



Perspectivas atualizadas sobre epilepsia

Updated perspectives on epilepsy

Perspectivas actualizadas sobre la epilepsia

Guilherme Marques Nogueira¹, Ramon Fraga de Souza Lima¹, Julia Viana Gil de Castro¹, Bárbara Azeredo Felix¹, Daniel Miranda Santos¹, Matheus Borges de Moraes Mangaraviti¹, Paulo Henrique Cordeiro Bastos¹, Samuel de Oliveira Toledo¹, Rodrigo Maia Santos Felipe¹.

RESUMO

Objetivo: Descrever de maneira otimizada as perspectivas acerca da epilepsia, a fim de elucidar suas principais etiologias, assim como sua fisiopatologia, com o intuito de elencar suas principais formas de diagnóstico e tratamento. **Revisão bibliográfica:** A epilepsia detém individualidades, o que está diretamente relacionado com a síndrome base a ela associada, assim como a faixa etária de sua incidência. Tudo isso, refletindo de mesma intensidade na sua abordagem diagnóstica e terapêutica. Tudo isso, culminando em esforços do coletivo dos profissionais da saúde em elucidar melhores métodos diagnósticos e de tratamento. **Considerações finais:** O entendimento, portanto, das singularidades da doença epiléptica se mostra de grande valia para um exímio manejo dos pacientes dela portadores, a fim de aprimorar os métodos diagnósticos e terapêuticos, proporcionando aos pacientes uma melhor qualidade de vida e minimizando os impactos da doença. A pesquisa incansável e a colaboração entre profissionais da saúde abrem caminho para um futuro promissor para os pacientes portadores da epilepsia.

Palavras-chave: Epilepsia, Atualizações, Tratamento.

ABSTRACT

Objective: To optimally describe the perspectives on epilepsy, in order to elucidate its main etiologies, as well as its pathophysiology, with the aim of listing its main forms of diagnosis and treatment. **Literature review:** Epilepsy has individualities, which is directly related to the syndrome based on it, as well as the age range of its incidence. All of this, reflecting the same intensity in its diagnostic and therapeutic approach. All of this, culminating in efforts by the collective of health professionals to elucidate better diagnostic and treatment methods. **Final considerations:** Understanding, therefore, the singularities of epileptic disease proves to be of great value for excellent management of patients with it, in order to improve diagnostic and therapeutic methods, providing patients with a better quality of life and minimizing the impacts of the disease. Tireless research and collaboration between healthcare professionals pave the way for a promising future for epilepsy patients.

Keywords: Epilepsy, Updates, Treatment.

RESUMEN

Objetivo: Describir de manera óptima las perspectivas sobre la epilepsia, con el fin de dilucidar sus principales etiologías, así como su fisiopatología, con el objetivo de enumerar sus principales formas de diagnóstico y tratamiento. **Revisión de la literatura:** La epilepsia tiene individualidades, lo cual está directamente relacionado con el síndrome en el que se basa, así como con el rango de edad de su incidencia. Todo ello, reflejando la misma intensidad en su abordaje diagnóstico y terapéutico. Todo esto culmina en esfuerzos del colectivo de profesionales de la salud para dilucidar mejores métodos de diagnóstico y tratamiento.

¹ Universidade de Vassouras (UV), Vassouras – RJ.

Consideraciones finales: Comprender, por tanto, las singularidades de la enfermedad epiléptica son de gran valor para el excelente manejo de los pacientes que la padecen, con el fin de mejorar los métodos diagnósticos y terapéuticos, proporcionando a los pacientes una mejor calidad de vida y minimizando los impactos de la enfermedad. La investigación y la colaboración incansables entre profesionales de la salud allanan el camino hacia un futuro prometedor para los pacientes con epilepsia.

Palabras clave: Epilepsia, Actualizaciones, Tratamiento.

