsia temporal lesional	Curativo	Menos frequente na infância; risco de déficit de memória
Hemisferotomia	Doença hemisférica unilateral difusa	Curativo	Hemiparesia e hemianopsia esperadas; desconexão incompleta como causa de falha
Desconexão multilobar	Lesão extensa de um quadrante	Curativo	Delimitação complexa; risco visual
Calosotomia	Crises de queda refratárias	Paliativo	Não produz liberdade de crises; risco de desconexão
Ablação a laser	Hamartoma hipotalâmico; alvo pequeno e profundo	Curativo em alvos selecionados	Durabilidade menos documentada; alvos extensos inadequados
Termocoagulação por radiofrequência	Alvo definido na investigação invasiva	Paliativo ou curativo seletivo	Volume de lesão pequeno; benefício por vezes transitório

Fonte: Adaptado de RYVLIN *et al.*, 2014; DWIVEDI *et al.*, 2017; WEIL *et al.*, 2021.

NEUROMODULAÇÃO

Estimulação do nervo vago

A neuromodulação ocupa o espaço deixado pelos pacientes cuja zona epileptogênica é multifocal, bilateral, mal definida ou sobreposta a córtex eloquente. Sua natureza é predominantemente paliativa: o desfecho esperado é a redução da frequência das crises, e a liberdade completa é exceção, afirmação que deve constar da conversa inicial com a família.

A estimulação do nervo vago é o único dispositivo com aprovação regulatória pediátrica formal, autorizado pela agência regulatória norte-americana a partir dos quatro anos de idade para crises focais (SINGH *et al.*, 2025). Não exige localização do foco, o que explica seu uso amplo; seu efeito tende a ser cumulativo ao longo dos primeiros anos de estimulação, e os efeitos adversos característicos (disfonia, tosse e dispneia coincidentes com o estímulo) costumam ser manejáveis por ajuste de parâmetros.

Estimulação intracraniana em pediatria

A estimulação cerebral profunda, dirigida ao núcleo anterior do tálamo ou, em epilepsias generalizadas e na síndrome de Lennox-Gastaut, ao núcleo centro-mediano, e a neuroestimulação responsiva, que registra continuamente a atividade sobre a região de início ictal e devolve estimulação ao detectar padrões ictais, têm, na mesma agência, aprovação restrita a pacientes com dezoito anos ou mais. As faixas etárias autorizadas e a disponibilidade de cada dispositivo variam entre países e agências reguladoras, de modo que a indicação precisa ser confrontada com a regulação local. O uso pediátrico é, nesse contexto, *off-label*, embora sustentado por séries crescentes. A segurança nessa faixa etária foi examinada em coorte institucional de crianças submetidas a neuroestimulação intracraniana, na qual as taxas de infecção de sítio cirúrgico e de explante do dispositivo foram inferiores às relatadas nos ensaios pivotais conduzidos em adultos (SINGH *et al.*, 2025). A neuroestimulação responsiva agrega ainda um benefício não terapêutico relevante: o registro eletrocorticográfico crônico funciona como instrumento diagnóstico prolongado, capaz de revelar padrões que a monitorização hospitalar de poucos dias não capta.

A diferença essencial entre neuromodulação e cirurgia ressectiva não é de invasividade nem de sofisticação tecnológica, mas de intenção. Oferecer neuromodulação a uma criança que teria indicação de ressecção curativa é um erro de sequência com custo elevado.

RESULTADOS E O PESO DO TEMPO

Classificações de desfecho

Os desfechos cirúrgicos são relatados por duas classificações complementares. A escala de Engel agrupa os pacientes em quatro classes, da liberdade de crises incapacitantes à ausência de melhora significativa, e continua sendo a mais difundida. A classificação proposta pela Liga Internacional contra a Epilepsia adota seis categorias ordinais fundadas no número de dias com crises por ano, oferecendo maior granularidade e melhor comparabilidade entre séries (WIESER *et al.*, 2001). Em ambas, o dado sem o tempo de seguimento é ininterpretável: resultados aferidos em um ano superestimam sistematicamente os de cinco ou dez.

