

Breno Máximo Montanhez¹,

Lucas Lima Montanhez¹,

Matheus Porto de Farias Alves¹,

Paulo Queiroz Junior¹,

Valter Dias da Silva¹.

¹Departamento de Medicina, Centro Universitário de Adamantina, Adamantina, SP, Brasil

Autor correspondente:

pauloqjr@yahoo.com.br

Recebido em: 31/07/2024

Aceito em: 01/10/2024

Transtorno Epilético: Abordagens Modernas no Diagnóstico e Tratamento - Uma Revisão de Literatura.

Epileptic Disorder: Modern Approaches
in Diagnosis and Treatment - A Literature Review.

Resumo: A epilepsia é uma condição neurológica crônica caracterizada por crises epiléticas recorrentes, resultantes de descargas elétricas anormais no cérebro, afetando milhões de pessoas mundialmente. Métodos tradicionais, como o eletroencefalograma (EEG) e a ressonância magnética (IRM), continuam fundamentais, mas têm limitações na identificação de crises focais. Novas tecnologias, como a ressonância magnética funcional (fMRI) e a tomografia por emissão de pósitrons (PET), melhoraram a precisão diagnóstica, permitindo visualizar a atividade cerebral detalhadamente e identificar focos epileptogênicos com maior exatidão. Testes genéticos e biomarcadores estão revolucionando o diagnóstico, possibilitando tratamentos personalizados baseados no perfil genético do paciente. Antiepiléticos convencionais, como fenitoína e carbamazepina, são utilizados, mas cerca de 30% dos pacientes têm crises refratárias a esses tratamentos. Antiepiléticos de última geração, como levetiracetam e lacosamida, oferecem alternativas com melhores perfis de eficácia e menos efeitos colaterais. Terapias não farmacológicas, como a estimulação do nervo vago (VNS) e a estimulação cerebral profunda (DBS), mostraram-se promissoras na redução da frequência das crises em pacientes refratários. A dieta cetogênica, especialmente em crianças, também tem sido eficaz, proporcionando uma redução significativa nas crises. Foram consultadas bases de dados como PubMed, Scopus, Web of Science, Medline e Cochrane Library para identificar artigos relevantes publicados entre 2010 e 2024, utilizando termos relacionados à "epilepsia", "diagnóstico", "genética", "tratamento" e "terapia gênica". Pesquisa contínua é essencial para aprimorar essas técnicas e torná-las mais acessíveis, explorando a interação entre fatores genéticos e ambientais na etiologia da epilepsia e melhorando a qualidade de vida dos pacientes.

Palavras-chave: Epilepsia; Genética; Diagnóstico; Tratamento; Terapia Gênica.

Abstract: Epilepsy is a chronic neurological condition characterized by recurrent seizures resulting from abnormal electrical discharges in the brain, affecting millions of people worldwide. Traditional methods, such as electroencephalogram (EEG) and magnetic resonance imaging (MRI), remain fundamental but have limitations in identifying focal seizures. New technologies, such as functional magnetic resonance imaging (fMRI) and positron emission tomography (PET), have improved diagnostic accuracy, allowing detailed visualization of brain activity and more precise identification of epileptogenic foci. Genetic testing and biomarkers are revolutionizing diagnosis, enabling personalized treatments based on the patient's genetic profile. Conventional antiepileptics, such as phenytoin and carbamazepine, are used, but about 30% of patients have refractory seizures to these treatments. Next-generation antiepileptics, such as levetiracetam and lacosamide, offer alternatives with better efficacy profiles and fewer side effects. Non-pharmacological therapies, such as vagus nerve stimulation (VNS) and deep brain

stimulation (DBS), have shown promise in reducing seizure frequency in refractory patients. The ketogenic diet, especially in children, has also been effective, providing significant seizure reduction. Databases such as PubMed, Scopus, Web of Science, medline and Cochrane Library were consulted to identify relevant articles published between 2010 and 2024, using terms related to "epilepsy", "diagnosis", "genetics", "treatment", and "gene therapy". Continuous research is essential to improve these techniques and make them more accessible, exploring the interaction between genetic and environmental factors in the etiology of epilepsy and improving patients' quality of life.

Keywords: Epilepsy; Genetics; Diagnosis; Treatment; Gene Therapy.

INTRODUÇÃO

A epilepsia é uma desordem neurológica resultante de atividade elétrica anômala no cérebro. Clinicamente, é caracterizada por: 1. a ocorrência de pelo menos duas

crises epiléticas não provocadas com um intervalo superior a 24 horas entre elas, ou 2. a ocorrência de uma única crise epilética não provocada, acompanhada por um risco de recorrência superior a 60%¹.

A prevalência da epilepsia varia conforme a região geográfica, sendo mais elevada em países de baixa e média renda, onde o acesso a cuidados de saúde adequados é frequentemente limitado. Dados epidemiológicos brasileiros indicam que a prevalência da epilepsia ativa é de aproximadamente 9 a 17 por 1.000 pessoas. Além disso, a incidência anual de novos casos de epilepsia no Brasil é estimada em cerca de 100 por 100.000 pessoas¹.