INTRODUÇÃO

O cérebro, grande detentor dos comandos das funções fisiológicas corpóreas, possui nessa, sua gênese fundamentada na geração de potenciais de ações únicos. Nesse âmbito, o distúrbio epiléptico se apresenta como um antagonista de tal funcionamento, gerando, por conseguinte, múltiplos potenciais de ação simultâneos, podendo, deste modo, resultar em crises epilépticas. Partindo desse pressuposto, constata-se uma extrema importância em buscar melhor elucidação deste distúrbio e de como abordá-lo (SCHEFFER IE, et al., 2017; ILAE, 2017; BEGHI E, 2020). A epilepsia, sendo uma desordem na geração de potenciais de ação dos neurônios, leva a uma alteração na gênese das funções do sistema nervoso central, repercutindo, por conseguinte, em crises convulsivas e consequências em vários âmbitos do indivíduo, como, neurobiológico, cognitivo, psicossocial. Impactando, portanto, na esfera individual do paciente e em todo seu núcleo família de apoio (Patel DC, et al., 2019; SCHEFFER IE, et al., 2017; ILAE, 2017).

Composto por uma miríade de mecanismos fisiopatológicos complexos, a hiperexcitabilidade neuronal, ganha destaque ao que tange uma das principais gêneses da doença em questão, cursando com o supracitado efeito de múltiplos potenciais de ações de forma assíncrona. Todavia, sua complexidade não se limita apenas a esse ponto, fatores inerentes ao indivíduo, como, por exemplo, desordens genéticas, e adquiridos, como lesões vasculares e neoplasia do sistema nervoso central, também se adicionam na conformação de sua etiologia (NOLAN D e FINK J, 2018; BEGHI E, 2020).

Tendo em vista sua gênese recoberta de complexidade, suas manifestações clínicas se mostram de mesma intensidade, com uma constelação de fenótipos. Podendo, deste modo, ser focais (quando limitadas a apenas um hemisfério cerebral), generalizadas (quando envolvem os dois hemisférios cerebrais). Todavia, seu espectro de manifestações clínicas vai muito além, como pode muito bem ser constatado na faixa etária pediátrica com a epilepsia de ausência infantil (EAI) e a epilepsia mioclônica juvenil (EMJ). Cujas manifestações, comumente, são atreladas a distúrbios cognitivos, transtornos de conduta, humor, ansiedade e no transtorno do espectro autista (CAMPANILLE V, et al., 2021; BUCKLEY AW e HOLMES GL, 2016).

Sendo assim, a correta abordagem propedêutica e diagnóstica já na primeira idade é de suma importância na amenização desses desdobramentos associados a doença epiléptica na infância. A fim de proporcionar um tratamento mais assertivo para o paciente e todo seu núcleo de apoio. Nesse âmbito, o sinergismo entre a interpretação do quadro clínico com exames complementares e de extrema importância (SYMONDS JD, et al., 2017; MARTÍNEZ-FERRÁNDEZ C, et al., 2019).

O vasto arsenal médico de conhecimentos e de métodos complementares é um grande aliado na busca do diagnóstico etiológico da doença epiléptica, valendo-se de inúmeros instrumentos que vão da simples realização de eletroencefalogramas (EEG) até ensaios biomoleculares com marcadores genéticos. Todavia, seu uso e interpretação deve ser muito bem apoiado na história clínica do paciente, visto o elevado índice de diagnósticos exagerados, o que deve ser priorizado no emprego e interpretação de seus resultados. O uso de novas ferramentas diagnósticas, como, por exemplo, o estudo genético supracitado e de neuroimagem avançada é um de suma valia, porém, o uso do EEG ainda se mostra como pedra angular no diagnóstico e acompanhamento nas etiologias pediátricas como a EAI e EMJ (BUCKLEY AW e GREGORY LH, 2016; AMIN U e BENBADIS SR, 2016; KOUTROUMANIDIS M, et al., 2017; SIDHU MK, et al., 2018). Ao que tange o tratamento desses indivíduos, novos esforços vêm sendo empregados na busca de uma solução mais eficiente. Hoje, além de uma grande soma de anticonvulsivantes, conta-se também com inúmeras maneiras desde de protocolos dietéticos até manejos com cunho de medicina de precisão e com alvo genético,

proporcionando uma maior assertividade e resultados terapêuticos. Percebe-se, portanto, que a elucidação dos diversos nuances que envolvem a doença epiléptica é de suma necessidade, a fim de proporcionar, além de um diagnóstico mais precoce e correto, a uma maior resolatividade e apoio ao paciente e familiares que conformam seu núcleo de apoio (PERUCCA P e PERUCCA E, 2019; LÖSCHER W, et al., 2020).

