



**UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR**

FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

MESTRADO EM MEDICINA

# **EPILEPSIA MIOCLÓNICA JUVENIL**

**ANA MAFALDA MIMOSO DE MIRANDA**

JUNHO DE 2008





**UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR**

FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

MESTRADO EM MEDICINA

# **EPILEPSIA MIOCLÓNICA JUVENIL**

**ANA MAFALDA MIMOSO DE MIRANDA**

JUNHO DE 2008

Dissertação apresentada à Universidade da Beira Interior para obtenção  
do grau de Mestre em Medicina

Sob orientação científica de:

**Dr. Pedro Simões Rosado**

(Professor Associado Convidado da Faculdade de Ciências da Saúde,

Director do Serviço de Neurologia do Centro Hospitalar da Cova da Beira, EPE)

Aos meus pais, Renata e Filipe

## **AGRADECIMENTOS**

Em primeiro lugar, sinto a vontade e o dever de agradecer ao meu Pai e à minha Mãe pelo apoio que sempre me deram, em tudo o que fui construindo na vida pessoal e acadêmica, e pelos esforços e privações que fizeram por mim.

À Renata pela amiga e confidente que estive sempre disponível nos momentos alegres e nos menos bons.

Ao Filipe por ter aguentado os meus maus momentos e ter estado sempre presente.

Ao Dr. Pedro Rosado, um agradecimento especial pelo tempo que me dispensou e pelo trabalho que teve na orientação e melhoria desta dissertação.

Aos meus amigos e colegas de curso pelo apoio que sempre me deram e pelos bons laços que fizeram criar e que vão tornar mais difícil o momento da despedida.

## **LISTA DE SIGLAS**

### **C**

**CTCG** – Convulsões tónico-clónicas generalizadas

### **D**

**DSM-IV** – Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Fourth Edition

### **E**

**EAJ** – Epilepsia de Ausência Juvenil

**EEG** – Electroencefalografia

**EGI** – Epilepsia generalizada idiopática

**EGIs** – Epilepsias Idiopáticas Generalizadas

**EMG** – Electromiografia

**EMJ** – Epilepsia Mioclónica Juvenil

**EUA** – Estados Unidos da América

### **F**

**FAE** – Fármacos anti-epilépticos

**FDA** – Food and Drug Administration

### **I**

**ILAE** – International League Against Epilepsy

### **P**

**PPO** – Poliponta-onda

### **R**

**RM** – Ressonância Magnética

### **V**

**Vídeo-EEG** – Vídeo-electroencefalograma

## RESUMO

Esta dissertação representa o resultado de uma revisão de documentos actuais sobre a Epilepsia Mioclónica Juvenil e, como tal, consiste numa abordagem abrangente de todos os aspectos respeitantes à patologia. Desta forma se pretende ir de encontro ao objectivo proposto com este trabalho.

A EMJ é uma das Epilepsias Generalizadas Idiopáticas mais frequentes. Apesar de habitualmente mal diagnosticada ou com atrasos no seu diagnóstico, é facilmente diagnosticável se os clínicos a colocarem como hipótese e estiverem com ela familiarizados. De facto, a doença torna-se distinta por usualmente se apresentar com uma combinação característica de mioclonias com ausências e CTCG, seguir um padrão circadiano, ser fortemente precipitada por factores como a privação do sono, ingestão alcoólica e fotossensibilidade, entre outros, e ter descargas de poliponta-onda bilaterais, simétricas e sincronizadas nos EEG ictais.

É de notar, porém, a ausência de deterioração física ou mental se o diagnóstico e tratamento ocorrerem a tempo e adequadamente. No entanto, estão descritos problemas cognitivo-comportamentais e alterações psiquiátricas, nomeadamente a nível da personalidade, humor e défices de atenção.

Torna-se importante para o diagnóstico, e mesmo para o diagnóstico diferencial (por exemplo com a Epilepsia de Ausência Juvenil), a procura exaustiva da possível existência de mioclonias ao acordar, questionando e até demonstrando ao doente como poderiam manifestar-se esses abalos.

O tratamento é de facto eficaz na grande maioria dos casos, mas não sendo esta uma doença verdadeiramente benigna em termos de remissão, este terá que prolongar-se toda a vida. A prescrição baseia-se, actualmente, no tratamento com Valproato, com uma progressiva ascendência do Levetiracetam como fármaco de primeira linha, sendo-o já nas mulheres dos EUA. Igualmente importante é o aconselhamento sobre o padrão circadiano das convulsões, o estilo de vida e o controlo dos factores precipitantes, para atingir um estado de completa ausência de convulsões.

Para além de todo este quadro clínico bem definido, ter-se-à que ter sempre em conta o facto de o diagnóstico ser feito numa idade complexa, nunca esquecendo as complicações psicológicas e psiquiátricas que esta patologia pode comportar.

Concluindo, apesar de há muito descrita, as alterações genéticas responsáveis por esta doença são ainda um alvo importante das investigações actuais, bem como a procura de fármacos cada vez mais eficazes e com menos efeitos adversos.

**Palavras-chave:** Epilepsia Mioclónica Juvenil. Diagnóstico. Tratamento. Complicações cognitivo-comportamentais e psiquiátricas.

## ABSTRACT

This dissertation represents the result of a revision of current documents about Juvenile Myoclonic Epilepsy and consists of an study of all its aspects.

JME is one of the most frequent Idiopathic Generalized Epilepsies. Although habitually misdiagnosed or diagnosed with delay, it is easily diagnosed if the physicians take it in consideration and if it is familiar to them. In fact, the illness becomes distinct for usually presenting itself with a characteristic combination of myoclonic jerks with typical absences and generalized tonic-clonic seizures, following a circadian distribution of seizures, strong to be precipitated by factors as sleep deprivation, alcoholic ingestion and photosensitivity, among others, and to have a bilateral, synchronous and symmetric polyspike-wave discharge in the ictal EEG.

It is to notice, however, the absence of physical or mental deterioration if the diagnosis and treatment occur in time and adequately. However, there are described cognitive and behaviour problems, associated with psychiatric disturbances, at personality, mood and attention levels.

It becomes important for the diagnosis, and for the differential diagnosis (for example with the Juvenile Absence Epilepsy), the exhausting search for the possible existence of myoclonic jerks when waking up, questioning and even demonstrating to the patient how these jerks could be disclosed.

The treatment is really efficient in the great majority of the cases, but not being this a truly benign illness in remission terms, this will have to persist through out the patients life. The prescription is based, currently, in the treatment with Valproate, with a gradual ancestry of the Levetiracetam as the first line drug, being it already in the U.S.A.'s women. Equally important is the advice about the circadian distribution of the seizures, the lifestyle and the precipitating factors control, to reach a state of complete absence of crisis.

Beyond all of this clear-cut clinical picture, we will always have to have in account the fact that the diagnosis is made in a complex age, never forgetting the psychological and psychiatric complications that this pathology can produce.

Concluding, although it's description is known for a long time, the responsible genetic alterations for this illness are still an important target for current investigations, as well as the search for more efficient drugs with less adverse effects.

**Key-words:** Juvenile Myoclonic Epilepsy. Diagnosis. Treatment. Cognitive, behaviour and psychiatric problems.

# ÍNDICE

I. INTRODUÇÃO .....	1
II. MATERIAL E MÉTODOS .....	4
III. EPILEPSIAS GENERALIZADAS IDIOPÁTICAS .....	7
<b>3.1. Definição</b> .....	8
<b>3.2. Síndromes das Epilepsias Generalizadas Idiopáticas</b> .....	9
<b>3.3. Epidemiologia</b> .....	10
<b>3.4. Epilepsias Generalizadas Idiopáticas: Descrição sumária</b> .....	11
IV. EPILEPSIA MIOCLÓNICA JUVENIL .....	12
<b>4.1. Definições</b> .....	13
<b>4.2. Breve Resenha histórica</b> .....	14
<b>4.3. Fisiopatologia</b> .....	14
<b>4.3.1. <u>Etiologia</u></b> .....	15
<b>4.3.2. <u>Genética</u></b> .....	15
<b>4.4. Contexto clínico</b> .....	18
<b>4.4.1. <u>Epidemiologia</u></b> .....	18
<b>4.4.2. <u>História pessoal</u></b> .....	18
<b>4.4.3. <u>Sexo</u></b> .....	19
<b>4.4.4. <u>Idade ao diagnóstico</u></b> .....	19
<b>4.4.5. <u>Raça</u></b> .....	20

4.4.6.	<u>Primeira crise: circunstâncias e factores precipitantes</u>	20
4.4.7.	<u>Atrasos e falhas no diagnóstico</u>	21
<b>4.5.</b>	<b>Quadro Clínico</b>	<b>23</b>
4.5.1.	<u>História</u>	23
4.5.2.	<u>Apresentação das convulsões</u>	24
4.5.2.1.	<u>Mioclônias</u>	24
4.5.2.2.	<u>Convulsões tónico-clónicas generalizadas</u>	25
4.5.2.3.	<u>Ausências</u>	26
4.5.2.4.	<u>Status Epilepticus</u>	26
4.5.2.5.	<u>Mioclônias periorais reflexas</u>	27
4.5.2.6.	<u>Outros tipos de convulsão</u>	27
4.5.3.	<u>Cronodependência</u>	27
4.5.4.	<u>Perfil psicológico, psiquiátrico e disfunção cognitiva</u>	28
4.5.5.	<u>Exame físico</u>	29
<b>4.6.</b>	<b>Exames auxiliares de diagnóstico</b>	<b>30</b>
4.6.1.	<u>EEG na crise</u>	30
4.6.2.	<u>EEG inter-crítico</u>	33
4.6.3.	<u>Outros achados no EEG</u>	34
4.6.4.	<u>Fotossensibilidade</u>	35
4.6.5.	<u>Neuroimagem e patologia</u>	36
<b>4.7.</b>	<b>Diagnóstico e nosologia diferencial</b>	<b>37</b>
<b>4.8.</b>	<b>Intervenções terapêuticas</b>	<b>39</b>
4.8.1.	<u>Tratamento não farmacológico</u>	39
4.8.2.	<u>Tratamento farmacológico</u>	40

4.8.3. <u>Agravamento da Epilepsia Mioclónica Juvenil por anti-convulsivantes</u> .....	46
4.8.4. <u>Prevenção das CTCG e término do <i>status epilepticus</i> mioclonias- ausências</u> .....	47
4.8.5. <u>Duração e retirada do tratamento</u> .....	47
4.8.6. <u>Tratamento cirúrgico</u> .....	48
<b>4.9. Evolução e prognóstico</b> .....	49
V. CONCLUSÕES FINAIS .....	50
VI. PERSPECTIVAS FUTURAS .....	52
BIBLIOGRAFIA	

## ÍNDICE DE FIGURAS

**Figura 4.1.** Electroencefalograma de doente do sexo feminino, 33 anos, com Epilepsia  
Mioclónica Juvenil ..... pág. 31

**Figura 4.2.** Electroencefalograma de doente do sexo masculino, 17 anos, com Epilepsia  
Mioclónica Juvenil ..... pág. 32

**Figura 4.3.** Electroencefalograma de doente do sexo masculino, 19 anos, com Epilepsia  
Mioclónica Juvenil ..... pág. 32

**Figura 4.4.** Electroencefalograma de doente do sexo feminino, 23 anos, com Epilepsia  
Mioclónica Juvenil ..... pág. 35

**Figura 4.5.** Electroencefalograma da doente anterior, com descargas poliponta-onda durante  
foto-estimulação, com olhos abertos e fechados, e depois de cessar a estimulação  
..... pág. 36

## ÍNDICE DE TABELAS

**Tabela 4.1.** Principais diferenças entre a Epilepsia Mioclónica Juvenil e a Epilepsia de Ausência Juvenil ..... pág. 37

**Tabela 4.2.** Comparação da eficácia e segurança entre o Valproato e os novos fármacos anti-epilépticos ..... pág. 45

## **I. INTRODUÇÃO**

---

Apesar de a Epilepsia ser apenas uma das muitas doenças que podem afectar o Sistema Nervoso Central, esta é, de facto, uma das mais frequentes. Actualmente, é ainda uma patologia suficientemente estigmatizante e limitadora para o ser humano em termos pessoais, profissionais e sociais, sobretudo quando este tem que se integrar numa sociedade que corre em busca da perfeição e que marginaliza aqueles que são diferentes.<sup>17,19,23,26</sup> Por esta razão, e por este facto ser ainda mais relevante quando a doença é diagnosticada numa fase da vida em que se constrói e fortalece a identidade, se optou por abordar a Epilepsia Mioclónica Juvenil.