Os novos métodos de diagnóstico e tratamento da epilepsia oferecem vantagens significativas e estão transformando o cenário atual da medicina. Avanços em neuroimagem, como a ressonância magnética funcional (fMRI) e a tomografia por emissão de pósitrons (PET), permitem uma visualização mais detalhada da atividade cerebral, ajudando a localizar com precisão as áreas epileptogênicas². A genômica e a farmacogenômica estão sendo utilizadas para identificar predisposições genéticas e para personalizar os tratamentos com base na resposta individual aos medicamentos³. A inteligência artificial (IA) e o aprendizado de máquina estão sendo empregados para analisar grandes volumes de dados de EEG, melhorando a detecção precoce e a previsão de crises. Na área terapêutica, inovações como a neuroestimulação responsiva (RNS) e a estimulação magnética transcraniana (TMS) oferecem novas opções para pacientes com epilepsia refratária⁴. Além disso, as terapias gênicas e celulares estão sendo exploradas como potenciais curas para formas genéticas específicas da doença⁵. No cenário atual, essas inovações estão sendo cada vez mais integradas à prática clínica, proporcionando diagnósticos mais precisos, tratamentos mais eficazes e melhor qualidade de vida para os pacientes com epilepsia.

A justificativa científica para este estudo reside na necessidade de aprimorar o entendimento sobre a epilepsia e suas diversas manifestações clínicas. A pesquisa contínua é essencial para identificar novos alvos terapêuticos e melhorar os resultados clínicos dos pacientes. Estudos recentes têm explorado a relação entre a genética e a epilepsia, revelando mutações genéticas específicas associadas a formas hereditárias da doença⁶.

Do ponto de vista social, a epilepsia é uma condição que ainda carrega estigma significativo, afetando a

qualidade de vida dos pacientes. A falta de informação adequada e a discriminação são barreiras que precisam ser superadas para que os pacientes possam receber o suporte necessário⁷. Este trabalho pretende também destacar a importância da educação e conscientização pública sobre a epilepsia. A epilepsia é uma condição neurológica complexa que requer uma abordagem multifacetada para seu estudo e manejo. Este trabalho se propõe a explorar novas formas de diagnóstico e tratamento, correlacionar a origem e tipos de crises epiléticas e destacar a relevância científica e social deste estudo. As expectativas são de que os avanços aqui discutidos possam ter um impacto significativo na prática médica, melhorando os resultados para os pacientes epiléticos e contribuindo para a redução do estigma associado à doença⁸⁻¹⁰.

As crises epiléticas podem ser caracterizadas clinicamente em crises focais e generalizadas. As crises focais ocorrem em uma área específica do cérebro e se dividem em duas categorias principais. As crises focais simples não envolvem perda de consciência e podem apresentar sintomas como movimentos motores involuntários, sensações anormais como formigamento ou luzes piscando, e alterações autonômicas como sudorese e palidez¹¹. As crises focais complexas, por outro lado, envolvem alteração da consciência e podem incluir automatismos, comportamentos automáticos e confusão pós-crise¹².

As crises generalizadas afetam ambos os hemisférios cerebrais simultaneamente e incluem vários tipos. As crises de ausência são caracterizadas por breves lapsos de consciência, durante os quais a pessoa pode parar de realizar suas atividades e ficar com o olhar fixo, geralmente sem movimentos¹². As crises mioclônicas¹² envolvem contrações musculares rápidas e súbitas, semelhantes a sacudidas breves. As crises tônico-clônicas começam com uma fase tônica, caracterizada por rigidez muscular generalizada, seguida por uma fase clônica, com movimentos convulsivos rítmicos. Essas crises são frequentemente seguidas por um período de confusão e fadiga¹². As crises tônicas resultam em um aumento súbito do tônus muscular, causando rigidez e possível queda, enquanto as crises atônicas envolvem perda súbita do tônus muscular, resultando em quedas abruptas¹².

A diversidade de manifestações clínicas das crises epiléticas reflete a complexidade da condição e a necessidade de um diagnóstico preciso para o tratamento adequado.

Classificação das Crises Epiléticas

A classificação das crises epiléticas evoluiu significativamente, refletindo avanços na compreensão dos mecanismos subjacentes e na tecnologia diagnóstica. A ILAE propôs uma classificação atualizada em 2017, dividindo as crises em três categorias principais: crises focais, crises generalizadas e crises de origem desconhecida⁶.

Crises Focais

As crises focais, também conhecidas como crises parciais, originam-se em uma área específica do cérebro e podem ou não se espalhar para outras regiões. Elas são divididas em simples (sem perda de consciência) e complexas (com alteração da consciência). Estudos indicam que as crises focais são frequentemente associadas a lesões cerebrais estruturais, como tumores ou cicatrizes de infecções prévias¹².

Crises Focais Sem Comprometimento da Consciência: Nesse tipo de crise, o paciente permanece consciente e pode relatar sintomas motores, sensoriais, autonômicos ou psíquicos. Estas crises são frequentemente associadas a lesões cerebrais focais¹².

Crises Focais Com Comprometimento da Consciência: Durante estas crises, há alteração da consciência. O paciente pode apresentar automatismos e não se lembrar do evento. Essas crises são comumente associadas ao lobo temporal¹¹.

Crises Generalizadas

As crises generalizadas envolvem ambos os hemisférios cerebrais desde o início e incluem subtipos como crises de ausência, crises tônico-clônicas, crises mioclônicas e crises atônicas. Essas crises são frequentemente associadas a fatores genéticos, embora a etiologia específica possa variar¹². **Crises de Ausência:** As crises de ausência, mais comuns em crianças, são caracterizadas por breves períodos de perda de consciência e podem ser acompanhadas por movimentos automáticos. Elas são frequentemente vistas na epilepsia de ausência infantil¹².

Crises Tônico-Clônicas: Essas crises são caracterizadas por uma fase tônica (rigidez muscular) seguida de uma fase clônica (movimentos rítmicos de sacudida). Elas são as crises generalizadas mais comuns e podem ser idiopáticas ou secundárias a outras condições neurológicas¹².