Deste modo, o objetivo do estudo foi descrever as perspectivas acerca da epilepsia, a fim de elucidar suas principais etiologias, assim como sua fisiopatologia, com o intuito de elencar suas principais formas de diagnóstico e tratamento.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Fisiopatologia da Epilepsia

A Epilepsia é uma doença que se apresenta de maneiras variadas e que tem um complexo mecanismo fisiopatológico. Tal mecanismo, ainda não muito elucidado, tem algumas vertentes como ponto de partida. O neurônio normal possui em seu limiar de excitabilidade singularidades que garantem que sua estimulação seja de maneira única e ordenada. Em contrapartida, no distúrbio epiléptico, o neurônio possui uma alta excitabilidade e, por isso, vários polos são estimulados a executar suas sinapses ao mesmo tempo (SCHEFFER IE, et al., 2017; ILAE, 2017).

Esta hiperexcitabilidade, é causada por um desequilíbrio entre neurotransmissores, como, por exemplo, o glutamato (excitatório) e o GABA (inibitório), desencadeando potenciais de ação maiores do que os normais e, concomitantemente, não inibidos. Desse modo, as crises epilépticas surgem como uma resposta a essa descabida hiperexcitabilidade neuronal, ocasionando uma redução do limiar convulsivo e, por conseguinte, toda sintomática do paciente. Tudo isso pode ser causado por fatores inatos ao paciente e por fatores adquiridos, como, distúrbios genéticos, acidentes vasculares cerebrais e tumores (NOLAN D e FINK J, 2018; TREIMAN DM, 2001). Quanto ao aspecto genético relacionado à Epilepsia, destacam-se dois papéis, a epilepsia monogênica, na qual um único gene é o causador da patologia, e a epilepsia por genética complexa, cuja acredita-se que múltiplos genes estejam envolvidos na fisiopatologia. Hoje, sabe-se que existe um progresso que caminha em direção à mutações em genes únicos, mais que à identificação de genéticas complexas. Apesar disso, foi descoberto que uma mesma mutação num mesmo gene pode dar origem a diversos fenótipos da doença (SYMONDS JD, et al., 2017; NOLAN D e FINK J, 2018).

Tem-se visto que, predominantemente, as mutações que discorrem com o desequilíbrio do potencial de ação são àquelas relacionadas às estruturas como receptores GABA, NMDA, canais de potássio, receptores acoplados à proteína G, alvo mamífero da via da rapamicina e remodelação da cromatina, em que genes relacionados ao ganho de função como KCNT, GRIN2A, GRIN2D e SCN8A são os que sofrem maiores alterações. A variedade fenotípica relacionada às mutações do receptor GABA se destaca e pode estar relacionada à quadros de Epilepsia Mioclônica Juvenil, Epilepsia de Ausência na Infância, Encefalopatia epiléptica grave de início infantil, dentre outras (SYMONDS JD, et al., 2017; NOLAN D e FINK J, 2018).

Além disso, realça-se o receptor NMDA que apresenta uma ampla extensão de mutações em suas subunidades, que compreendem genes relacionados ao ganho de função como GRIN2A e GRIN2B que resultam em Epilepsia do desenvolvimento neurológico. Ademais, alterações do GRIN1 podem associar à epilepsia distúrbios de movimento hipercinético e hipotonia infantil e mutações no GRIN2D se associam à Epilepsia grave de início infantil. Por outro lado, ainda é desconhecido o mecanismo de alteração em genes de perda de função e de canais não iônicos (SYMONDS JD, et al., 2017; NOLAN D e FINK J, 2018).