Se é verdade que a doença se encontra bem estudada e descrita, é também verdade que o seu diagnóstico é ainda tardio e que isso acarreta o não controlo das crises ou até o agravamento da própria patologia.<sup>36</sup>

Posto isto, e no âmbito do Mestrado integrado em Medicina, se propõe desenvolver uma revisão teórica actualizada e geral da EMJ, dando relevo às complicações ou alterações cognitivas e psiquiátricas que lhe estão subjacentes, bem como às medidas terapêuticas mais adequadas, para que se diminuam os erros e atrasos diagnósticos e para que no acto da prescrição o clínico tenha em consideração o estado psicossocial do doente e vá para além do habitual “tratamento químico”.

Academicamente, com a elaboração desta monografia, pretende-se adquirir conhecimentos acerca do tema e adquirir capacidades e habilidades no campo da pesquisa de informação e da construção de trabalhos deste género.

Este trabalho apresenta-se dividido em cinco partes. Na primeira parte faz-se uma breve introdução ao tema, justificando a razão de ser do mesmo e delineiam-se os objectivos;

na segunda são descritos os passos que permitiram uma investigação baseada na actualidade, de onde se retiraram as informações que serviram de material para a redacção da parte seguinte; na terceira parte expõe-se o tema dividido nas várias componentes que tem interesse teórico e clínico, no que respeita à patologia; na quarta são propostas algumas conclusões, ou melhor, reflexões finais que se puderam obter com a realização deste trabalho e é comentada a concretização dos objectivos que são no início propostos e, finalmente, na quinta parte são abordadas as perspectivas futuras para esta patologia.

Pelas consequências que o seu diagnóstico, ainda mais quando atrasado, comporta, se espera que esta Monografia possa contribuir para o aperfeiçoamento da prática clínica e consequentemente da melhoria da qualidade de vida daqueles que padecem desta patologia, tal como contribuiu para o meu desenvolvimento pessoal e intelectual.

## **II. MATERIAL E MÉTODOS**

---

Numa primeira fase deste trabalho, fez-se uma revisão bibliográfica geral sobre a patologia. Para tal, teve-se como base o capítulo 41 do livro de Roger J. *et al*, 2002<sup>36</sup>, e foi feita uma pesquisa no motor de busca do “emedicine”, onde se procurou a expressão “juvenile myoclonic epilepsy”, depois de se ter entrado no directório “Neurology”. O texto base desta dissertação foi construído a partir destes dois documentos.

Após esta primeira abordagem ao tema, procurou-se a expressão “juvenile myoclonic epilepsy treatment”, no motor de busca “PubMed”, com os limites “published in the last 3 years, English, Spanish, Portuguese”. Com esta pesquisa obtiveram-se 25 resultados, dos quais se utilizaram aqueles que consistiam em estudos com informação adicional, nomeadamente sobre as alterações ou sintomas psiquiátricos que advêm desta patologia, e sobre fármacos utilizados, e em estudo, no tratamento da mesma. Ainda no “PubMed”, procurou-se “EMJ”, com os limites “published in the last 1 year, English, Spanish, Portuguese”.

Foi realizada, também, uma busca no “British Medical Journal” com a expressão EMJ, do qual não se retirou informação pela não apresentação de novos dados nos resultados desta pesquisa.

Mais tarde, realizou-se uma pesquisa mais específica para alterações cognitivas e psiquiátricas que acompanham esta doença. Foi novamente utilizado o motor de busca “PubMed”, onde se colocaram os limites “published in the last 10 years”, para a pesquisa de “JME cognitive dysfunction” e “JME psychiatric symptoms”, utilizando-se vários dos resultados por serem recentes e trazerem informação de novo para o trabalho.

Ao longo do trabalho são referenciados alguns documentos que apesar de não terem trazido informação adicional, tiveram também um papel importante por servirem para confirmar e reforçar algumas ideias descritas.

Com o intuito de enquadrar a Epilepsia Mioclónica Juvenil no grupo das Epilepsias generalizadas idiopáticas, onde actualmente se encontra, foi também realizada uma pesquisa no “PubMed” para as expressões “idiopathic generalized epilepsies” e “idiopathic generalized epilepsies definition”, não utilizando limites e baseando a escolha dos artigos na actualidade e pertinência dos conteúdos para este trabalho.

### **III. EPILEPSIAS GENERALIZADAS IDIOPÁTICAS**

---

### **3.1. Definição**

A classificação das epilepsias, realizada pela *International League Against Epilepsy*, foi elaborada com o propósito de identificar entidades clínicas coerentes e desenvolver um conjunto estandardizado de terminologia diagnóstica, de modo a facilitar a comunicação entre profissionais de Saúde, no mundo inteiro.<sup>3</sup>

Assim sendo, a ILAE considera que as *“Epilepsias Generalizadas Idiopáticas são formas de epilepsias generalizadas em que todas as convulsões são inicialmente generalizadas (ausências, mioclonias e, ou CTCG), com uma expressão no EEG que consiste numa descarga bilateral, generalizada, sincrónica e simétrica. O doente habitualmente tem um estado inter-crítico normal, sem sinais neurológicos ou neuroradiológicos (...) os vários síndromes diferem na idade de início. Nenhuma etiologia pode ser encontrada para além da predisposição genética para estes distúrbios.”*<sup>26</sup>

### **3.2. Síndromes das Epilepsias Generalizadas Idiopáticas**

São reconhecidos os seguintes síndromes, por ordem de idade de início, pelo novo esquema diagnóstico da ILAE<sup>16,17</sup>

- Epilepsia mioclónica benigna da infância
- Epilepsia generalizada com convulsões febris
- Epilepsia com ausências mioclónicas
- Epilepsia com convulsões mioclono-astáticas
- Epilepsia de ausência na infância

- Epilepsia generalizada idiopática com fenótipos variáveis
  - Epilepsia de ausência juvenil (EAJ)
  - **Epilepsia mioclónica juvenil**
  - Epilepsia apenas com CTCG

Apesar de não reconhecidas por nenhum dos Comitês da ILAE, são, provavelmente, síndromes das Epilepsias Generalizadas Idiopáticas os seguintes <sup>17</sup>:

- EGI com ausências na infância precoce
- Mioclonias periorais com ausências
- EGI com “ausências fantasma”
- Síndrome Jeavons (mioclonias da pálpebra com ausências)
- Epilepsia, mioclonias e tremores corticais autossômico-dominantes

### **3.3. Epidemiologia**

As Epilepsias Generalizadas Idiopáticas constituem cerca de um terço de todas as epilepsias.<sup>17</sup> São geneticamente determinadas e afectam pessoas de todas as raças e de ambos os sexos.<sup>17</sup>

A EMJ é o síndrome mais importante de entre todas as Epilepsias Generalizadas Idiopáticas.<sup>17</sup>

### 3.4. Epilepsias Generalizadas Idiopáticas: Descrição sumária

Em termos clínicos, este tipo de epilepsia pode manifestar-se como ausências, mioclonias e CTCG isoladas ou variando nas combinações e severidade. Estas têm habitualmente factores precipitantes e fotossensibilidade, ocorrendo convulsões, na maioria dos casos, ao despertar e particularmente após privação do sono. É, também, frequente o *status epilepticus* de ausência. São habitualmente para toda a vida, e o seu início relaciona-se com a idade, usualmente na infância e adolescência, ou até na idade adulta.<sup>17</sup>

O diagnóstico é normalmente fácil apesar dos erros constantes no seu diagnóstico. O EEG é o teste de confirmação mais sensível e mostra descargas em ponta, poliponta ou ponta/PPO, no EEG de rotina em vigília, durante o sono e/ou durante o acordar.<sup>17</sup>

O tratamento é complexo, porque os fármacos anti-epilépticos (FAE) podem ser deletérios e a sua eficácia difere mesmo entre convulsões, por razões patofisiológicas das mesmas. No entanto, a maioria dos síndromes responde bem ao tratamento, mas este deve ser mantido *ad eternum* nalgumas EGIs e deve dar-se igual importância ao controlo dos factores precipitantes.<sup>17</sup>

Os problemas de diagnóstico e o tratamento com FAE inadequados contribuem para a morbilidade e, por vezes, para a mortalidade das EGIs.<sup>17</sup>

## **IV. EPILEPSIA MIOCLÓNICA JUVENIL**

---

## 4.1. Definições

As características da Epilepsia Mioclónica Juvenil já foram estabelecidas por Janz e Christian em 1957 e por isso se torna surpreendente como uma patologia com tantos anos de descrição, ainda apresenta, actualmente, atrasos ou erros no seu diagnóstico.<sup>4,36</sup> Esta situação deve-se, muito provavelmente, ao facto de um dos sinais principais, as mioclonias que ocorrem nas primeiras horas após o acordar, nem sempre ser mencionado pelos pacientes nem lhes ser inquirido.<sup>4</sup> Como afirmaram Janz e Durner (1997), a EMJ é muito fácil de diagnosticar para médicos informados e muito fácil de esquecer quando não se está alerta para as suas características.<sup>36</sup>

Em 1989, a Comissão de Classificação e Terminologia da Liga Internacional Contra a Epilepsia definiu EMJ (*impulsive petit mal*) da seguinte forma

*“ Epilepsia Mioclónica Juvenil aparece por volta da puberdade e é caracterizada por abalos mioclónicos bilaterais, únicos ou repetidos, arrítmicos e irregulares, com predomínio nos membros superiores, que podem provocar queda súbita. Não há distúrbios da consciência associados às mioclonias. Pode ser hereditária e a distribuição segundo os sexos é igual. Por vezes, há convulsões tónico-clónicas generalizadas e, menos frequentemente, ausências. As convulsões habitualmente ocorrem pouco depois de acordar e são frequentemente precipitadas pela privação do sono. EEGs na crise e inter-críticos mostram surtos breves de ponta-onda e poliponta-onda, generalizadas e irregulares; não há uma correlação forte entre as pontas no EEG e as convulsões. Os pacientes são frequentemente fotossensíveis. A resposta aos medicamentos é boa.”<sup>4,36</sup>*

## **4.2. Breve resenha histórica**

Em 1867, Herpin descreveu o caso de um rapaz de 13 anos com abalos da parte superior do corpo que progrediram para convulsões generalizadas três meses depois. Esta poderá ter sido a primeira descrição de EMJ a ser realizada.<sup>4</sup> Herpin descreveu-a como “impulsões” ou “comoções”.<sup>36</sup>

Em 1899, Rabot introduziu o termo mioclonia, publicando algumas das suas observações.<sup>36</sup>

Em 1955, Janz e Mathes publicaram uma monografia sobre pacientes com " epilepsia propulsiva de pequeno mal ".<sup>4</sup>

Em 1957, Janz e Christian publicaram observações de um grupo de 47 doentes, dando a primeira descrição precisa de EMJ, mas atribuindo-lhe o nome de "epilepsia impulsiva de pequeno mal", em tributo a Herpin.<sup>4,36</sup>

Finalmente, Lund, em 1975, introduziu o termo Epilepsia Mioclónica Juvenil e a Liga Internacional Contra a Epilepsia adoptou-o em 1989, até hoje, onde permanece como um dos síndromes melhor estudados e definidos.<sup>4</sup>

## 4.3. Fisiopatologia

### 4.3.1. Etiologia

A EMJ é um síndrome de epilepsia generalizada idiopática que não se encontra associada a condições como trauma craniano, tumor cerebral ou encefalite. No entanto, estudos neuropatológicos revelam alterações cerebrais microscópicas, nalguns doentes, que incluem

- Aumento no número de neurónios ectópicos no *stratum moleculare*, substância branca, hipocampo, e córtex cerebelar e
- um limite indistinto entre o córtex e a substância branca subcortical, e entre as lâminas 1 e 2.<sup>4</sup>

Estes achados denominam-se de *microdisgenesia* e têm sido interpretados como uma manifestação de distúrbios mínimos do desenvolvimento cortical. Entretanto, análises patológicas de rotina de doentes com EMJ têm sido realizadas, com resultados tipicamente normais.<sup>4</sup>

Foi, também, identificada a proteína *mioclonina*, cujas funções (apoptose, migração e divisão celular) parecem explicar as anomalias subtis na migração cortical verificadas em estudos de neuroimagem nalguns pacientes.<sup>4</sup>

Recentemente, foi demonstrada uma diminuição na espessura do giro frontal superior, medial e médio, e do giro temporal superior, médio e inferior nos doentes com EMJ, o que sugere que os seus cérebros têm atrofia da substância cinzenta cortical nos lobos temporal e frontal.<sup>35</sup>

Também a “sinalização” da Dopamina parece deteriorada nas regiões alvo dos neurónios dopaminérgicos (o corpo estriado e lobo frontal), relacionando-se com disfunções inter-críticas várias.<sup>5</sup>

Em estudos de espectroscopia na RM encontraram-se reduções do N-acetilaspártato nas regiões frontais e pré-frontais na EMJ e não nas outras EGIs. Nestes doentes está presente uma prestação fraca nos testes neurofisiológicos das funções executivas. Pelo contrário, o glutamato frontal e as glutaminas estão aumentados, sugerindo excitabilidade neuronal aumentada. Recentemente, sugeriu-se que a EMJ fosse uma variante do lobo frontal de uma epilepsia da rede transcortical multi-regional e não de uma EGI, por se terem demonstrado alterações nos neurotransmissores e córtex nas áreas frontais mediais.<sup>17</sup>

