

Relação da epilepsia mioclônica juvenil e o surgimento de disfunções cognitivas

Relation of juvenile myoclonic epilepsy and the emergence of cognitive disorders

Relación de la epilepsia mioclónica juvenil y la aparición de disfunciones cognitivas

Adara Falcão Gomes Mendes¹, Alyce Maria Almeida Paes de Lira²,
José Fernando da Silva Lima³, José Júnior Silva dos Santos⁴,
Laís Carlos de Carvalho Lira⁵, Patrícia Clericuzi de Barros e Silva⁶,
Wagner Gonçalves Horta⁷

1. Discente do Curso de Medicina, Escola de Saúde e Ciências da Vida da Universidade Católica de Pernambuco. Recife-PE, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-1914-3111>

2. Discente do Curso de Medicina, Escola de Saúde e Ciências da Vida da Universidade Católica de Pernambuco. Recife-PE, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0006-2306-1051>

3. Discente do Curso de Medicina, Escola de Saúde e Ciências da Vida da Universidade Católica de Pernambuco. Recife-PE, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-8629-3104>

4. Discente do Curso de Medicina, Escola de Saúde e Ciências da Vida da Universidade Católica de Pernambuco. Recife-PE, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0003-4757-5338>

5. Discente do Curso de Medicina, Escola de Saúde e Ciências da Vida da Universidade Católica de Pernambuco. Recife-PE, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0003-0473-6509>

6. Discente do Curso de Medicina, Escola de Saúde e Ciências da Vida da Universidade Católica de Pernambuco. Recife-PE, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0000-4979-5076>

7. Neurologista, Doutorado em Neurologia, Professor da Escola de Saúde e Ciências da Vida da Universidade Católica de Pernambuco. Recife-PE, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-3349-8656>

Resumo

Introdução. Síndrome de epilepsia generalizada genética, a Epilepsia Mioclônica Juvenil (EMJ) é marcada por crises mioclônicas, crises tônico-clônicas generalizadas e, eventualmente, crises de ausência. Com início na adolescência, associa-se a disfunções cognitivas e distúrbios psiquiátricos. **Objetivos.** Identificar a relação entre a Epilepsia Mioclônica Juvenil (EMJ) e o desenvolvimento de disfunções cognitivas, analisando os principais fatores de risco, áreas cerebrais afetadas e impactos nas funções cognitivas dos pacientes. **Método.** O estudo é uma revisão sistemática baseada em artigos publicados entre 2014 e 2024, seguindo a metodologia PRISMA. Foram analisados 13 estudos de diferentes países, com foco em pacientes com EMJ. A busca utilizou descritores como "Myoclonic Epilepsy, Juvenile" e "Cognitive Dysfunction", com o objetivo de identificar disfunções cognitivas e os fatores associados a elas. **Resultados.** A EMJ afeta principalmente o lobo frontal, resultando em déficits nas funções executivas, memória e controle inibitório. Pacientes com EMJ resistente a medicamentos apresentam maior comprometimento cognitivo, enquanto aqueles com controle precoce das crises mostram melhores resultados. Sendo observado que fatores como duração da doença, nível educacional e crises epilépticas não controladas estão diretamente relacionados à severidade das disfunções cognitivas. **Conclusão.** A EMJ está associada a disfunções cognitivas significativas, especialmente nas áreas de funções executivas e memória. A identificação precoce e o manejo adequado das crises são essenciais para minimizar os déficits cognitivos. A revisão destaca a necessidade de terapias personalizadas para tratar tanto os aspectos neurológicos quanto os psicossociais dos pacientes.