Crises Mioclônicas: Estas crises consistem em breves e

repentinas contrações musculares, que podem envolver um grupo muscular específico ou todo o corpo. Elas são frequentemente observadas em síndromes epiléticas como a epilepsia mioclônica juvenil¹². **Crises Atônicas:** Também conhecidas como crises de queda, são caracterizadas por uma perda súbita do tônus muscular, levando a quedas bruscas. Elas são frequentemente associadas a síndromes epiléticas graves, como a síndrome de Lennox-Gastaut⁸.

Crises de Origem Desconhecida

Crises de origem desconhecida são aquelas que não podem ser classificadas como focais ou generalizadas com base nos dados disponíveis. Essa categoria sublinha a necessidade de pesquisas adicionais e melhorias nos métodos diagnósticos para uma melhor compreensão e classificação dessas crises⁶.

Síndrome de Lennox-Gastaut: Esta é uma síndrome epilética grave que se manifesta na infância e é caracterizada por múltiplos tipos de crises (incluindo tônico-clônicas, atônicas e ausências) e retardo mental. O tratamento é desafiador e muitas vezes inclui politerapia⁸.

Epilepsia Mioclônica Juvenil: Esta síndrome é caracterizada por crises mioclônicas, que ocorrem principalmente após o despertar. Embora a resposta ao tratamento com valproato de sódio seja geralmente boa, é uma condição crônica que requer tratamento prolongado¹².

Síndrome de Dravet: Esta é uma forma rara e grave de epilepsia de início na infância, associada a mutações no gene SCN1A. As crises são frequentemente resistentes aos tratamentos tradicionais, e a síndrome está associada à alta morbidade e mortalidade¹³.

Síndrome de West: Caracterizada por espasmos infantis, deterioração do desenvolvimento e um padrão específico de EEG (hipsarritmia), a síndrome de West é uma condição grave que muitas vezes evolui para outras formas de epilepsia. O tratamento inclui ACTH, corticosteroides e vigabatrina¹⁴.

Origem e Etiologia das Crises Epiléticas

Fatores Genéticos

A predisposição genética desempenha um papel significativo na epilepsia, com várias síndromes epiléticas tendo uma base hereditária clara. Estudos de associação genômica ampla (GWAS) identificaram múltiplos loci genéticos associados ao risco de epilepsia, incluindo mutações nos genes SCN1A, KCNQ2 e GABRA1¹⁵. Essas descobertas têm

implicações importantes para a medicina personalizada e o desenvolvimento de novas terapias. Além das mutações específicas em genes como SCN1A, KCNQ2 e GABRA1, outros fatores genéticos também podem influenciar a susceptibilidade à epilepsia. Variações no número de cópias (CNVs) e polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) foram associados ao risco de epilepsia em diferentes populações. Por exemplo, alterações nos genes LGI1 e DEPDC5 foram implicadas em formas familiares de epilepsia de lobo temporal e epilepsia focal, respectivamente. A epigenética, que envolve mudanças na expressão gênica sem alterar a sequência do DNA, também pode desempenhar um papel, com modificações epigenéticas observadas em genes relacionados à epilepsia. Compreender essas variações genéticas e epigenéticas é crucial para identificar novos alvos terapêuticos e melhorar as estratégias de tratamento personalizadas para pacientes com epilepsia¹⁶.

Fatores Adquiridos: Traumas, Infecções, Tumores

Os fatores adquiridos são causas significativas de epilepsia, incluindo traumas cranianos, infecções do sistema nervoso central (SNC) e tumores cerebrais. Traumas cranianos podem levar à epilepsia pós-traumática, que é uma complicação comum de lesões cerebrais graves. Infecções como meningite e encefalite podem causar danos cerebrais que predisõem ao desenvolvimento de crises epiléticas¹⁷.

Doenças Neurológicas Associadas

Diversas doenças neurológicas estão associadas a um risco aumentado de epilepsia, incluindo acidente vascular cerebral (AVC), esclerose múltipla e doenças neurodegenerativas como a doença de Alzheimer. A epilepsia secundária a AVC é uma das formas mais comuns de epilepsia adquirida em adultos¹⁸.

Diagnóstico da Epilepsia

O diagnóstico de epilepsia envolve uma combinação de métodos clínicos e tecnológicos para confirmar a presença de crises epiléticas e determinar sua causa. A história clínica detalhada é fundamental, incluindo uma descrição minuciosa das crises, frequência, duração, fatores desencadeantes e antecedentes familiares⁸. O exame neurológico também é crucial para identificar sinais de disfunção neurológica que possam sugerir a localização e a gravidade das crises¹¹. Entre os métodos tecnológicos, o

eletroencefalograma (EEG) é um dos mais acessíveis e amplamente utilizados. Ele registra a atividade elétrica do cérebro e pode identificar padrões característicos de epilepsia, como descargas epileptiformes. No entanto, um EEG normal não exclui o diagnóstico de epilepsia, especialmente se as crises forem raras⁸. A ressonância magnética (RM) é outro exame essencial, especialmente para identificar lesões estruturais que podem ser a causa subjacente das crises, como tumores ou malformações cerebrais. Em muitos centros, a tomografia computadorizada (TC) é uma alternativa mais acessível à RM, embora com menor resolução para detecção de lesões sutis¹⁹.

