

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E MOLECULARES DA EPILEPSIA:  
Análise da Mortalidade por Epilepsia no Brasil e de Mecanismos Moleculares em um  
Estudo de Biologia de Sistemas.**

ALINE WEYH

Porto Alegre

2023

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E MOLECULARES DA EPILEPSIA:  
Análise da Mortalidade por Epilepsia no Brasil e de Mecanismos Moleculares em um  
Estudo de Biologia de Sistemas.**

ALINE WEYH

Orientador: Prof. Dr. Marino Muxfeldt Bianchin

Coorientadora: Luiza Amaral de Castro

Tese apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Medicina: Ciências Médicas, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas.

Porto Alegre

2023

Weyh, Aline

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E MOLECULARES DA  
EPILEPSIA: Análise da Mortalidade por Epilepsia no  
Brasil e de Mecanismos Moleculares em um Estudo de  
Biologia de Sistemas. / Aline Weyh. -- 2023.  
107 f.

Orientadora: Marino Muxfeldt Bianchin.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio  
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de  
Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto  
Alegre, BR-RS, 2023.

1. Epilepsia. 2. Epidemiologia. 3. Mortalidade. 4.  
Biologia de sistemas. I. Muxfeldt Bianchin, Marino,  
orient. II. Título.

A presente tese foi desenvolvida nas dependências do Laboratório BRAIN (*Basic Research and Advanced Investigations in Neurosciences*), localizado no Serviço de Pesquisa Experimental do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

O trabalho contou com o financiamento das agências CAPES, CNPq, FAPERGS e FINEP/HCPA, na forma de concessão de bolsa de doutorado e aquisição de material.

## **Dedicatória**

*Dedico esta tese ao meu irmão e meus pais que:  
me amparam e são meus alicerces diários,  
me inspiram a evoluir, sentir e sorrir,  
ensinam o melhor que possuem,  
me apoiam a todo instante,  
me amam nesse tanto,  
Muito obrigada!*

*(A autora)*

## AGRADECIMENTOS

Gratidão é o gesto nobre que o coração humilde escolhe para oferecer àqueles que adentram seus tortuosos caminhos de batalha com coragem, deixando sua marca por lá.

Agradeço ao meu querido orientador, o Prof. Dr. Marino Muxfeldt Bianchin, pelo início de tudo. Obrigada pela oportunidade de realizar um doutorado! Foste muito além de um mero professor, acreditou e incentivou meus sonhos mesmo em meio a tanta descrença e turbulência em que me encontrava. Mostrou-me os caminhos e possibilidades na pesquisa clínica em cada conversa, que mesmo curtas, sempre foram repletas de muita sabedoria, compreensão, críticas construtivas, reflexões, bom humor e parceria. Obrigada por não desistir de mim, estimulando meu pensar e apontando caminhos alternativos quando os planejados saíam do controle. Obrigada pela paciência, pela convivência, pelo exemplo e pela oportunidade de me tornar uma pessoa melhor.

À Luiza Amaral de Castro, agradeço por cada ensinamento, apoio, trocas de ideias riquíssimas, “puxões de orelha”, carinhos, desabafos e pela incrível amizade que construímos para a vida toda. Mesmo que nossos caminhos tenham se distanciado no final, nossas lembranças serão cultivadas com carinho. Muito obrigada!

Aos professores Ida, Juliana, Carolina e Rafael por prontamente aceitarem meu convite em compor a banca avaliadora desta tese. Estou certa que contribuirão de forma a lapidar este trabalho e espero não decepcioná-los!

Aos colegas e ex-colegas das diversas disciplinas do PPGCM, do laboratório BRAIN e dos demais laboratórios de pesquisa, pela companhia, parceria nos cafés e R.U.s, pelos ensinamentos e risos soltos sem motivo. Obrigada a todos pela amizade, apoio e construção de conhecimentos, pelo sofrimento compartilhado e alívios comemorados. Essa caminhada certamente foi mais leve e proveitosa com a presença de vocês.

Ao CNPq, FAPERGS e FIPE-HCPA pelo apoio financeiro. Aos professores do PPGCM, pelos ensinamentos transmitidos. Também à UFRGS pela oportunidade.

Aos professores Jonas Saute e Tânia Furlanetto pela oportunidade de realizar o estágio docente na área da educação com público infantil de escola pública, área esta que exerço minha profissão atualmente. Além de grandes doutores vocês me permitiram sonhar um futuro diferente, me mostraram que é preciso lançar o olhar para além das muralhas acadêmicas e que os pequeninos são a chave do novo saber. Muito obrigada pela confiança.

Aos professores Wolnei, Ida, João e Rafael, membros da banca de defesa do EGQ, por cada crítica construtiva, cada sugestão que enriqueceu meu olhar científico, pelo enorme

exemplo que são a mim e a tantos outros alunos. Vocês me permitiram evoluir, demonstrando que sonhos devem ser cultivados, mas que é preciso mais do que apenas coragem. Foi um imenso privilégio, mesmo que por um breve período, aprender com vocês. Muito obrigada!

Aos colegas e ex-colegas do grupo de pesquisa carinhosamente apelidado de “Os SubMarinos” por juntos compartilhar nossas angústias, histórias, alegrias, conhecimentos, gordices, vibrações, enfim, pela caminhada.

A todos os funcionários do HCPA e da UFRGS pelo suporte, discussões e sorrisos compartilhados. Em especial carinho ao Everaldo, pelos cafés e o material de coleta que não tivemos a oportunidade de utilizar. Também à Renata pelos vários suportes.

Ao Rafa, sempre presente, amigo para a vida toda. Nosso livro de histórias está “gordinho” e não terá dieta daqui pra frente. Você é um grande exemplo de determinação e coragem! Te agradeço por cada apoio, conversa, sorriso e ideia. Neste longo caminho do doutorado compreendeste minha ausência e amenizaste muitas ansiedades. Espero compartilhar muitas “figurinhas” contigo nos próximos anos, terminar os vários projetos de artesanato que imaginamos, os tantos chimas que a pandemia acumulou e ver nossa amizade se fortalecer cada dia mais. Muito obrigada!

Obrigada Cristal! O suporte fornecido foi imprescindível na finalização deste trabalho! És uma grande amiga e uma profissional incrível! Que seus telômeros demorem a encurtar e que a força sempre esteja com você!

Obrigada aos colegas de trabalho da EMEI Arte e Vida pela paciência de me ter pela metade. Pelas conversas, lutas e risadas. Também a todos os pequeninos que, sem imaginar o motivo, ofereciam um abraço, um colinho, um cafuné e me diziam “melhorou profe?”.

Ao meu querido irmão Osmar, parceiro de tantos anos com ranço, preguicinhas, lutas, derrotas e vitórias. Obrigada pelos filmes, conselhos e pelúcias. Pelas assistências de T.I. e os vários cafés ou “carne com massa”. Irmão, é um aconchego saber que sempre pude contar contigo e te ver evoluir me faz sorrir na mesma intensidade! Muito obrigada!

Aos meus pais, Terezinha e Valmir, que se sacrificam a cada dia pelo próximo esquecendo-se muitas vezes de si mesmos. Vocês me mostraram o real sentido de superação, contornando a dor e o sofrimento diários e colocando um sorriso no rosto. Vocês dois, cada um à sua maneira, me ensinaram que existem batalhas apenas nossas e que não devemos desistir não importa a dificuldade. Muito obrigada!

Por fim agradeço a Deus pela liberdade da dúvida, pelo inexplicável e pelos caminhos que me oportuna seguir.

***Epígrafe:***

*“E em meio a tantas sombras, a resiliência se fez luz, não o suficiente para iluminar o mundo, mas, o necessário para ver mais que ontem.”*

*A autora*



## RESUMO

**Introdução:** A epilepsia é uma doença neurológica crônica comum, que afeta pessoas em uma diversidade geográfica, cultural, étnica, etária e de gênero. Caracterizada por crises recorrentes não provocadas, possui uma gama de etiologias e sua relevância econômica e social despertaram grande interesse. Essa variedade de fatores dificulta o efetivo diagnóstico e prognóstico da doença, cujo risco de mortalidade é superior à população em geral. Todavia, o Brasil carece de levantamentos atualizados sobre a mortalidade pela doença. Dentre os tipos mais comuns de epilepsia, a do lobo temporal é a mais propensa a farmacoresistência e refratariedade, instigando pesquisas na identificação de novos biomarcadores. A epilepsia, ainda, é observada por estar associada a outras patologias, contudo, as implicações exatas destas relações permanecem desconhecidas. Portanto, além de dados epidemiológicos, há uma necessidade de novas investigações moleculares de base da doença e seus mecanismos biológicos.

**Objetivos:** Este estudo visa contribuir na atualização dos dados de mortalidade por epilepsia no Brasil em comparação com outras doenças e países desenvolvidos nas duas últimas décadas. Ainda, procuramos identificar potenciais genes e miRNAs envolvidos na epilepsia através de uma abordagem de biologia de sistemas.

**Métodos:** Esta pesquisa utilizou inteiramente dados públicos e de livre acesso. Análises de mortalidade por epilepsia no Brasil foram baseadas em dados coletados do Sistema de Informações sobre Mortalidade do Ministério da Saúde (SIM/MS), do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) e do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Dados dos EUA foram obtidos do Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC Wonder). O período analisado foi de 2000 a 2021 e as variáveis sexo e grupo etário foram utilizados. Os dados foram processados no programa Microsoft Office Excel 2010. Já os dados de expressão gênica do Gene Expression Omnibus (GEO) foram usados para gerar uma lista de genes e miRNAs associados à epilepsia. Os bancos de dados TarBase e miRTarBase também foram consultados na identificação de miRNAs, enquanto a construção da rede de interações foi baseada nas ferramentas STRING e Cytoscape.

**Resultados:** A taxa de mortalidade por epilepsia no Brasil no período de 2000 a 2021 foi de 1,17 mortes para cada 100.000 habitantes (IC 95%: 1,04 – 1,29), totalizando 50.571 óbitos registrados, sendo que destes, 11,33% (5.717) foram em decorrência de estado de mal epiléptico (CID 10 – G41). Observou-se aumento da mortalidade de 1,19 vezes (0,89/100.000 em 2000 para 1,95/100.000 em 2021) com predominância masculina de 65% (32.944). Ainda, 34% dos

óbitos registrados pela doença ocorreram em indivíduos com idade entre 40 e 59 anos (16.930). A epilepsia (CID 10 – G40) contribui com 7,4% (44.754) da carga geral de doenças neurológicas no Brasil no período e 0,2% (3.650) do número total de mortes no país em 2021. Para os EUA, menores taxas e números notificados de óbitos por epilepsia foram registrados (0,64/100.000 [IC 95%: 0,55 – 0,73] e 44.136, respectivamente), embora igualmente observou-se aumento da mortalidade no período com 140,43% (0,47/100.000 em 2000 para 1,13/100.000 em 2021). No estudo molecular, identificamos 16 genes desregulados compartilhados em quatro estudos de amostras de tecido epilético. Sugere-se que estes genes estejam envolvidos na plasticidade sináptica, regulação de íons, inibição de dano oxidativo, neuroinflamação e proteção ou indução de neurotoxicidade. Com o TarBase, identificou-se 354 miRNAs que interagem com 795 genes em epilepsia, enquanto o miRTarBase identifica 633 miRNAs distintos interagindo com 1.606 genes diferentes. Para as interações com os 16 genes em comum, cinco miRNAs únicos foram identificados pelo TarBase e oito para o miRTarBase. Esses miRNAs são descritos como reguladores da resposta imune e inflamatória, apoptose neuronal, envolvidos na resistência a drogas e suscetibilidade a crises epiléticas.

**Conclusão:** Homens e idade avançada são o grupo de maior risco para morte por epilepsia no Brasil e esta já ocupa a terceira posição entre as causas neurológicas que mais matam brasileiros. Embora em menores taxas, há uma tendência de crescimento da mortalidade no Brasil assim como também nos EUA, um país desenvolvido. Há necessidade de fortalecer a vigilância epidemiológica nacional, o controle e o melhor manejo da epilepsia no Brasil, com o enriquecimento dos sistemas de informação em saúde, cujos dados ainda possam estar sendo subnotificados. A análise de bioinformática realizada neste estudo, por outro lado, traz informações sobre genes e miRNAs envolvidos na epilepsia, bem como, possíveis mecanismos biológicos a serem explorados para uma melhor compreensão da doença. Aqui apresentamos 16 genes hub e miRNAs como hsa-miR-181a-5p, hsa-miR-193a-3p e hsa-miR-193b-3p, correlacionados com a patogênese e prognóstico da epilepsia, que podem contribuir com potenciais biomarcadores diagnósticos e prognósticos em estudos futuros.

Palavras-chave: Epilepsia. Mortalidade. DataSUS. Biologia de sistemas. Bioinformática. miRNAs. Biomarker.

## ABSTRACT

**Introduction:** Epilepsy is a common chronic neurological disease that affects people across geographic, cultural, ethnic, age and gender diversity. Characterized by recurrent unprovoked seizures, it has a range of etiologies and its economic and social relevance has always aroused great interest. This variety of factors hinders the effective diagnosis and prognosis of the disease, whose mortality risk is higher than that of the general population. However, Brazil lacks updated surveys on mortality from the disease. Among the most common types of epilepsy, temporal lobe epilepsy is the most prone to pharmacoresistance and refractoriness, prompting research to identify new biomarkers. Epilepsy is still observed to be associated with other pathologies; however, the exact implications of these relationships remain unknown. Therefore, in addition to epidemiological data, there is a need for further molecular investigations of the underlying disease and its biological mechanisms.

**Objectives:** This study aims to contribute to the updating of data on mortality from epilepsy in Brazil compared to other diseases and developed countries in the last two decades. Furthermore, we seek to identify potential genes and miRNAs involved in epilepsy through a systems biology approach.

**Methods:** This research used entirely public and freely accessible data. Analyses of mortality from epilepsy in Brazil were based on data collected from the Mortality Information System of the Ministry of Health (SIM/MS), the Department of Informatics of the Unified Health System (DATASUS) and the Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE). US data were obtained from the Centers for Disease Control and Prevention (CDC Wonder). The period analyzed was from 2000 to 2021 and the variables gender and age group were used. Data were processed using Microsoft Office Excel 2010. Gene expression data from the Gene Expression Omnibus (GEO) were used to generate a list of genes and miRNAs associated with epilepsy. The TarBase and miRTarBase databases were also consulted in the identification of miRNAs, while the construction of the interaction network was based on the STRING and Cytoscape tools.

**Results:** The mortality rate due to epilepsy in Brazil in the period from 2000 to 2021 was 1.17 deaths per 100,000 inhabitants (95% CI: 1.04 - 1.29), totaling 50,571 registered deaths, of which 11.33% (5,717) were due to status epilepticus (CID 10 – G41). There was a 1.19-fold increase in mortality (0.89/100,000 in 2000 to 1.95/100,000 in 2021) with a male predominance of 65% (32,944). Still, 34% of deaths recorded by the disease occurred in individuals aged between 40 and 59 years (16,930). Epilepsy (CID 10 – G40) contributes to 7.4% (44,754) of

the general burden of neurological diseases in Brazil in the period and 0.2% (3,650) of the total number of deaths in the country in 2021. For the USA, lower rates and reported numbers of deaths from epilepsy were recorded (0.64/100,000 [95% CI: 0.55 – 0.73] and 44,136, respectively), although an increase in mortality was also observed in the period with 140.43% (0.47/100,000 in 2000 to 1.13/100,000 in 2021). In the molecular study, we identified 16 dysregulated genes shared in four studies of epileptic tissue samples. It is suggested that these genes are involved in synaptic plasticity, ion regulation, inhibition of oxidative damage, neuroinflammation and protection or induction of neurotoxicity. With TarBase, 354 miRNAs were identified that interact with 795 genes in epilepsy, while miRTarBase identified 633 distinct miRNAs interacting with 1,606 different genes. For interactions with the 16 genes in common, five unique miRNAs were identified by TarBase and eight by miRTarBase. These miRNAs are described as regulators of the immune and inflammatory response, neuronal apoptosis, involved in drug resistance and susceptibility to epileptic seizures.