#### 4.3.2. Genética

A EMJ é dos síndromes epilépticos mais estudados por geneticistas pois, apesar de na clínica a constatação da importância dos factores genéticos nesta doença ser evidente, esta não é suficiente para confirmar e definir as características da sua transmissão genética.<sup>36</sup>

Tratando-se de uma patologia determinada geneticamente, é encontrada história familiar num grande número de casos, variando a bibliografia entre os 35% e os 60%, pelo que constitui um aspecto importante para o diagnóstico.<sup>4,17,36</sup> De facto, em 1992, Janz *et al.*, publicaram um estudo onde demonstraram que 5,8% dos familiares em primeiro grau dos doentes estudados tinham epilepsia, sendo que os pais estavam afectados em 3% a 3,4% dos casos, irmãos em 7% a 7,7% e os filhos em 6,6%.<sup>4,36</sup> O síndrome epiléptico mais frequentemente encontrado foi a epilepsia de ausência (34,3%), seguida de 31,4% de EMJ,

28,6% de epilepsia com convulsões tónico-clónicas generalizadas e 5,7% de outras formas de epilepsia.<sup>36</sup>

Outros estudos demonstram a existência de agregação familiar de epilepsias generalizadas idiopáticas em famílias com indivíduos com EMJ, desde 5% dos familiares de primeiro grau, o que é significativamente maior que a prevalência na população em geral.<sup>36</sup>

Vários estudos genéticos em famílias foram até hoje realizados por inúmeros investigadores, mas estes revelam-se frequentemente contraditórios, nomeadamente no que respeita ao hipotético modo de transmissão: monogénico e recessivo; monogénico e dominante; digénico e recessivo-dominante ou recessivo-recessivo.<sup>17,36</sup> Apesar de na maioria dos estudos se ter presumido que a EMJ se tratava de uma condição autossómica dominante (isto é, haver 50% de risco hereditário), demonstrava penetrância incompleta, pelo que alguns indivíduos que herdavam o ou os genes, não expressavam EMJ clinicamente. No entanto, os seus filhos poderiam herdar os genes da doença e expressa-la clinicamente.<sup>4,17</sup> Actualmente, o modelo poligénico parece ser o mais provável e a ele parecem dever-se os resultados ambíguos e contraditórios dos estudos de ligação que se confiaram em modelos de transmissão simples e mendelianos.<sup>36</sup>

Apesar da causa se manter desconhecida, há mutações específicas em vários genes e um modo complexo de herança descrito nalgumas famílias.<sup>4</sup>

Foram identificadas mutações em genes codificadores de canais de iões associados à EMJ, mas cada uma foi descrita em apenas uma família e por isso constituem causas raras desta doença (por exemplo. genes que codificam a subunidade beta-4 do canal de cálcio (*CACNB4*), uma subunidade do receptor do GABA (*GABRA1*) e a proteína 2 dos canais de cloro (*CLCN2*)).<sup>4,17</sup>

A realização de estudos de ligação entre várias famílias com EMJ, ao mesmo tempo, identificou 3 *loci* adicionais: *EJM1* na região cromossômica 6p12-p11, *EJM2* na 15q14 e *EJM3* na 6p21.<sup>4</sup>

Suzuki descreveu o gene *EFHC1* no locus *EJM1*, responsável por codificar uma proteína com papel na apoptose, em 6 de 44 famílias, não relacionadas, com EMJ.<sup>4,17</sup>

O gene causativo do locus *EJM2* não foi identificado.<sup>4</sup>

O locus *EJM3* foi associado a duas variantes do gene *BRD2 (RING3)*, que se presume ser um regulador do regulador transcricional nuclear, durante o desenvolvimento.<sup>4</sup>

As mutações encontradas em *EJM1* e *EJM3* constituem factores genéticos importantes durante o desenvolvimento, daí que se possam encontrar anomalias microdisgenéticas em pacientes com a doença.<sup>4</sup>

Como se pode constatar, a heterogeneidade genética desta doença é uma explicação para observações tão discordantes.<sup>17</sup>

A nível clínico, a criação de subtipos fenotipicamente homogéneos parece ser o primeiro passo na organização de estudos genéticos.<sup>36</sup>

## 4.4. Contexto clínico

### 4.4.1. Epidemiologia

A EMJ representa cerca de 4% a 10% de todas as formas de epilepsia e é a forma mais frequente de epilepsias generalizadas idiopáticas (corresponde a cerca de 20 a 25% das EGI).<sup>4,36</sup>

Nos Estados Unidos da América e, aparentemente, em todas as populações onde foi estudada, o risco de EMJ na população geral está estimado em 1 caso por 1000-2000 pessoas.<sup>4</sup>

Ainda assim, estes números podem estar subestimados devido aos atrasos frequentes no diagnóstico e não reconhecimento dos sintomas.<sup>4,36</sup>

A prevalência da EMJ, nos doentes que recorrem a consultas especializadas em Epilepsia, tem aumentado desde a sua primeira descrição (2,7%) até aos dias de hoje (10,2%).<sup>17</sup>

### 4.4.2. História pessoal

Esta patologia ocorre, habitualmente, em doentes sem história de doença neurológica pré-existente e quaisquer achados neurológicos *minor* ou *major*. Por esta razão se considera que sempre que se encontrarem alterações neurológicas, estas devem ser encaradas como meras coincidências, não devendo, portanto, interferir no diagnóstico desta entidade sempre que os seus elementos principais estejam presentes.<sup>4,36</sup>

Em cerca de 5% a 10% dos casos há história de convulsões febris simples.<sup>36</sup>

#### 4.4.3. Sexo

Segundo Durner (1988), há claramente uma predominância feminina (57% a 61%) na incidência desta patologia. No entanto, outros estudos há que mostram uma distribuição similar entre os sexos e outros que atribuem uma ligeira predominância masculina.<sup>4,36</sup>

Apesar das razões para estas diferentes constatações serem desconhecidas, aceita-se, hoje, que a prevalência seja igual nos dois sexos.<sup>4,17</sup>

#### 4.4.4 Idade ao diagnóstico

O início desta entidade está claramente relacionado com a idade e ocorre tipicamente durante a adolescência, apesar de se desconhecer a razão.<sup>4</sup> Embora algumas fontes refiram que o seu início pode variar entre os 8 e 26 anos<sup>36</sup>, e outras entre os 6 e os 36 anos<sup>4</sup>, é consensual que mais de 75% dos pacientes têm o seu primeiro episódio entre os 12 e os 18 anos, com uma idade média à volta dos 15.<sup>4,36</sup>

Provavelmente devido ao desenvolvimento da maturidade hormonal mais precoce nas raparigas, nestas o início é mais precoce que nos rapazes, entre os 12 a 14 anos e os 14 a 16 anos, respectivamente.<sup>36</sup>

Os diferentes tipos de convulsão podem estar associados a tempos distintos de apresentação. Assim, as ausências começam habitualmente entre os 5 e os 16 anos, as convulsões mioclónicas 1 a 9 anos depois (à volta dos 15 anos) e as convulsões tónico-clónicas generalizadas (CTCG) alguns meses ou anos depois das mioclonias.<sup>4,17</sup>

De notar que a idade de inicio dos sintomas não é factor de prognóstico.<sup>36</sup>

#### 4.4.5. Raça

Não foram observadas diferenças consistentes entre raças, mas algumas mutações genéticas específicas descritas em famílias com EMJ parecem ser mais prevalentes nalguns grupos raciais. É exemplo desta situação a mutação da mioclonina (EFHC1), que é encontrada em 9% a 20% de famílias Mexicano-americanas e apenas em 3% de famílias Japonesas.<sup>4</sup>

#### 4.4.6. Primeira crise: Circunstâncias e factores precipitantes

Habitualmente, os doentes dirigem-se aos serviços de saúde apenas após um episódio de CTCG, que normalmente foi já precedido de mioclonias alguns meses ou anos.<sup>36</sup>

A privação do sono (84%), o stress (70%), a ingestão de bebidas alcoólicas (51%), a fadiga, o não cumprimento da medicação e o período pré-menstrual são os principais factores que, isolados ou em conjunto, precipitam a primeira convulsão major.<sup>4,17,36</sup> Também precipitam convulsões as emoções, a concentração, expectativas falhadas, frustração e hiperventilação.<sup>17</sup> No entanto, outros factores menos frequentes foram também descritos, como são exemplo o uso de drogas leves e psicotrópicas (por exemplo, amitriptilina); questões mentais que impliquem actividade manual e tomada de decisões, como cálculo, jogar cartas ou xadrez, ler e escrever.<sup>36</sup> São exemplos de um factor precipitante, através de vários mecanismos, os vídeo-jogos (implicam luz, excitação e exercício mental).<sup>17</sup> Todos estes factores se podem tornar particularmente problemáticos nos adolescentes, fase em que estes hábitos são comuns, particularmente a privação do sono por usarem a noite para estudar ou ir

a festas.<sup>4</sup> Estes mesmos factores desencadeantes são comuns a outras epilepsias generalizadas.<sup>36</sup>

Uma vez que a EMJ segue um padrão circadiano, a hora do dia também é importante, já que as mioclonias, CTCG e as ausências tendem a ocorrer pouco depois do acordar (90%), o que pode dificultar a toma do pequeno-almoço, e ao final da tarde, quando o doente está mais relaxado.<sup>4</sup>

Relativamente à importância do sono no despoletar destas situações, há evidência de que a epilepsia rompe a arquitectura do sono com um aumento do sono leve, uma diminuição do sono profundo e aumento também no tempo acordado depois do início do sono, daí a sua importância na avaliação de rotina com electroencefalografia (EEG) e nos registos mais prolongados.<sup>9</sup>

Os pacientes com EMJ também tendem a ter fotossensibilidade em 30% dos casos, sendo esta mais frequente no sexo feminino.<sup>4</sup> No entanto, menos de 10% tem convulsões clínicas induzidas pela estimulação da luz na vida diária.<sup>17</sup>

Alguns doentes têm convulsões quando estes factores se juntam, como por exemplo nos exames escolares.<sup>17</sup>

#### 4.4.7. Atrasos e falhas no diagnóstico

Após a primeira CTCG raramente se faz um diagnóstico síndromico preciso e a EMJ é habitualmente esquecida, sendo correctamente diagnosticada apenas cerca de 8 anos depois.<sup>36</sup> De facto, tal como foi dito por Janz e Durner (1997), “é muito fácil de diagnosticar para médicos informados e fácil de esquecer quando não se está a par das suas características”.<sup>36</sup>

Mesmo quando esta hipótese de diagnóstico é colocada pelo médico assistente, este só se vem a confirmar em 16% dos casos, demonstrando todos estes factos a dificuldade de diagnóstico que esta entidade ainda apresenta.<sup>36</sup>

De entre os vários factores que contribuem para este atraso no diagnóstico (que ocorre em 90% dos casos), a falta de conhecimento ou familiaridade com este síndrome aparece como primordial. Isto deve-se ao facto de os doentes raramente referirem espontaneamente os episódios de mioclonias, não serem questionados pelos médicos ou quando tem conhecimento da sua existência serem considerados dados de pouca relevância na história.<sup>17,36</sup> Outro factor que contribui para este atraso é a dificuldade de interpretação da clínica e dos resultados do EEG.<sup>36</sup>

A verdade é que não se pode esquecer que estes atrasos/enganos mantêm o doente, durante anos, sem controlo das crises ou levar ao seu agravamento, com conseqüente aumento da morbilidade e até da mortalidade.<sup>17,36</sup>

## 4.5. Quadro Clínico

### 4.5.1. História

Apesar das descrições das convulsões ajudarem e de a monitorização por Vídeo-EEG de convulsões típicas ser o critério *standard*, na grande maioria dos doentes, o elemento diagnóstico mais importante é a história clínica. Daí que se possa afirmar tratar-se de uma doença cujo diagnóstico é clínico. Por esta razão, qualquer doente que se apresente com CTCG sem aura, deve ser interrogado acerca de convulsões mioclónicas, da altura do dia em que acontecem e factores precipitantes, tendo em conta os seguintes itens:

- os sintomas, habitualmente, têm início na adolescência;
- o sintoma *major* são as mioclonias;
- não há perda da consciência durante as mioclonias;
- a inteligência é normal;
- as convulsões são precipitadas por privação do sono e *stress* psicológico e
- 17 a 49% dos doentes têm história de epilepsia na família.<sup>4</sup>

Indo de encontro ao anteriormente dito, segundo Panayiotopoulos<sup>17</sup>, a EMJ pode, genericamente, caracterizar-se pela seguinte tríade:

1. Mioclonias (presentes em todos os pacientes)
2. CTCG (presentes em mais de 90% dos casos)
3. Ausências (presentes em cerca de uma terça dos doentes)