Unitermos. Epilepsia Mioclônica Juvenil; Disfunção Cognitiva; Fatores de Risco; Função Executiva; Memória

Abstract

Introduction. Generalized genetic epileptic syndrome, the Juvenile myoclonic epilepsy (JME) is characterized by myoclonic seizures, generalized tonic-clonic seizures, and, eventually,

absence seizures. Beginning in adolescence, it is associated with cognitive dysfunctions and psychiatric disorders. **Objectives.** Identify the relation between Juvenile Myoclonic Epilepsy (JME) and the development of cognitive dysfunctions, analyzing the main risk factors, affected brain areas and impacts on patients' cognitive functions. **Method.** The study is a systematic review based on articles published between 2014 and 2024, following the PRISMA method. 13 studies from different countries were analyzed, focusing on patients with JME. The research used descriptors such as "Myoclonic Epilepsy, Juvenile" and "Cognitive Dysfunction", with the aim of identifying cognitive dysfunctions and the factors related to them. **Results.** JME mainly affects the frontal lobe, resulting in deficits in executive functions, memory and inhibitory control. Patients with drug-resistant JME show greater cognitive impairment, while those with early seizure control show better results. It has been observed that factors such as duration of the disease, educational level and uncontrolled epileptic seizures are directly related to the severity of cognitive dysfunctions. **Conclusions.** JME is associated with significant cognitive dysfunction, especially in the areas of executive functions and memory. Early identification and adequate management of crises are essential to minimize cognitive deficits. The review highlights the need for personalized therapies to treat both neurological and psychosocial aspects of patients.

Keywords. Myoclonic Epilepsy, Juvenile; Cognitive Dysfunction; Risk Factors; Executive Function; Memory

RESUMEN

Introducción. Síndrome de epilepsia generalizada genética, la epilepsia mioclónica juvenil (EMJ) se caracteriza por convulsiones mioclónicas, convulsiones tónico-clónicas generalizadas y, eventualmente, convulsiones de ausencia. Empezando en la adolescencia, se asocia con disfunción cognitiva y trastornos psiquiátricos. **Objetivos.** Identificar la relación entre la Epilepsia Mioclónica Juvenil (EMJ) y el desarrollo de disfunciones cognitivas, analizando los principales factores de riesgo, áreas cerebrales afectadas y los impactos en las funciones cognitivas de los pacientes. **Método.** El estudio es una revisión sistemática basada en artículos publicados entre 2014 y 2024, siguiendo la metodología PRISMA. Se analizaron 13 estudios de diferentes países, centrados en pacientes con EMJ. La búsqueda utilizó descriptores como "Epilepsia mioclónica juvenil" y "Disfunción cognitiva", con el objetivo de identificar las disfunciones cognitivas y los factores asociados a ellas. **Resultados.** El EMJ afecta principalmente al lóbulo frontal, resultando en déficits en funciones ejecutivas, memoria y control inhibitorio. Los pacientes con EMJ resistente a los medicamentos muestran un mayor deterioro cognitivo, mientras que aquellos con control temprano de las convulsiones muestran mejores resultados. Se ha observado que factores como la duración de la enfermedad, el nivel educativo y las crisis epilépticas no controladas están directamente relacionados con la gravedad de las disfunciones cognitivas. **Conclusiones.** JME se asocia con disfunción cognitiva significativa, especialmente en las áreas de funciones ejecutivas y memoria. La identificación temprana y el manejo adecuado de las crisis son esenciales para minimizar los déficits cognitivos. La revisión destaca la necesidad de terapias personalizadas para tratar los aspectos neurológicos y psicosociales de los pacientes.

Palabras clave: Epilepsia Mioclónica Juvenil; Disfunción Cognitiva; Factores de Riesgo; Función Ejecutiva; Memoria

Trabalho realizado na Universidade Católica de Pernambuco. Recife-PE, Brasil

Conflito de interesse: não

Recebido em: 28/09/2024

Aceito em: 26/11/2024

Endereço para correspondência: Wagner G Horta. Escola de Saúde e Ciências da Vida. R. do Príncipe 526. CEP 50050-900. Boa Vista. Recife-PE, Brasil. Tel.: (81) 2119-4000. Email: wagner.horta@unicap.br

INTRODUÇÃO

A Epilepsia Mioclônica Juvenil (EMJ) é uma forma comum de epilepsia generalizada, geneticamente determinada, com início na adolescência. É caracterizada por

crises mioclônicas, crises tônico-clônicas generalizadas (CTCG) e, em alguns casos, crises de ausência¹. A EMJ representa aproximadamente 5-11% de todas as epilepsias, e a maioria dos pacientes conseguem controlar as crises com o uso de medicamentos antiepilepticos, como o valproato de sódio². Embora seja considerada uma condição tratável, a EMJ não possui cura definitiva, exigindo um tratamento contínuo e personalizado na maioria dos casos³.