**Conclusion:** Men and advanced age are the group most at risk for death from epilepsy in Brazil and this already ranks third among the neurological causes that most kill Brazilians. Although at lower rates, there is an upward trend in mortality in Brazil as well as in the USA, a developed country. There is a need to strengthen national epidemiological surveillance, control and better management of epilepsy in Brazil, with the enrichment of health information systems, whose data may still be underreported. The bioinformatics analysis carried out in this study, on the other hand, brings information about genes and miRNAs involved in epilepsy, as well as possible biological mechanisms to be explored for a better understanding of the disease. Here we present 16 hub genes and miRNAs such as hsa-miR-181a-5p, hsa-miR-193a-3p and hsa-miR-193b-3p, correlated with the pathogenesis and prognosis of epilepsy, which may contribute with potential diagnostic and prognostic biomarkers in future studies.

Keywords: Epilepsy. Mortality. DataSUS. Systems Biology. Bioinformatics. miRNAs. Biomarker.

## LISTA DE FIGURAS E TABELAS

|  |       |
|--|-------|
| <b>Tabela 1</b> - Estratégia de busca de referências bibliográficas que fundamentam os objetivos do primeiro capítulo deste trabalho. .... | 19-20 |
| <b>Tabela 2</b> - Estratégia de busca de referências bibliográficas que fundamentam os objetivos do segundo capítulo deste trabalho. ....  | 20    |
| <b>Figura 1</b> – Esquema da Classificação das epilepsias.....   | 21    |
| <b>Figura 2</b> – Classificação da ILAE para os tipos de crises epiléticas.....  | 22    |
| <b>Figura 3</b> – Marco conceitual .....   | 42    |

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

|         |  |
|---------|--|
| BRAIN   | <i>Basic Research and Advanced Investigations in Neurosciences</i> |
| CAPES   | Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior        |
| CNPq    | Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico      |
| EEG     | Eletroencefalograma  |
| ELT     | Epilepsia do Lobo Temporal   |
| FIPE    | Fundo de Incentivo a Pesquisa                                      |
| HCPA    | Hospital de Clínicas de Porto Alegre                               |
| hsa-miR | microRNA humano  |
| IBGE    | Índice Brasileiro de Geografia e Estatística                       |
| IC      | Intervalo de Confiança   |
| ILAE    | Liga Internacional contra a Epilepsia                              |
| MS      | Ministério da Saúde  |
| OMS     | Organização Mundial da Saúde                                       |
| OPAS    | Organização Pan-Americana da Saúde                                 |
| SNC     | Sistema nervoso central  |
| SUS     | Sistema Único de Saúde   |
| UFRGS   | Universidade Federal do Rio Grande do Sul                          |

## SUMÁRIO

|   |            |
|---|------------|
| <b>1. INTRODUÇÃO .....</b>  | <b>17</b>  |
| <b>2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....</b>  | <b>19</b>  |
| 2.1 Estratégias para localizar e selecionar as informações .....  | 19         |
| 2.2. Epilepsia.....   | 20         |
| 2.2.1. Conceito e classificação.....  | 20         |
| 2.2.2. Sintomas, diagnóstico e tratamento.....  | 24         |
| 2.2.2.1. A lacuna no tratamento.....  | 28         |
| 2.3. Impacto econômico e social da epilepsia .....  | 29         |
| 2.4. Epilepsia e suas comorbidades.....   | 30         |
| 2.5. Epilepsia: resistência farmacológica ou refratariedade.....  | 31         |
| 2.5.1. Epilepsia do lobo temporal (ELT).....  | 32         |
| 2.6. Dados epidemiológicos da epilepsia: incidência, prevalência e mortalidade.....                               | 33         |
| 2.7. Dados epidemiológicos: epilepsia no Brasil.....  | 34         |
| 2.7.1. Subnotificação e impacto na tomada de decisão.....   | 35         |
| 2.7.2. Principais causas de morte no Brasil e no mundo.....   | 36         |
| 2.8. Biomoléculas em foco na epilepsia.....   | 36         |
| 2.8.1. Biomarcadores.....   | 37         |
| 2.8.2. miRNAs.....  | 38         |
| 2.8.3. A Bioinformática no conhecimento da epilepsia.....   | 39         |
| <b>3. MARCO CONCEITUAL .....</b>  | <b>41</b>  |
| <b>4. JUSTIFICATIVA .....</b>   | <b>43</b>  |
| <b>5. OBJETIVOS .....</b>   | <b>44</b>  |
| 5.1 Objetivo geral .....  | 44         |
| 5.2 Objetivos específicos .....   | 44         |
| <b>6. ASPECTOS ÉTICOS.....</b>  | <b>45</b>  |
| <b>7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA REVISÃO DE LITERATURA.....</b>  | <b>46</b>  |
| <b>8. ARTIGOS .....</b>   | <b>54</b>  |
| 8.1. Capítulo I. Mortality from Epilepsy in Brazil: an overview of two decades (2000 - 2020). .....               | 54         |
| 8.2. Capítulo II. Systems biology approach to identify miRNA - gene interactions in hippocampus epilepticus. .... | 80         |
| <b>9. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>  | <b>103</b> |

|  |            |
|--|------------|
| <b>10. PERSPECTIVAS FUTURAS.....</b>   | <b>104</b> |
| <b>11. ANEXOS E/OU APÊNDICES .....</b>   | <b>105</b> |
| 11.1. STROBE Statement - Checklist of items that should be included in reports of<br>cross-sectional studies ..... | 105        |



## 1. INTRODUÇÃO

A epilepsia é uma doença neurológica caracterizada pela predisposição mantida do cérebro em gerar crises epiléticas recorrentes e suas consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais (FISHER, 2017). Considerada uma condição neurológica comum, atinge milhões de pessoas no globo, sendo irrestrita a uma determinada característica cultural, sexual, etnia ou idade (FALCO-WALTER, 2020; WHO, 2022).

As crises epiléticas, que podem durar de alguns segundos a vários minutos, geram inúmeros desconfortos e morbimortalidade ao paciente, afetando também ao seu círculo de convívio, sejam através de questões pessoais, sociais, ecológicas, econômicas ou políticas ligadas à doença direta ou indiretamente (GUERRINI, MARINI, BARBA, 2019; WHO, 2022).

Muitas são as dificuldades percebidas pelo paciente. Quando se pensa no diagnóstico, por exemplo, apesar de ter-se um amplo conhecimento das causas do aparecimento da epilepsia, não raro a etiologia é desconhecida no diagnóstico (SCHEFFER et. al., 2017). Observa-se também uma lacuna no tratamento. Embora existam tratamentos eficazes, mais da metade da população afetada, não os obtém de forma efetiva, especialmente em países considerados em desenvolvimento como o Brasil e, esta lacuna pode acarretar em danos irreparáveis aos pacientes (SINGH, SANDER, 2020; WHO, 2022).

O impacto epidemiológico exercido pela epilepsia na população vem recebendo mais atenção nos últimos anos a nível nacional e internacional (WHO, 2022; SIQUEIRA et al., 2016; ALVA-DÍAZ et al., 2021). Isso porque a doença vem sendo melhor compreendida, parece estar aumentando de frequência e, quando comparados à população em geral, as pessoas acometidas pela epilepsia apresentam taxas de mortalidade até três vezes mais elevadas (WHO, 2022). No Brasil, um estudo de porta a porta realizado em uma região semiurbana demonstrou uma prevalência de epilepsia geral de 7,8 para cada 1.000 habitantes, sendo que em 5,6 para cada 1.000 habitantes a epilepsia encontrada era ativa (SIQUEIRA et al., 2016). Mais recentemente, para a América Latina e Caribe, a incidência estimada encontrada foi de 111,24/100.000 pessoas-ano [95% CI = 64,88–169,51] (ALVA-DÍAZ et al., 2021). Todavia, dados atualizados de mortalidade ainda são escassos no Brasil e nos países em desenvolvimento, o que prejudica o planejamento de ações em saúde nessa doença.

Somado à desinformação, a epilepsia agrega estigmas e comorbidades que reduzem a qualidade de vida dos portadores e cuidadores, complicando o prognóstico e elevando a morbimortalidade da doença (WHO, 2022; THIJIS et al., 2019; LI et al., 2021).

Tendo em vista que a epilepsia é uma doença disseminada e de uma riqueza de diversidades, seu diagnóstico e prognóstico são complexos, demorados e demandam um investimento por vezes considerável (WHO, 2022; LAXER et al., 2014; SCHEFFER et al., 2017). Dessa forma, esforços estão sendo direcionados na identificação de biomoléculas capazes de detectar a epilepsia e distinguir crises no intuito de aprimorar diagnósticos, reduzindo custos, internações e melhorando tratamentos (MA, 2018; PITKÄNEN, et al., 2018). Para tanto, alvos e possíveis biomarcadores moleculares, vêm sendo explorados tendo como grandes aliadas nesse trabalho as ferramentas de bioinformática (ZHU et al., 2021; WANG et al., 2022).

Assim sendo, este trabalho visa, em um primeiro momento atualizar os dados epidemiológicos brasileiros de epilepsia quanto à mortalidade registrada nas duas últimas décadas (2000 - 2021), fatores de risco e panorama com outras causas de morte observadas. E em um segundo momento, identificar potenciais genes e miRNAs desregulados na epilepsia de lobo temporal, suas interações, vias e rotas, através de uma abordagem de biologia de sistemas, que possam ser futuramente exploradas no intuito de ampliar o conhecimento sobre os mecanismos biológicos da doença.

## 2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 2.1. Estratégias para localizar e selecionar as informações

Esta busca da literatura foi realizada para selecionar estudos cujos tópicos versavam em aspectos básicos relacionados à epilepsia - conceito, classificação e comorbidades. Para melhor abordar os dois assuntos desta pesquisa, duas estratégias de busca foram executadas. A primeira visando obter informações acerca do panorama epidemiológico global e brasileiro sobre as epilepsias existentes; e a segunda buscando-se por propriedades moleculares da epilepsia, o potencial biomarcador dessas moléculas e as interações entre epilepsia e outras doenças em estudos de bioinformática. A busca foi realizada até janeiro de 2023 e a estratégia de busca envolveu as seguintes bases de dados: CAPES, PubMed e EMBASE. Foram realizadas buscas através dos termos “epilepsy”, “mortality”, “epidemiology”, “comorbidity”, “Brazil” e suas combinações para a primeira estratégia de busca (Tabela 1). Já os termos “epilepsy”, “bioinformatics”, “system biology”, “biomarker”, “molecular properties”, “comorbidity” e suas combinações foram utilizados na segunda estratégia de busca e apresentadas na Tabela 2.

Para escolha dos artigos utilizou-se o marcador AND entre os termos utilizados na busca nas bases de dados. Os artigos foram rastreados por meio dos títulos e resumos onde 82 artigos foram selecionados para a leitura completa e embasamento desta revisão. A partir dos artigos selecionados, foi realizada busca ativa de artigos que envolvem os termos de pesquisa através das referências dos artigos selecionados, alguns destes artigos de referência também foram incluídos. Além desta busca voltada aos fatores em estudo e aos desfechos, foram ainda estudados materiais sobre a construção de estudos transversais observacionais, estatística e termos técnicos.

**Tabela 1.** Estratégia de busca de referências bibliográficas que fundamentam os objetivos do primeiro capítulo deste trabalho. Este é o resultado da busca das combinações das palavras-chave. Fonte: Elaborado pela Autora (2023).

|                  | PubMed    | Embase    | CAPES     |
|------------------|-----------|-----------|-----------|
| (1) Epilepsy     | 174.164   | 269.387   | 259.422   |
| (2) Mortality    | 1.491.424 | 1.855.405 | 2.242.812 |
| (3) Epidemiology | 2.980.235 | 2.232.558 | 2.701.841 |
| (4) Comorbidity  | 317.911   | 431.473   | 469.341   |
| (5) Brazil       | 476.594   | 771.367   | 2.104.723 |
| (1) AND (2)      | 5.513     | 9.687     | 9.803     |
| (1) AND (3)      | 16.927    | 12.916    | 18.307    |

|                     |       |       |       |
|---------------------|-------|-------|-------|
| (1) AND (4)         | 6.355 | 8.966 | 9.419 |
| (1) AND (5)         | 2.994 | 6.505 | 4.487 |
| (1) AND (2) AND (5) | 130   | 337   | 192   |
| (1) AND (3) AND (5) | 399   | 396   | 359   |

**Tabela 2.** Estratégia de busca de referências bibliográficas que fundamentam os objetivos do segundo capítulo deste trabalho. Este é o resultado da busca das combinações das palavras-chave. Fonte: Elaborado pela Autora (2023).

|                          | <b>PubMed</b> | <b>Embase</b> | <b>CAPES</b> |
|--------------------------|---------------|---------------|--------------|
| (1) Epilepsy             | 174.164       | 269.387       | 259.422      |
| (2) Comorbidity          | 317.911       | 431.473       | 469.341      |
| (3) Biomarker            | 1.123.128     | 565.755       | 908.954      |
| (4) Molecular properties | 6.842         | 7.204         | 61.192       |
| (5) Bioinformatics       | 461.637       | 312.076       | 1.070.768    |
| (6) System biology       | 467.742       | 3.783         | 4.301.495    |
| (1) AND (3)              | 3.976         | 2.145         | 4.334        |
| (1) AND (4)              | 22            | 35            | 44           |
| (1) AND (5)              | 2.994         | 6.505         | 4.487        |
| (1) AND (6)              | 12            | 14            | 238          |
| (1) AND (2) AND (5)      | 56            | 48            | 33           |
| (1) AND (3) AND (5)      | 144           | 58            | 114          |

## 2.2. Epilepsia

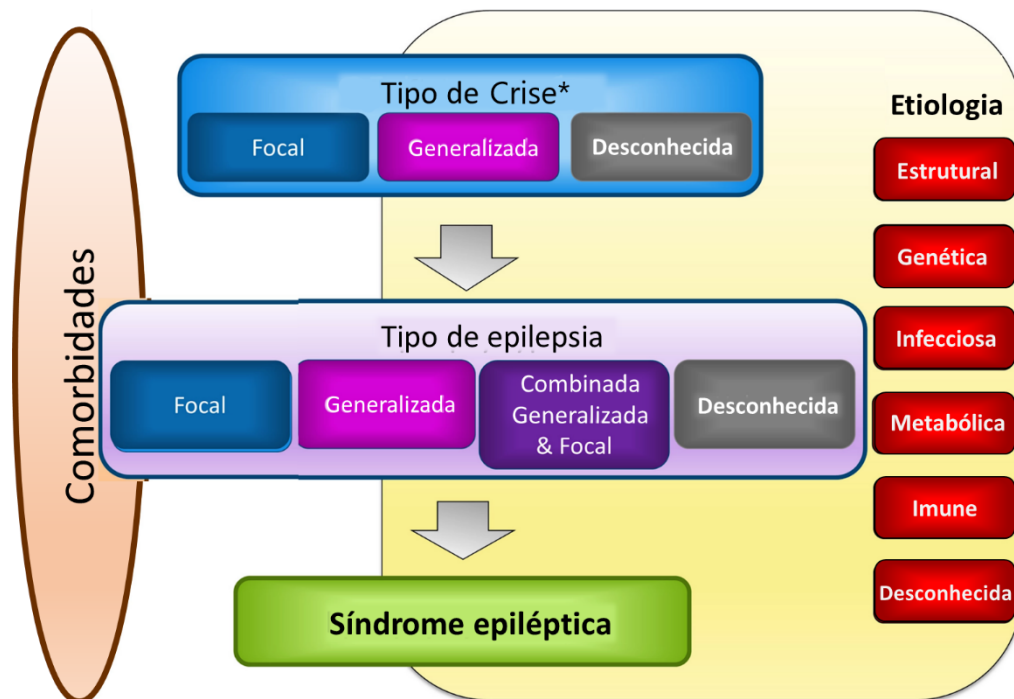
### 2.2.1. Conceito e classificação

A epilepsia é uma doença neurológica crônica comum, não transmissível, caracterizada pela predisposição persistente do cérebro em gerar crises epiléticas (WHO, 2022; YACUBIAN, 2002). De acordo com a Liga Internacional contra a Epilepsia – ILAE, a epilepsia é definida pela presença de pelo menos uma dentre as seguintes condições: (i) presença de pelo menos duas crises não provocadas ou reflexas, ocorrendo em intervalo maior que 24 horas; (ii) uma crise não provocada ou reflexa com a probabilidade de nova crise semelhante com risco de recorrência de pelo menos 60%, na próxima década; e (iii) diagnóstico de uma síndrome epilética específica (FISHER, 2014).

As crises epiléticas podem ocorrer como eventos isolados sem associação à predisposição duradoura, desta forma, a ocorrência de uma crise pode não implicar necessariamente em um diagnóstico de epilepsia (PERUCCA, BAHLO, BERKOVIC, 2020).