Dentre as causas adquiridas, a epilepsia pós AVC é uma das entidades mais comuns. Sua fisiopatologia está intrinsecamente relacionada a uma cascata neuro inflamatória induzida pela lesão cerebral, causada tanto pela hipóxia, excitotoxicidade do glutamato e dano a barreira hematoencefálica (BHE) que cursa com alterações do canal iônico dos neurônios. Quando esta neuro inflamação se instala, pode descambar em uma alteração neuronal e da astroglia, repercutindo de mesma intensidade no funcionamento das sinapses, causando, além da hiperexcitabilidade, até neurogênese desordenadas (ZÖLLNER JP, et al., 2021; GALOVIC M, et al., 2021).

Outra causa importante de epilepsia são os tumores cerebrais. Estes, além de seus próprios efeitos no paciente, ainda podem ocasionar sequências de convulsões que pioram significativamente a qualidade de vida do doente. Sabe-se que os tumores glioneuronais quando em região fronto temporal ou insular são os maiores preditores com índices de 70-80% de ocorrência de crises epiléticas, no entanto, são também aqueles com maior taxa de liberdade de convulsões pós ressecção. Seguido pelos gliomas de baixo grau (60-90%), meningiomas, além das metástases cerebrais, que com um menor índice (20-30%) podem predispor a epilepsia (ENGLÓT DJ, et al., 2016; ÇETIN EÖ, et al., 2017).

Clínica da epilepsia

Sabe-se que pela variedade fenotípica da Epilepsia e suas crises, a clínica será diversificada e individualizada. Em geral, a doença pode oscilar de apresentação, podendo iniciar de uma forma e continuar seu percurso de outras. A Liga Internacional Contra a Epilepsia (ILAE) em 2017, determinou uma classificação operacional das crises epiléticas e da epilepsia, facilitando sua utilização pelos profissionais da saúde e, até mesmo, familiares na identificação e terapêutica desses pacientes. Inicialmente, identifica-se a manifestação inicial como focal ou generalizada. As focais são assim chamadas por serem originadas em localidades nervosas limitadas a um hemisfério cerebral, ou seja, tem sua gênese localizada. Todavia, este cenário pode se estender a outro hemisfério, criando uma crise generalizada secundária (BRIGO F, et al., 2021; SCHEFFER IE, et al., 2017; ILAE, 2017).

As crises generalizadas são assim definidas quando há alterações epileptogênicas em hemisférios bilaterais. Essas, como dito, podem ser secundárias a distúrbios focais, ou primárias. A classificação utiliza critérios clínicos como nível de consciência, características motoras e não motoras, assim como sua evolução para uma crise tônica clônica bilateral, explicitada no **Quadro 1**. Ademais, a Epilepsia como doença também é classificada quanto ao caráter focal ou não, porém, essa definição será dada a partir da etiologia, base genética, padrões de crises e exames complementares como Eletroencefalograma (EEG) (INGRID ES, et al., 2017; BELOUSOVA ED, et al., 2017).

Pode-se salientar a Epilepsia de Ausência, com destaque para infantil (EAI), como uma das apresentações da doença. Esta, será classificada como uma epilepsia generalizada e ocorre principalmente em escolares de 6 a 10 anos. As crises epiléticas nesse caso se dão principalmente de forma típica em que seu início é súbito com perda da consciência, alterações oculares demonstrando um olhar perdido, interrupção de suas atividades imediatamente, perda no curso da fala, por exemplo. Essas crises duram segundos e cessam também subitamente em poucos segundos, ou com um estímulo sensorial. A EAI pode se manifestar em crises típicas, simples e complexas que pode ser única ou múltiplas no dia e se dão como ondas características no EEG (MARTÍNEZ-FERRÁNDEZ C, et al., 2019; KESSLER SK e MCGINNIS, 2019).

Outrossim, destaca-se a Epilepsia Mioclônica Juvenil (EMJ), como um dos fenótipos determinados pela genética e de cunho generalizado. É importante se atentar aos seus sinais, uma vez que se mostram característicos. Consta que, a EMJ cursa com alterações na capacidade executiva e de atenção. O paciente nesse caso pode apresentar falha em atividades relacionadas à flexibilidade e distúrbios de memória verbal e visual, pelo acometimento de lobo frontal e do tálamo. Além disso, é muito comum a associação dessa variante da Epilepsia com transtornos psiquiátricos como de humor, ansiedade e de conduta (CAMPANILLE V, et al., 2021; BRODIE MJ, 2016).