Estudos apontam que o desempenho neuropsicológico em portadores de epilepsia é impactado por uma série de fatores, entre os quais, destacam-se: frequência, tipo, duração, gravidade e idade de início das crises; a presença ou não de danos cerebrais estruturais; a localização e lateralização do foco convulsivo; o medicamento antiepileptico utilizado, a eficácia da terapêutica; e as características dos achados laboratoriais e doenças congênitas e adquiridas⁴. Ademais, alguns autores relatam que, além dos aspectos clínicos e eletroencefalográficos, os pacientes com EMJ podem apresentar comprometimentos cognitivos, particularmente nas funções executivas, memória prospectiva e controle inibitório de respostas¹, levando ao impacto direto na vida acadêmica, social e profissional, influenciando de maneira substancial a sua qualidade de vida. Maidan *et al.*³ atribuem esses déficits a uma disfunção no circuito fronto-talâmico, amplamente reconhecida como base para os sintomas tanto motores quanto cognitivos da EMJ.

A cognição, definida como ato ou processo de conhecimento, envolve a utilização de vários elementos mentais, como: percepção, atenção, memória, processamento, visualização, raciocínio, planificação, resolução de problemas e execução e expressão de informação. Essas peças mentais, advindas de processos de transmissão cultural geracional e conjunturas sociais que a materializam, afloram do cérebro e constroem uma rede sistêmica de contribuição, interação e coesão, estruturando o que se entende por função cognitiva⁵.

A disfunção cognitiva pode ser definida como uma redução na capacidade de realizar processos mentais considerados essenciais, como atenção, memória, raciocínio e controle executivo. Diante disso, se houver uma disfunção em uma dessas áreas, o impacto pode ser direto e funcional, comprometendo o desempenho de forma global e, muitas vezes, interferindo na adaptação de novas situações ou de desafios cognitivos⁴.

Dessarte, tais prejuízos, somados aos efeitos das crises epilépticas e dos antiepilepticos, podem influenciar negativamente em aspectos do funcionamento social e acadêmico; e apresentar adicionalmente comorbidades psiquiátricas, como transtornos de ansiedade e depressão, e um perfil psicológico caracterizado por instabilidade emocional e comportamento de risco⁶. Sob esse prisma, a EMJ deve ser considerada uma condição neuropsíquica de múltiplas faces, cuja complexidade requer uma abordagem

em vários segmentos tanto do ponto de vista clínico, quanto do cognitivo e comportamental.

Portanto, diante da relevância crescente do tema e do impacto significativo que as disfunções cognitivas têm sobre os portadores de EMJ, o presente estudo se propõe a investigar a relação entre essa síndrome e o desenvolvimento de disfunções cognitivas, com o objetivo de contribuir para uma melhor compreensão das suas interações.

Para tal, o escrito busca identificar os principais locais afetados no cérebro de pacientes com EMJ e correlacionar essas regiões aos déficits cognitivos observados. Adicionalmente, tenta descrever as principais características das disfunções cognitivas associadas à afecção, destacando os impactos na memória, atenção e funções executivas. Objetiva-se, ainda, analisar os fatores de risco predisponentes ao desenvolvimento da síndrome e sua relação com o comprometimento cognitivo. Outrossim, emerge o fito de discutir os parâmetros clínicos e eletrográficos relevantes para a avaliação e manejo da EMJ, com foco no diagnóstico precoce e nas intervenções que visam minimizar as disfunções cognitivas a longo prazo. Por último, a revisão intenta expressar as principais consequências das disfunções cognitivas, sublinhando os impactos na qualidade de vida e desenvolvimento pessoal e social dos indivíduos.

MÉTODO

A presente revisão sistemática visa avaliar a relação entre a Epilepsia Mioclônica Juvenil e o desenvolvimento de disfunções cognitivas.