Além disso, existe uma grande diversidade de crises epiléticas, variando de paciente para paciente de diferentes maneiras (HUFF, MURR, 2022).

Levando em consideração características clínicas da crise epilética e anormalidades eletroencefalográficas ictais e interictais, a ILAE vem buscando classificar e conceituar as epilepsias ao longo dos anos, trazendo modelos de classificação que impactam no tratamento e a pesquisa em epilepsia (Commission of ILAE, 1985; SCHEFFER et al., 2017). Em 2017, a ILAE trouxe a última e atual revisão da classificação das epilepsias (SCHEFFER et al., 2017). Neste documento, a epilepsia é apresentada em três níveis principais: quanto ao tipo de crise, o tipo de epilepsia e a síndrome epilética, além de incorporar a etiologia em cada estágio e a importância das comorbidades associadas. Essa classificação é esquematizada de forma resumida na figura 1 e abordada a seguir.



**Figura 1.** Esquema da Classificação das epilepsias. \* Denota o início da crise. (Adaptado de SCHEFFER et al., 2017).

No primeiro nível classificatório, as crises podem ser categorizadas em crises epiléticas de início focal (aquelas originadas em redes limitadas a um hemisfério do cérebro), ou de início generalizado (que envolvem rapidamente redes cerebrais distribuídas em ambos os hemisférios). Essa classificação permite também categorizar as crises como de início desconhecido (se não houver informações suficientes para classificar a crise como focal ou

generalizada), até que um melhor diagnóstico possa ser realizado (PERUCCA, BAHLO, BERKOVIC, 2020; FISHER et al., 2017<sup>a</sup>; SCHEFFER et al., 2017).

O segundo passo, esquematizado na figura 2, consiste em classificar melhor o tipo de crise focal em crises perceptivas (quando a percepção do paciente fica mantida) ou em crises disperceptivas, onde a percepção do paciente fica comprometida. As crises são então classificadas quanto ao seu aspecto motor em motoras e não motoras, e se evoluem para crises tônico-clônicas focais bilaterais. No outro extremo estão as crises generalizadas, que são caracterizadas por atividade generalizada no eletroencefalograma (EEG). Essas também são sub classificadas quanto ao seu aspecto motor em crises motoras, que incluem crises mioclônicas, atônicas, tônicas e tônico-clônicas, entre outras; e crises não motoras, como as crises de ausência. Essa classificação é apresentada a seguir em um diagrama da *International League Against Epilepsy* (ILAE) (SCHEFFER et al., 2017; YACUBIAN, 2002).

### Classificação dos Tipos de Crises da ILAE 2017 <sup>1</sup>



**Figura 2.** Classificação operacional expandida da ILAE 2017 para os tipos de crises epiléticas. Os esclarecimentos seguintes devem guiar a escolha do tipo de crise. Para crises focais, a especificação do nível de percepção é opcional. Percepção mantida significa que a pessoa está ciente de si e do meio ambiente durante a crise. Uma crise focal perceptiva corresponde ao termo anterior crise parcial simples. Uma crise focal disperceptiva ou com comprometimento da percepção corresponde ao termo anterior crise parcial complexa, e o comprometimento da percepção em qualquer parte da crise obriga a utilização da denominação crise focal disperceptiva. Abaixo, há a opção de ulteriormente classificar as crises focais perceptivas e disperceptivas em sintomas motores e não motores, refletindo o primeiro sinal ou sintoma da crise. Crises devem ser classificadas pela característica proeminente mais precoce, exceto em crises focais com parada comportamental a qual deve ser

a característica dominante durante toda a crise. O nome crise focal também pode omitir a menção à percepção quando esta percepção não é aplicável ou é desconhecida e então deve-se diretamente classificar a crise pelas características motoras ou não motoras. Em crises atônicas e espasmos epiléticos usualmente não se especifica a percepção. Crises cognitivas implicam em comprometimento da linguagem ou outros domínios cognitivos ou em características positivas tais como *déjà vu*, alucinações, ilusões ou distorções da percepção. Crises emocionais envolvem ansiedade, medo, alegria, outras emoções, ou aparecimento de afeto sem emoções subjetivas. Uma ausência é atípica por apresentar início e término gradativos ou alterações no tônus corporal acompanhados de complexos de onda aguda-onda lenta no EEG. Uma crise pode ser não classificada por informação inadequada ou incapacidade de colocá-la em outras categorias. <sup>1</sup> Definições, outros tipos de crises e descritores são listados no artigo e glossário de termos que acompanha este artigo. <sup>2</sup> Grau de percepção usualmente não é especificado. <sup>3</sup> Por informação inadequada ou incapacidade de inserção em outras categorias. Em vermelho estão representadas categorias novas de crises (modificado do texto original). Fonte: FISHER et al., 2017<sup>b</sup>.

O terceiro nível é um delineamento do diagnóstico da síndrome de epilepsia. A síndrome epilética refere-se ao conjunto de características que incorporam o tipo de crise, achados do EEG e recursos de imagem (Commission of ILAE, 1985; FISHER et al., 2017<sup>a</sup>). Frequentemente estas características são identificadas dependentes da idade de início e remissão, gatilhos da crise, variação diurna, além de considerar comorbidades distintas, como disfunção intelectual e psiquiátrica, juntamente com implicações etiológicas, prognósticas e terapêuticas associadas (SCHEFFER et al., 2017). A definição da síndrome serve para condensar informações clínicas em uma nomenclatura útil (HUFF, MURR, 2022).

Nos três níveis de classificação a etiologia deve ser buscada, e esta por vez, pode auxiliar na classificação (FISHER et al., 2017<sup>a</sup>). A epilepsia pode ser classificada em mais de um grupo etiológico e, determinar a causa é relevante para um melhor diagnóstico e definição do tratamento mais adequado (SCHEFFER et al., 2017).

Existe uma variedade de grupos etiológicos reconhecidos, sendo os principais: estrutural (referente à anormalidades visíveis em estudos de neuroimagem estrutural); genético (resultado direto de uma mutação genética conhecida ou presumida); infeccioso (resulta diretamente de uma infecção conhecida); metabólico (resultado direto de um distúrbio metabólico conhecido ou presumido); imune (resulta diretamente de um distúrbio imunológico, quando há evidência de uma inflamação imunomediada no sistema nervoso central) e desconhecido (quando faltam informações para determinar a origem do quadro, não sendo possível fazer um diagnóstico específico além da semiologia eletroclínica básica) (FISHER et al., 2017<sup>a</sup>; SCHEFFER et al., 2017).

Deve-se levar em consideração que a classificação da epilepsia e etiologia de um paciente, depende da disponibilidade de recursos e acesso a uma avaliação de qualidade (SCHEFFER et al., 2017). De posse destas informações um diagnóstico e conseqüentemente um tratamento podem ser melhor executados.

### **2.2.2. Sintomas, diagnóstico e tratamento**

As crises epiléticas constituem o principal sintoma da epilepsia e podem variar amplamente dependendo da origem do distúrbio no cérebro até onde ele chega a se espalhar. Deste modo, a parte do cérebro afetada geralmente se reflete nos sinais ou sintomas clínicos da crise (PERUCCA, BAHLO, BERKOVIC, 2020; HUFF, FOUNTAIN, 2011).

Antes, durante e após as crises epiléticas, são comuns sintomas temporários tais como, perda da consciência ou percepção e distúrbios de movimento, sensações visuais (pontos ou ondas luminosas), perturbações auditivas (ecos, surdez, ruídos), alterações gustativas, desconforto gástrico, humor alterado, confusão ou outras disfunções cognitivas (WHO, 2019).

Algumas das sensações percebidas que precedem a crise e a perda de consciência, permitindo ao paciente o conhecimento de sua iminência, são definidas como auras (PERVEN, SO, 2015). As auras epiléticas são geralmente curtas, durando alguns segundos e são sintomas subjetivos revelados apenas através do diálogo com o paciente que, por escolhas individuais de palavras, enfatiza um ou outro componente em momentos diferentes, podendo mudar ao longo do tempo e curso natural da doença (PERVEN, SO, 2015).

Por outro lado, auras são diferentes de sintomas prodrômicos, estes últimos descritos como mudanças na atitude, comportamento, humor ou personalidade percebida pelo paciente ou outra pessoa próxima, possuindo duração mais longa de minutos a dias (PERVEN, SO, 2015; BESAG, VASEY, 2018). Desta forma, o tratamento eficaz para os sintomas percebidos dependerá de um diagnóstico imediato, preciso e de qualidade.

O diagnóstico de epilepsia, inicialmente, é realizado de forma clínica através da obtenção do histórico detalhado do paciente e de um exame físico geral (WHO, 2019). O histórico familiar da presença de diagnóstico de epilepsia é verificado e os sintomas apresentados são registrados, além de exames laboratoriais, como hemograma e painel metabólico. Esses dados auxiliam a determinar a possível etiologia da epilepsia (BANDOPADHYAY et al., 2021).

Quando existe a perda de consciência durante a crise, o auxílio de uma testemunha ocular é de grande importância na obtenção de informações sobre o paciente. O uso de um diário de crises, onde aponta-se a frequência, as características e fatores associados às crises, auxilia na caracterização do tipo da epilepsia e ajuda no acompanhamento médico dos pacientes (WHO, 2019).

Na sequência, métodos diagnósticos atualmente utilizados incluem a eletroencefalografia, neuroimagem estrutural e funcional (tomografia computadorizada - TC, ressonância magnética - RM, tomografia por emissão de pósitrons - PET, tomografia



computadorizada por emissão de fóton único - SPECT) (BANDOPADHYAY et al., 2021). Estes métodos serão abordados brevemente a seguir:

O vídeo-Eletroencefalograma (v-EEG) é considerado o padrão ouro para detecção e caracterização de crises. Através dele, a semiologia da crise pode ser identificada (HUSSAIN et al., 2020). Com este método é possível medir anormalidades na atividade elétrica do cérebro ou na dinâmica das ondas cerebrais e visualizar as alterações comportamentais dos pacientes (BANDOPADHYAY et al., 2021).

Uma vantagem do EEG é que os dados são obtidos através de eletrodos dispostos e fixados temporariamente ao couro cabeludo, permitindo detectar padrões de descargas elétricas no cérebro de forma não invasiva e indolor (HUSSAIN et al., 2020; BANDOPADHYAY et al., 2021). Este procedimento pode levar de minutos a dias, no entanto, embora seja relevante para a determinação da zona potencial de início ictal, apenas a análise do traçado do EEG é insuficiente para o diagnóstico da epilepsia. Nesse momento, o vídeo se torna importante. Considerando apenas o EEG, os eletrodos apresentam limitações fornecendo informações espaciais de baixa resolução, pois não é possível o registro acurado da atividade neuronal nas camadas mais profundas do córtex cerebral (HUSSAIN et al., 2020; BANDOPADHYAY et al., 2021). Outra desvantagem deste método é a necessidade de estar ligado aos eletrodos para obtenção de dados, limitando as informações obtidas ao período no qual o paciente esteve conectado (HUSSAIN et al., 2020).

Outra técnica diagnóstica para epilepsia é a tomografia computadorizada (TC). Esta é uma técnica de imagem radiológica que fornece imagens 2D detalhadas com o auxílio de um computador. Através desta técnica é possível observar anormalidades estruturais, além de ser mais acessível e comumente encontrada em hospitais (BANDOPADHYAY et al., 2021). A TC, no entanto, não é eficiente na detecção de muitas alterações corticais ou subcorticais, tendo sua eficácia em distinguir lesões na epilepsia focal, reduzida a aproximadamente 30% (BANDOPADHYAY et al., 2021).

Em se tratando de uma análise rápida, a TC é uma ferramenta muito útil, todavia, quando se necessitam dados mais detalhados, a ressonância magnética (RM) passa a ser a melhor opção. A RM permite captar imagens detalhadas e tridimensionais através de campos magnéticos e ondas de radiofrequência, sem a utilização de radiação, possibilitando identificar edemas, lesões, inflamações, calcificações, tumor, hemorragias e malformações corticais, entre outras alterações que podem estar associadas a epilepsia de um determinado paciente (BANDOPADHYAY et al., 2021).

Entretanto, embora a RM seja preferível no processo de identificação de anormalidades estruturais e funcionais da epilepsia, auxiliando na tomada de decisão cirúrgica e diagnóstico, trata-se de um procedimento oneroso e complexo, inviável para pacientes com próteses metálicas ou marca-passos, além de necessitar a permanência do paciente em um espaço confinado de forma imóvel (HUSSAIN et al., 2020; BANDOPADHYAY et al., 2021).

A tomografia por emissão de pósitrons (PET) envolve o uso de traçadores metabólicos para definir áreas de hipometabolismo ou hipermetabolismo onde, interictalmente, as áreas hipometabólicas indicam regiões possivelmente associadas a epilepsia (HUSSAIN et al., 2020). A PET é uma técnica dinâmica, com uma gama de aplicações na neurologia, fornecendo imagens detalhadas da função de diferentes partes do cérebro. No entanto, as imagens PET são difíceis de interpretar, pois contêm detalhes estruturais pobres, sendo necessária a associação com outras técnicas de imagem, tal como RM e TC (BANDOPADHYAY et al., 2021). Ainda, a PET pode induzir a erros diagnósticos na presença de distúrbios metabólicos e/ou variações individuais (BANDOPADHYAY et al., 2021). Porém, é uma ferramenta útil na tomada de decisão cirúrgica em pacientes com epilepsia refratária, ajudando na definição da zona epileptogênica em muitos pacientes (HUSSAIN et al., 2020).

A tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) é também utilizada em epilepsia, sendo um exame semelhante ao PET. Nesta técnica, um radioisótopo é administrado por via intravenosa, permitindo a detecção do fluxo sanguíneo anormal no cérebro, podendo ser realizada na fase ictal e interictal (HUSSAIN et al., 2020; BANDOPADHYAY et al., 2021).

Com o auxílio destas técnicas e suas combinações, um diagnóstico para epilepsia pode ser determinado com grande acurácia na maioria dos pacientes. A partir desta confirmação, um tratamento pode ser otimizado. A primeira linha de tratamento é a utilização de drogas antiepilépticas (DAEs), estas não oferecem uma cura permanente, mas podem eliminar ou reduzir os sintomas (JOHNSON, 2019; PAHO, 2018).

A escolha da DAE deve ser individualizada considerando comorbidades médicas e psiquiátricas do paciente, idade, sexo, tipo de epilepsia, potencial para engravidar, risco de crises futuras, medicamentos concomitantes, bem como, efeitos adversos e perfis de interação medicamentosa (JOHNSON, 2019; BOON et al., 2021).

A maioria dos pacientes consegue um controle das crises epiléticas com o uso de monoterapia farmacológica, porém se esta for ineficaz, um segundo DEA é selecionado para monoterapia de substituição (BOON et al., 2021; CHEN et al., 2018). Em termo numéricos, aproximadamente 50% dos pacientes alcançam o controle das crises após a primeira droga,

outros 13% atingem o controle das crises após a segunda droga (DEVINSKY et al., 2018). Entretanto, caso o controle não seja obtido após o primeiro ou segundo DAE em dose terapêutica, menos de 4% dos pacientes conseguem alcançar o controle de suas crises com fármacos adicionais, e a probabilidade de alcançar a ausência de crises é reduzida para cada esquema antiepiléptico mal sucedido prescrito (CHEN et al., 2018; DEVINSKY et al., 2018).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define que até 70% das pessoas que vivem com epilepsia podem ficar livres de crises com o uso adequado de medicamentos anticonvulsivantes (WHO, 2019). Contudo, mesmo havendo cerca de 30 DAEs disponíveis e uma variedade de combinações entre elas, aproximadamente 30% dos pacientes com epilepsia têm crises que não respondem adequadamente a mono ou politerapia. Em alguns desses casos, pode-se recorrer a outros métodos de tratamento, tal como o procedimento cirúrgico, estimulação nervosa e/ou dietoterapia (LÖSCHER et al., 2020; WHO, 2019; HUSSAIN et al., 2020).

Pessoas diagnosticadas com epilepsia focal fármaco-resistente podem se beneficiar da remoção ou desconexão de uma região circunscrita do cérebro para obter o controle total das crises ou, ao menos, interromper as crises incapacitantes (THIJS et al., 2019). Nesses casos, os tipos de cirurgia mais utilizados para tratar a epilepsia incluem: lesionectomia, lobectomia, calosotomia de corpo e hemisferectomia (RUGG-GUNN, MISEROCCHI, McEVOY, 2020). Associado a uma cirurgia bem-sucedida estão menores riscos de lesões ou morte prematura, oportunidade de dirigir e adquirir maior autonomia em atividades diárias, além de sugerir-se melhores opções vocacionais (THIJS et al., 2019). Todavia, o procedimento cirúrgico é ainda subutilizado e, por vezes, não há ou é tardio o encaminhamento de potenciais candidatos, possivelmente devido a equívocos e desinformação, por exemplo (THIJS et al., 2019).