#### 4.5.2. Apresentação das convulsões

Em cerca de 60% dos doentes, as convulsões de apresentação são mioclonias. No entanto, alguns anos depois podem iniciar CTCG, podendo estar presente uma combinação de outros tipos de convulsões. A combinação mais frequentemente presente engloba mioclonias e CTCG, e em 30% dos casos estão adicionalmente presentes as ausências. A presença de uma combinação sem CTCG é rara (2%).<sup>4</sup>

##### 4.5.2.1. Mioclonias

São o sintoma cardinal desta patologia e apesar de não serem acompanhadas por alteração da consciência, ocasionalmente podem ocorrer em salvas prolongadas, acompanhadas de turvação da consciência.<sup>4</sup>

Usualmente são contracções involuntárias, arrítmicas, breves, bilaterais e sincronizadas que envolvem predominantemente os ombros e membros superiores, apesar de poderem também ser unilaterais e ocorrer nos membros inferiores, cabeça, abdómen e tronco.<sup>4</sup> Apresentam-se com movimentos flexores dos dedos ou com flexão dos antebraços sobre os braços, extensão da coluna superior e por vezes flexão e abdução das coxas ou envolvimento dos segmentos distais com flexão e rotação externa dos antebraços.<sup>17,36</sup> Alguns pacientes têm a sensação de que o braço dominante está mais envolvido, mas isso poderá dever-se a uma subutilização do membro não dominante.<sup>17,36</sup>

Ocorrem tipicamente nos trinta a sessenta minutos seguintes ao despertar, principalmente após uma noite curta ou em que houve ingestão de álcool, após um despertar intermediário súbito ou uma sesta.<sup>36</sup>

A frequência e intensidade variam desde uma sensação interna tipo choque até convulsões violentas que fazem com que os doentes deixem cair os objectos que seguravam ou até sofram uma queda. Podem também ocorrer numa sucessão tão rápida que pode progredir para um *status epilepticus* mioclónico ou, mais frequentemente, para CTCG.<sup>4</sup>

Cerca de 10% dos doentes com formas ligeiras de EMJ têm apenas mioclonias, sem desenvolvimento de CTCG.<sup>17</sup>

#### 4.5.2.2. Convulsões tónico-clónicas generalizadas

Ocorrem em aproximadamente 80% a 95% dos casos de EMJ e são tipicamente simétricas, com uma fase tónica prolongada que pode levar a cianose e mordedura da língua. Não têm aura sensorial, mas por vezes são precedidas por séries de convulsões mioclónicas com severidade crescente que evoluem para uma fase clónica inicial de CTCG.<sup>36</sup>

A presença deste tipo de convulsões frequentemente faz com que o doente recorra a um serviço de saúde e aí deve ser questionada a existência de mioclonias, uma vez que os pacientes não as costumam mencionar.<sup>4</sup>

As CTCG podem agrupar-se durante algumas semanas em certos períodos da adolescência e ser invalidantes em pacientes que não cumprem a medicação, ou estão mal medicados, especialmente quando o estilo de vida é inadequado.<sup>17,36</sup>

O *status epilepticus* tónico-clónico generalizado é raro.<sup>17</sup>

#### 4.5.2.3. Ausências

São menos frequentes que as CTCG nesta entidade, no entanto, Janz identificou convulsões deste tipo em cerca de 28% dos doentes que acompanhou. Não obstante, quando presentes durante a infância, são frequentemente a primeira manifestação clínica deste síndrome, sendo a chave diagnóstica o desenvolvimento de CTCG ou mioclonias alguns anos depois (1 a 9 anos).<sup>4</sup> De facto, estão presentes num terço dos casos e podem fazer-se acompanhar de alteração ligeira da consciência.<sup>17</sup>

Tipicamente são curtas, durando poucos segundos, não acompanhadas por sinais motores e raramente por automatismos, daí que sejam frequentemente ignoradas ou não percebidas (em 10% das situações) e diagnosticadas apenas durante o EEG.<sup>17,36</sup> A severidade depende da idade de início, já que é menos frequentemente descrita em crianças menores de 10 anos que na adolescência. No entanto, na adolescência tendem a ser menos severas com uma breve interrupção na capacidade de concentração. Alguma memória das crises é comum, particularmente naqueles que tem persistência destas convulsões na adolescência.<sup>6</sup> A tendência é para se tornarem menos severas e menos frequentes com a idade.<sup>17</sup>

O *status epilepticus* de ausência é incomum.<sup>36</sup>

#### 4.5.2.4. Status epilepticus mioclónico

É provavelmente mais comum que apreciado. Começa quase que invariavelmente ao despertar, associado a factores precipitantes. Pode não haver alteração da consciência, porque nalguns doentes as ausências ocorrem simultaneamente com as mioclonias (*status epilepticus* mioclónico-ausência).<sup>17</sup>

#### 4.5.2.5. Mioclônias periorais reflexas

A descoberta mais recente é a ocorrência de mioclônias maioritariamente únicas, de localização oro-linguo-facial, que, apesar de pouco frequentes, são precipitadas pela fala e menos comumente pela leitura, podendo ser facilmente observadas em conversas longas com os pacientes.<sup>36</sup>

#### 4.5.2.6. Outros tipos de convulsão

O trabalho original de Janz, Christian e outros, documentaram a existência de convulsões atônicas puras. No entanto, outros autores escreveram que não há estudos poligráficos que o confirmem.<sup>36</sup>

#### 4.5.3. Cronodependência

A distribuição circadiana característica das convulsões é um dos traços *major* deste síndrome.<sup>36</sup> Como já referido, as mioclônias ocorrem mais frequentemente após o despertar matinal, o despertar após uma sesta ou um acordar súbito e provocado, após um período de sono curto e insuficiente.<sup>4,36</sup>

As CTCG ocorrem ao acordar, mas também podem ser puramente nocturnas ou ao acaso.<sup>17</sup> As ausências podem apresentar-se a qualquer momento do dia durante a vigília.<sup>17</sup>

#### 4.5.4. Perfil psicológico, psiquiátrico e disfunção cognitiva

Segundo Loiseau e colegas, como se trata de uma condição estável, a EMJ não está associada a deterioração neurológica ou mental, sendo consideradas como coincidências a presença de dano neurológico orgânico ou deficiência mental. Apesar disto, foi identificada uma personalidade “atractiva mas imatura”, nalguns pacientes, que resultava em dificuldades de integração social, estilo de vida anormal com consequências no que respeita ao controlo terapêutico.<sup>8,36</sup>

No entanto, desde as observações publicadas por Janz em 1957, que irregularidades na personalidade tem vindo a ser descritas, mas não quantificadas.<sup>39</sup> Entretanto, estudos têm sido realizados no sentido de provar e quantificar a existência de problemas cognitivo-comportamentais e alterações psiquiátricas, nomeadamente a nível da personalidade (desde histeriónicas, passivo-agressivas, *borderline*, dependente e obsessivo-compulsivo), do humor, como a depressão major e a ansiedade generalizada, e défices de atenção.<sup>1,5,22</sup> Estes estudos provaram também que a frequência da sintomatologia psicopatológica, clinicamente relevante, é duas vezes superior à da população normal.<sup>22</sup> Deste modo, pode dizer-se que a EMJ não é de facto uma condição benigna do ponto de vista de prognóstico psiquiátrico, precisando o cuidado clínico de integrar a monitorização das comorbilidades psicopatológicas e a psicoeducação.<sup>22</sup>

Relativamente à origem e evolução destes sintomas, há estudos que sugerem a contribuição potencial dos anti-convulsivantes em doentes com predisposição para doenças psiquiátricas<sup>1</sup>, outros sugerem um processo dinâmico dependente da progressão da doença<sup>22</sup> e outro atribui-os a deficiências do lobo frontal.<sup>39</sup> Mais especificamente, um estudo relacionou o seu pior desempenho neuropsicológico, atenção, memória a curto prazo e velocidade de

processamento com a provável disfuncionalidade dos lobos frontais e associou a ansiedade à falta de controlo das convulsões.<sup>2</sup>

Um estudo que investigou a possível disfunção frontal nestes doentes, mostrou que a sua presença pode afectar quer as características epileptogénicas, quer os processos cognitivos.<sup>20</sup>

Outro estudo dedicou-se à pesquisa de distúrbios psiquiátricos em 170 doentes, de acordo com o DSM-IV, encontrando as mais variadas patologias em 50, o que permitiu concluir que a EMJ parece estar relacionada com problemas psiquiátricos. As patologias de média severidade são as mais encontradas e as severas, para além de menos comuns, são provavelmente coincidência.<sup>7</sup>

Num outro estudo que pretendia verificar a possibilidade de disfunção cognitiva nestes pacientes e a sua relação com factores como a escolaridade, constatou que doentes com menos de onze anos de estudo, tiveram pontuações menores na atenção, memória verbal imediata, flexibilidade mental, controlo da inibição, memória de trabalho, velocidade de processamento, memória visual, nomeação e fluidez verbal que os seus equivalentes no grupo controlo. Foi também encontrada uma correlação positiva entre a duração da epilepsia e o declínio cognitivo. No entanto, no grupo de doentes com mais de onze anos de estudo, esta correlação não foi significativa. Ou seja, a duração da epilepsia relaciona-se com o declínio cognitivo e pacientes com maior educação manifestam uma menor progressão de défices.<sup>18</sup>

Foi também detectado um efeito negativo na função cognitiva destes doentes quando apresentavam idade baixa, história familiar e crises de ausência.<sup>29</sup>

#### 4.5.5. Exame físico

Os achados físicos habitualmente são normais, não sendo identificadas anomalias.<sup>4</sup>

## **4.6. Exames auxiliares de diagnóstico**

O estudo de eleição para confirmar o diagnóstico clínico é o EEG com privação do sono, registo mais prolongado que o habitual do período posterior ao despertar e com alguns procedimentos activadores, como hiperventilação e estimulação luminosa. Um estudo normal não exclui epilepsia ou EMJ, mas anomalias típicas tem um alto grau de sustentabilidade do diagnóstico clínico.<sup>4</sup>

Apesar de se considerar que todos os exames para além do EEG são normais, têm sido descritas anomalias estruturais corticais mesofrontais, por RM.<sup>17</sup>

### **4.6.1. EEG na crise**

O melhor registo é obtido através de Vídeo-EEG poligráfico, que inclui um despertar súbito, de manhã cedo, passada uma noite inteira de registo, embora na prática seja suficiente o registo depois de uma sesta matinal após privação de sono nessa noite.<sup>36</sup>

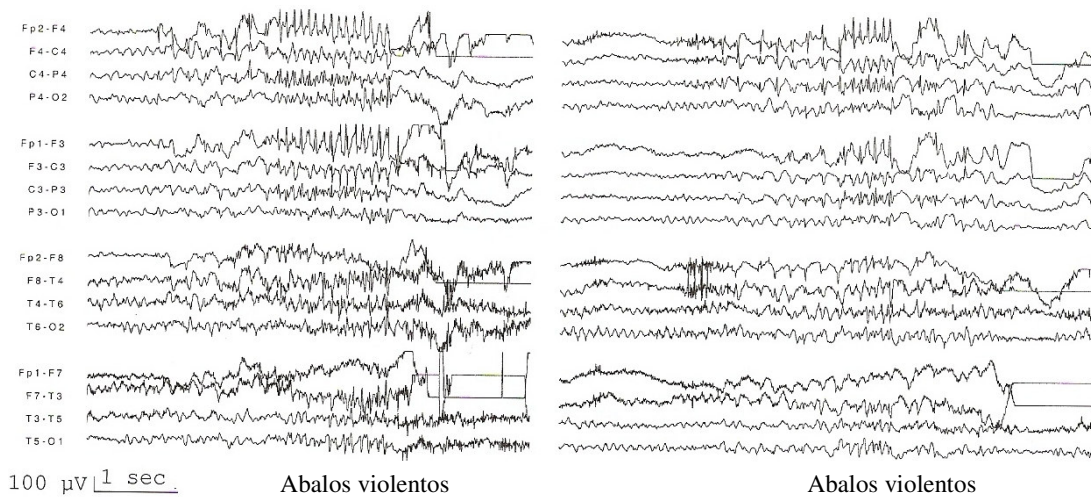
O traçado característico é uma descarga de polipontas-onda, bilateral, sincrónica e simétrica, que precede imediatamente as mioclonias e cuja frequência é maior no primeiro segundo.<sup>17,36</sup> As mioclonias são registadas nas derivações superficiais da EMG (frequentemente limitada a ambos os deltóides).<sup>36</sup> Estes complexos podem ser precedidos por actividade em ponta-onda e são frequentemente seguidos por ondas lentas de 1 a 3 Hz.<sup>4</sup>

Isto resulta num complexo de polipontas-onda que dura mais que a própria mioclonia (2 a 4 seg), persistindo mesmo depois da actividade clinica ter cessado. O número de pontas parece estar proporcionalmente relacionado com a intensidade das convulsões mioclónicas.<sup>4,36</sup>

As descargas das ausências são diferentes das da EAI e EAJ, porque consistem em pontas únicas, duplas, triplas ou múltiplas, usualmente precedendo ou sobrepondo-se a uma onda lenta.<sup>17</sup> Pontas múltiplas consistem em oito a dez pontas com forma de W comprimido.<sup>17</sup>

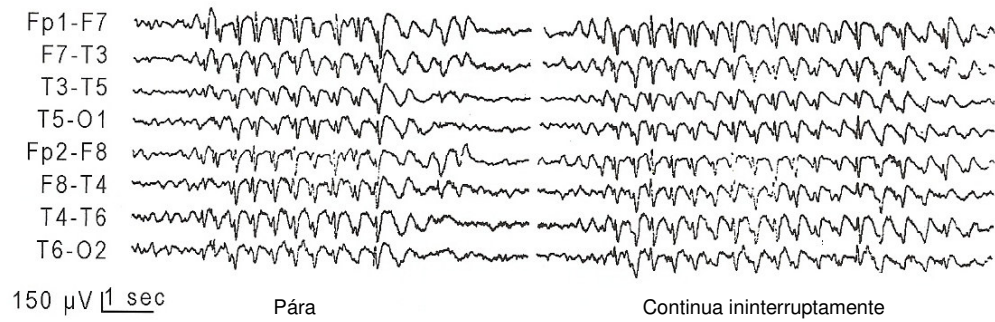
Alguns centros utilizam os registos de video-poligrafia em pacientes suspeitos de ter esta patologia, antes de iniciarem a terapêutica, quer para resolver problemas diagnósticos, quer para validar o fenótipo para posteriores estudos de genética.<sup>36</sup>

De seguida mostram-se alguns registos de doentes com EMJ, nalguns casos sujeitos a factores precipitantes.