Os melhores resultados concentram-se nas epilepsias focais lesionais com concordância entre semiologia, eletrofisiologia e imagem; os piores, nas epilepsias sem lesão identificável e nas de acometimento multilobar. A metanálise de referência sobre desfechos de longo prazo encontrou proporção mediana de liberdade de

crises de 66% após ressecções temporais, valor semelhante ao dos estudos controlados de curto prazo, o que sugere durabilidade do benefício, e consistentemente inferior após cirurgias extratemporais e procedimentos paliativos; cabe notar que essa síntese reúne majoritariamente casuísticas de adultos (TÉLLEZ-ZENTENO *et al.*, 2005). Nas epilepsias hemisféricas, cerca de dois terços alcançam liberdade de crises (WEIL *et al.*, 2021).

Desfechos além das crises

Para além da contagem de crises, os desfechos que importam à criança são o desenvolvimento, o aprendizado, o comportamento, a escolarização e a qualidade de vida. Convém calibrar a linguagem: a melhor evidência disponível sustenta que o controle das crises interrompe a deterioração e permite a retomada da trajetória de desenvolvimento, mas é bem menos consistente quanto à recuperação de terreno já perdido. O ganho documentado em qualidade de vida e comportamento no ensaio randomizado pediátrico é real e clinicamente significativo (DWIVEDI *et al.*, 2017), e a possibilidade de reduzir ou retirar fármacos após a cirurgia acrescenta benefício cognitivo próprio, independentemente das crises.

O tempo como variável terapêutica

Metanálise de estudos observacionais demonstrou que menor duração da epilepsia antes da cirurgia associa-se a maior probabilidade de liberdade de crises (BJELLVI *et al.*, 2019). A leitura causal dessa associação exige cautela: epilepsias com substrato favorável podem, ao mesmo tempo, ser reconhecidas e operadas mais cedo e evoluir melhor, de modo que parte do efeito atribuído ao tempo pode refletir a própria natureza da doença. Ainda assim, três argumentos convergentes sustentam a preocupação com a demora. O primeiro é fisiopatológico: crises frequentes e atividade epileptiforme interictal intensa incidem sobre janelas críticas de sinaptogênese, mielinização e especialização funcional, e o conceito de encefalopatia do desenvolvimento e epiléptica pressupõe justamente que o componente epiléptico é o único potencialmente reversível, mas apenas enquanto a janela permanece aberta. O segundo é funcional: a reorganização da linguagem para o hemisfério contralateral após desconexão hemisférica é tanto mais provável quanto mais precoce a intervenção. O terceiro é acumulativo: cada ano de crises adiciona risco de trauma, de estado de mal, de exclusão escolar e de morte.

A consequência prática não é operar precocemente a qualquer custo. Muitas síndromes da infância remitem espontaneamente, a cirurgia tem riscos próprios e a decisão é sempre individual. A consequência é outra, e mais simples: o problema epidemiológico dominante não é a indicação cirúrgica prematura, e sim o encaminhamento tardio. Dados de mundo real mostram, de forma reiterada, que crianças chegam aos centros cirúrgicos após número de tentativas farmacológicas muito superior ao recomendado e após anos de doença ativa, exatamente o intervalo que as recomendações internacionais sobre o momento do encaminhamento se propõem a eliminar (JEHI *et al.*, 2022).

ABORDAGEM MULTIDISCIPLINAR E PERSPECTIVAS

Decisão em equipe e aspectos éticos

Nenhum exame e nenhum especialista isolado decide uma cirurgia de epilepsia pediátrica. A decisão pertence a uma conferência multidisciplinar que reúne, minimamente, neuropediatra ou epileptologista, neurocirurgião,

neurorradiologista, neurofisiologista e neuropsicólogo, e que se beneficia da participação de psiquiatra, geneticista, equipe de reabilitação e enfermagem. O pediatra geral ocupa posição estratégica nessa cadeia, não por integrar a conferência, mas por ser quem, na prática, decide se e quando a criança entra nela. A família não é destinatária passiva da decisão: informa o comportamento habitual da criança, define o que considera ganho funcional relevante e assume a adesão ao seguimento.