A neuroestimulação é uma outra alternativa para os pacientes em que a farmacoterapia e a cirurgia são insuficientes (BOON et al., 2018; BOON et al., 2021). Trata-se da alteração na atividade do tecido neural através da entrega direcionada de um estímulo externo como um impulso elétrico (DALIKILIC, 2017). Atualmente as técnicas de neuromodulação podem ser divididas em: (a) Métodos elétricos invasivos como estimulação do nervo vago (ENV), estimulação cerebral profunda (ECP), e neuroestimulação responsiva (NER); (b) Métodos elétricos não invasivos como estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC); e (c) Métodos magnéticos não invasivos, como estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr) (DALIKILIC, 2017; SONDHI, SHARMA, 2020). A neuromodulação, embora não seja curativa, pode reduzir a frequência das crises e possui o principal benefício da ausência de efeitos colaterais sistêmicos associados a medicamentos e ao manejo dietético, sendo os efeitos

mais leves e, em sua maioria, temporários e relacionados à estimulação (BOON et al., 2021; DALKILIC, 2017). O grande gargalo apontado para estas metodologias, no entanto, é a falta de disponibilidade, recursos financeiros e suas eficácias ainda estarem em processo de análise (SONDHI, SHARMA, 2020).

Outra alternativa de tratamento para epilepsias refratárias são as terapias dietéticas. Estas incluem a dieta cetogênica clássica (DC), a dieta de Atkins modificada (DAM) e a terapia de baixo índice glicêmico (TBIG). Enquanto DC e DAM são dietas ricas em lipídios, TBIG visa principalmente limitar a ingestão de carboidratos a alimentos de baixo índice glicêmico (SONDHI, SHARMA, 2020).

### **2.2.2.1. A lacuna no tratamento**

Como observado acima, existe uma profusão de opções terapêuticas para a epilepsia, no entanto, aproximadamente de 20 a 30% dos pacientes diagnosticados, ou não têm acesso ao tratamento ou apresentam síndromes epiléticas resistentes (WHO, 2021). As lacunas no tratamento da epilepsia vão desde a falta de acesso aos cuidados primários e atraso no diagnóstico até o retardo do tratamento, bem como, a falta de otimização deste (PELLINEN, 2022).

Ainda estima-se que mais de 75% das pessoas com epilepsia não recebem tratamento adequado nos serviços de saúde e, dentre os casos registrados, mais de 80% correspondem aos países em desenvolvimento, tal como o Brasil (WHO, 2019; SINGH, SANDER, 2020). Essa lacuna foi recentemente observada para a América Latina e Caribe que, para o ano de 2019, superou os 50%, significando que mais da metade das pessoas com essa doença não receberam atenção adequada nos serviços de saúde (WHO, 2019). A maioria dos países da América Latina e do Caribe possui os medicamentos antiepiléticos considerados essenciais ao tratamento inicial de grande parte das epilepsias, entretanto, esses fármacos estão disponíveis apenas em centros especializados, significando que o acesso a essas drogas é limitado ou inexistente nos serviços de atenção primária de saúde (PAHO, 2018).

Do diagnóstico ao tratamento, o Brasil, por meio do Sistema Único de Saúde (SUS), oferece assistência gratuita e integral para epilepsia, contudo, os pacientes ainda enfrentam muitas barreiras na prática. Segundo a Associação Brasileira de Epilepsia, há falhas no atendimento primário, secundário e terciário para o paciente com epilepsia. O governo não possui um programa eficiente de capacitação dos profissionais da rede primária para triagem e tratamento inicial, fundamental para encaminhamento adequado. Especialistas em neurologia, para uma adequada avaliação, são escassos na rede de atendimento e, apesar de contar com

centros de excelência em epilepsia em alguns hospitais do SUS, ainda são poucos, atendendo a uma pequena parcela em relação a demanda que necessitam. Não obstante, a dificuldade de acesso a exames como eletroencefalograma e ressonância magnética, além da excessiva burocracia na dispensação dos medicamentos, dificultam ainda mais o atendimento (ABE, 2023).

### **2.3. Impacto econômico e social da epilepsia**

O primeiro impacto sentido da epilepsia nos indivíduos afetados é resultado direto das próprias crises epiléticas, variando em intensidade e gravidade. A maior propensão a danos físicos por causas evitáveis, tais como, traumas, lesões, afogamentos, queimaduras, pneumonia aspirativa, arritmias e morte súbita inesperada na epilepsia (SUDEP), além de impactos a longo prazo como declínio na função da memória e mudanças na personalidade e hábitos, são exemplos percebidos (FISHER, 2017; BEGHI, 2020; WHO, 2020).

Observando-se globalmente ao longo dos anos, distúrbios neurológicos estão cada vez mais frequentes. Dado o crescimento e envelhecimento das populações, condições neurológicas incapacitantes aumentam de forma acentuada, fazendo com que os governos enfrentem uma demanda crescente por tratamento, reabilitação e serviços de apoio para distúrbios neurológicos (GBD<sup>a</sup>, 2019; GBD<sup>b</sup>, 2019).

Somado a isso, na epilepsia, a qualidade de vida dos pacientes é, por vezes, deixada em segundo plano pois o foco ainda é, muitas vezes, apenas o controle das crises. Outros determinantes como a presença de distúrbios de humor, vida sexual, estresse e distúrbios do sono, são subdiagnosticados e subtratados nesses pacientes (DEVINSKY et al., 2018).

Além de suas repercussões físicas e emocionais, a epilepsia está associada a um encargo financeiro substancial (KARAKIS, 2022). Em termos econômicos, a epilepsia possui implicações significativas acerca das necessidades de cuidados em saúde, mortalidade e perda de produtividade no trabalho (WHO, 2022). Pacientes com epilepsia estão mais propensos ao subemprego, desemprego, demissões e incapacidades (SOUZA et al., 2018). Ao mesmo tempo, internações hospitalares, acompanhamento ambulatorial, dispensação de fármacos, exames investigativos, cirurgias e transportes, agregam gastos à epilepsia (WHO, 2019). Maiores custos e menor renda desencadeiam um ônus substancial para as famílias, afetando diretamente a qualidade de vida dos envolvidos (WHO, 2022).

Neste ponto, crises epiléticas mal controladas somadas à complexa relação com outras comorbidades, pioram a qualidade de vida dos pacientes (WATKINS, PICKRELL, KERR, 2019). O problema ultrapassa a esfera pessoal, impactando negativamente também na vida

familiar e social. O círculo de convívio desses pacientes, dependendo da gravidade de sua condição, sofrem consequências proporcionais em função da atenção, tempo e preocupações despendidas com o paciente (LOANNOU et al., 2022). Não bastasse, as pessoas que vivem com epilepsia continuam sendo alvos, por medo e incompreensão, de estigmas sociais, discriminação e violações de direitos humanos em várias partes do globo (ONU, 2022). Embora pareça uma realidade distante, ainda se vivencia a restrição de acesso a oportunidades educacionais, obtenção da habilitação para veículos, ocupações trabalhistas específicas, seguro de vida e planos de saúde (WHO, 2023). Em diversos países, a legislação ainda defende a anulação matrimonial com base na epilepsia ou negam o acesso a restaurantes, teatros, centros recreativos e outros edifícios públicos a estes indivíduos (WHO, 2023).

Situações discriminatórias são percebidas também dentro da própria família. Estudos demonstram que muitas famílias passam a excluir o paciente epilético e seus cuidadores, de eventos como casamentos, aniversários e reuniões comunitárias por medo ou vergonha de serem percebidos pela comunidade acompanhados destes familiares afetados (O'NEILL et al., 2019; RANI, THOMAS, 2019).

O desconforto ocasionado pelo estigma pode levar cuidadores a usarem a evitação e o isolamento social como formas de lidar com o estresse do estigma antecipado, no intuito de proporcionar maior proteção contra olhares e comentários maldosos (HANSEN et al., 2018). Além disso, o próprio paciente estigmatizado pode desencorajar-se a procurar tratamento, evitando ser identificado com a doença, contornando assim, as restrições impostas a ele (WHO, 2022). No entanto, esse isolamento agrava os sintomas, especialmente quando existem condições comórbidas associadas (WATKINS, PICKRELL, KERR, 2019).

#### **2.4. Epilepsia e suas comorbidades**

Comorbidades associadas a epilepsia são comuns, possuindo impactos econômicos e prejudicando a qualidade de vida destes indivíduos, que se tornam mais propensos a utilizar politerapia medicamentosa e às complicações a essas associadas (MORATALLA-NAVARRO et al., 2022; AVALOS, 2020).

Mais da metade das pessoas diagnosticadas com epilepsia possuem uma ou mais condições comórbidas, sejam psiquiátricas (depressão, ansiedade, psicose, transtorno do espectro autista) ou somáticas como diabetes, artrite, úlcera, dislipidemia, DPOC, doença cardíaca, doença autoimune, hipertensão, enxaqueca, distúrbios cerebrovasculares (THIJS et al., 2019; MORATALLA-NAVARRO et al., 2022).

A prevalência de algumas comorbidades chega a ser até oito vezes maior em pessoas com epilepsia do que na população geral (THIJS et al., 2019; KEEZER et al., 2016). Maior também se torna a morbidade por acidentes evitáveis como traumas, afogamentos ou SUDEP (FISHER, 2017).

Estima-se que a presença de transtornos mentais em pacientes diagnosticados com epilepsia esteja entre 30% a 70% dos casos (ALGREESHAN, 2016). Dados apontam que 20-30% dos adultos com epilepsia apresentarão depressão clínica, bem como, 20% sofrerão com quadros de ansiedade (OPAS, 2019). Em crianças com epilepsia, por outro lado, em torno de 30% a 40% experimentaram dificuldades de desenvolvimento e aprendizagem (OPAS, 2019). As comorbidades psiquiátricas mais frequentes, no entanto, ainda são subdiagnosticadas e subtratadas (JOSEPHSON, JETTÉ, 2017).

A relação existente entre os diversos tipos de epilepsias e suas comorbidades permanecem em investigação com interesse crescente. Em um estudo realizado por Mortalla-Navarro e colaboradores (2022), foi possível observar que doenças cerebrovasculares e esclerose múltipla geralmente precedem a epilepsia, enquanto demência, transtorno de personalidade e Parkinson a seguem. Já para a deficiência intelectual, câncer ou infecção do sistema nervoso central, esquizofrenia e psicose podem tanto preceder quanto seguir a epilepsia. Como curiosidade, nesse momento tem-se observado uma associação entre complicações da COVID-19 e o desenvolvimento de crises epiléticas. Estas podem ser provocadas por eventos cerebrovasculares, descarga de citocinas, hipóxia e febre, por exemplo (NIKBAKHT, 2020; VOHORA et al., 2020). Dados como estes levantam a possibilidade que a nível celular, molecular e sistêmico, mecanismos fisiopatológicos compartilhados poderiam explicar a associação entre a epilepsia e a miríade de comorbidades com as quais esta está relacionada (JOSEPHSON, JETTÉ, 2017).

Comorbidades podem ainda, influenciar a tolerabilidade às DAEs. Transtornos depressivos, por exemplo, são associados à maior resistência às DAEs, além de elevar a gravidade de outras condições como síndromes de dor e manifestações de crises psicogênicas não epiléticas (PNES) (KANNER et al., 2012). A resistência a medicamentos, associada à maior presença de comorbidades, piora a doença aos indivíduos afetados, repercutindo na qualidade de vida percebida por eles (LÖSCHER et al., 2020).

## **2.5. Epilepsia: resistência farmacológica ou refratariedade**

A epilepsia fármaco-resistente ou refratária não é facilmente definida e seu conceito diverge entre autores, sendo a definição mais aceita a epilepsia que falhou em alcançar a

ausência sustentada das crises, em testes adequados de dois esquemas de DAEs tolerados, em monoterapia e em combinação, na dose máxima tolerada, pelo período de 18 a 24 meses, ou apresentar controle das crises apenas com efeitos adversos inaceitáveis (COSTA, BRANDÃO, SEGUNDO, 2020; KWAN et al., 2010).

A epilepsia resistente a medicamentos está associada a um risco aumentado de acidentes, lesões corporais e morte, maior dose de medicamentos, efeitos adversos, aumento de comorbidades psiquiátricas e neurocognitivas, desvantagem socioeconômica, qualidade de vida reduzida e maior risco de morte súbita (SUDEP) (BEGHI, 2020; KWAN, SCHACHTER, BRODIE, 2011). Ainda, pacientes que apresentam comorbidades associadas à epilepsia, possuem maior refratariedade ao tratamento (ELGER, JOHNSTON, HOPPE, 2017; LÖSCHER et al., 2020). A menor resposta ao tratamento farmacológico observando-se as formas de epilepsia, no entanto, é identificada mais frequentemente em pacientes que apresentam epilepsia do lobo temporal (JIMENEZ-MATEOS, HENSHALL, 2013).

### **2.5.1. Epilepsia do Lobo Temporal (ELT)**

Dentre as epilepsias, a forma mais prevalente encontrada de epilepsia focal no adulto é a ELT, correspondendo a aproximadamente 40% de todos os casos de epilepsia (ENGEL, 2001; JIMENEZ-MATEOS, HENSHALL, 2013).

Uma porcentagem significativa dos casos de ELT é refratária ao tratamento padrão com drogas antiepilépticas, em monoterapia ou em combinação, sendo esses pacientes candidatos mais frequentes ao tratamento cirúrgico (McINTOSH, DAS, 2022; JIMENEZ-MATEOS, HENSHALL, 2013).

As ELTs surgem por meio de uma miríade de etiologias, e estão frequentemente associadas à esclerose hipocampal que, como o nome sugere, a patologia primária nessa condição ocorre no hipocampo, com perda ou atrofia neuronal nas regiões hilares (MILLER-DELANEY et al., 2015; McINTOSH, DAS, 2022; ANDRADE-VALENÇA et al., 2006).

Existem dois tipos principais de epilepsia do lobo temporal: a forma temporal mesial (ELTM), considerada a mais frequente, e a forma temporal lateral (ELTL). A esclerose hipocampal é a alteração estrutural mais comumente encontrada associada à ELTM (HENNING et al., 2023).

Na ELT ocorrem alterações químicas e estruturais envolvendo circuitos do sistema límbico, este de considerável relevância no processamento comportamental e emocional, de modo que os sintomas iniciais da ELT podem ser autonômicos, cognitivos, emocionais ou



sensoriais, alucinações e delírios também podem ocorrer como sintomas ictais, portanto, é comum a ELT estar associada a comorbidades neuropsicológicas (HENNING et al., 2023).

Tendo em vista a manifestação dos sintomas da ELT, muitos pacientes omitem suas percepções por medo do estigma ou de fato não conseguem descrevê-las apropriadamente. Soma-se a isso, problemas de concentração e memória que são agravantes e impactam na qualidade de vida destes indivíduos (HENNING et al., 2023).

## **2.6. Dados epidemiológicos da epilepsia: incidência, prevalência e mortalidade**

A epilepsia é considerada um dos transtornos neurológicos mais comuns no mundo atingindo aproximadamente 50 milhões de pessoas (WHO, 2023). Trata-se de uma doença sem fronteiras, afetando pessoas das mais distintas idades, raças, etnias, localizações geográficas, sexo ou poder aquisitivo (WHO, 2023; BEGHI, 2020).

Em termos de números, a epilepsia é responsável por 0,5% da carga global de doenças, sendo que um terço desses pacientes vivem em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento (PAHO, 2018; WHO, 2023). Em torno de 5 milhões de novos casos ocorrem todo ano, sendo o dobro de casos registrados em países em desenvolvimento se comparados a países mais desenvolvidos (PAHO, 2018; WHO, 2023). A cada ano, estima-se que 49/100.000 [95% IC: 39 - 61,1] pessoas sejam diagnosticadas com epilepsia em países de alta renda. Já para países de média a baixa, esse número quase triplica podendo chegar a 139/100.000 [95% IC: 69,4 - 278,2] (WHO, 2023).