**Figura 4.1.** Electroencefalograma de doente do sexo feminino, 33 anos, com Epilepsia Mioclónica Juvenil. Apresenta descargas generalizadas de poli-ponta, acompanhadas por violentas mioclonias.

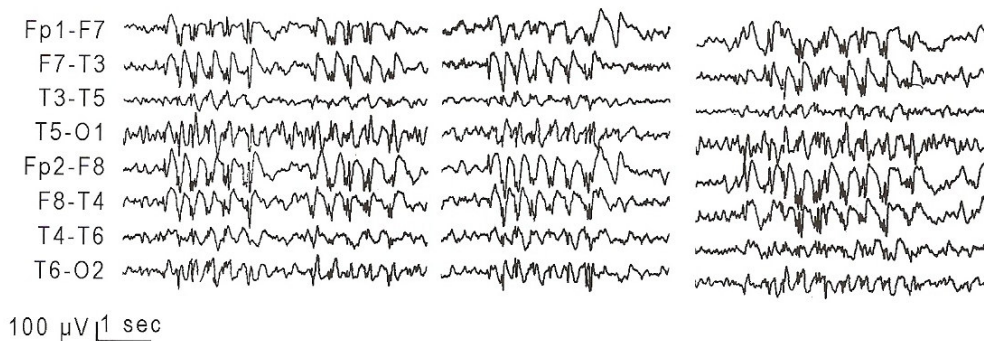
FONTE: Panayiotopoulos. C., 2005, Juvenile Myoclonic Epilepsy. *Em:* Panayiotopoulos. C., *The Epilepsies: Seizures, Syndromes and Management*, Bladon Medical Publishing



**Figura 4.2.** Electroencefalograma de doente do sexo masculino, 17 anos, com Epilepsia Mioclónica Juvenil.

Apresenta descargas ponta-onda, enquanto reza.

FONTE: Panayiotopoulos. C., 2005, Juvenile Myoclonic Epilepsy. Em: Panayiotopoulos. C., *The Epilepsies: Seizures, Syndromes and Management*, Bladon Medical Publishing



**Figura 4.3.** Electroencefalograma de doente do sexo masculino, 19 anos, com Epilepsia Mioclónica Juvenil.

Apresenta descargas ponta-onda, durante hiperventilação, na ausência de manifestações clínicas.

FONTE: Panayiotopoulos. C., 2005, Juvenile Myoclonic Epilepsy. Em: Panayiotopoulos. C., *The Epilepsies: Seizures, Syndromes and Management*, Bladon Medical Publishing

#### 4.6.2. EEG inter-crítico

Em doentes não tratados o EEG é habitualmente anormal, com descargas generalizadas de uma mistura irregular de pontas e poliponta-onda com fragmentações intra-descargas e frequência instável.<sup>17</sup> Habitualmente, uma a três pontas precedem cada onda e nas crises de ausência pode ser observada actividade de ponta-onda de 3 Hz combinada com padrão de PPO.<sup>4</sup>

Quando tratados, a actividade de fundo é normal durante a vigília e o sono, excepto em casos de sobredosagem de fármaco ou tratamento inadequado. Os complexos PPO neste registo são caracterizados por um pequeno número de pontas. Habitualmente localizam-se apenas nas porções anteriores do escalpe. A presença de alterações inter-críticas é a favor do diagnóstico, mas não permite a sua confirmação, uma vez que não são patognomónicas, estando presentes em apenas 50% dos casos e podendo ser encontrados noutras patologias como a Epilepsia de Ausência e outros síndromes de epilepsia generalizada idiopática.<sup>36</sup>

Tsuboi, em 1977, identificou outras alterações no EEG que apesar de menos frequentes são também possíveis, como pontas-onda irregulares, pontas-onda rápidas, clássicas e lentas e traçados normais ao despertar.<sup>36</sup>

Alterações focais podem estar também presentes num terço das situações e constituem descargas ictais assimétricas ou ondas lentas focais que variam de lado de um registo para o outro ou durante o mesmo registo. No entanto, o diagnóstico de epilepsia focal é eliminado devido à associação destas alterações com pontas-onda generalizadas e descargas poliponta-onda.<sup>17,36</sup>

O EEG durante o sono é mais frequentemente anormal particularmente durante despertares intermediários ou depois de acordares provocados. Por isto, se pode dizer que o padrão circadiano das alterações electroencefalográficas se sobrepõe ao perfil das convulsões.<sup>36</sup>

#### 4.6.3. Outros achados no EEG

As crises de ausência da EMJ podem estar associadas a padrões de EEG na crise de actividade ponta-onda de 3 Hz, que por vezes podem ser precedidos de descargas PPO de 4 a 6 HZ, cuja frequência diminui ao longo da descarga.<sup>4</sup>

A hiperventilação e a estimulação luminosa intermitente (foto-estimulação com lâmpada estroboscópica de frequência variável) podem facilitar o aparecimento de descargas epileptiformes. A estimulação por luz frequentemente desencadeia padrões de poliponta-onda (30%), comparado com os 18% da epilepsia de ausência na infância, 13% dos que tem convulsões epilépticas ao acordar e 7,5% na epilepsia de ausência juvenil.<sup>4</sup>

Também anomalias focais como ondas lentas focais, descargas generalizadas com início focal e pontas ou pontas-ondas focais, cuja etiologia se desconhece, estão presentes em 20-55% dos pacientes. Alterações estruturais no córtex cerebral secundárias a convulsões recorrentes ou traumatismo craniano e a flutuação na refractariedade do córtex por influência do gerador das ondas/pontas, são explicações potenciais.<sup>4</sup>

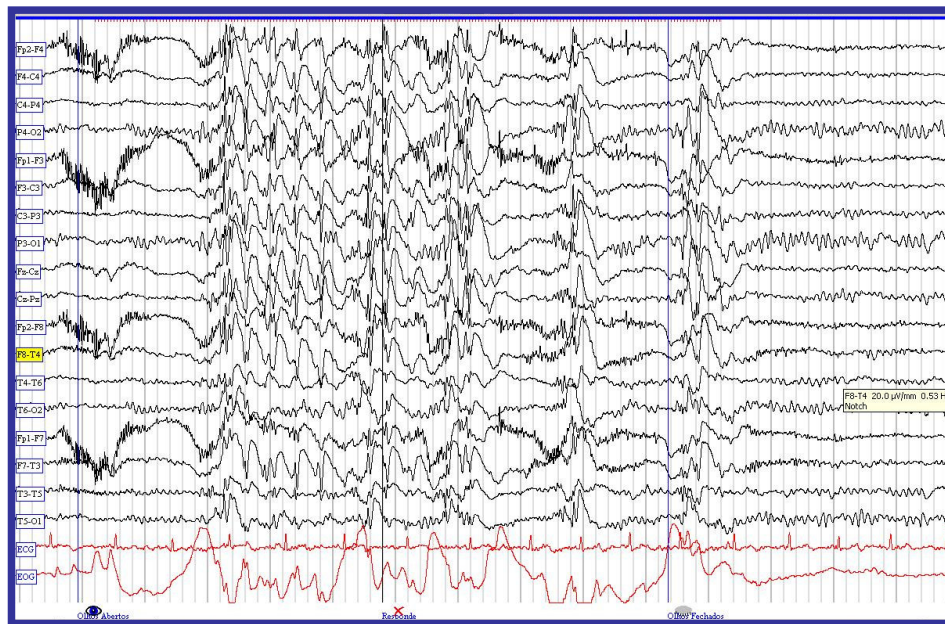
#### 4.6.4. Fotossensibilidade e sensibilidade de olhos fechados

A fotossensibilidade clínica, em que mioclonias e CTCG são despoletadas por estímulos visuais ambientais como luz solar intermitente, ecrã da televisão ou videojogos, é incomum, estando presente em apenas 5% dos pacientes (Genton *et al.*, 1994).<sup>36</sup>

No entanto, de entre os síndromes epilépticos, a EMJ é aquele que mais claramente está associado à fotossensibilidade durante o EEG, com a estimulação luminosa intermitente, sendo as mulheres cerca de duas vezes mais afectadas que os homens.<sup>36</sup>

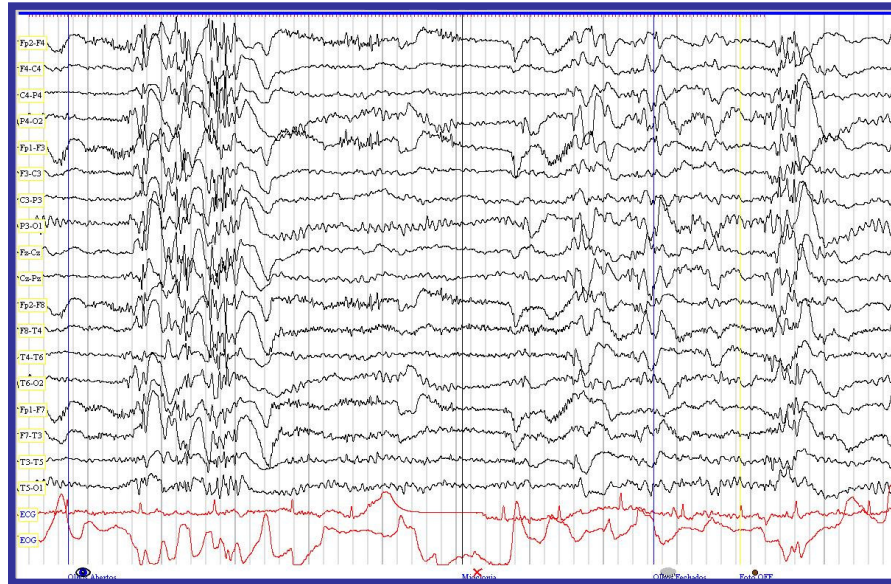
O facto de a EMJ ser das epilepsias generalizadas idiopáticas em que este fenómeno é mais comum, sugere que um factor genético na fotossensibilidade também possa influenciar a susceptibilidade para a EMJ.<sup>33</sup>

O encerramento de um dos olhos também pode facilitar descargas PPO e mioclonias (ver figuras seguintes).<sup>36</sup>



**Figura 4.4.** EEG de doente do sexo feminino, 23 anos, com Epilepsia Mioclónica Juvenil. Apresenta descargas poliponta-onda durante foto-estimulação, com olhos abertos e fechados.

FONTE: Laboratório de Neurologia do Serviço de Neurologia do Centro Hospitalar da Cova da Beira, EPE



**Figura 4.5.** EEG da doente anterior, com descargas poliponta-onda durante foto-estimulação, com olhos abertos e fechados, e depois de cessar a estimulação. Notar a presença de mioclonias durante a foto-estimulação com olhos abertos.