Diagnóstico Clínico das Crises Epiléticas

O diagnóstico clínico das crises epiléticas começa com uma anamnese detalhada, onde o paciente e as testemunhas das crises descrevem os eventos em detalhes. Perguntas importantes incluem a descrição do início da crise, os sintomas que ocorreram durante a crise e o estado do paciente após a crise. Esse relato ajuda a distinguir entre diferentes tipos de crises e outros eventos paroxísticos que podem ser confundidos com epilepsia, como síncope ou ataques de pânico⁸. Além da anamnese, o exame físico e neurológico é realizado para detectar sinais de condições subjacentes que possam estar associadas às crises epiléticas. O médico observa a presença de déficits neurológicos, alterações de consciência, e outros sinais clínicos que possam ajudar a localizar a origem das crises no cérebro. Em muitos casos, um exame de vídeo-EEG, que combina a gravação de vídeo com o EEG, é utilizado para capturar crises em tempo real, permitindo uma correlação precisa entre as manifestações clínicas e a atividade elétrica cerebral¹¹.

Métodos Tradicionais das Crises Epiléticas:

Eletroencefalograma (EEG)

O eletroencefalograma (EEG) é uma ferramenta diagnóstica fundamental na avaliação de pacientes com suspeita de epilepsia. O EEG registra a atividade elétrica cerebral e pode identificar padrões epileptiformes que são indicativos de predisposição a crises. Apesar de suas limitações, como a baixa sensibilidade em crises focais interictais, o EEG continua a ser um método indispensável no diagnóstico da epilepsia²⁰.

Imagem por Ressonância Magnética (IRM)

A imagem por ressonância magnética (IRM) é outra ferramenta crucial no diagnóstico da epilepsia, especialmente para identificar lesões estruturais

subjacentes, como tumores, malformações do desenvolvimento cortical e esclerose hipocampal. A IRM de alta resolução pode revelar anormalidades sutis que não são visíveis em outras modalidades de imagem²¹.

Novas Formas de Diagnóstico: Uso da Genética e Biomarcadores

Os avanços na genética e na identificação de biomarcadores estão revolucionando o diagnóstico da epilepsia. Testes genéticos podem identificar mutações causadoras de epilepsia, permitindo um diagnóstico mais preciso e direcionado²². Biomarcadores como proteínas específicas no líquido ou no sangue estão sendo investigados como ferramentas diagnósticas adicionais que podem complementar os métodos tradicionais¹⁰.

Tecnologias de Imagem Avançadas: MRI Funcional e PET Scan

Tecnologias de imagem avançadas, como a ressonância magnética funcional (fMRI) e a tomografia por emissão de pósitrons (PET), estão proporcionando novas perspectivas no estudo da epilepsia. A fMRI pode mapear a atividade cerebral em tempo real, enquanto o PET pode identificar áreas de metabolismo anormal que estão associadas a focos epileptogênicos². Essas técnicas avançadas estão melhorando a precisão diagnóstica e auxiliando no planejamento cirúrgico.

Tratamentos para Epilepsia

Tratamento das Crises Epilépticas:

O tratamento das crises epilépticas geralmente começa com a prescrição de medicamentos antiepilépticos (MAEs). A escolha do medicamento depende do tipo de crise, da idade do paciente e de outras condições de saúde. Algoritmos padrão de tratamento sugerem começar com um MAE de primeira linha, como carbamazepina ou valproato, ajustando a dose até que as crises sejam controladas ou os efeitos colaterais se tornem intoleráveis. Se o primeiro medicamento não for eficaz, outros MAEs ou combinações podem ser tentados, como lamotrigina, levetiracetam, ou topiramato²³.

Além do tratamento farmacológico, algumas crises epilépticas podem ser manejadas com intervenções cirúrgicas, especialmente quando há uma lesão cerebral identificável que pode ser removida. Para pacientes que não respondem aos MAEs e não são candidatos à cirurgia, terapias adicionais como estimulação do nervo vago (ENV) ou dieta cetogênica podem ser consideradas²⁴. O manejo abrangente da

epilepsia também inclui educação do paciente e da família, adaptação do estilo de vida, e suporte psicossocial para melhorar a qualidade de vida²⁵.

O tratamento da epilepsia tem como objetivo principal o controle das crises, minimizando os efeitos colaterais dos medicamentos e melhorando a qualidade de vida dos pacientes. A decisão de iniciar o tratamento depende de vários fatores, incluindo a frequência e a gravidade das crises, o tipo de epilepsia, e a presença de outras condições de saúde²³.

Geralmente, o tratamento com medicamentos antiepilépticos (MAEs) é iniciado após duas ou mais crises não provocadas, pois a ocorrência de uma única crise não é suficiente para diagnosticar epilepsia. No entanto, em casos específicos, como uma crise com risco elevado de recorrência devido a uma lesão cerebral identificável ou anomalias no EEG, o tratamento pode ser considerado após a primeira crise²⁶.

Considera-se que as crises estão bem controladas quando o paciente está livre de crises durante um período significativo, geralmente seis meses a um ano, com uma medicação antiepiléptica que não causa efeitos colaterais intoleráveis. A resposta ao tratamento pode variar, e alguns pacientes podem necessitar de ajustes na medicação ou combinações de diferentes MAEs para alcançar o controle adequado das crises²⁷.

Titulação das Medicações:

A titulação das medicações antiepilépticas deve ser feita de forma gradual para minimizar os efeitos colaterais e monitorar a resposta clínica. Inicialmente, o médico prescreve uma dose baixa do MAE escolhido e aumenta progressivamente a mesma até atingir a faixa terapêutica recomendada ou até que as crises sejam controladas. Durante este processo, é crucial monitorar o paciente para ajustar a dose conforme necessário e evitar efeitos adversos²⁸.