A justificativa apontada para a maior incidência e prevalência de epilepsia nos países em desenvolvimento se dá pelo aumento do risco de patologias endêmicas (malária ou neurocisticercose por exemplo), maior incidência de lesões por acidentes de trânsito, cuidados pré-natais e perinatais inadequados, variações na infraestrutura médica, bem como a baixa disponibilidade de programas de saúde preventiva e cuidados acessíveis (WHO, 2023).

A prevalência mundial da epilepsia ativa (crises ativas ou com necessidade de tratamento), varia atualmente de 4 a 10 a cada 1.000 pessoas (WHO, 2023). Entre os diversos países, essas taxas tornam-se diferentes. Em uma revisão realizada por Moshé e colaboradores (2015), observou-se que a taxa em países de alta renda fica entre 5 a 8 para cada 1.000 pessoas e 10/1.000 habitantes em países de baixa renda, onde as taxas ficam ainda mais elevadas em áreas rurais.

Considerando-se o sexo dos afetados, a incidência e prevalência da epilepsia é ligeiramente maior em homens. Isso deve-se ao fato de que pacientes masculinos podem ser mais suscetíveis a fatores de risco mais comuns ou talvez pela subnotificação da condição em

mulheres por razões socioculturais em determinadas regiões (BEGHI, 2020). Quanto a idade, a incidência da epilepsia é bimodal, sendo maior em jovens até um ano de idade e idosos acima dos 60 (BEGHI, 2020). Essa tendência, no entanto, está se modificando ao longo dos anos, onde observa-se a redução de casos no público infantil (fato justificado pelas melhores condições perinatais, de saneamento e controle de infecções), bem como uma elevação da incidência em idosos, talvez devido a uma maior expectativa de vida em paralelo com o aumento das patologias associadas a epilepsia nessa faixa etária (BEGHI, 2020).

Em relação à mortalidade, o risco de morte prematura entre pessoas com epilepsia chega a ser até três vezes maior se comparadas à população em geral (PAHO, 2018; WHO, 2023). A letalidade da epilepsia é atribuída a efeitos diretos das crises (SUDEP, estado de mal epiléptico) ou indiretos, como afogamento, acidentes automobilísticos, quedas, traumas e queimaduras, entre outros (DEVINSKY et al., 2016; LAXER et al., 2014). A ONU relata que todos os anos, 125 mil pessoas perdem a vida devido a epilepsia ou causas relacionadas a ela (ONU, 2022). Dentre as epilepsias, àquelas consideradas refratárias detêm maiores taxas de mortalidade (LAXER et al., 2014). Todavia, a epilepsia *per se* carrega um baixo risco de mortalidade sendo as mais importantes causas imediatas, a SUDEP, estado de mal epiléptico, acidentes e suicídio (BEGHI, 2020). Em 2016, a epilepsia idiopática (sem causa identificada) havia sido responsável por uma taxa de mortalidade global de 1,74 para cada 100.000 habitantes (1,64 - 1,87) (GBD<sup>b</sup>, 2019). Se observarmos em relação aos países de alta renda, países de média e baixa renda carregam uma mortalidade significativamente maior, muito justificada pela maior incidência de efeitos diretos e indiretos da epilepsia atribuídos às lacunas do tratamento, entre elas, acesso a unidades de saúde, diagnóstico ou obtenção de fármacos (WHO, 2019).

## **2.7. Dados epidemiológicos: epilepsia no Brasil**

Como já mencionado, a epilepsia ativa tende a ser inversamente proporcional à renda per capita dos países (MARTÍN, CASTRO, 2018). Em 2019 estimava-se que 6,34 milhões de pessoas viviam com epilepsia ativa na América Latina e no Caribe, sendo a prevalência de epilepsia ativa de 9,06/1.000 habitantes (PACHECO-BARRIOS et al., 2021; ALVA-DÍAZ et al., 2021). A incidência estimada mais recente para a América Latina e Caribe é de 111,24/100.000 pessoas-ano [95% IC = 64,88 - 169,51] (ALVA-DÍAZ et al., 2021). Já a taxa de mortalidade por epilepsia na América Latina e no Caribe é de 1,04 para cada 100.000 habitantes, superior aos 0,5 para cada 100.000 habitantes identificados nos Estados Unidos e no Canadá (PAHO, 2018).

No Brasil, estima-se que aproximadamente 3 milhões de pacientes apresentam epilepsia, sendo anualmente diagnosticados em torno de 340 mil novos casos de epilepsia (GALLUCCI, MARCHETTI, 2005; SES-DF, 2022). No entanto, no Brasil, há uma notável escassez de dados epidemiológicos atualizados. Os poucos estudos brasileiros existentes ainda se concentram em regiões específicas ou em determinadas populações, tal como a taxa de prevalência encontrada em 2016 para uma população semiurbana da Barra do Bugres no estado do Mato Grosso, identificando 7,8 pessoas com epilepsia a cada 1.000 habitantes, sendo a taxa de epilepsia ativa geral de 5,6/1.000 (SIQUEIRA et al., 2016).

Quanto à mortalidade, uma redução de 20,35% no coeficiente entre 1980 e 2003 foi encontrada por Ferreira e Silva (2009), corroborando aos padrões internacionais encontrados em estudos do mesmo período. Dez anos depois, em outro trabalho publicado na revista *The Lancet*, Begui e colaboradores (2019) apontam uma redução de 9,3% na mortalidade brasileira por epilepsia entre 1990 e 2016, tendo uma prevalência estimada de 825.349 pessoas com a condição (95% IC = 581.035 - 1.060.081).

### **2.7.1. Subnotificação e o impacto na tomada de decisão**

A regularidade de avaliações de incidência, prevalência, mortalidade e incapacidade provocada por distúrbios neurológicos ao longo do tempo, são dados muito importantes para elaboração de cuidados em saúde e alocação de recursos (GBD<sup>a</sup>, 2019). No Brasil, o Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), foi desenvolvido pelo Ministério da Saúde em 1975, sendo produto da unificação de mais de quarenta modelos de declaração de óbito anteriormente utilizados e um dos principais instrumentos para apoiar a elaboração de políticas públicas de saúde e seguridade social mais efetivas, visando à prevenção, promoção e cuidado em saúde da população (BRASIL, 2022).

Dados de mortalidade a partir de registros de óbitos, no entanto, devem ser tomados com cautela, embora sejam úteis aliados na avaliação de tendências temporais e de acometimento de algumas populações sob risco (GOMES, 2010). Registros de óbitos por epilepsia, sejam esses globais ou nacionais, enfrentam obstáculos relacionados à precisão das informações, dificultando a aquisição de dados fidedignos quanto a mortalidade por epilepsia (BEGHI, 2020; DEVINSKY et al., 2016; FERREIRA, SILVA, 2009; PANELLI, O'BRIEN, 2019).

A epilepsia como causa primária ou secundária de morte ainda é subnotificada (PANELLI, O'BRIEN, 2019). A cobertura dos registros no SIM pode não ser homogênea entre as regiões do Brasil, uma vez que os municípios possuem autonomia para alimentar o banco de

dados, o que pode desencadear falhas nos registros de óbitos, tornando-se uma limitação para os estudos que se baseiam nesta ferramenta (FERREIRA, SILVA, 2009; BRASIL, 2022).

A evolução na cobertura do SIM nos últimos anos, somado ao aperfeiçoamento no reconhecimento e diagnóstico da epilepsia, bem como, no aprimoramento de registros das causas básicas de óbito, ainda que com limitações, torna o SIM uma ferramenta reconhecidamente positiva, de considerável estabilidade, efetiva para apoio à gestão e com informações relativamente seguras (MORAIS, COSTA, 2017; FERREIRA, SILVA, 2009). Ainda assim, dados atualizados sobre a mortalidade por epilepsia no Brasil permanecem escassos e pouco explorados na literatura.

### **2.7.2. Principais causas de morte no Brasil e no mundo**

De acordo com estimativas globais de saúde, em 2019, as doenças crônicas não transmissíveis constituíam sete das dez principais causas de morte no mundo (OPAS, 2020). Nos últimos vinte anos a doença cardíaca apresentou o maior número de óbitos mundiais, tendo ceifado em torno de 9 milhões de vidas (16% do total de óbitos) em 2019, seguida por acidente vascular cerebral (AVC) e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), com 11% e 6% do total de mortes registradas no mundo respectivamente (WHO, 2020<sup>b</sup>). No Brasil, as três principais causas de morte são similares às mundiais (BRASIL, 2019; WHO, 2020<sup>b</sup>).

Contribuindo com 16,5% das mortes por todas as causas, os distúrbios neurológicos são o segundo principal grupo de causas de mortes no mundo (GBD<sup>a</sup>, 2019). Dentre os distúrbios neurológicos, no globo, a epilepsia idiopática ficou em quinto lugar, logo após acidente vascular cerebral, enxaqueca, demência e meningite (GBD<sup>b</sup>, 2019).

Em 2019, as estimativas mundiais traziam o Alzheimer e outras formas de demência ocupando o terceiro lugar nas Américas e na Europa, com aproximadamente 65% das mortes para o sexo feminino (OPAS, 2020). O Alzheimer é apontado, no entanto, como a 7<sup>a</sup> doença que mais mata no mundo (WHO, 2020<sup>b</sup>).

Neste contexto, a epilepsia é observada comórbida a diversas causas de mortalidade no Brasil e no mundo e, embora a lacuna de tratamento seja reconhecida, ainda enfrentamos atrasos no seu diagnóstico (WHO, 2019). Devido à ausência desses dados, decidimos fazer esse trabalho.

## **2.8. Biomoléculas em foco na epilepsia**

Embora as diversas metodologias diagnósticas para epilepsia tragam resultados confiáveis para a melhor escolha terapêutica e o prognóstico das epilepsias a longo prazo,

observa-se que existe uma miríade de limitações e falhas nesses (BANDOPADHYAY et al., 2021). A identificação de biomarcadores confiáveis é apresentada como uma das soluções práticas para o aprimoramento de técnicas diagnósticas, talvez fornecendo ferramentas de triagem diagnóstica e prognóstica (BANDOPADHYAY et al., 2021).

Outro grande desafio da epileptologia é trazer esclarecimentos acerca dos mecanismos celulares, moleculares e vias envolvidas associadas à epileptogênese, desta forma, muitos grupos de pesquisa vêm realizando estudos de expressão gênica diferencial ao longo do processo epileptogênico. Somado a isso, a comparação dos dados genômicos da epilepsia com os de outras doenças e características pode resultar na identificação de mecanismos ou vias compartilhadas explicando algumas comorbidades em epilepsia (PERUCCA, BAHLO, BERKOVIC, 2020).

### **2.8.1. Biomarcadores**

A epilepsia envolve alterações na expressão de genes que controlam a sinalização de neurotransmissores, alterações nas funções de canais iônicos, estrutura sináptica, plasticidade, morte ou disfunção neuronal, gliose, neurogênese e neuroinflamação (HENSHALL et al., 2016; PITKÄNEN et al., 2019). A epilepsia e especialmente o processo epileptogênico são amplamente estudados e, muitos achados relevantes são obtidos com o auxílio de modelos animais (DEVINSKY et al., 2018; KIRCHNER, DACHET, LOEB, 2020).

Todavia, a validação cruzada em humanos, como tratamentos eficazes em modelos animais, por vezes não é realizada em estudos clínicos, principalmente pela falta de biomarcadores validados capazes de estratificar os participantes com base no risco previsto de epileptogênese. (DEVINSKY et al., 2018; PITKÄNEN et al., 2019).

Sob outra perspectiva, a riqueza do progresso na genética da epilepsia já afeta a prática clínica (PERUCCA, BAHLO, BERKOVIC, 2020). Uma lista crescente de potenciais biomarcadores diagnósticos e prognósticos baseados no sangue está sendo validada em modelos animais e pacientes. Esses biomarcadores também podem, em teoria, serem capazes de prever a resposta terapêutica em pacientes (DEVINSKY et al., 2018; BANOTE, AKEL, ZELANO, 2022).

Os biomarcadores para epilepsia se enquadram basicamente em duas grandes categorias: biomarcadores diagnósticos, aqueles que fornecem informações sobre o estado clínico e, potencialmente, a sensibilidade a tratamentos específicos; e biomarcadores prognósticos, aqueles que permitem prever características clínicas futuras, tais como velocidade da progressão ou gravidade da epilepsia, desenvolvimento de comorbidades, previsão de

remissão ou cura (PITKÄNEN et al., 2019). Até o momento, a maioria dos estudos com biomarcadores identificados para seres humanos, obteve dados de pacientes com ELT (PITKÄNEN et al., 2019).

A melhor compreensão das variantes patogênicas envolvidas na epilepsia, por outro lado, pode oferecer novas oportunidades terapêuticas. Por exemplo, pode-se tentar aumentar a expressão do gene normal em pacientes com distúrbios de haploinsuficiência ou perda de função, tais como na síndrome de Dravet, associada a mutações no gene *SCN1A* em mais de 80% dos casos (DEVINSKY et al., 2018; PERUCCA, BAHLO, BERKOVIC, 2020; BOON et al., 2021). Ainda, por exemplo, pode-se pesquisar variantes gênicas que possam predispor o cérebro a desenvolver epilepsia após uma lesão cerebral adquirida (acidente vascular cerebral isquêmico ou trauma cranioencefálico). Isso poderia auxiliar no desenvolvimento de novas estratégias diagnósticas, de tratamento ou até prognósticas (PITKÄNEN, IMMONEN, 2014; PITKÄNEN et al., 2019). Finalmente, o estabelecimento de variantes patogênicas também auxilia no aconselhamento de pacientes e cuidadores sobre o prognóstico da doença e planejamento familiar, sendo capazes de orientar o manejo clínico (PERUCCA, PERUCCA, 2019; PERUCCA, BAHLO, BERKOVIC, 2020).

Mecanismos regulatórios envolvidos no controle da expressão gênica são estudados pois podem estar alterados nos processos epileptogênicos. Dentre as moléculas capazes de regular rotas inteiras em resposta a uma determinada condição, encontram-se os microRNAs (VAN VLIET et al., 2017). Sob condições patológicas, os miRNAs apresentam níveis de expressão alterados e são estáveis em biofluidos, favorecendo seu uso como biomarcadores periféricos em potencial (VAN VLIET et al., 2017).

### **2.8.2. miRNAs**

MicroRNAs são pequenas sequências de RNAs não-codificantes (aproximadamente 20 nucleotídeos) que representam uma importante camada de controle da expressão gênica, reduzindo a estabilidade do RNA mensageiro (mRNA) e por consequência a tradução; inibindo dessa forma a expressão de múltiplas proteínas (SHAZADI et al., 2014). Logo, miRNAs podem fornecer um mecanismo regulador chave, bem como, alvos terapêuticos e biomarcadores para a epilepsia (RESCHKE, HENSHALL, 2015).

Os miRNAs estão relacionados ao desenvolvimento das crises epiléticas, neuroinflamação, alterações na microestrutura neuronal, controle da diferenciação, proliferação e migração celular, desempenhando um papel crítico na via epileptogênica

(BANDOPADHYAY et al., 2021; ARONICA et al., 2010; KAALUND et al., 2014; PITKÄNEN et al., 2019; GHAFOURI-FARD et al., 2022).

Alterações têm sido observadas nos níveis de expressão de vários miRNAs a partir de diversas amostras biológicas tais como o sangue, tecido neural ou líquido, sugerindo uma oportunidade para biomarcadores diagnósticos e prognósticos (GHAFOURI-FARD et al., 2022; PITKÄNEN et al., 2019; BANDOPADHYAY et al., 2021; RONCON et al., 2015; LI et al., 2014; WANG et al., 2016; OMRAN et al., 2012; MA, 2018; CHEN et al., 2020; LEONTARITI et al., 2020).

Alguns estudos, no entanto, trazem resultados contraditórios. Por exemplo, o mir-134, foi associado tanto positivamente quanto negativamente à epilepsia (LEONTARITI et al., 2020; WANG et al., 2017; SPAIN et al., 2015; MA, 2018). Além disso, muitos miRNAs ainda possuem uma baixa confiabilidade. Portanto, miRNAs possuem grande potencial como biomarcadores, porém, mais pesquisas são necessárias para solidificar sua aplicação na prática clínica diária (BANDOPADHYAY et al., 2021; PITKÄNEN et al., 2019; WANG et al., 2015; GHAFOURI-FARD et al., 2022).

Na última década, houve um progresso significativo no campo da genética da epilepsia e esse progresso foi impulsionado principalmente pelos avanços nas tecnologias de sequenciamento e abordagens computacionais, bem como pelo estabelecimento de grandes colaborações internacionais (EPI25, 2019; EPI4K, 2012; DEVINSKY et al., 2018).