FONTE: Laboratório de Neurologia do Serviço de Neurologia do Centro Hospitalar da Cova da Beira, EPE

#### 4.6.5. Neuroimagem e patologia

Apesar de frequentemente realizados estudos morfológicos do cérebro, como Tomografia Computorizada ou RM, não são úteis para o diagnóstico por serem usualmente normais, reflectindo a natureza idiopática desta doença.<sup>4,36</sup> Daí que na presença de uma história que suporte o diagnóstico, anomalias no EEG, inteligência normal e achados neurológicos normais, os estudos de imagem sejam desnecessários.<sup>4</sup>

No entanto, algumas alterações anatomofisiológicas foram descritas por alguns autores, como são exemplo a descrição de microdisgenésia no córtex, por Meencke (1985), distribuição talamo-cortical aumentada de receptores de benzodiazepinas e GABA, reflectindo focos de disgenésia e hiperexcitabilidade do córtex, por Koepp et al. (1997), e espessamento da substância cinzenta nas regiões meso-frontais com alguma organização cortical anormal, por Woermann et al. (1999).<sup>36</sup>

## 4.7. Diagnóstico e nosologia diferencial

De todas as outras EGIs, a Epilepsia de Ausência Juvenil é a mais difícil de diferenciar da EMJ por se manifestar com critérios clínicos e de EEG semelhantes. No entanto, algumas características básicas permitem o seu diagnóstico diferencial, como se encontra na tabela abaixo

**Tabela 4.1.** Principais diferenças entre a Epilepsia Mioclónica Juvenil e a Epilepsia de Ausência Juvenil

	EMJ	EAJ
<i>Tipo principal de convulsões</i>	Mioclónias	Ausências
<i>Distribuição circadiana</i>	Principalmente ao acordar	Qualquer altura do dia
<i>Ausências</i>	Ligeiras e frequentemente imperceptíveis, ocorrem em 1/3 dos doentes	Tipo de convulsão que a define, são muito severas e ocorrem em todos os doentes
<i>Mioclónias</i>	Tipo de convulsão que a define, ocorrem em todos os doentes e principalmente ao despertar	Ligeiras, ocorrem em 1/3 dos pacientes
<i>CTCG</i>	Ocorrem após uma série de mioclónias ao despertar	Ocorrem independentemente ou após séries de ausências
<i>EEG</i>	Descargas ponta-onda breves, usualmente assintomáticas	Descargas poli-ponta prolongadas, usualmente associadas a alteração severa da consciência

NOTA: EMJ, Epilepsia mioclónica juvenil; EAJ, Epilepsia de ausência juvenil

FONTE: Panayiotopoulos. C., 2005, Juvenile Myoclonic Epilepsy. Em: Panayiotopoulos. C., *The Epilepsies: Seizures, Syndromes and Management*, Bladon Medical Publishing

Em casos raros pode haver confusão com algumas epilepsias mioclónicas progressivas, como a doença de Lafora e de Unverricht-Lundborg, mas a severidade do

síndrome mioclónico, a decadência intelectual, o enlentecimento da actividade de base no EEG e as características das alterações paroxísticas do EEG, levam ao correcto diagnóstico, descartando a EMJ.<sup>1,36</sup>

Deve também diferenciar-se do Síndrome de Doose, uma forma de epilepsia com convulsões mioclónicas-astáticas e que começa na infância. A diferenciá-las temos o facto de na EMJ as quedas serem pouco frequentes, ter um componente mioclónico predominante nos membros superiores, serem percebidas pelo próprio e serem repetitivas e arrítmicas, além de haver atraso no desenvolvimento e compromisso cognitivo no síndrome de Doose.<sup>21,36</sup>

Em epilepsias idiopáticas puramente fotossensíveis, ditas epilepsias reflexas, as mioclonias ocorrem apenas em resposta a estímulos visuais e na epilepsia primária de leitura são provocadas apenas por ler em voz alta. No entanto, estudos recentes mostram que a EMJ e a epilepsia primária de leitura podem coexistir.<sup>36</sup>

Mantém-se difícil a distinção entre a EMJ e as epilepsias com CTCG que ocorrem ao acordar, uma vez que têm a mesma idade de início, distribuição circadiana das convulsões e factores precipitantes. No entanto, a predominância quantitativa de mioclonias e o facto de as CTCG serem precedidas por salvas de mioclonias, favorecem o diagnóstico de EMJ.<sup>36</sup>

As mioclonias hipnagógicas, um fenómeno fisiológico associado ao adormecer são frequentes e normais nos jovens. As mioclonias que ocorrem nas encefalopatias pós-anóxicas e doenças de armazenamento de lípidos também devem ser diferenciadas da EMJ, descartando-se a possibilidade de ser uma EMJ por apresentarem mioclonias caracteristicamente focais e esporádicas.<sup>1,21</sup>

## **4.8. Intervenções terapêuticas**

### **4.8.1. Intervenção não farmacológica**

Nesta doença, o aconselhamento em relação ao estilo de vida é fundamental, porque apesar de se manter a necessidade do uso de medicamentos anti-epilépticos, o controlo dos factores precipitantes diminui a dose necessária dos mesmos<sup>1,36</sup> e pode ser tão importante com a terapia farmacológica.<sup>17</sup>

Essencialmente, os doentes devem ser alertados para

- Regular o ritmo de sono/vigília;
- Abolir as circunstâncias que interferem com o sono normal e o acordar progressivo;
- Não consumir café ou chá ao final da tarde, pela interferência com o sono;
- Limitar as bebidas alcoólicas a ocasiões sociais e em pouca quantidade;
- A autorização para conduzir depende do controlo das crises por um prazo mínimo, definido pela legislação e
- Evitar estímulos visuais quando são fotossensíveis.<sup>17,36</sup>

Apesar destas restrições os doentes não são privados do direito a usufruir da vida e por vezes eles testam estas regras, por tentativa-erro, de modo a encontrar o que se aplica ou não a eles próprios.<sup>17</sup> No entanto, no caso de quebrarem alguma destas regras deve arranjar-se um modo de compensar essa falha (por exemplo, dormir até mais tarde, na manhã após uma noite longa de divertimento, comum entre os adolescentes).<sup>17</sup>

No sentido de encorajar o uso de tratamento comportamental adjuvante na diminuição da frequência das crises, factores precipitantes e alguns tipos de comorbilidades, um estudo aplicou um programa anti-stress ou terapia cognitivo-comportamental individual em doentes não controlados, e obteve controlo completo das convulsões, diminuição dos medos e outras respostas não adaptativas e diminuição dos números de recaída.<sup>13</sup>

De facto, para evitar convulsões é essencial a abolição dos factores precipitantes e a aderência ao tratamento de longo termo.<sup>17</sup>

#### 4.8.2. Tratamento farmacológico

No tratamento desta patologia é tipicamente necessária a terapêutica médica com anti-convulsivantes de modo a reduzir a morbilidade e prevenir complicações, tendo que se ter em conta co-morbilidades dos pacientes, preferências, história pregressa de efeitos adversos, género, etc.<sup>4,36</sup> Como a EMJ é uma doença para toda a vida, o seu tratamento deve ser continuado indefinidamente, ocorrendo as recorrências dentro de um período variável de meses ou anos após ter descontinuado os anti-convulsivantes, podendo mesmo originar um *status epilepticus*.<sup>1</sup>

O actual estado de conhecimento dos fármacos utilizados baseia-se na experiência clínica de estudos prospectivos e retrospectivos, com pouca evidência oriunda de ensaios controlados randomizados.<sup>17</sup>

O esquema terapêutico pode ser composto por um único medicamento ou fármacos combinados, como se mostra em seguida<sup>17</sup>

### *Monoterapia*

- Valproato: é inquestionavelmente o FAE mais eficaz, mas pode ter sérios efeitos adversos, nomeadamente nas mulheres, razão que leva a sua prescrição a ser já causa de litígios contra médicos e autoridades de saúde.
- Levetiracetam: constitui o melhor candidato para substituir o Valproato.
- Lamotrigina: o seu uso deve ser diminuído pelos seus efeitos pro-mioclónicos e as suas interacções com a contracepção hormonal e gravidez.
- Fenobarbital: é efectivo em cerca de 60% dos casos e é utilizado quando há preocupação com os custos.
- Clonazepam: pode ser recomendado quando há mioclonias isoladas.

### *Terapia combinada*

- Valproato com pequenas doses de Clonazepam ou Lamotrigina (deve ter-se cuidado com a teratogenicidade).
- Lamotrigina associada a Levetiracetam ou Clonazepam parecem ser as melhores opções.

Combinar terapias com Etosuximide não faz sentido, porque ausências persistentes quase nunca são um problema.<sup>17</sup>

Dentre os FAE actualmente utilizados, começa-se por enumerar e descrever aqueles mais antigos

- Ácido valpróico ou Valproato: foi considerado o tratamento de escolha durante muitos anos, uma vez que cerca de 80% dos pacientes permanecem livres de convulsões tendo este medicamento como único (controlo das CTCG em 75%

dos casos e das mioclonias em 75%).<sup>10,17</sup> A dosagem depende da severidade da doença, mas deve iniciar-se com cerca de 10 mg/kg/dia. Nos idosos como a *clearance* dos fármacos está diminuída, serão necessárias doses mais baixas. As crianças habitualmente requerem doses por peso mais altas que nos adultos.

<sup>4</sup> Idealmente deve iniciar-se com uma dose baixa e aumentar até que parem as convulsões, tal como deve ser realizada a retirada do medicamento, 200mg por dia cada três meses.<sup>17</sup> A permanência de alterações no EEG inter-crisis não indica pior prognóstico.<sup>36</sup> No entanto, os epileptologistas estão a aumentar o uso de outras terapias como 1ª linha, como à frente se mostra.<sup>4</sup> Num estudo sobre a eficácia deste medicamento, mostraram que a sua utilização fica limitada pelos efeitos adversos que apresenta.<sup>1</sup> Estes são particularmente indesejáveis nas mulheres, pelos seus efeitos teratogénicos (5% a 8% de probabilidade de malformações congénitas, nomeadamente espinha bífida, frente aos 1.6% a 2.5% na população geral), tendência para o aumento de peso e para o aparecimento do Síndrome do ovário poliquístico.<sup>17</sup> O efeito teratogénico é maior quando combinado com outros FAE, como a Lamotrigina.<sup>32</sup> Outros efeitos adversos graves podem estar presentes, e por isso se justifica uma vigilância apertada. São exemplo a falência hepática (mortes documentadas em crianças) e pancreatite aguda fulminante.<sup>4</sup>

- Fenobarbital: foi extensamente utilizado por neurologistas europeus como monoterapia, pois é eficaz no controlo das CTCG e mioclonias, mas pode exacerbar as ausências. 100mg a 200mg antes de dormir parecem ser suficientes.<sup>17</sup>

- Clonazepam: usado nas exacerbações das convulsões, mas inadequado no tratamento a longo prazo, devido ao seu efeito sedativo, à possibilidade de precipitar CTCTG e à perda do efeito terapêutico por habituação.<sup>1,4,17</sup> Doses de 0.5 a 2mg ao deitar podem ser administradas quando há persistência das mioclônias.<sup>17</sup> Pode considerar-se como monoterapia nos casos de severidade média, quando só apresentam mioclônias.<sup>17</sup>
- Acetazolamida: pode ser utilizada para tratar CTCTG em doentes resistentes, apesar de poder induzir nefrolitíase.<sup>17</sup>

Os efeitos adversos do Valproato e a sua falta de eficácia em cerca de 20% dos casos, despoletou a investigação de novos fármacos para o tratamento desta patologia, que tem trazido mais opções de tratamento seguras, eficazes e bem toleradas.<sup>10,17</sup> De entre as alternativas encontradas, o Levetiracetam parece ser aquele que substituirá o Valproato.<sup>17</sup> Os denominados novos FAE, descrevem-se de seguida

- Levetiracetam: aprovado como terapia adjuvante em 2006 pela FDA, é útil no tratamento das convulsões mioclónicas.<sup>4</sup> Pela baixa incidência de efeitos adversos, eficácia sustentada, acção rápida, segurança, tolerabilidade e desconhecimento de interacções medicamentosas, é considerado o melhor novo FAE.<sup>1,17</sup> Por estas razões se está a tornar uma alternativa razoável ao valproato como medicamento de 1ª linha no tratamento da EMJ, mesmo nos recém-diagnosticados, já que reduz a frequência das convulsões mioclónicas.<sup>11,27,30,31,40</sup> Os doentes ficam livres de convulsões também em 80% dos casos e tem resultado em cerca de 65% dos casos refratários aos outros

medicamentos.<sup>1,17</sup> De facto, vários estudos têm sido realizados com o intuito de avaliar os seus efeitos e as conclusões são unânimes quando dizem que este medicamento é efectivo na diminuição das anomalias epileptiformes no EEG, na supressão das descargas de poliponta-onda e no fim das mioclonias epilépticas ou não epilépticas e da fotossensibilidade.<sup>1,17</sup> Devido a possíveis reacções adversas comportamentais, especialmente nas crianças, recomenda-se uma dose inicial de 250mg e subir lentamente (250mg diariamente, por semana), sendo o controlo atingido com doses entre 1000 e 1500mg/dia, dividido em duas doses.<sup>17</sup>