Utilizou-se a metodologia de seleção de estudos PRISMA (Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta-análises), por conseguir mostrar, de maneira transparente e compreensível, como foi realizado o trabalho⁷. Já com relação ao desenvolvimento do estudo, foram criados critérios de inclusão específicos. Houve a inclusão de estudos datados somente entre o período de 2014 e 2024, sem restrição de idiomas. Além disso, foram excluídas publicações dos tipos de relato de caso e editorial.

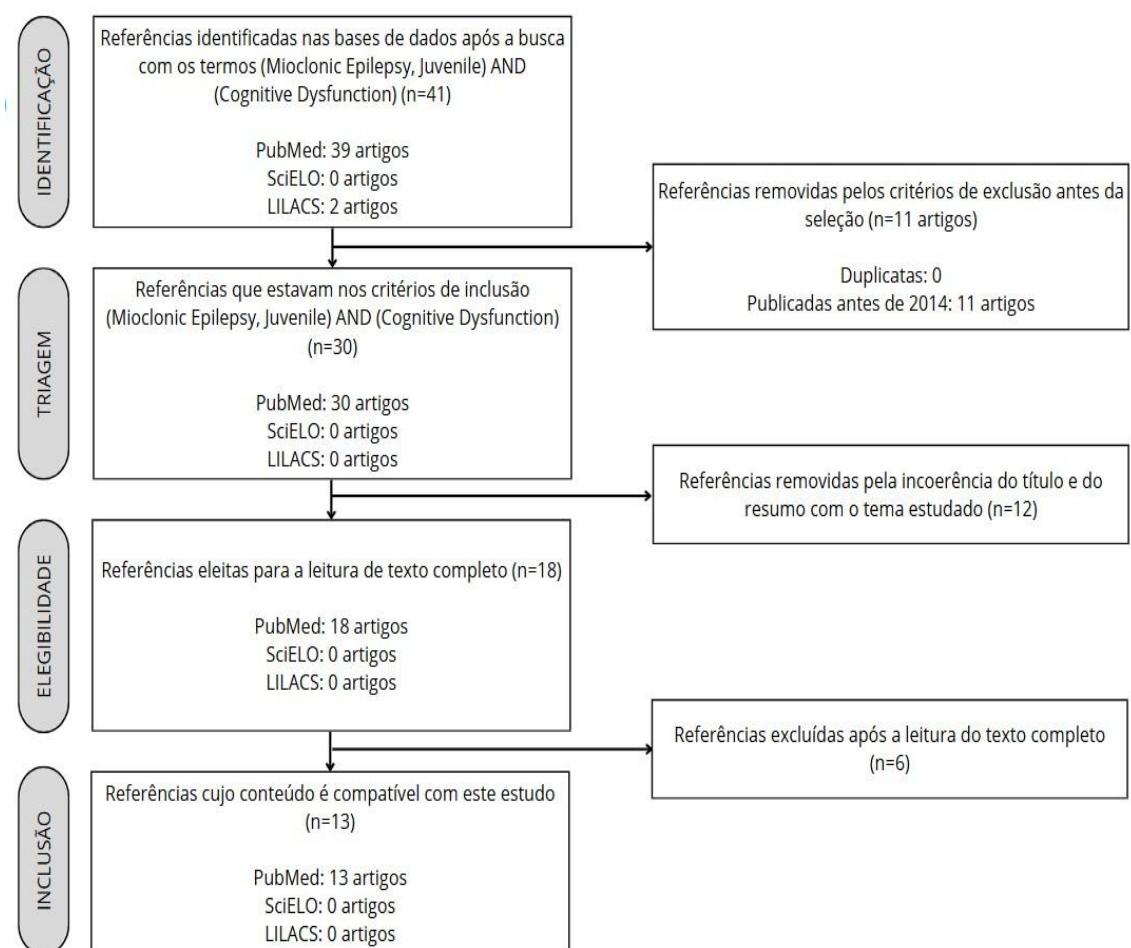
A busca da literatura foi conduzida nas bases eletrônicas de dados SciELO, PubMed e LILACS com descritores selecionados mediante consulta ao DeCS (Descritores em Ciências da Saúde). A busca incluiu os descritores em língua inglesa “*Myoclonic Epilepsy, Juvenile*” e “*Cognitive Dysfunction*” combinados com o operador booleano “AND”, para rastreio dos estudos.