Tratamentos Profiláticos:

Além dos MAEs, existem abordagens profiláticas para evitar crises epilépticas. Estas incluem:

1. Cirurgia Epilepsia: Indicada para pacientes com epilepsia focal refratária que não respondem a medicamentos. A remoção da área epileptogênica do cérebro pode proporcionar controle duradouro das crises²⁴.
2. Estimulação do Nervo Vago (ENV): Um dispositivo é implantado para estimular o nervo vago, reduzindo a frequência das crises em pacientes com epilepsia refratária²⁴.
3. Dieta Cetogênica: Uma dieta rica em gorduras e

pobre em carboidratos que tem mostrado eficácia em reduzir crises, especialmente em crianças com epilepsia refratária²⁴.

4. Estimulação Cerebral Profunda (DBS): Um tratamento emergente que envolve a implantação de eletrodos no cérebro para modular a atividade cerebral e reduzir crises⁴.

O tratamento da epilepsia deve ser personalizado, levando em consideração as características específicas de cada paciente. A colaboração contínua entre o paciente e o profissional de saúde é essencial para ajustar o tratamento conforme necessário e garantir o controle adequado das crises⁴.

Tratamentos Tradicionais: Antiepilépticos Convencionais

Os antiepilépticos convencionais, como fenitoína, carbamazepina, valproato de sódio, fenobarbital e lamotrigina, têm sido os pilares do tratamento da epilepsia por décadas. Esses medicamentos atuam em diferentes alvos moleculares para reduzir a excitabilidade neuronal e prevenir crises. Embora eficazes para muitos pacientes, esses medicamentos podem ter efeitos colaterais significativos e nem sempre são eficazes em casos de epilepsia refratária²⁹.

Terapias Cirúrgicas

A cirurgia pode ser uma opção eficaz para pacientes com epilepsia focal refratária a medicamentos. Procedimentos como a ressecção do foco epileptogênico, a transecção subpial múltipla e a hemisferectomia têm mostrado reduzir significativamente a frequência das crises em pacientes selecionados. A avaliação pré-cirúrgica detalhada é crucial para identificar os candidatos apropriados para a cirurgia²⁴.

Novas Abordagens Terapêuticas: Antiepilépticos de Última Geração

Os antiepilépticos de última geração, como levetiracetam e lacosamida, oferecem opções adicionais para o manejo da epilepsia. Esses medicamentos têm mecanismos de ação distintos e perfis de efeitos colaterais mais favoráveis em comparação com os medicamentos tradicionais²⁷. Eles são particularmente úteis em pacientes que não respondem adequadamente às terapias convencionais.

Terapias Não Farmacológicas

Terapias não farmacológicas, como a estimulação do nervo vago (VNS) e a estimulação cerebral profunda (DBS), estão ganhando aceitação como opções de

tratamento para a epilepsia refratária. A VNS envolve a implantação de um dispositivo que envia pulsos elétricos ao nervo vago, modulando a atividade cerebral²⁴. A DBS, por sua vez, envolve a estimulação de áreas específicas do cérebro para controlar crises^{4,24}. A dieta cetogênica, rica em gorduras e baixa em carboidratos, também tem mostrado eficácia em reduzir a frequência das crises, especialmente em crianças^{24,30}.

Tratamentos Emergentes: Terapias Baseadas em Medicina de Precisão

As terapias baseadas em medicina de precisão estão emergindo como uma abordagem promissora para o tratamento da epilepsia. Essa abordagem envolve a personalização do tratamento com base no perfil genético e biomarcadores específicos do paciente, permitindo intervenções mais eficazes e direcionadas. Terapias gênicas e terapias com células-tronco estão em fase de pesquisa e têm o potencial de oferecer novas soluções para casos de epilepsia refratária³¹.

As terapias gênicas visam corrigir ou substituir genes defeituosos envolvidos na epilepsia. Estudos pré-clínicos têm demonstrado que a entrega de genes terapêuticos por meio de vetores virais pode reduzir a atividade epiléptica em modelos animais. Por exemplo, a introdução do gene GAD65, que codifica a enzima responsável pela síntese do neurotransmissor inibitório GABA, mostrou-se eficaz em reduzir crises em modelos de epilepsia focal. Além disso, a terapia com células-tronco está sendo investigada como uma abordagem potencial para reparar ou substituir tecidos cerebrais danificados. Células-tronco neurais têm a capacidade de se diferenciar em neurônios e células da glia, possibilitando a regeneração das redes neurais e a restauração da função cerebral normal. Apesar desses avanços promissores, ainda há desafios significativos a serem superados, incluindo a segurança, a eficácia a longo prazo e a resposta imunológica às terapias gênicas e celulares³¹.

MATERIAL E MÉTODOS

Descrição da Abordagem Metodológica Utilizada

Para a revisão da literatura foram consultadas bases de dados eletrônicas como PubMed, Scopus, UptoDate, Web of Science e Cochrane Library para identificar artigos relevantes publicados entre 2010 e 2024. A estratégia de busca, que ocorreu de fevereiro a junho de 2024, utilizou termos relacionados à "epilepsia", "genética", "diagnóstico", "tratamento", "terapia gênica" com operadores booleanos "OR" e "AND" para refinar os resultados.

A estratégia de busca incluiu termos como "epilepsy",

“genetics”, “diagnosis”, “treatment” e “gene therapy”. As buscas foram realizadas utilizando combinações desses termos com operadores booleanos para refinar os resultados.

CrITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO DOS ESTUDOS REVISADOS

Os critérios de inclusão para os estudos selecionados foram:

1. Publicações em inglês e português, revisadas por pares.
2. Estudos que abordaram a definição, classificação, etiologia, diagnóstico e tratamento da epilepsia.
3. Pesquisas que forneceram dados empíricos ou revisões sistemáticas/metanálises sobre os tópicos de interesse.
4. Estudos realizados com populações humanas, incluindo crianças, adolescentes e adultos.