- Lamotrigina: é uma boa opção para os doentes que não toleram o ganho de peso, tremor, perda de cabelo secundários à toma de valproato.<sup>4</sup> Apesar de ter eficácia sobre as CTCG, ausências e sobre a fotossensibilidade nalguns doentes, pode exacerbar as mioclonias em cerca de 50% dos doentes.<sup>1,4,17</sup> Pode apresentar um efeito sinérgico com o valproato, mas é preciso estar atento ao possível aparecimento de um *rash* cutâneo severo, que requer hospitalização, e de acções efeitos adversos nas mulheres, nomeadamente a teratogenicidade, interacção com a contracepção hormonal, a redução dos níveis séricos para metade durante a gravidez e sua recuperação no período pós-parto, provocando convulsões e efeitos tóxicos respectivamente.<sup>1,4,17</sup>
- Topiramato: usado no tratamento das convulsões generalizadas primárias, pode efectivamente preveni-las.<sup>4</sup> No entanto, pode acarretar um aumento na frequência de crises de ausência, tem baixa eficácia no controlo das mioclonias e tem efeitos adversos graves como distúrbios cognitivos significativos,

aumento do risco de acidose metabólica, nefrolitíase, eventos relacionados com o calor como anidrose e tem interacções medicamentosas.<sup>1,17</sup> É um FAE muito menos eficaz que o Valproato, mas melhor que a Lamotrigina, podendo introduzir-se em terapias combinadas quando falharam isoladamente o Valproato, Levetiracetam e Lamotrigina.<sup>17</sup> Como é menos eficaz que o Valproato e tem um pior perfil de segurança, não se considera útil como monoterapia.<sup>17</sup>

- Zonisamida: o seu efeito sobre a EMJ é ainda pouco conhecido e provavelmente fraco<sup>17</sup>, mas está indicado como adjuvante para o tratamento de convulsões parciais com ou sem generalização secundária.<sup>4</sup> Como efeitos adversos, pode causar sonolência, perda de peso, ataxia, náusea, lentificação da actividade mental, e oligohidrose e hipertermia nas crianças.<sup>4</sup>

Segue-se uma tabela que sistematiza as diferenças em termos de eficácia e segurança dos fármacos até agora abordados<sup>17</sup>

**Tabela 4.2.** Comparação da eficácia e segurança entre o Valproato e os novos fármacos anti-epilépticos

						<b>Reacções</b>	
	<b>Mioclónias</b>	<b>CTCG</b>	<b>Ausências</b>	<b>Fotosensibilidade</b>	<b>sérias</b>	<b>Interacções</b>	
						<b>medicamentosas</b>	
<i>Doentes (%)</i>	100%	90%	30%	30%			
<i>Valproato</i>	Muito eficaz	Muito eficaz	Muito eficaz	Muito eficaz	Sim	Lamotrigina	
<i>Levetiracetam</i>	Muito eficaz	Muito eficaz	Eficaz	Muito eficaz	Não	Nenhuma	
<i>Lamotrigina</i>	Exacerba em 50%	Muito eficaz	Muito eficaz	Provavelmente eficaz	Sim	Muitas	
<i>Topiramato</i>	Provavelmente eficaz	Muito eficaz	Fraca eficácia	Indeterminado	Sim	Muitas	

NOTA: CTCG, Convulsão tónico-clónica generalizada

Adaptado de Panayiotopoulos. C., 2005, Juvenile Myoclonic Epilepsy. Em: Panayiotopoulos. C., *The Epilepsies: Seizures, Syndromes and Management*, Bladon Medical Publishing

De facto, desde que a medicação seja apropriada para o síndrome, a verdade é que a grande maioria dos doentes precisa de baixas doses de anti-convulsivantes para obterem controlo das convulsões.<sup>4</sup> É este controlo que serve de guia para os médicos averiguarem o sucesso da medicação e não os níveis séricos do fármaco, porque, apesar de serem pedidos para controlo, *os médicos devem tratar doentes e não concentrações séricas de medicamentos.*<sup>4</sup>

No entanto, apesar do bom controlo sintomático que estes fármacos proporcionam, estudos parecem mostrar alguns efeitos secundários em termos psiquiátricos e comportamentais, em diferentes graus, conforme o fármaco em questão. Ao contrário da Gabapentina e da Lamotrigina, o Levetiracetam parece provocar mais alterações neste campo, mas na verdade só justificam a paragem do medicamento em 10% dos doentes. Obviamente, antecedentes de patologia psiquiátrica são altamente preditores destas alterações, não relacionadas com o tratamento.<sup>41</sup>

#### 4.8.3. Agravamento da Epilepsia Mioclónica Juvenil por anti-convulsivantes

A EMJ é, de facto, um síndrome em que podem ocorrer efeitos paradoxais dos medicamentos anti-convulsivantes, e por isso, estudos com medicamentos como a Fenitoína, Fenobarbital e Carbamazepina mostraram como os sintomas podiam agravar, até atingir um *status* mioclónico ou desencadear tipos de crises que até então não haviam ocorrido, como ausências.<sup>36,37</sup> Presume-se também que a gabapentina, lamotrigina, oxcarbazepina, pregabalina, vigabatrina e tiagabina possam agravar o quadro.<sup>17,36</sup>

Os potenciais factores precipitantes incluem doses aumentadas de Carbamazepina ou Carbamazepina e Fenitoína, iniciação de Carbamazepina, Vigabatrina, Tiagabina ou Gabapentina e diminuição do Fenobarbital. O ajuste da medicação resulta no controlo pleno das convulsões.<sup>1,37</sup>

A precipitação do *status epilepticus* por medicação inapropriada raramente é participado.<sup>37</sup>

#### 4.8.4. Prevenção de CTCG e término do *status epilepticus* mioclónico-ausência

A administração de uma benzodiazepina apropriada em casa pode prevenir *status epilepticus* mioclónico-ausência muito antes de terminar em CTCG.<sup>17</sup>

A absorção de Diazepam líquido rectal é muito rápida, atingindo o cérebro em minutos e tem eficácia IV semelhante. O Diazepam rectal em gel não é eficaz. Outra alternativa seria a aplicação oral ou nasal de Midazolam.<sup>17</sup>

#### 4.8.5. Duração do tratamento e diminuição da medicação

A retirada de FAE apropriados resulta em recorrências, mesmo após anos livres de convulsões, daí que o tratamento seja considerado necessário para toda a vida.<sup>17</sup>

Pacientes com doença ligeira podem reduzir a dose de medicamentos lentamente durante meses a anos, principalmente após a quarta década de vida.<sup>17</sup>

#### 4.8.6. Tratamento cirúrgico

Não está indicado quando se trata de uma epilepsia generalizada primária. No entanto, alguns estudos indicaram a estimulação do nervo vago como uma possibilidade para as convulsões de início generalizado primário, como a EMJ, apenas quando as crises são refractárias aos fármacos adequados e nas doses máximas toleradas, o que é pouco frequente.<sup>4,24</sup>

## 4.9. Evolução e prognóstico

O controlo das convulsões tende a ser excelente (mais de 90% dos casos) com doses baixas de anticonvulsivantes apropriados (ex. ácido valpróico) e a sua severidade tende a diminuir na idade adulta e velhice<sup>4</sup>, podendo esta variar desde mioclonias ligeiras a quedas frequentes e severas, e CTCG se a doença não for apropriadamente diagnosticada e tratada.<sup>17</sup>

O risco de recorrência é maior de 80% se os anti-convulsivantes são retirados durante a adolescência e idade adulta, mesmo depois de vários anos de completo controlo das convulsões com baixas doses de medicação apropriada.<sup>4</sup> A doença torna-se mais resistente ao tratamento quando estão presentes os três tipos de convulsões.<sup>17</sup>

Usualmente é necessário tratamento *ad eternum*, apesar de ser raro um paciente com mais de 60 anos estar a ser tratado para esta doença, por parecer que a expressão da doença se torna menos proeminente após a quarta década.<sup>4,36</sup> No entanto, é ainda incerto se a EMJ remite após uma certa idade e, por isso, se retirou a antiga denominação de “benigna”, já que as crises reaparecem quase sempre que se pára o tratamento.<sup>4,36</sup>

Não obstante, permanece como uma condição com bom prognóstico, estando as convulsões controladas em 80% a 90% dos doentes, desde que com tratamento adequado.<sup>36</sup>

Há registos de remissão durante a gravidez, mas algumas pacientes recorrem durante o puerpério, devido à privação do sono própria deste período.<sup>36</sup>

Deste modo, ao contrário do que se preconiza para a prática a ter frente a uma “epilepsia”, na EMJ não se deve atrasar o tratamento ou iniciá-lo apenas após um segundo episódio de CTCG, porque nestes casos estas já são precedidas a algum tempo de mioclonias e/ou ausências. De igual modo, dada a alta taxa de recorrência (80%), não se deve retirar a medicação depois de dois a três anos livres de convulsão.<sup>17</sup>

## **V. CONCLUSÕES FINAIS**

---

Terminada a revisão dos conhecimentos actuais sobre a Epilepsia Mioclónica Juvenil, pode de facto constatar-se que apesar de apresentar um quadro muito bem caracterizado, esta continua a sofrer falhas e atrasos no seu diagnóstico.

No entanto, em termos etiológicos, o panorama não é assim tão claro e, por isso, se notam discrepâncias em termos de certas afirmações, nomeadamente no que respeita às alterações anatómicas do Sistema Nervoso Central que possam estar presentes. Um exemplo desta situação são as afirmações contraditórias que existem acerca da espessura do córtex cerebral, que segundo Tae *et al.* (2008) está aumentado, enquanto que Wouman *et al.* (1999) afirmam estar diminuído, podendo este facto ser justificado pela simples possibilidade de este se tratar de um achado casual, mais do que uma característica patológica própria da patologia.

Em termos de tratamento, todos os estudos são unânimes na escolha do Valproato e, recentemente, do Levetiracetam como os fármacos de primeira linha e na convicção de que com tratamento farmacológico e estilos de vida adequados, incluindo o evitar dos factores desencadeantes, a doença apresenta um prognóstico quase benigno, por possuir um alto nível de controlo das crises e tender a tornar-se cada vez menos frequente ou até desaparecer com o avanço da idade.

As alterações psicológicas, psiquiátricas e comportamentais mostraram-se realmente frequentes na população portadora da doença e por isso se devem diagnosticar e também tratar, com o intuito de proporcionar a estes doentes uma qualidade de vida o mais próxima possível da que teriam sem a doença.

Por fim, resta a constatação de foram atingidos os objectivos propostos com a realização desta monografia, nomeadamente em termos de conhecimento médico e de conhecimentos que auxiliarão futuros trabalhos de investigação.

## **VI. PERSPECTIVAS FUTURAS**

---

Concretizada a elaboração da monografia, espera-se que esta possa contribuir para relembrar alguns pontos essenciais da patologia, de modo a colaborar na melhoria do diagnóstico da EMJ e da abordagem aos doentes que dela padecem.

As investigações actualmente mais frequentes e com maior relevo terão, com certeza, continuação no futuro, e debruçam-se sobre a etiologia e tratamento desta entidade patológica.

No que respeita à etiologia, parece promissora e vasta a investigação das causas genéticas que possam estar por trás deste tipo de epilepsia, dada a enorme quantidade de mutações que parecem estar envolvidas.

Relativamente ao tratamento, parece estar certa, num futuro próximo, a substituição do Valproato por outros fármacos anti-epilépticos mais recentes, que mantendo a boa eficácia, trarão menos efeitos adversos para os doentes, nomeadamente para as mulheres.