Tal qual foi dito a respeito da associação de tumores cerebrais com a epilepsia, pode-se destacar as particularidades da clínica do paciente com essas condições. Geralmente, as convulsões provenientes de um quadro tumoral serão focais, podendo ou não apresentar generalização secundária e podem ocorrer tanto como sintoma inicial da doença, quanto nos estágios mais avançados ou pós tratamento. Sendo assim tem-se que a clínica varia de acordo com o tipo tumoral e suas características, será destacado um dos que se associam mais fortemente, os gliomas de baixo grau (ÇETIN EÖ, et al., 2017; FALLAH A, et al., 2015). Dentre os gliomas de baixo grau podemos citar o astrocitoma, oligodendroglioma, oligoastrocitoma. Quando há um envolvimento cortical, especialmente de região superficial, a clínica da epilepsia se apresentará logo no início da doença, tendendo a convulsões focais. Todavia, quando há um envolvimento da ínsula, as crises

convulsivas geralmente são mais tardias e generalizadas. O desenvolvimento da epilepsia nesses casos também será favorecido por fatores associados ao tumor, como proximidade de áreas funcionais e idade do paciente menor que 38 anos (ÇETIN EÖ, et al., 2017; ENGLÖT DJ, et al., 2016).

Outra condição importante que pode estar associada ao que se chama de Epilepsia Sistêmica é a chamada Encefalopatia Epiléptica. Esta, consiste em convulsões frequentes, geradas a partir de um tecido encefálico extremamente propenso a disparar potenciais de ação neuronais que são duradouros, ou seja, o sistema é mais susceptível às convulsões mesmo no período interictal. Junto a isso, surge como uma forma de progressão da doença, atrasos e regressões no desenvolvimento, que se manifestam majoritariamente como o Transtorno do Espectro Autista e o Transtorno de Aprendizagem, portanto, muito associados à Epilepsia infantil. Dessa forma, a clínica relacionada ao aspecto social da criança apesar de ser considerada um sinal de progressão, é por muitas vezes o meio pelo qual se descobre a doença epiléptica (CAPOVILLA G, et al., 2013; SPECCHIO N e CURATOLO P, 2021).

Quadro 1 - Classificação da epilepsia com base em critérios clínicos.

Crise	Definição
Tônico-clônica	Contração bilateral de caráter tônico, simétrica ou assimétrica da musculatura. Com comprometimento autonômico e perceptivo.
Clônicas	Tremores que ocorrem com mesma periodicidade e envolvem sempre o mesmo grupamento muscular, simetricamente ou não.
Tônica	Contração muscular que pode levar de segundos a minutos e se apresenta de forma crescente e persistente.
Ausência	De início súbito, olhar raso e comumente desviado para cima, ocorre interrupção das atividades em curso.
Perda comportamental	Interrupção das atividades, embotamento.

Fonte: Nogueira GM, et al., 2024. Fundamentado em: Belousova ED, et al., 2017.

Tratamento da epilepsia

Mesmo com todos avanços nas terapias medicamentosas, contando com um arsenal de mais de 20 anticonvulsivantes, a maioria com base na modulação do GABA, aproximadamente 33% dos pacientes são refratários a terapia medicamentosa existente, necessitando de novas abordagens terapêuticas, visto que são alvos de elevada morbimortalidade e danos psicossociais. Desse modo, novos horizontes vêm sendo desbravados na busca de novas metas terapêuticas, incluindo medicamentos potências específicos de etiologia (medicina de precisão) e por métodos com alvo genético (PERUCCA P e PERUCCA E, 2019; LÖSCHER W, et al., 2020).