Os critérios de exclusão foram:

1. Estudos publicados em idiomas diferentes do inglês e português.
2. Artigos que não passaram por revisão por pares.
3. Publicações que abordaram a epilepsia apenas de forma tangencial ou que não forneceram informações específicas relevantes aos subtemas investigados.
4. Relatos de casos isolados, comentários, editoriais e cartas ao editor.

A seleção inicial resultou em 2.345 artigos potencialmente relevantes. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 156 artigos foram selecionados para análise, dos quais, por fim, sistematizaram-se aqueles que respondiam diretamente ao problema de pesquisa, que seguem devidamente discutidos a seguir.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Resultados dos Estudos Revisados

Comparação entre Métodos Tradicionais e Novos Diagnósticos

Os estudos revisados indicam que os métodos tradicionais de diagnóstico, como o eletroencefalograma (EEG) e a ressonância magnética (IRM), continuam sendo amplamente utilizados e são eficazes para a maioria dos casos de epilepsia. No entanto, a sensibilidade do EEG em crises focais é limitada, levando a diagnósticos inconclusivos em aproximadamente 20% dos casos²⁰. A IRM, apesar de sua alta resolução, pode não detectar anormalidades sutis em pacientes com epilepsia criptogênica²¹.

Em contraste, novos métodos diagnósticos, como a ressonância magnética funcional (fMRI) e a tomografia por emissão de pósitrons (PET), têm

demonstrado uma maior precisão na identificação de focos epileptogênicos. A fMRI permite a visualização da atividade cerebral em tempo real, enquanto o PET identifica áreas de metabolismo anormal, fornecendo informações complementares às obtidas pela IRM¹⁹.

Eficácia dos Tratamentos Inovadores em Comparação aos Convencionais

Os tratamentos convencionais com antiepilépticos, como fenitoína, carbamazepina e valproato de sódio, permanecem como primeira linha de defesa na gestão da epilepsia²⁹. No entanto, aproximadamente 30% dos pacientes não respondem adequadamente a esses medicamentos, desenvolvendo epilepsia refratária¹⁰.

Os antiepilépticos de última geração, como levetiracetam e lacosamida, têm mostrado uma eficácia superior em muitos casos de epilepsia refratária, com perfis de efeitos colaterais mais favoráveis²⁷. Estudos indicam que esses medicamentos oferecem uma redução significativa na frequência das crises e melhoram a qualidade de vida dos pacientes²³.

Terapias não farmacológicas, como a estimulação do nervo vago (VNS) e a estimulação cerebral profunda (DBS), também mostraram eficácia em casos de epilepsia refratária. A VNS é associada a uma redução de crises em até 50% dos pacientes tratados²⁴, enquanto a DBS mostrou resultados promissores em estudos preliminares^{4,24}.

Implicações dos Novos Diagnósticos para a Prática Clínica

Os avanços em tecnologias de imagem, como fMRI e PET, estão revolucionando o diagnóstico da epilepsia, permitindo a identificação de focos epileptogênicos com maior precisão e facilitando o planejamento cirúrgico². A utilização de biomarcadores genéticos e moleculares também promete uma personalização do diagnóstico e tratamento, possibilitando intervenções mais eficazes e direcionadas²².

Essas inovações têm o potencial de reduzir o tempo necessário para um diagnóstico preciso e melhorar os resultados dos tratamentos, especialmente em casos complexos de epilepsia refratária. No entanto, a implementação desses métodos na prática clínica ainda enfrenta desafios, incluindo o alto custo e a necessidade de treinamento especializado¹⁰.

Vantagens e Desvantagens dos Tratamentos Emergentes

Os tratamentos emergentes, como os antiepilépticos de última geração e as terapias não farmacológicas,

oferecem várias vantagens sobre as abordagens tradicionais. Eles não apenas aumentam a eficácia do controle das crises, mas também apresentam menores efeitos colaterais, melhorando a adesão ao tratamento e a qualidade de vida dos pacientes²⁷.

Entretanto, esses novos tratamentos não estão isentos de desvantagens. A VNS, por exemplo, pode causar efeitos adversos como rouquidão e tosse²⁴. A DBS, embora promissora, ainda é considerada experimental e requer mais estudos para confirmar sua eficácia e segurança a longo prazo^{4,24}. Além disso, a acessibilidade a esses tratamentos pode ser limitada devido a seu alto custo e disponibilidade restrita.

Limitações do Estudo e Possíveis Vieses

Este estudo de revisão apresenta algumas limitações que devem ser consideradas. Primeiramente, a exclusão de artigos não publicados em inglês ou português pode ter limitado a abrangência dos achados. Em segundo lugar, a dependência de publicações revisadas por pares pode introduzir um viés de publicação, favorecendo estudos com resultados positivos.

Além disso, a heterogeneidade dos estudos revisados, em termos de métodos e populações estudadas, pode ter influenciado os resultados. Apesar da utilização de uma abordagem sistemática, a subjetividade na seleção e avaliação dos estudos pode ter introduzido vieses de seleção e interpretação³².

CONCLUSÃO

Resumo dos Principais Achados

Avanços no Diagnóstico e Tratamento da Epilepsia

Os últimos dez anos trouxeram avanços significativos no diagnóstico e tratamento da epilepsia. Métodos diagnósticos tradicionais, como o eletroencefalograma (EEG) e a ressonância magnética (IRM), continuam sendo fundamentais na prática clínica. No entanto, tecnologias mais avançadas, como a ressonância magnética funcional (fMRI) e a tomografia por emissão de pósitrons (PET), estão aprimorando a precisão diagnóstica e facilitando o planejamento cirúrgico¹⁹. Além disso, a incorporação de testes genéticos e biomarcadores está começando a permitir diagnósticos mais personalizados e tratamentos direcionados²².