Há aqui uma dimensão ética específica. O consentimento é dado por representantes legais para procedimento frequentemente irreversível, em paciente que não tem capacidade de consentir e que conviverá por décadas com o resultado. Isso obriga a explicitar, com clareza incomum, o déficit esperado, a probabilidade realista de liberdade de crises para aquele substrato e a alternativa de não operar, inclusive com suas consequências.

Do consolidado ao experimental

Quanto às perspectivas, é necessário separar o que já está incorporado do que ainda se investiga. Estão consolidados a estereoeletroencefalografia como método de investigação invasiva de escolha na maioria dos cenários, o teste genético como parte da investigação etiológica de rotina nas epilepsias de início precoce, as terapias etiologia-específicas já disponíveis e o uso seletivo da ablação a laser em alvos circunscritos. Estão em consolidação emergente o pós-processamento quantitativo da ressonância e os modelos de aprendizado de máquina para detecção automatizada de displasias sutis, a análise de conectividade e de redes epileptogênicas aplicada ao planejamento cirúrgico, a neuroestimulação adaptativa e os biomarcadores eletrofisiológicos de alta frequência.

Permanecem experimentais as terapias de regulação gênica, das quais o exemplo mais avançado é o zorevunersen, oligonucleotídeo antissenso de administração intratecal que aumenta a produção da proteína NaV1.1 a partir do alelo não mutado do gene SCN1A na síndrome de Dravet; estudos abertos de fase 1-2a e suas extensões relataram perfil de segurança aceitável e melhora clínica mantida ao longo do seguimento, com programa de fase 3 em andamento (LAUX *et al.*, 2026). Trata-se de modulação da expressão gênica, e não de terapia gênica em sentido estrito, e o tratamento não está aprovado para uso clínico, ressalva que precisa acompanhar qualquer menção ao tema em conversas com famílias, nas quais a expectativa costuma correr à frente da evidência.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A epilepsia da infância é uma categoria heterogênea que abriga desde síndromes autolimitadas, que remitem sem sequelas e por vezes sem tratamento, até encefalopatias devastadoras do desenvolvimento. Classificar corretamente a crise, a epilepsia e a síndrome, e perseguir a etiologia com os recursos hoje disponíveis, não é exercício acadêmico: determina a escolha do fármaco, antecipa o prognóstico e, em número crescente de casos, abre a porta para terapias dirigidas. A maioria das crianças alcançará controle satisfatório com o primeiro ou o segundo esquema farmacológico, e para elas o cuidado consiste em tratar bem, vigiar comorbidades e não medicar além do necessário.

Para a minoria que não responde, o raciocínio muda de natureza. Depois de dois esquemas adequados, o acréscimo de fármacos deixa de ser estratégia com expectativa razoável de sucesso e passa a competir com o tempo de desenvolvimento da criança. Reconhecer esse ponto de inflexão e encaminhar é a decisão de maior impacto que o médico assistente tomará ao longo de todo o tratamento, e não exige centro

especializado para ser tomada: exige apenas conhecer a definição de farmacorresistência e aplicá-la. A cirurgia de epilepsia é altamente eficaz em pacientes adequadamente selecionados, e a neuromodulação oferece benefício real, ainda que paliativo, àqueles que não são candidatos à ressecção. Entre a criança que pode se beneficiar e o tratamento que existe interpõe-se, quase sempre, apenas um encaminhamento que ninguém fez.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BERNASCONI, A. *et al.* Recommendations for the use of structural magnetic resonance imaging in the care of patients with epilepsy: a consensus report from the International League Against Epilepsy Neuroimaging Task Force. Epilepsia, v. 60, p. 1054, 2019. doi: 10.1111/epi.15612.

BJELLVI, J. *et al.* Epilepsy duration and seizure outcome in epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. Neurology, v. 93, e159, 2019.

BLÜMCKE, I. *et al.* Histopathological findings in brain tissue obtained during epilepsy surgery. New England Journal of Medicine, v. 377, p. 1648, 2017. doi: 10.1056/NEJMoa1703784.

CHEN, Z. *et al.* Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs: a 30-year longitudinal cohort study. JAMA Neurology, v. 75, p. 279, 2018. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.3949.

DEVINSKY, O. *et al.* Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. New England Journal of Medicine, v. 376, p. 2011, 2017.