Contando com um grande arsenal de drogas anti epiléticas (ADAS) que atuam a nível de canais iônicos ou neurotransmissores, o tratamento farmacológico da epilepsia é bem consolidado. Todavia, hoje sabe-se da singularidade do potencial de cada fármaco de acordo com a síndromes associadas e a faixa etária do distúrbio. Nesse âmbito, podemos destacar a Etossuximida que se mostra muito eficaz no tratamento das epilepsias de ausência, principalmente, por sua ação nos canais de cálcio do tipo T. Do mesmo modo, podemos elencar o Valproato com maior eficácia que a Lamotrigina sobre o a ausência da faixa etária infantil. Sendo assim, temos que o sucesso da terapêutica farmacológica da doença epiléptica está diretamente relacionada com a faixa etária de sua incidência, assim como a síndrome base (MANFORD M, 2017; KAEBERLE J, 2018).

Sabendo da importância da especificidade da base da doença epiléptica, esforços voltados para a etiológica genética tem se mostrado promissor ao que tange o sucesso da abordagem terapêutica. Desde a prescrição de dietas, como, por exemplo, a cetogênica em pacientes com defeitos metabólicos na produção da GLUT-1 ou piridoxina, até na não prescrição e suspensão de fármacos que possuem o potencial de desencadear crises epiléticas em indivíduos portadores de mutações de ganho de função, cursando com efeitos deletérios no controle da epilepsia. Dentre as causas que merecem destaque quanto ao ganho de função, a

medicina de precisão volta seus olhares para os genes KCNT1, GRIN2A, GRIN2D e SCN8A. Deste modo, deslumbrando um novo caminho que vai de novos métodos diagnósticos até novos fármacos mais assertivos e eficazes (PERUCCA P e PERUCCA E, 2019; SYMONDS JD, et al., 2017).

Além disso, abordagens mais incisivas também são elencadas como aliadas a terapêutica da doença. Cirurgias neurológicas, com, por exemplo, ressecções, calostomia e estimulações tem seu espaço no arsenal de possibilidades de tratamentos. Todavia, seu uso é pouco utilizado, devido, sobretudo, a alta demanda de concordância com exames de imagens e longos registros encefalogramas, além do apoio interdisciplinas com a neuropsiquiatria. No mais, assim como as novas abordagens farmacológicas específicas, não são todas as etiologias que se beneficiam desses tratamentos. Tendo piores resultados em pacientes com focos epiléticos localizados no extra temporal com crises tônico-clônicas focais entre outros achados, como, por exemplo, exames de imagens normais e distúrbios cognitivos e psíquicos associados. Destarte, suas indicações se encontram restritas a pacientes refratários, cuja terapia medicamentosa já se mostrou insuficiente, corroborando, mais uma vez, para sua subutilização (RUGG-GUNN F, et al., 2020; STEINHOFF BJ e STAACK AM, 2019).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A epilepsia é uma doença de inúmeras facetas etiológicas e, conseqüentemente, detentora de uma grande complexidade em todos seus âmbitos. Deste modo, é de suma necessidade elucidar esta patologia em suas singularidades fisiopatológicas. Hoje, novos trabalhos e pesquisas exaltam cada vez mais a necessidade de um olhar mais assertivo e específico sobre a origem da doença, faixa etária de seu surgimento, refletindo de mesma forma em seus métodos de diagnóstico e terapêuticos, medicina de precisão. O artigo em questão busca elencar, de maneira atualizada e global, desde sua fisiopatologia até o estabelecimento individual da propedêutica e manejo terapêutico desses pacientes. Sendo assim, após um olhar amplo da epilepsia, medidas singulares a cada paciente se mostra de grande valia na conduta medica para com estes.