No que diz respeito aos tratamentos, enquanto os antiepilépticos convencionais, como fenitoína e carbamazepina, continuam a ser amplamente utilizados, novos medicamentos como levetiracetam e lacosamida têm mostrado eficácia em casos de epilepsia refratária, com menores efeitos colaterais²⁷. Terapias não farmacológicas, como a estimulação do

nervo vago (VNS) e a estimulação cerebral profunda (DBS), também estão ganhando destaque por sua eficácia em reduzir a frequência das crises em pacientes que não respondem aos medicamentos tradicionais^{4,24}.

Contribuições do Estudo para a Prática Médica e para Futuras Pesquisas

Este estudo de revisão sistemática contribuiu significativamente para a prática médica, oferecendo uma visão abrangente dos avanços recentes em diagnóstico e tratamento da epilepsia. A identificação de métodos diagnósticos mais precisos e personalizados pode levar a intervenções terapêuticas mais eficazes, melhorando os resultados clínicos e a qualidade de vida dos pacientes. Além disso, os novos tratamentos farmacológicos e não farmacológicos oferecem alternativas promissoras para pacientes com epilepsia refratária, ampliando as opções terapêuticas disponíveis para médicos e pacientes.

Para futuras pesquisas, este estudo destaca a necessidade de continuar investigando os mecanismos subjacentes à epilepsia, utilizando tecnologias avançadas de imagem e biomarcadores genéticos. A compreensão aprofundada desses mecanismos pode levar ao desenvolvimento de terapias ainda mais específicas e eficazes, além de contribuir para a prevenção e o manejo da epilepsia.

Sugestões para Pesquisas Futuras

Dada a complexidade e heterogeneidade da epilepsia, há uma necessidade contínua de pesquisas longitudinais que avaliem a eficácia e a segurança dos novos tratamentos a longo prazo. Estudos futuros devem focar em acompanhar pacientes por períodos prolongados para avaliar os impactos duradouros de terapias inovadoras, como novos antiepilépticos, VNS e DBS.

Além disso, a investigação contínua de marcadores genéticos e biológicos é crucial. A identificação de novos biomarcadores pode permitir diagnósticos mais precoces e precisos, além de fornecer novos alvos terapêuticos. Pesquisas que explorem a interação entre fatores genéticos e ambientais na etiologia da epilepsia podem revelar novas perspectivas sobre a prevenção e o tratamento personalizado da doença.

Em suma, os avanços nos métodos diagnósticos e nas opções de tratamento para a epilepsia estão transformando a abordagem desta condição neurológica complexa. No entanto, há ainda muito a ser explorado e compreendido. A pesquisa contínua e