DWIVEDI, R. *et al.* Surgery for drug-resistant epilepsy in children. New England Journal of Medicine, v. 377, p. 1639, 2017. doi: 10.1056/NEJMoa1615335.

FISHER, R.S. *et al.* ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. Epilepsia, v. 55, p. 475, 2014. doi: 10.1111/epi.12550.

FISHER, R.S. *et al.* Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy. Epilepsia, v. 58, p. 522, 2017. doi: 10.1111/epi.13670.

GAILLARD, W.D. *et al.* Guidelines for imaging infants and children with recent-onset epilepsy. Epilepsia, v. 50, p. 2147, 2009. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02075.x.

JEHI, L. *et al.* Timing of referral to evaluate for epilepsy surgery: expert consensus recommendations from the Surgical Therapies Commission of the International League Against Epilepsy. Epilepsia, v. 63, p. 2491, 2022. doi: 10.1111/epi.17350.

KIM, Y.S. *et al.* Global, regional and national burden of epilepsy in children and adolescents, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. European Journal of Clinical Investigation, v. 56, e70139, 2026. doi: 10.1111/eci.70139.

KOSSOFF, E.H. *et al.* Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. Epilepsia Open, v. 3, p. 175, 2018. doi: 10.1002/epi4.12225.

KWAN, P. *et al.* Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Epilepsia, v. 51, p. 1069, 2010.

KWAN, P. & BRODIE, M.J. Early identification of refractory epilepsy. New England Journal of Medicine, v. 342, p. 314, 2000. doi: 10.1056/NEJM200002033420503.

LAGAE, L. *et al.* Fenfluramine hydrochloride for the treatment of seizures in Dravet syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet, v. 394, p. 2243, 2019. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32500-0.

LAUX, L. *et al.* Zorevunersen in children and adolescents with Dravet syndrome. New England Journal of Medicine, v. 394, p. 969, 2026. doi: 10.1056/NEJMoa2506295.

NAJM, I. *et al.* The ILAE consensus classification of focal cortical dysplasia: an update proposed by an ad hoc task force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. Epilepsia, v. 63, p. 1899, 2022. doi: 10.1111/epi.17301.

NORONHA, A.L.A. *et al.* Assessment of the epilepsy treatment gap in two cities of south-east of Brazil. Arquivos de Neuro-Psiquiatria, v. 62, p. 761, 2004.

PRESSLER, R.M. *et al.* The ILAE classification of seizures and the epilepsies: modification for seizures in the neonate. Epilepsia, v. 62, p. 615, 2021.

RINEY, K. *et al.* International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset at a variable age. Epilepsia, v. 63, p. 1443, 2022.

ROSENOW, F. & LÜDERS, H. Presurgical evaluation of epilepsy. Brain, v. 124, p. 1683, 2001.

RYVLIN, P. *et al.* Epilepsy surgery in children and adults. The Lancet Neurology, v. 13, p. 1114, 2014.

SCHEFFER, I.E. *et al.* ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia, v. 58, p. 512, 2017. doi: 10.1111/epi.13709.

SINGH, S. *et al.* Safety profile of intracranial neuromodulation for drug-resistant epilepsy in children. Journal of Neurosurgery: Pediatrics, v. 36, p. 36, 2025. doi: 10.3171/2025.1.PEDS24463.

SPECCHIO, N. *et al.* International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood. Epilepsia, v. 63, p. 1398, 2022. doi: 10.1111/epi.17241.

TÉLLEZ-ZENTENO, J.F. *et al.* Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. Brain, v. 128, p. 1188, 2005.

VERDUCCI, C. *et al.* SUDEP in the North American SUDEP Registry: the full spectrum of epilepsies. Neurology, v. 93, p. e227, 2019.

WEIL, A.G. *et al.* Hemispherectomy outcome prediction scale: development and validation of a seizure freedom prediction tool. Epilepsia, v. 62, p. 1064, 2021. doi: 10.1111/epi.16861.

WIESER, H.G. *et al.* Proposal for a new classification of outcome with respect to epileptic seizures following epilepsy surgery. Epilepsia, v. 42, p. 282, 2001.

ZUBERI, S.M. *et al.* ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants. Epilepsia, v. 63, p. 1349, 2022. doi: 10.1111/epi.17239.