REFERÊNCIAS

1. AMIN U e BENBADIS SR. The Role of EEG in the Erroneous Diagnosis of Epilepsy. *J Clin Neurophysiol.*, 2019; 36(4): 294-297.
2. BEGHI E. The Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology.*, 2020; 54(2): 185-191.
3. BELOUSOVA ED, et al. New classifications of epilepsies and seizure types created by the International League against Epilepsy. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.*, 2017; 117(7): 99-106.
4. BRIGO F, et al. Ethosuximide, sodium valproate or lamotrigine for absence seizures in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2021; 21;1(1): CD003032.
5. BRODIE MJ. Modern management of juvenile myoclonic epilepsy. *Expert Rev Neurother.*, 2016; 16(6): 681-8.
6. BUCKLEY AW e HOLMES GL. Epilepsy and Autism. *Cold Spring Harb Perspect Med.*, 2016; 6(4): a022749.
7. CAMPANILLE V, et al. La epilepsia mioclónica juvenil y las disfunciones neurocognitivas y ejecutivas asociadas. *Medicina*, 2021; 81(6): 965-971.
8. CAPOVILLA G, et al. Epileptic encephalopathy as models of system epilepsy. *Epilepsia*, 2013; 54(8): 34-7.
9. ENGLLOT DJ, et al. Epilepsy and brain tumors. *Handb Clin Neurol.*, 2016; 134: 267-85.
10. ERTÜRK ÇETİN Ö, et al. Epilepsy-related brain tumors. *Seizure.*, 2017; 44: 93-97.
11. FALLAH A, et al. Epilepsy surgery related to pediatric brain tumors: Miami Children's Hospital experience. *J Neurosurg Pediatr.*, 2015; 16(6): 675-80.
12. GALOVIC M, et al. Seizures and Epilepsy After Stroke: Epidemiology, Biomarkers and Management. *Drugs Aging*, 2021; 38(4): 285-299.

13. KESSLER SK e MCGINNIS E. A Practical Guide to Treatment of Childhood Absence Epilepsy. *Paediatr Drugs.*, 2019; 21(1): 15-24.
14. KOUTROUMANIDIS M, et al. The role of EEG in the diagnosis and classification of the epilepsy syndromes: a tool for clinical practice by the ILAE Neurophysiology Task Force (Part 1). *Epileptic Disord.*, 2017; 19(3): 233-298.
15. LÖSCHER W, et al. Drug Resistance in Epilepsy: Clinical Impact, Potential Mechanisms, and New Innovative Treatment Options. *Pharmacol Rev.*, 2020; 72(3): 606-638.
16. MANFORD M. Recent advances in epilepsy. *J Neurol.*, 2017; 264(8): 1811-1824.
17. MARTÍNEZ-FERRÁNDEZ C, et al. Long-term prognosis of childhood absence epilepsy. *Neurologia*, 2019; 34(4): 224-228.
18. NOLAN D e FINK J. Genetics of epilepsy. *Handb Clin Neurol.*, 2018; 148: 467-491.
19. PATEL DC, et al. Neuron-glia interactions in the pathophysiology of epilepsy. *Nat Rev Neurosci.*, 2019; 20(5): 282-297.
20. PERUCCA P e PERUCCA E. Identifying mutations in epilepsy genes: Impact on treatment selection. *Epilepsy Res.*, 2019; 152: 18-30.
21. RUGG-GUNN F, et al. Epilepsy surgery. *Pract Neurol.*, 2020; 20(1): 4-14.
22. SCHEFFER IE, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.*, 2017; 58(4): 512-521.
23. SIDHU MK, et al. Neuroimaging in epilepsy. *Curr Opin Neurol.*, 2018; 31(4): 371-378.
24. SPECCHIO N e CURATOLO P. Developmental and epileptic encephalopathies: what we do and do not know. *Brain.*, 2021; 144(1): 32-43.
25. STEINHOFF BJ e STAACK AM. Is there a place for surgical treatment of nonpharmacoresistant epilepsy? *Epilepsy Behav.*, 2019; 91:4-8.
26. SYMONDS JD, et al. Advances in epilepsy gene discovery and implications for epilepsy diagnosis and treatment. *Curr Opin Neurol.*, 2017; 30(2): 193-199.
27. TREIMAN DM. GABAergic mechanisms in epilepsy. *Epilepsia.*, 2001; 42(3): 8-12.
28. ZÖLLNER JP, et al. Seizures and epilepsy in patients with ischaemic stroke. *Neurol. Res.*, 2021; 3: 63.