inovadora é essencial para melhorar os resultados dos pacientes e possibilitar uma vida com menos limitações para aqueles que convivem com a epilepsia.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos, em primeiro lugar, ao nosso Deus, que nos conduziu e nos deu forças para que pudéssemos chegar até aqui e concluirmos com êxito esse trabalho. Agradecemos incansavelmente aos nossos pais, namoradas, esposa e filho pelo apoio e incentivo em todos os momentos que precisamos, dando suporte para a concretização desse sonho, apesar de todas as dificuldades. Aos nossos amigos e futuros colegas de profissão, pelo companheirismo e cumplicidade nos desafios propostos. Aos professores do curso de Medicina do Centro Universitário de Adamantina – FAI, pelo conhecimento compartilhado. A todos aqueles que, direta ou indiretamente fizeram parte do processo de conclusão deste trabalho. Em especial ao nosso orientador, Dr. Valter Dias da Silva, pela dedicação e compreensão para com todos nós.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Góes FV. Caracterização fenotípica das epilepsias geneticamente determinadas diagnosticadas pelo sequenciamento [tese de doutorado]. Rio de Janeiro (RJ): Instituto Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz; 2022.
- [2] Duncan JS. Imaging in the surgical treatment of epilepsy. *Nat Rev Neurol*. 2010 Oct; 6(10):537-50. doi: 10.1038/nrneurol.2010.131.
- [3] Serpa e Paço MA. Fármacos antiepiléticos: papel dos polimorfismos genéticos na resposta à terapêutica. Lisboa (PT). Dissertação [Mestrado em Ciências Farmacêuticas] - Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde; 2017.
- [4] Li MCH, Cook MJ. Deep brain stimulation for drug-resistant epilepsy. *Epilepsia*. 2018 Feb; 59(2):273-290. doi: 10.1111/epi.13964.
- [5] Liu Y, Lopez-Santiago LF, Yuan Y, Jones JM, Zhang H, O'Malley HA, Patino GA, O'Brien JE, Rusconi R, Gupta A, Thompson RC, Natowicz MR, Meisler MH, Isom LL, Parent JM. Dravet syndrome patient-derived neurons suggest a novel epilepsy mechanism. *Ann Neurol*. 2013 Jul; 74(1):128-39. doi.org/10.1002/ana.23897.
- [6] Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 Apr; 58(4):512-521. doi: 10.1111/epi.13709.
- [7] Mula M, Sander JW. Psychosocial aspects of epilepsy: a wider approach. *BJPsych Open*. 2016 Aug 17; 2(4):270-274. doi: 10.1192/bjpo.bp.115.002345.
- [8] Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014 Apr; 55(4):475-82. doi: 10.1111/epi.12550.
- [9] Löscher W, Potschka H, Sisodiya SM, Vezzani A. Drug Resistance in Epilepsy: Clinical Impact, Potential Mechanisms, and New Innovative Treatment Options. *Pharmacol Rev*. 2020 Jul; 72(3):606-638. doi: 10.1124/pr.120.019539.
- [10] Kwan P, Schachter SC, Brodie MJ. Drug-resistant epilepsy. *N Engl J Med*. 2011 Sep 8; 365(10):919-26. doi: 10.1056/NEJMra1004418.
- [11] Engel J Jr, Pitkänen A, Loeb JA, Dudek FE, Bertram EH 3rd, Cole AJ, et al. Epilepsy biomarkers. *Epilepsia*. 2013 Aug; 54 Suppl 4(04):61-9. doi: 10.1111/epi.12299.
- [12] Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 Apr; 58(4):522-530. doi: 10.1111/epi.13670.
- [13] Hirose S, Scheffer IE, Marini C, De Jonghe P, Andermann E, Goldman AM, Kauffman M, Tan NC, Lowenstein DH, Sisodiya SM, Ottman R, Berkovic SF; Genetics Commission of the International League Against Epilepsy. SCN1A testing for epilepsy: application in clinical practice. *Epilepsia*. 2013 May; 54(5):946-52. doi: 10.1111/epi.12168.
- [14] Sampaio LPB, Henriques-Souza AMM, Silveira MRMD, Seguti L, Santos MLSF, Montenegro MA, et al. Brazilian experts' consensus on the treatment of infantile epileptic spasm syndrome in infants. *Arq Neuropsiquiatr*. 2023 Sep; 81(9):844-856. doi: 10.1055/s-0043-1772835.
- [15] Epi4K Consortium; Epilepsy Phenome/Genome Project; Allen AS, Berkovic SF, Cossette P, Delanty N, et al. De novo mutations in epileptic encephalopathies. *Nature*. 2013 Sep 12; 501(7466):217-21. doi: 10.1038/nature12439.
- [16] Helbig I, Lowenstein DH. Genetics of the epilepsies: where are we and where are we going? *Curr Opin Neurol*. 2013 Apr; 26(2):179-85. doi.org/10.1097/wco.0b013e32835ee6ff.
- [17] Lehman NL. Surgical Neuropathology of Focal Epilepsies: Textbook and Atlas. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2016 Mar; 75(3):291. doi: 10.1093/jnen/nlw006.
- [18] Misra S, Kasner SE, Dawson J, et al. Outcomes in patients with poststroke seizures: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol* [internet]. 2023; [acesso em: 22 jul. 2024]; 80(11): 1194-1205. doi: 10.1001/jama.neuro.2023.3240. Disponível em: <https://read.qxmd.com/read/37721736/outcomes-in-patients-with-poststroke-seizures-a-systematic-review-and-meta-analysis>.
- [19] Duncan JS, Winston GP, Koeppe MJ, Ourselin S. Brain imaging in the assessment for epilepsy surgery. *Lancet Neurol*. 2016 Apr; 15(4):420-33. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00383-X.
- [20] Tatum WO 4th. Mesial temporal lobe epilepsy. *J Clin Neurophysiol*. 2012. Oct; 29(5): 356-65. doi.org/10.1097/wnp.0b013e31826b3ab7.

- [21] Bernasconi A, Bernasconi N, Bernhardt BC, Schrader D. Advances in MRI for 'cryptogenic' epilepsies. *Nat Rev Neurol*. 2011 Feb;7(2):99-108. doi: 10.1038/nrneurol.2010.199.
- [22] Poduri A, Sheidley BR, Shostak S, Ottman R. Genetic testing in the epilepsies-developments and dilemmas. *Nat Rev Neurol*. 2014 May;10(5):293-9. doi: 10.1038/nrneurol.2014.60.
- [23] Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Guerreiro C, Kälviäinen R, et al; ILAE Subcommission on AED Guidelines. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2013 Mar;54(3):551-63. doi: 10.1111/epi.12074.
- [24] Morris GL 3rd, Gloss D, Buchhalter J, Mack KJ, Nickels K, Harden C. Evidence-based guideline update: vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2013 Oct 15;81(16):1453-9. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a393d1.
- [25] Institute of Medicine (US) Committee on the Public Health Dimensions of the Epilepsies. *Epilepsy Across the Spectrum: Promoting Health and Understanding*. England MJ, Liverman CT, Schultz AM, Strawbridge LM, editors. Washington (DC): National Academies Press(US); 2012.
- [26] Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010 Apr;51(4):676-85. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x.
- [27] Brodie MJ, Barry SJ, Bamagous GA, Norrie JD, Kwan P. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology*. 2012 May 15;78(20):1548-54. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182563b19.
- [28] Perucca E, Tomson T. The pharmacological treatment of epilepsy in adults. *Lancet Neurol*. 2011 May;10(5):446-56. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70047-3.
- [29] Brodie MJ, Kwan P. Current position of phenobarbital in epilepsy and its future. *Epilepsia*. 2012 Dec;53 Suppl 8:40-6. doi: 10.1111/epi.12027.
- [30] Kossoff EH, Wang HS. Dietary therapies for epilepsy. *Biomed J*. 2013 Jan-Feb;36(1):2-8. doi: 10.4103/2319-4170.107152.
- [31] Shaimardanova AA, Chulpanova DS, Mullagulova AI, Afawi Z, Gamirova RG, Solovyeva VV, et al. Gene and Cell Therapy for Epilepsy: A Mini Review. *Front Mol Neurosci*. 2022 May 11;15:868531. doi: 10.3389/fnmol.2022.868531.
- [32] Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 Mar 29;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.