### **2.8.3. A Bioinformática no conhecimento da epilepsia**

Abordagens de sequenciamento direcionado, de exoma ou genoma completo têm sido altamente bem-sucedidas na epilepsia, detectando variantes causais e acelerando a descoberta de novos genes envolvidos em epilepsia (ELLIS, PETROVSKI, BERKOVIC, 2020; PITKÄNEN et al., 2019). Com o avanço das ciências ômicas, obteve-se um aumento do conhecimento da expressão anormal oriunda de amostras biológicas diversas em uma variedade de populações amostrais de epilepsias (PITKÄNEN et al., 2019; BALDASSARRE, FELLI, PRANTERA, 2017; GHAFOURI-FARD et al., 2022).

O progresso de técnicas experimentais e avanços nas ferramentas de bioinformática levaram a várias descobertas fundamentais (CHEN et al., 2019). Cada vez mais, registros de banco de dados ou métodos para prever miRNA biomarcadores diagnósticos e prognósticos de doenças estão sendo desenvolvidos (BALDASSARRE, FELLI, PRANTERA, 2017).

Com o auxílio de ferramentas de bioinformática, a identificação de miRNA e a predição de alvos se tornou mais prática e rápida, enquanto a curadoria manual facilita observar

associações entre doenças, efeitos da ação de drogas e descobertas de novos biomarcadores (BALDASSARRE, FELLI, PRANTERA, 2017).

Já as análises de rede são úteis para representar interações complexas e permitem visualizar associações diretas e indiretas entre moléculas, fornecendo uma imagem global do processo estudado (MORATALLA-NAVARRO et al., 2022).

Deste modo, perfis de expressão relacionados à epileptogênese, funções de genes diferencialmente expressos, vias metabólicas envolvidas nesta desregulação, interações entre genes e miRNAs ou miRNAs e mRNAs, sejam no processo fisiopatológico ou em resposta ao tratamento, são possíveis através da miríade de ferramentas computacionais disponíveis em grande parte *online* e de livre acesso, agregando eficiência e facilidade às análises (GHAFOURI-FARD et al., 2022; LI et al., 2021; MAJORES et al., 2004).

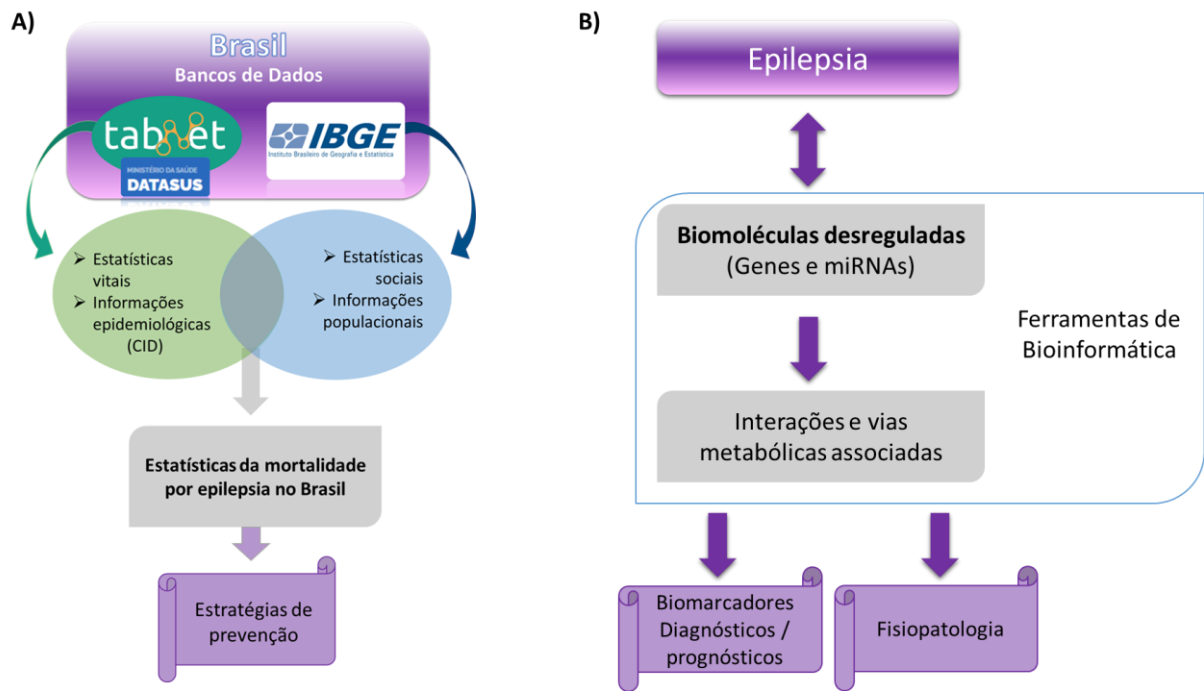


### 3. MARCO CONCEITUAL

Embora exista tratamento para epilepsia, boa parcela não obtém acesso ou sucesso com este, que aliado a estigmas, comorbidades e refratariedade, aumentam riscos e a própria mortalidade. No Brasil, dados de monitoramento populacional são livremente fornecidos por órgãos governamentais. Esses dados são alimentados por sistemas de notificação que, entre eles, estão o IBGE fornecendo dados estatísticos sociais, por exemplo, e o TabNet (DataSUS) fornecendo dados epidemiológicos para diversas doenças e estatística vitais (Figura 3A).

A combinação das informações destes bancos de dados permite obter uma tendência temporal do impacto da epilepsia na população brasileira. De posse dessas informações, novas estratégias de prevenção e tratamento, visando reduzir as lacunas de acesso e os riscos associados a doença poderiam ser desenvolvidos pelos órgãos competentes. Como o Brasil enfrenta o enfraquecimento da percepção do impacto da epilepsia, nosso estudo visa num primeiro momento, contribuir com o comportamento da mortalidade por epilepsia no país, no período de 2000 a 2021 (Figura 3A).

Além do impacto percebido em tendências temporais da epilepsia na população, ampliar a compreensão da doença a nível clínico e molecular é necessário. Com o auxílio de ferramentas de bioinformática, sobretudo na biologia de sistemas, obter quais biomoléculas estão desreguladas, suas interações e vias metabólicas associadas, favorecem a identificação de alvos biomarcadores permitindo aprimorar o diagnóstico e prognóstico da doença. Análises de bioinformática também permitem obter dados de forma não invasiva e com menor custo da própria fisiopatologia da epilepsia. A segunda etapa deste estudo concentra-se em obter informações sobre genes e miRNAs desregulados, bem como vias e interações associadas a estes (Figura 3B).



**Figura 3. Marco conceitual.** **A)** Para direcionar estratégias de prevenção e melhorias na assistência, sistemas de notificação podem fornecer um panorama da doença. No Brasil, tendências temporais do impacto da epilepsia podem ser obtidas através de informações de saúde (TabNet - DataSUS) e populacionais (IBGE). **B)** Aliados a um melhor entendimento da epilepsia, a busca por biomoléculas desreguladas, interações e vias metabólicas associadas podem fornecer, entre outros, potenciais biomarcadores no auxílio ao diagnóstico, prognóstico e compreensão do processo fisiopatológico. As ferramentas de bioinformática se mostram úteis aliadas neste processo. Fonte: a autora.

#### 4. JUSTIFICATIVA

A epilepsia acarreta sabidamente na elevação de até três vezes o risco global de mortalidade, sejam por motivos diretos ou indiretos relacionados à doença. Contudo, a epilepsia é uma doença tratável, com alto potencial de controle das crises convulsivas quando um diagnóstico e tratamento adequados são obtidos, permitindo melhor qualidade de vida aos pacientes e redução do risco de morte. Desse modo, análises da tendência longitudinal da mortalidade por epilepsia e sua distribuição de acordo com sexo e idade, contribuem com evidências sobre o impacto dessa doença na população nacional. Essas informações permitem às instituições elaborarem estratégias de prevenção aos indivíduos acometidos. Entretanto, no que concerne às epilepsias no Brasil, há uma notável escassez de dados epidemiológicos atualizados, especialmente dados de mortalidade, de modo que o real potencial letal da epilepsia e suas tendências permanecem desconhecidos.

Dessa forma, os resultados obtidos na primeira etapa desta tese, permitem avaliar tendências temporais através dos sistemas de notificação, fornecendo parâmetros para futuras intervenções dos órgãos de saúde.

Além do impacto da epilepsia na população observada em tendências temporais, obter um melhor entendimento da epileptogênese e da epilepsia a nível clínico e molecular é significativamente relevante. Compreender quais biomoléculas estão desreguladas, suas interações e vias metabólicas prejudicadas, poderiam proporcionar alvos biomarcadores para aprimorar o diagnóstico e prognóstico da doença, reduzindo o desconforto do processo investigativo, além de abrir caminhos para compreender as interações comórbidas, trazendo melhorias na qualidade de vida dos indivíduos afetados.

Neste sentido, análises de bioinformática como as realizadas na segunda etapa desta tese, permitem obter dados de forma não invasiva e com menor custo, identificando possíveis alvos moleculares (genes e miRNAs desregulados), vias metabólicas e interações entre moléculas que possam ampliar nosso entendimento sobre os mecanismos fisiopatológicos da epilepsia.

## 5. OBJETIVOS

### 5.1. Objetivo Geral

Este estudo propõe atualizar os dados epidemiológicos brasileiros relacionados à mortalidade por epilepsia e identificar potenciais mecanismos moleculares envolvidos na epilepsia através da abordagem de biologia de sistemas.

### 5.2. Objetivos específicos

#### Capítulo I

- ❖ Realizar um levantamento atualizado do índice de mortalidade brasileira para epilepsia em estados e regiões no período de 2000 a 2021;
- ❖ Identificar os fatores de risco para mortalidade por epilepsia no Brasil;
- ❖ Relacionar a taxa de mortalidade geral brasileira com os dados de epilepsia do país;
- ❖ Comparar as taxas de mortalidade por epilepsia brasileiras (país em desenvolvimento) com as obtidas dos EUA (país desenvolvido);
- ❖ Comparar as taxas de mortalidade por epilepsia com as causas neurológicas de morte no Brasil e principais causas de morte no país.

#### Capítulo II

- ❖ Identificar potenciais genes e miRNAs desregulados na epilepsia;
- ❖ Construir uma rede de interação miRNA-gene;
- ❖ Identificar vias e rotas de envolvimento dos principais genes hub encontrados;
- ❖ Fornece *insights* de genes e miRNAs que podem ser úteis para entender os mecanismos biológicos envolvidos na epilepsia.

## **6. ASPECTOS ÉTICOS**

Este trabalho foi desenvolvido utilizando inteiramente informações extraídas de bancos de dados públicos de livre acesso e, portanto, dispensa o termo de consentimento livre e esclarecido, não sendo possível identificar a identidade de nenhum participante.

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA REVISÃO DE LITERATURA

ABE. **Tudo sobre epilepsia**. 2023. Disponível em: <https://epilepsiabrasil.org.br/duvidas-frequentes>. Acesso em: 26 fev. 2023.

ALGREESHAN, F. S. Psychiatric disorders associated with epilepsy. 2016 - Last update. Medicine from Web MD. (Cited 2007 jan. 29). Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/1186336-overview>, Access in: 25 Feb. 2020.

ALVA-DIAZ, C., NAVARRO-FLORES, A., RIVERA-TORREJON, O., HUERTA-ROSARIO, A., MOLINA, R. A., VELÁSQUEZ-RIMACHI, V., MORÁN-MARIÑOS, C., FARROÑAY, C., PACHECO-MENDOZA, J., METCALF, T., BURNEO, J.G., PACHECO-BARRIOS, K. Prevalence and incidence of epilepsy in Latin America and the Caribbean: A systematic review and meta-analysis of population-based studies. **Epilepsia**, v. 62, n. 4, p. 984 - 996, 2021.

ANDRADE-VALENÇA, L. P. A., VALENÇA, M. M., VELASCO, T. R., LEITE, J. P. Epilepsia do lobo temporal mesial associada à esclerose hipocampal. **Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology**, v. 12, n. 1, p. 31 - 36, 2006.

ARONICA, E., FLUITER, K., IYER, A., ZUROLO, E., VREIJLING, J., VAN VLIET, E. A., BAAYEN, J. C., GORTER, J. A. Expression pattern of miR-146a, an inflammation-associated microRNA, in experimental and human temporal lobe epilepsy. **Eur J Neurosci**, v. 31, n. 6, p. 1100–1107, 2010.

AVALOS, J. C., SILVA, B. A., TEVÉS ECHAZU, M. F., ROSSO, B., BESOCKE, A. G., DEL CARMEN GARCIA M. Quality of life in patients with epilepsy or psychogenic nonepileptic seizures and the contribution of psychiatric comorbidities. **Epilepsy Behavior**, v. 15, n. 112, p. 107447, 2020.

BALDASSARRE, A., FELLI, C., PRANTERA, G., MASOTTI, A. Circulating microRNAs and bioinformatics tools to discover novel diagnostic biomarkers of pediatric diseases. **Genes**, v. 8, n. 9, p. 234, 2017.

BANDOPADHYAY, R., SINGH, T., GHONEIM, M. M., ALSHEHRI, S., ANGELOPOULOU, E., PAUDEL, Y. N., PIPERI, C., AHMAD, J., ALHAKAMY, N.A., ALFALEH, M. A., MISHRA, A. Recent Developments in Diagnosis of Epilepsy: Scope of MicroRNA and Technological Advancements. **Biology (Basel)**, v. 10, n. 11, p.1097, 2021.

BANOTE, R. K., AKEL, S., ZELANO, J. Blood biomarkers in epilepsy. **Acta neurologica Scandinavica**, v. 146, n. 4, p. 362 – 368, 2022.

BEGHI, E. The Epidemiology of Epilepsy. **Neuroepidemiology**, v. 54, n. 2, p. 185-191, 2021

BESAG, F. M. C., VASEY, M. J. Prodrome in epilepsy, **Epilepsy Behav**, v. 83, p. 219 - 233, 2018.

BOON, P., DE COCK, E., MERTENS, A., TRINKA, E. Neurostimulation for drug-resistant epilepsy: a systematic review of clinical evidence for efficacy, safety, contraindications and predictors for response. **Current opinion in neurology**, v. 31, n. 2, p. 198 – 210, 2018.

BOON, P., FERRAO SANTOS, S., JANSEN, A. C., LAGAE, L., LEGROS, B., WECKHUYSEN, S. Recommendations for the treatment of epilepsy in adult and pediatric patients in Belgium: **Acta neurologica Belgica**, v. 121, n. 1, p. 241 – 257, 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde. **Saúde Brasil 2018 uma análise de situação de saúde e das doenças e agravos crônicos: desafios e perspectivas** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos Não Transmissíveis e Promoção da Saúde – Brasília: Ministério da Saúde, 424 p., 2019.