## **BIBLIOGRAFIA**

---

1. Alfradique, I., Vasconcelos, M. 2007, *Epilepsia mioclônica juvenil*, Disponível na World Wide Web em [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-282X2007000700036&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2007000700036&lng=en&nrm=iso&tlng=en) (Consultado em Abril de 2008)
2. Araujo Filho GM., Pascalicchio TF., Lin K., Sousa PS., Yacubian EM., 2006, *Neuropsychiatric profiles of patients with juvenile myoclonic epilepsy treated with valproate or topiramate*. Disponível na World Wide Web em [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16504593?ordinalpos=22&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16504593?ordinalpos=22&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum) (Consultado em Abril de 2008)
3. Berg AT, Blackstone NW, 2006, Concepts in classification and their relevance to epilepsy., Disponível na World Wide Web em [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16815682?ordinalpos=5&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16815682?ordinalpos=5&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum) (Consultado em Junho de 2008)
4. Cavazos, J. 2007, *Epilepsy, Juvenile Myoclonic*, Disponível na World Wide Web em <http://www.emedicine.com/neuro/topic416.htm> (Consultado em Abril de 2008)
5. Ciumas C., Robins Wahlin TB., Jucaite A., Lindstrom P., Halldin C., Savic I., 2008, *Reduced dopamine transporter binding in patients with juvenile myoclonic epilepsy*. Disponível na World Wide Web em [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18463366?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18463366?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum). (Consultado em Maio de 2008)
6. Filho GM., Rosa VP., Lin K., Caboclo LO., Sakamoto AC., Yacubian EM., 2008, *Psychiatric comorbidity in epilepsy: A study comparing patients with mesial temporal sclerosis and juvenile myoclonic epilepsy*. Disponível na World Wide Web em

- [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18313989?ordinalpos=4&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18313989?ordinalpos=4&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum) (Consultado em Abril de 2008)
7. Gélisse P., Genton P., Samuelian JC., Thomas P., Bureau M., 2001, Psychiatric disorders in juvenile myoclonic epilepsy. Disponível na World Wide Web em [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11319492?ordinalpos=5&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11319492?ordinalpos=5&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum). (Consultado em Maio de 2008)
  8. Hommet C, Sauerwein HC, De Toffol B, Lassonde M., 2006, *Idiopathic epileptic syndromes and cognition*. Disponível na World Wide Web em [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16120462?ordinalpos=5&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16120462?ordinalpos=5&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum) (Consultado em Maio de 2008)
  9. Inner, DS. 1989, *Sleep and pediatric epilepsy*, Disponível na World Wide Web em [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2659214?ordinalpos=12&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2659214?ordinalpos=12&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum) (Consultado em Abril de 2008)
  10. Karlov VA, Ozherel'eva IV, 2008, [Epilepsy with generalized convulsive seizures on awakening (epilepsy with generalized tonic-clonic seizures "around sleep").] Disponível na World Wide Web em [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18454092?ordinalpos=7&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18454092?ordinalpos=7&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum) (Consultado em Junho de 2008)
  11. Labate A., Colosimo E., Gambardella A., Leggio U., Ambrosio R., Quattrone A., 2006, *Levetiracetam in patients with generalised epilepsy and myoclonic seizures: an*

- open label study*. Disponível na World Wide Web em [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16420982?ordinalpos=23&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16420982?ordinalpos=23&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum) (Consultado em Abril de 2008)
12. LaRoche SM, 2007, *A new look at the second-generation antiepileptic drugs: a decade of experience*, Disponível na World Wide Web em [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17495757?ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17495757?ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum) (Consultado em Junho de 2008)
13. Martinović Z., 2001, *Adjunctive behavioural treatment in adolescents and young adults with juvenile myoclonic epilepsy*. Disponível na World Wide Web em [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11181097?ordinalpos=6&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11181097?ordinalpos=6&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum) (Consultado em Maio de 2008)
14. Motamedi M., Mohammad Ali S., Rahmat M., 2006, *Comparison of valporic acid efficacy in familial versus sporadic cases of juvenile myoclonic epilepsy*. Disponível na World Wide Web em [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16804266?ordinalpos=15&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16804266?ordinalpos=15&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum) (Consultado em Abril de 2008)
15. Mula M, Sander JW, 2007, *Negative effects of antiepileptic drugs on mood in patients with epilepsy*, Disponível na World Wide Web em [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17604407?ordinalpos=2&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17604407?ordinalpos=2&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum) (Consultado em Junho de 2008)

16. Nordli DR Jr., 2005, Idiopathic generalized epilepsies recognized by the International League Against Epilepsy., Disponível na World Wide Web em [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16302875?ordinalpos=7&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16302875?ordinalpos=7&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum) (Consultado em Junho de 2008)
17. Panayiotopoulos, C., 2005, *Juvenile Myoclonic Epilepsy in The Epilepsies: Seizures, Syndromes and Management*, Bladon Medical Publishing
18. Pascalicchio TF., de Araujo Filho GM., da Silva Noffs MH., Lin K., Caboclo LO., Vidal-Dourado M., Ferreira Guilhoto LM., Yacubian EM., 2007, *Neuropsychological profile of patients with juvenile myoclonic epilepsy: a controlled study of 50 patients*. Disponível na World Wide Web em [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17258506?ordinalpos=2&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17258506?ordinalpos=2&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum) (Consultado em Maio de 2008)
19. Paschal AM, Hawley SR, St Romain T, Liow K, Molgaard CA, Sly J, Sadler TL., 2007, *Epilepsy patients' perceptions about stigma, education, and awareness: preliminary responses based on a community participatory approach*, Disponível na World Wide Web em [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17827072?ordinalpos=5&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17827072?ordinalpos=5&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum) (Consultado em Junho de 2008)
20. Piazzini A., Turner K., Vignoli A., Canger R., Canevini MP., 2008, *Frontal cognitive dysfunction in juvenile myoclonic epilepsy*. Disponível na World Wide Web em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18177360?ordinalpos=5&itool=EntrezSystem2>.

- PEntrez.Pubmed.Pubmed\_ResultsPanel.Pubmed\_RVDocSum. (Consultado em Maio de 2008)
21. Peter Wolf, 1993, *Juvenile Myoclonic Epilepsy*, Disponível na World Wide Web em <http://www.ilae-epilepsy.org/Visitors/Centre/ctf/juvenilemyoclonic.html> (Consultado em Junho de 2008)
22. Plattner B., Pahs G., Kindler J., Williams RP., Hall RE., Mayer H., Steiner H., Feucht M., 2007, *Juvenile myoclonic epilepsy: a benign disorder? Personality traits and psychiatric symptoms*. Disponível na World Wide Web em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17466599?ordinalpos=7&itool=EntrezSystem2>. PEntrez.Pubmed.Pubmed\_ResultsPanel.Pubmed\_RVDocSum (Consultado em Abril de 2008)
23. Reno BA, Fernandes PT, Bell GS, Sander JW, Li LM., 2007, *Stigma and attitudes on epilepsy a study: with secondary school students*, Disponível na World Wide Web em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17581668?ordinalpos=8&itool=EntrezSystem2>. PEntrez.Pubmed.Pubmed\_ResultsPanel.Pubmed\_RVDocSum (Consultado em Junho de 2008)
24. Ryvlin P, Rheims S., 2008, *Epilepsy surgery: eligibility criteria and presurgical evaluation*. Disponível na World Wide Web em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18472487?ordinalpos=5&itool=EntrezSystem2>. PEntrez.Pubmed.Pubmed\_ResultsPanel.Pubmed\_RVDocSum (Consultado em Junho de 2008)
25. Santiago-Rodríguez E., Harmony T., Cárdenas-Morales L., Hernández A., Fernández-Bouzas A., 2008, *Analysis of background EEG activity in patients with juvenile myoclonic epilepsy*. Disponível na World Wide Web em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18282771?ordinalpos=8&itool=EntrezSystem2>.

- PEntrez.Pubmed.Pubmed\_ResultsPanel.Pubmed\_RVDocSum. (Consultado em Maio de 2008)
26. Shafiq M, Tanwir M, Tariq A, Saleem A, Zafar M, Khuwaja AK., 2008, *Myths and fallacies about epilepsy among residents of a Karachi slum area*, Disponível na World Wide Web em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18302862?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2>.  
PEntrez.Pubmed.Pubmed\_ResultsPanel.Pubmed\_RVDocSum (Consultado em Junho de 2008)
27. Sharpe DV., Patel AD., Abou-Khalil B., Fenichel GM. 2008, *Levetiracetam monotherapy in juvenile myoclonic epilepsy*. Disponível na World Wide Web em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17692537?ordinalpos=5&itool=EntrezSystem2>.  
PEntrez.Pubmed.Pubmed\_ResultsPanel.Pubmed\_RVDocSum (Consultado em Abril de 2008)
28. Sokic D., Ristic AJ., Vojvodic N., Jankovic S., Sindjelic AR., 2007, *Frequency, causes and phenomenology of late seizure recurrence in patients with juvenile myoclonic epilepsy after a long period of remission*. Disponível na World Wide Web em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17574449?ordinalpos=19&itool=EntrezSystem2>.  
PEntrez.Pubmed.Pubmed\_ResultsPanel.Pubmed\_RVDocSum. (Consultado em Maio de 2008)
29. Sonmez F., Atakli D., Sari H., Atay T., Arpaci B., 2004, *Cognitive function in juvenile myoclonic epilepsy*. Disponível na World Wide Web em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15145302?ordinalpos=6&itool=EntrezSystem2>.  
PEntrez.Pubmed.Pubmed\_ResultsPanel.Pubmed\_RVDocSum. (Consultado em Maio de 2008)

30. Specchio N., Boero G., Michelucci R., Gambardella A., Giallonardo AT., Fattouch J., Di Bonaventura C., de Palo A., Ladogana M., Lamberti P., Vigevano F., La Neve A., Specchio LM. 2008, *Effects of levetiracetam on EEG abnormalities in juvenile myoclonic epilepsy*. Disponível na World Wide Web em [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18266754?ordinalpos=2&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18266754?ordinalpos=2&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum) (Consultado em Abril de 2008)
31. Specchio LM., Gambardella A., Giallonardo AT., Michelucci R., Specchio N., Boero G., La Neve A., 2006, *Open label, long-term, pragmatic study on levetiracetam in the treatment of juvenile myoclonic epilepsy*. Disponível na World Wide Web em [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16814521?ordinalpos=14&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16814521?ordinalpos=14&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum) (Consultado em Abril de 2008)
32. Sousa S., Araújo Filho GM., Garzon E., Sakamoto AC., Yacubian EM., 2005, *Topiramate for the treatment of juvenile myoclonic epilepsy*. Disponível na World Wide Web em [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16258645?ordinalpos=25&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16258645?ordinalpos=25&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum) (Consultado em Abril de 2008)
33. Stephani, U., Koeleman, B., Pinto, D., Neubauer, B., Lindhout, D. 2004, *Genetics of photosensitivity (photoparoxysmal response): a review*, Disponível na World Wide Web em [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14706040?ordinalpos=4&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14706040?ordinalpos=4&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum) (Consultado em Abril de 2008)

34. Tae WS., Joo EY., Han SJ., Lee KH., Hong SB., 2007, *CBF changes in drug naive juvenile myoclonic epilepsy patients*. Disponível na World Wide Web em [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17351720?ordinalpos=20&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17351720?ordinalpos=20&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum). (Consultado em Maio de 2008)
35. Tae WS., Kim SH., Joo EY., Han SJ., Kim IY., Kim SI., Lee JM., Hong SB., 2008, *Cortical thickness abnormality in juvenile myoclonic epilepsy*. Disponível na World Wide Web em [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18227991?ordinalpos=6&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18227991?ordinalpos=6&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum). (Consultado em Maio de 2008)
36. Thomas, P., Genton, P., Gelisse, P. & Wolf, P. 2002, *Juvenile Myoclonic Epilepsy*. Em: Roger, J., Bureau, M., Dravet, Ch., Genton, P., Tassinari, CA. & Wolf P., 3ª ed. *Epilepsy Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*, United Kingdom: John Libbey, pp. 334-351
37. Thomas P., Valton L., Genton P., 2006, *Absence and myoclonic status epilepticus precipitated by antiepileptic drugs in idiopathic generalized epilepsy*. Disponível na World Wide Web em [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16513683?ordinalpos=21&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16513683?ordinalpos=21&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum) (Consultado em Abril de 2008)
38. Tracy Glauser, Elinor Ben-Menachem, Blaise Bourgeois, Avital Cnaan, David Chadwick, Carlos Guerreiro, Reetta Kalviainen, Richard Mattson, Emilio Perucca, Torbjorn Tomson, 2006, *ILAE Treatment Guidelines: Evidence-based Analysis of Antiepileptic Drug Efficacy and Effectiveness as Initial Monotherapy for Epileptic*

- Seizures and Syndromes*. Disponível na World Wide Web em <http://www.ilae-epilepsy.org/Visitors/Documents/Guidelines.pdf> (Consultado em Junho de 2008)
39. Trinka E., Kienpointner G., Unterberger I., Luef G., Bauer G., Doering LB., Doering S., 2006, *Psychiatric comorbidity in juvenile myoclonic epilepsy*. Disponível na World Wide Web em [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17201708?ordinalpos=11&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17201708?ordinalpos=11&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum) (Consultado em Abril de 2008)
40. Verrotti A., Cerminara C., Coppola G., Franzoni E., Parisi P., Iannetti P., Aloisi P., Tozzi E., Cusmai R., Vigevano F., Chiarelli F., Curatolo P. 2008, *Levetiracetam in juvenile myoclonic epilepsy: long-term efficacy in newly diagnosed adolescents*. Disponível na World Wide Web em [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18173626?ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18173626?ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum) (Consultado em Abril de 2008)
41. Weintraub D, Buchsbaum R, Resor SR Jr, Hirsch LJ, 2007, *Psychiatric and behavioral side effects of the newer antiepileptic drugs in adults with epilepsy.*, Disponível na World Wide Web em [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17079191?ordinalpos=4&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17079191?ordinalpos=4&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum) (Consultado em Junho de 2008)
42. Welty TE., 2006, *Juvenile myoclonic epilepsy: epidemiology, pathophysiology, and management*. Disponível na World Wide Web em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17037947?ordinalpos=14&itool=EntrezSystem>

2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\_ResultsPanel.Pubmed\_RVDocSum (Consultado em Abril de 2008)