- BRASIL. OpenDATASUS. Ministério da Saúde. **Sistema de Informação sobre Mortalidade – SIM**. 2022. Disponível em: <https://opendatasus.saude.gov.br/dataset/sim-2020-2021>. Acesso em: 26 fev. 2023.
- CHEN, B., CHOI, H., HIRSCH, L. J., KATZ, A., LEGGE, A., BUCHSBAUM, R., DETYNIECKI, K. Psychiatric and behavioral side effects of antiepileptic drugs in adults with epilepsy. **Epilepsy & Behavior**, v. 76, p. 24–31, 2017.
- CHEN, Z., BRODIE, M. J., LIEW, D., KWAN, P. 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, n. 3, p. 279 – 286, 2018.
- CHEN, L., HEIKKINEN, L., WANG, C., YANG, Y., SUN, H., WONG, G. Trends in the development of miRNA bioinformatics tools. **Briefings in bioinformatics**, v. 20, n. 5, p. 1836–1852, 2019.
- CHEN, X., LIU, X., ZUO, X., CHENG, C., HUANG, W., XIE, P. Circulating miR-134 is a potential biomarker for diagnosis and monitoring of major depressive disorder. **Int J Clin Exp Pathol**, v. 13, n. 8, p. 2082-2091, 2020.
- Comission of ILAE. Proposal for classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. **Epilepsia**, v. 26, n. 3, p. 268 - 278, 1985.
- CONTE, F., LEGROS, B., VAN PAESSCHEN, W., AVBERSEK, A., MUGLIA, P., DEPONDT, C. Long-term seizure outcomes in patients with drug resistant epilepsy. **Seizure**, v. 62, p.74–78, 2018.
- COSTA, L. L. O., BRANDÃO, E. C., SEGUNDO, L. M. B. M. Atualização em epilepsia: revisão da literatura. **Revista de Medicina**, v. 99, n. 2, p. 170-181, 2020.
- DALKILIC, E. B. Neurostimulation devices used in treatment of epilepsy. **Curr Treat Options Neurol**, v. 19, n. 2, p. 1 - 7, 2017.
- DEVINSKY, O., SPRUILL, T., THURMAN, D. FRIEDMAN, D. Recognizing and preventing epilepsy-related mortality. **Neurology**, v. 86, p. 779–786, 2016.
- DEVINSKY, O., VEZZANI, A., O'BRIEN, T. J., JETTE, N., SCHEFFER, I. E., DE CURTIS, M., PERUCCA, P. Epilepsy. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 4, p. 18024, 2018.
- ELGER, C. E., JOHNSTON, S. A., HOPPE, C. Diagnosing and treating depression in epilepsy. **Seizure**, v. 44, p. 184–193, 2017.
- ELLIS, C. A., PETROVSKI, S., BERKOVIC, S. F. Epilepsy genetics: clinical impacts and biological insights. **Lancet Neurol**, v. 19, p. 93–100, 2020.
- ENGEL, J. Mesial temporal lobe epilepsy: what have we learned? **Neuroscientist**, v. 7, p. 340-352, 2001.
- EPI25 Collab. 2019. Ultra-rare genetic variation in the epilepsies: a whole-exome sequencing study of 17,606 individuals. **Am. J. Hum. Genet**, v. 105, p. 267–282, 2019.
- EPI4K Consort. 2012. Epi4K: gene discovery in 4,000 genomes. **Epilepsia**, v. 53, p. 1457–1467, 2012.
- FALCO-WALTER, J. Epilepsy - Definition, Classification, Pathophysiology, and Epidemiology. **Seminars in Neurology**, v. 40, n. 6, p. 617-623, 2020.
- FERREIRA, I. L. M., SILVA, T. P. B. Mortalidade por epilepsia no Brasil, 1980-2003. **Ciência e Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 14, n. 1, p. 89-94, 2009.
- FISHER, R. S., ACEVEDO, C., ARZIMANOGLU, A., BOGACZ, A., CROSS, J. H., ELGER, C. E., ENGEL Jr, J., FORSGREN, L., FRENCH, J. A., GLYNN, M., HESDORFFER, D. C., LEE, B. I., MATHERN, G. W., MOSHE, S. L., PERECCA, E., SCHEFFER, I. E., TOMSON, T., WATANABE, M., WIEBE, S. Definição clínica prática de Epilepsia. **Epilepsia**, v. 55, n. 4, p. 475-482, 2014.

<sup>a</sup>FISHER, R. S., CROSS, J. H., FRENCH, J. A., HIGURASHI, N., HIRSCH, E., JANSEN, F. E., LAGAE, L., MOSHÉ, S. L., PELTOLA, J., ROULET PEREZ, E., SCHEFFER, I. E., ZUBERI, S. M. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. **Epilepsia**, v. 58, n. 4, p. 522-530, 2017.

<sup>b</sup>FISHER, R. S., CROSS, J. H., D'SOUZA, C., FRENCH, J. A., HAUT, S. R., HIGURASHI, N., HIRSCH, E., JANSEN, F. E., LAGAE, L., MOSHÉ, S. L., PELTOLA, J., ROULET PEREZ, E., SCHEFFER, I. E., SCHULZE-BONHAGE, A., SOMERVILLE, E., SPERLING, M., YACUBIAN, E. M., ZUBERI, S. M. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. **Epilepsia**, v. 58, n. 4, p. 531-542, 2017.

GALLUCCI, J. N., MARCHETTI, R. L. Aspectos epidemiológicos e relevância dos transtornos mentais associados à epilepsia. **Rev. Bras. Psiquiatr**, v. 27, n. 4, p. 323-328, 2005.

GBD<sup>a</sup> Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. **The Lancet. Neurology**, v. 18, n. 5, p. 459-480, 2019.

GBD<sup>b</sup> Epilepsy Collaborators. Global, regional, and national burden of epilepsy, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. **The Lancet. Neurology**, v. 18, n. 4, p. 357-375, 2019.

GHAFOURI-FARD, S., HUSSEN, B. M., ABAK, A., TAHERI, M., & JALILI KHOSHNOUD, R. Aberrant expression of miRNAs in epilepsy. **Molecular biology reports**, v. 49, n. 6, p. 5057-5074, 2022.

GOMES, M.M. Mortality from epilepsy: Brazil (capitals), 1980-2007. **Arq. Neuropsiquiatr**, v. 69, p. 166-169, 2011.

GUERRINI, R., MARINI, C., BARBA, C. Generalized epilepsies. **Handbook of clinical neurology**, v. 161, p. 3-15, 2019.

HANSEN, B., SZAFIARSKI, M., BEBIN, E. M., SZAFIARSKI, J. P. Affiliate stigma and caregiver burden in intractable epilepsy. **Epilepsy & Behavior**, v. 85, p. 1-6, 2018.

HENNING, O., HEUSER, K., LARSEN, V. S., KYTE, E. B., KOSTOV, H., MARTHINSEN, P. B., EGGE, A., ALFSTAD, K. Å., NAKKEN, K. O. Temporal lobe epilepsy. **Tidsskrift for den Norske laegeforening**, v. 143, n. 2, 2023.

HENSHALL, D.C., HAMMER, H.M., PASTERKAMP, R.J., GOLDSTEIN, D.B., KJEMS, J., PREHN, J.H.M., SCHORGE, S., LAMOTTKE, K., ROSENOW, F. MicroRNAs in epilepsy: pathophysiology and clinical utility. **Lancet Neurol**, v. 15, p. 1368-1376, 2016.

HUFF, J. S., FOUNTAIN, N.B. Pathophysiology and definitions of seizures and status epilepticus. **Emerg Med Clin North Am**, v. 29, n. 1, p. 1-13, 2011.

HUFF, J. S., MURR, N. Convulsion. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): **StatPearls Publishing**, Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430765/>. Access in: 29 dec 2022.

HUSSAIN, I., KOCHARIAN, G., TOSI, U., SCHWARTZ, T. H., HOFFMAN, C. E. Foundations of the Diagnosis and Surgical Treatment of Epilepsy. **World Neurosurg**, v. 139, p. 750-761, 2020.

ILAE. International League Against Epilepsy Consort. Complex Epilepsies. Genome-wide mega-analysis identifies 16 loci and highlights diverse biological mechanisms in the common epilepsies. **Nat. Commun**, v. 9, p. 5269, 2018.

JIMENEZ-MATEOS, E. M., HENSHALL, D. C. Epilepsy and microRNA. **Neuroscience**, v. 238, p. 218-229, 2013.

JOHNSON, E. L. Seizures and Epilepsy. **Med Clin North Am**, v. 103, n. 2, p. 309-324, 2019.



JOSEPHSON, C. B., JETTÉ, N. Psychiatric comorbidities in epilepsy. **International review of psychiatry**, v. 29, n. 5, p. 409-424, 2017.

KAALUND, S. S., VENØ, M. T., BAK, M., MØLLER, R. S., LAURSEN, H., MADSEN, F., BROHOLM, H., QUISTORFF, B., ULDALL, P., TOMMERUP, N., KAUPPINEN, S., SABERS, A., FLUITER, K., MØLLER, L. B., NOSSENT, A. Y., SILAHTAROGLU, A., KJEMS, J., ARONICA, E., TÜMER, Z. Aberrant expression of miR-218 and miR-204 in human mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis-convergence on axonal guidance. **Epilepsia**, v. 55, n. 12, p. 2017–2027, 2014.

KANNER, A. M. Management of psychiatric and neurological comorbidities in epilepsy. **Nature Reviews Neurology**, v. 12, n. 2, p. 106–116, 2016.

KANNER, A. M., SCHACHTER, S. C., BARRY, J. J., HESDORFFER, D. C., MULA, M., TRIMBLE, M., HERMANN, B., ETTINGER, A. E., DUNN, D., CAPLAN, R., RYVLIN, P., GILLIAM, F., LAFRANCE, W. C. J. R. Depression and epilepsy, pain and psychogenic non-epileptic seizures: clinical and therapeutic perspectives. **Epilepsy & behavior**, v. 24, n. 2, p. 169-181, 2012.

KARAKIS I. Money Matters: Measuring the Economic Impact of Epilepsy. **Epilepsy Currents**, v. 0, n. 0, p. 1-3, 2022.

KEEZER, M. R., SISODIYA, S. M., SANDER, J. W. Comorbidities of epilepsy: current concepts and future perspectives. **The Lancet Neurology**, v. 15, n. 1, p. 106–115, 2016.

KIRCHNER, A., DACHET, F., LOEB, J. A. Identifying targets for preventing epilepsy using systems biology of the human brain. **Neuropharmacology**, v. 168, p. 107757, 2020.

KWAN, P., ARZIMANOGLU, A., BERG, A.T., BRODIE, M.J., HAUSER, W.A., MATHERN, G., MOSHÉ, S.L., PERUCCA, E., WIEBE, S., FRENCH, J. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. **Epilepsia**, v. 51, n. 6, p. 1069-1077, 2010.

KWAN, P., SCHACHTER, S. C. BRODIE, M. J. Drug-resistant epilepsy. **N. Engl. J. Med**, v. 365, p. 919–926, 2011.

LAXER, K. D., TRINKA, E., HIRSCH, L. J., CENDES, F., LANGFITT, J., DELANTY, N., RESNICK, T., BENBADIS, S. R. The consequences of refractory epilepsy and its treatment. **Epilepsy Behav**, v. 37, p. 59-70, 2014.

LEONTARITI, M., AVGERIS, M., KATSAROU, M. S., DRAKOULIS, N., SIATOUNI, A., VERENTZIOTI, A., ALEXOUDI, A., FYTRAKI, A., PATRIKELIS, P., VASSILACOPOULOU, D., GATZONIS, S., SIDERIS, D. C. Circulating miR-146a and miR-134 in predicting drug-resistant epilepsy in patients with focal impaired awareness seizures. **Epilepsia**, v. 61, n. 5, p.959-970, 2020.

LI, M. M., LI, X. M., ZHENG, X. P., YU, J. T., TAN, L. MicroRNAs dysregulation in epilepsy. **Brain Res.**, v. 1584, p. 94–104, 2014.

LI, C. C., CHANG, C. C., CHERNG, Y. G., LIN, C. S., YEH, C. C., CHANG, Y. C., HU, C. J., SHIH, C. C., CHEN, T. L., LIAO, C. C. Risk and outcomes of diabetes in patients with epilepsy. **Sci Rep**, v. 11, n. 1, p. 18888, 2021.

LI, X., HAN, Y., LI, D., YUAN, H., HUANG, S., CHEN, X., QIN, Y. Identification and Validation of a Dysregulated miRNA-Associated mRNA Network in Temporal Lobe Epilepsy. **BioMed research international**, v. 2021, p. 4118216, 2021.

IOANNOU, P., FOSTER, D. L., SANDER, J. W., DUPONT, S., GIL-NAGEL, A., DROGON O'FLAHERTY, E., ALVAREZ-BARON, E., MEDJEDOVIC, J. The burden of epilepsy and unmet need in people with focal seizures. **Brain and behavior**, v. 12, n. 9, p. e2589, 2022.

LÖSCHER, W., POTSCHKA, H., SISODIYA, S. M., VEZZANI, A. Drug Resistance in Epilepsy: Clinical Impact, Potential Mechanisms, and New Innovative Treatment Options. **Pharmacological reviews**, v. 72, n. 3, p. 606 – 638, 2020.

MA, Y. The Challenge of microRNA as a Biomarker of Epilepsy. **Curr Neuropharmacol**, v. 16, n. 1, p. 37-42, 2018.

MAJORES, M., EILS, J., WIESTLER, O. D., BECKER, A. J. Molecular profiling of temporal lobe epilepsy: comparison of data from human tissue samples and animal models. **Epilepsy research**, v. 60, n. 2-3, p. 173–178, 2004.

MARTÍN, G. G., CASTRO, P. J. S. Epidemiología de la epilepsia em España y Latinoamérica. **Revista de Neurología**, v. 67, n. 07, p.249-262, 2018.

McINTOSH, W. C., DAS, J. M. Temporal Seizure. [Updated 2022 Jul 5]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549852/> Access in: 8 dec 2022.

MILLER-DELANEY, S. F., BRYAN, K., DAS, S., MCKIERNAN, R. C., BRAY, I. M., REYNOLDS, J. P., GWINN, R., STALLINGS, R. L., HENSHALL, D. C. Differential DNA methylation profiles of coding and non-coding genes define hippocampal sclerosis in human temporal lobe epilepsy. **Brain**, v. 138, p. 616–631, 2015.

MORAIS, R. M., COSTA, A. L. Uma avaliação do Sistema de Informações sobre Mortalidade. **Saúde Debate**, v. 41, p. 101-117, 2017.

MORATALLA-NAVARRO, F., MORENO, V., LÓPEZ-SIMARRO, F., BARCELÓ, M. E., AGUADO, A. Multimorbidity and chronic co-prescription networks and potential interactions in adult patients with epilepsy: MorbiNet study. **Neurol Sci**, v. 43, n. 12, p. 6889–6899, 2022.

MOSHÉ, S. L., PERUCCA, E., RYVLIN, P., TOMSON, T. Epilepsy: new advances. **Lancet**, v. 385, n. 9971, p. 884 – 898, 2015.

NIKBAKHT, F., MOHAMMADKHANIZADEH, A., MOHAMMADI, E. How does the COVID-19 cause seizure and epilepsy in patients? The potential mechanisms. **Multiple sclerosis and related disorders**, v. 46, p. 102535, 2020.

O'NEILL, S., IRANI, J., SIEWE FODJO, J. N., NONO, D., ABBO, C., SATO, Y., MUGARURA, A., DOLO, H., RONSE, M., NJAMNSHI, A. K., COLEBUNDERS, R. Stigma and epilepsy in onchocerciasis-endemic regions in Africa: a review and recommendations from the onchocerciasis-associated epilepsy working group. **Infectious diseases of poverty**, v. 8, n. 1, p. 34, 2019.

OMRAN, A., ELIMAM, D., SHALABY, S., PENG, J., YIN, F. MicroRNAs: a light into the "black box" of neuropediatric diseases? **Neuromolecular Med**, v. 14, n. 4, p. 244-61, 2012.

OMRAN, A., PENG, J., ZHANG, C., XIANG, Q.L., XUE, J., GAN, N., KONG, H., YIN, F. Interleukin-1beta and microRNA-146a in an immature rat model and children with mesial temporal lobe epilepsy. **Epilepsia**, v. 53, p. 1215–24, 2012.

ONU. Organização das Nações Unidas. **OMS divulga série de ações para melhorar a vida das pessoas com epilepsia**. 2022. Disponível em: <https://news.un.org/pt/story/2022/12/1806672>. Acesso em: 19 dez. 2022.

OPAS. Mais da metade das pessoas com epilepsia na América Latina e no Caribe não recebem tratamento. 2019. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/24-1-2019-mais-da-metade-das-pessoas-com-epilepsia-na-america-latina-e-no-caribe-nao>. Acesso em: 20 jan. 2021.

OPAS. **OMS revela principais causas de morte e incapacidade em todo o mundo entre 2000 e 2019**. 2020. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/9-12-2020-oms-revela-principais-causas-morte-e-incapacidade-em-todo-mundo-entre-2000-e>. Acesso em: 18 dez. 2022.

PACHECO-BARRIOS, K., NAVARRO-FLORES, A., CARDENAS-ROJAS, A., DE MELO, P. S., UYGUR-KUCUKSEYMEN, E., ALVA-DIAZ, C., FREGNI, F., BURNEO, J. G. Burden of epilepsy in Latin America and The Caribbean: a trend analysis of the Global Burden of Disease Study 1990 - 2019. **Lancet Reg. Health Am.**, v. 16, n. 8, p. 100140, 2021.

PAHO. Pan American Health Organization. **The Management of Epilepsy in the Public Health Sector.** Washington, D.C.: PAHO, 34 p., 2018.

PANELLI, R. J., O'BRIEN, T. J. Epilepsy and seizure-related deaths: Mortality statistics do not tell the complete story. **Epilepsy Behav.**, v. 98, p. 266-272, 2019.

PELLINEN, J. Treatment gaps in epilepsy. **Frontiers in Epidemiology**, v. 2, p. 2674-1199, 2022.

PERUCCA, P., BAHLO, M., BERKOVIC, S. F. The Genetics of Epilepsy. **Annu Rev Genomics Hum Genet**, v. 31, n. 21, p. 205-230, 2020.

PERUCCA, P., PERUCCA, E. Identifying mutations in epilepsy genes: impact on treatment selection. **Epilepsy Res**, v. 152, p. 18–30, 2019.

PERVEN, G., SO, N. K. Epileptic auras: phenomenology and neurophysiology. **Epileptic Disord.** v. 17, n. 4, p. 349 - 362, 2015.

PITKÄNEN, A., NDODE-EKANE, X. E., LAPINLAMPI, N., PUHAKKA, N. Epilepsy biomarkers - Toward etiology and pathology specificity. **Neurobiol Dis.** v. 123, p. 42-58, 2019.

PITKÄNEN, A., IMMONEN, R. Epilepsy related to traumatic brain injury. **Neurotherapeutics**, v. 11: p. 286 – 296, 2014.

RANI, A., THOMAS, P. T. Stress and perceived stigma among parents of children with epilepsy. **Neurological sciences**, v. 40, n. 7, p. 1363-1370, 2019.

RESCHKE, C. R., HENSHALL, D. C. microRNA and Epilepsy. **Adv Exp Med Biol**, v. 888, p. 41-70, 2015.

RONCON, P., SOUKUPOVÀ, M., BINASCHI, A., FALCICCHIA, C., ZUCCHINI, S., FERRACIN, M., LANGLEY, S.R., PETRETTO, E., JOHNSON, M.R., MARUCCI, G., MICHELUCCI, R., RUBBOLI, G., SIMONATO, M. MicroRNA profiles in hippocampal granule cells and plasma of rats with pilocarpine-induced epilepsy--comparison with human epileptic samples. **Sci Rep**, v. 5, p. 14143, 2015.

RUGG-GUNN, F., MISEROCCHI, A., MCEVOY, A. Epilepsy surgery. **Practical neurology.** v. 20, n. 1, p. 4–14, 2020.

SCHEFFER, I. E., BERKOVIC, S., CAPOVILLA, G., CONNOLLY, M. B., FRENCH, J., GUILHOTO, L., HIRSCH, E., JAIN, S., MATHERN, G. W., MOSHÉ, S. L., NORDLI, D. R., PERUCCA, E., TOMSON, T., WIEBE, S., ZHANG, Y. H., ZUBERI, S. M. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. **Epilepsia.** v. 58, n. 4, p. 512-521, 2017.

SES-DF. Secretaria do Estado do Distrito Federal. Epilepsia, uma doença que atinge 3 milhões de pessoas no Brasil. 2022. Disponível em: <https://www.saude.df.gov.br/web/guest/w/epilepsia-uma-doenca-que-atinge-3-milhoes-de-pessoas-no-brasil>. Acesso em: 25 dez. 2022.

SHAZADI, K., PETROVSKI, S., ROTEN, A., MILLER, H., HUGGINS, R.M., BRODIE, M.J., PIRMOHAMED, M., JOHNSON, M.R., MARSON, A.G., O'BRIEN, T.J., SILLS, G.J. Validation of a multigenic model to predict seizure control in newly treated epilepsy. **Epilepsy Res.** v. 108, n. 10, p. 1797-805, 2014.

SINGH, G., SANDER, J. W. The global burden of epilepsy report: Implications for low- and middle-income countries. **Epilepsy & Behavior**, v. 105, p. 106949, 2020.

SIQUEIRA, H. H., DALBEM, J. S., ALVARENGA, R. M. P., ANDRAUS, M. E. C., PREUX, P. M. Prevalence of Epilepsy in a Brazilian semi urban region: an Epidemiological Study. **Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria**. v. 20, n. 2, p. 124-138, 2016.

SONDHI, V., SHARMA, S. Non-Pharmacological and Non-Surgical Treatment of Refractory Childhood Epilepsy. **Indian journal of pediatrics**. v. 87, n. 12, p. 1062-1069, 2020.

SOUZA, J. L. DE, FAIOLA, A. S., MIZIARA, C. S. M. G., DE MANREZA, M. L. G. The Perceived Social Stigma of People with Epilepsy with regard to the Question of Employability. **Neurology Research International**. v. 2018, p. 1 – 5, 2018.

SPAIN E., JIMENEZ-MATEOS E.M., RAOOF R. Direct, non-amplified detection of microRNA-134 in plasma from epilepsy patients. **RSC Advances**, v.5, n.109, p. 90071-90078, 2015.

THIJS, R. D., SURGES, R., O'BRIEN, T. J., SANDER, J. W. Epilepsy in adults. **The Lancet**. v. 393, n.10172, p. 689-701, 2019.

VAN VLIET, E.A., PUHAKKA, N., MILLS, J.D., SRIVASTAVA, P.K., JOHNSON, M.R., RONCON, P., DAS GUPTA, S., KARTTUNEN, J., SIMONATO, M., LUKASIUK, K., GORTER, J.A., ARONICA, E., PITKÄNEN, A. Standardization procedure for plasma biomarker analysis in rat models of epileptogenesis: Focus on circulating microRNAs. **Epilepsia**, v, 58, n. 12, p. 2013-2024, 2017.

VOHORA, D., JAIN, S., TRIPATHI, M., POTSCSKA, H. COVID-19 and seizures: Is there a link? **Epilepsia**, v. 61, n. 9, p. 1840-1853, 2020.

VOSSEL, K. A., TARTAGLIA, M. C., NYGAARD, H. B., ZEMAN, A. Z., MILLER, B. L. Epileptic activity in Alzheimer's disease: causes and clinical relevance. **The Lancet Neurology**, v. 16, n. 4, p. 311-322, 2017.

WANG, J., TAN, L., TAN, L., TIAN, Y., MA, J., TAN, C. C., WANG, H. F., LIU, Y., TAN, M. S., JIANG, T., YU, J. T. Circulating microRNAs are promising novel biomarkers for drug-resistant epilepsy. **Sci Rep**, v. 5, p. 10201, 2015.

WANG, X., SUN, Y., TAN, Z., CHE, N., JI, A., LUO, X., SUN, X., LI, X., YANG, K., WANG, G., LUAN, L., LIU, Y., WEI, M., YIN, J. Serum MicroRNA-4521 is a potential biomarker for focal cortical dysplasia with refractory epilepsy. **Neurochem. Res**, v.41, n. 4, p. 905-912, 2016.

WANG, X., LUO, Y., LIU, S., TAN, L., WANG, S., MAN, R. MicroRNA-134 plasma levels before and after treatment with valproic acid for epilepsy patients. **Oncotarget**, v. 8, n, 42, p. 72748-72754, 2017.

WANG, Y., WANG, Y., CHEN, Y., HUA, Y., XU, L., ZHU, M., ZHAO, C., ZHANG, W., SHENG, G., LIU, L., JIANG, P., YUAN, Z., ZHAO, Z., GAO, F. Circulating MicroRNAs From Plasma Small Extracellular Vesicles as Potential Diagnostic Biomarkers in Pediatric Epilepsy and Drug-Resistant Epilepsy. **Front Mol Neurosci**. v. 10, n. 15, p. 823802, 2022.

WATKINS, L. V., PICKRELL, W. O., KERR, M. P. Treatment of psychiatric comorbidities in patients with epilepsy and intellectual disabilities: Is there a role for the neurologist? **Epilepsy and Behavior**. v. 98, p. 322-327, 2019.

WHO. **Epilepsy: a public health imperative**. Geneva: World Health Organization, 171 p., 2019. Disponível in: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/epilepsy-a-public-health-imperative>. Acesso in: 06 jul. 2022.

WHO. World Health Organization. **The top 10 causes of death. 2020**. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. Acesso em: 20 dez. 2022.

WHO. World Health Organization. **Improving the lives of people with epilepsy: a technical brief**. Geneva: World Health Organization, 43 p. 2022.

WHO. World Health Organization. Epilepsy. 2023. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>. Acesso in: 22 feb. 2023.

YACUBIAN, E. M. T. Proposta de Classificação das Crises e Síndromes Epilépticas: Correlação Videoeletrencefalográfica. *Revista Neurociências*, [S. l.], v. 10, n. 2, p. 49–65, 2002.

ZHU, Y., HUANG, D., ZHAO, Z., LU, C. Bioinformatic analysis identifies potential key genes of epilepsy. **PLoS One**. v. 16, n. 9, p.e0254326, 2021.

## 8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A pesquisa em epilepsia segue em constante avanço nas mais diversas áreas do conhecimento. Especificamente, os sistemas de notificação brasileiros, embora tenham avançado muito nas últimas décadas, ainda apresentam falhas em determinadas regiões. Ainda assim, seguem sendo uma ferramenta de grande valia para se obter um panorama populacional nas mais distintas patologias.

Nesta tese, realizamos um levantamento atualizado da taxa de mortalidade brasileira para epilepsia em estados e regiões no período de 2000 a 2021, identificando tendências e fatores de risco para a população brasileira, e comparamos com dados de outros países. Sexo e idade influenciam as taxas de mortalidade, com maiores taxas observadas em pacientes masculinos e naqueles de idade mais avançada.

Considerado um país em desenvolvimento, o Brasil, ainda corre contra o tempo no sentido de reduzir as lacunas existentes no acesso ao diagnóstico e tratamento da epilepsia. Causas evitáveis como afogamentos, acidentes de trânsito e suicídio, podem não estar sendo vinculadas às epilepsias em dados de notificação, sendo outra lacuna a ser abordada futuramente. Mesmo assim, é notório que o Brasil apresenta um padrão semelhante aos encontrados de um país desenvolvido, embora com números mais elevados. Observa-se também que o Brasil possui menor mortalidade registrada por estado de mal epilético (CID 10: G41) se comparado aos dados obtidos para os Estados Unidos.

Os dados do nosso estudo abrem caminho para o embasamento de políticas públicas voltadas à prevenção e à educação em saúde quanto à epilepsia. Tais políticas devem atentar na ampliação do acesso aos serviços de saúde, melhorando o diagnóstico e o tratamento, bem como, acompanhamento multiprofissional aos pacientes com epilepsia e seus cuidadores. A atuação de redes de apoio e a propagação de informações sobre a doença, para a conscientização da população em geral, reduzem o estigma social e a discriminação enfrentados pelos pacientes, aumentando sua qualidade de vida e consequentemente de seu círculo de convívio.

A nível molecular, existem diversos genes e miRNAs com potencial biomarcador prognóstico e diagnóstico para epilepsia, ainda que haja diversidades de expressão em diferentes populações. No intuito de contornar essas diversidades, análises de bioinformática são aliadas. Através destas pode-se comparar mais de uma população amostral para uma mesma condição, obtendo-se não apenas genes e miRNAs alvos, bem como suas interações e rotas metabólicas desreguladas, a fim de favorecer a compreensão dos mecanismos biológicos envolvidos na epilepsia.

Neste trabalho identificamos 16 genes diferencialmente expressos em comum para quatro populações com epilepsia do lobo temporal, além de miRNAs que interagem com estes genes em uma análise de rede. Estas moléculas permitiram inferir vias e rotas metabólicas associadas a fisiopatologia da epilepsia, fornecendo informações que podem ser úteis ao melhor entendimento dos mecanismos biológicos envolvidos na epilepsia no futuro.

## **9. PERSPECTIVAS FUTURAS**

Embora este trabalho traga uma atualização do panorama brasileiro de mortalidade por epilepsia, traz como limitação a mensura de o quão subnotificado podem estar os dados disponibilizados pelo DataSUS. Desta forma, um levantamento multicêntrico para obtenção de dados mais precisos, com consultas a prontuários e causas secundárias de morte, ainda que em menor período de tempo, forneceriam uma dimensão mais aproximada da realidade.

A comparação de regiões urbanas e rurais quanto aos registros de morte por epilepsia e seus acessos a tecnologias para relatar dados, seria outro dado interessante a ser obtido para melhorias nos sistemas de notificação.

Ademais, a realização de novos trabalhos que busquem correlacionar as taxas de mortalidade por epilepsia a outras variáveis comumente não notificadas em laudos de óbitos, tais como situação financeira, nível de escolaridade e acesso ao tratamento poderiam facilitar a identificação de populações mais vulneráveis e embasar novas políticas públicas direcionadas a este público, que facilitassem na redução do número de óbitos.

Ainda que a literatura aponte uma correlação da epilepsia com outras doenças, essa associação permanece obscura. Pesquisas utilizando ferramentas de bioinformática na elucidação dessas interações fortaleceriam a melhor compreensão da gama de comorbidades existentes na epilepsia. A identificação de novos alvos moleculares, tais como genes e miRNAs, poderiam aprimorar o diagnóstico e prognóstico da epilepsia e suas comorbidades.

Além disso, as biomoléculas neste estudo apresentadas precisam ser melhor exploradas a fim de compreender seus papéis funcionais na epilepsia. Como os dados utilizados nas análises de bioinformática para este trabalho foram obtidos de outros estudos, apresenta limitações advindas destes trabalhos, tais como, coleta, processamento, armazenamento e a própria divulgação dos dados. Uma forma de contornar essas limitações é estabelecer critérios de obtenção a fim de uniformizar esses dados, possibilitando conclusões mais robustas.

## 10. ANEXOS E/OU APÊNDICES

### 10.1. STROBE Statement - Checklist of items that should be included in reports of *cross-sectional studies*

|                           | Item Nº | Recommendation   | Page Nº               |
|---------------------------|---------|--|-----------------------|
| <b>Title and abstract</b> | 1       | (a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract   | 1, 2, 9, 11           |
|                           |         | (b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found  | 9, 10, 11,12          |
| <b>Introduction</b>       |         |  |                       |
| Background/rationale      | 2       | Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported   | 17 - 43               |
| Objectives                | 3       | State specific objectives, including any prespecified hypotheses   | 44                    |
| <b>Methods</b>            |         |  |                       |
| Study design              | 4       | Present key elements of study design early in the paper  | 10, 12                |
| Setting                   | 5       | Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection  | 9, 10, 11, 12, 55, 81 |
| Participants              | 6       | (a) Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants  | 9, 10, 11, 12, 55, 81 |
| Variables                 | 7       | Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable   | 55-61, 81-86, 102     |
| Data sources/ measurement | 8*      | For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group | 55-56, 81-82          |
| Bias                      | 9       | Describe any efforts to address potential sources of bias  | 103-104               |
| Study size                | 10      | Explain how the study size was arrived at  | 55-56, 81-82          |
| Quantitative variables    | 11      | Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why   | 55-56, 81-82          |



|                     |     |  |              |
|---------------------|-----|--|--------------|
| Statistical methods | 12  | (a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding  | 55-56, 81-82 |
|                     |     | (b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions  | 55-56, 81-82 |
|                     |     | (c) Explain how missing data were addressed  | NA           |
|                     |     | (d) If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy   | NA           |
|                     |     | (e) Describe any sensitivity analyses  | NA           |
| <b>Results</b>      |     |  |              |
| Participants        | 13* | (a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed            | NA           |
|                     |     | (b) Give reasons for non-participation at each stage   | NA           |
|                     |     | (c) Consider use of a flow diagram   | NA           |
| Descriptive data    | 14* | (a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders   | NA           |
|                     |     | (b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest  | NA           |
| Outcome data        | 15* | Report numbers of outcome events or summary measures   |              |
| Main results        | 16  | (a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included | 56-58        |
|                     |     | (b) Report category boundaries when continuous variables were categorized  | NA           |
|                     |     | (c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period   | NA           |
| Other analyses      | 17  | Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses   | 55-56, 81-82 |
| <b>Discussion</b>   |     |  |              |
| Key results         | 18  | Summarise key results with reference to study objectives   | 9-12, 55, 81 |

|                          |    |  |                                 |
|--------------------------|----|--|---------------------------------|
| Limitations              | 19 | Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias                 | 35-36,<br>103                   |
| Interpretation           | 20 | Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence | 59-61,<br>82-86,<br>103-<br>104 |
| Generalisability         | 21 | Discuss the generalisability (external validity) of the study results  | 59-61,<br>82-86                 |
| <b>Other information</b> |    |  |                                 |
| Funding                  | 22 | Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based              | 4, 88                           |

\*Give information separately for exposed and unexposed groups.

**Note:** An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine at <http://www.annals.org/>, and Epidemiology at <http://www.epidem.com/>). Information on the STROBE Initiative is available at [www.strobe-statement.org](http://www.strobe-statement.org).