Mediante o procedimento de busca, foram identificados inicialmente 41 artigos potencialmente elegíveis para a revisão de literatura (PUBMED=39; SCIELO=0; LILACS=2), e, posteriormente, 11 estudos foram excluídos por não respeitarem o período de publicação de 2014 a 2024 exigido, restando, portanto, 30 artigos para a próxima etapa.

Com a avaliação dos títulos e leitura dos resumos por seis revisores independentes, foram eliminados 12 artigos

que não atendiam aos critérios de inclusão definidos e possuíam incoerência com o tema estudado. Portanto, restaram 18 artigos para leitura integral. Após ela, foram eliminados mais seis estudos, que estão desconexos deste trabalho. Desse modo, ao total, 13 estudos foram utilizados para a revisão, os quais possuem metodologias coerentes e corretas e que são compatíveis com o tema do presente trabalho (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma com o método utilizado.



RESULTADOS

A análise dos resultados envolveu a revisão de 13 artigos científicos, selecionados e avaliados com base em critérios de inclusão a partir das bases de dados consultadas. Os artigos selecionados foram publicados em diferentes revistas especializadas, abrangendo estudos de diversos países, como Brasil, Dinamarca, Finlândia, Índia, Reino Unido, entre outros. A maioria utilizou estudos do tipo observacional (12 artigos) e revisão focada (um artigo), com variações no número de participantes e nas metodologias aplicadas. A síntese das características dos 13 artigos incluídos^{2,4,6,8-17} e suas conclusões podem ser encontradas no Quadro 1.

Com relação às regiões cerebrais afetadas, observamos que em 10 artigos^{2,4,6,8,9,11-14,17} foi destacada a disfunção no lobo frontal como a principal região cerebral afetada. Além disso, três estudos¹⁵⁻¹⁷ sugeriram uma associação entre o córtex frontal e o tálamo, apontando anomalias na conectividade talamicocortical como um dos mecanismos que contribuem para os déficits de atenção e controle inibitório. Por fim, dois estudos^{6,16} defenderam que o envolvimento das disfunções cognitivas no lobo temporal ocorre com frequência em pacientes com EMJ.

Quadro 1. Informações sintetizadas de cada estudo que compôs a revisão sistemática.

| Autor (ano) | País | Tipo de estudo | Conclusão do artigo sobre o tema |
|---|--|------------------------------------|---|
| Baykan ⁸ (2017) | Dinamarca e Brasil | Revisão focada | Pacientes com EMJ apresentam maior incidência de problemas neuropsicológicos, com variações no grau de comorbidades entre os indivíduos. Disfunção executiva é comum em casos com indução de praxia e sensibilidade ao fechamento ocular ou fotossensibilidade. A EMJ refratária a medicamentos está associada a dificuldades de nomeação e alternância de inibição. Funções intelectual e executiva mais comprometidas têm relação com traços de personalidade anormais e transtornos psiquiátricos. |
| Chawla <i>et al</i> ⁴ (2021) | Índia | Estudo transversal observacional | Os pacientes com EMJ tiveram mau desempenho em testes que sugeriram disfunção dos domínios frontal, pré-frontal, de memória e visoespacial. As disfunções cognitivas podem estar relacionadas à duração da doença, nível educacional e anormalidades no EEG. |
| Motamedi <i>et al</i> ⁹ (2014) | Irã | Estudo transversal | A EMJ está relacionada com disfunções cognitivas, especificamente nos domínios frontal, pré-frontal e de memória. Fatores como idade, nível educacional, duração da doença e medicação também impactaram nesses resultados. |
| Raatikainen <i>et al</i> ¹⁰ (2020) | Finlândia | Estudo observacional retrospectivo | Portadores de EMJ recém diagnosticada e/ou em tratamento inicial não apresentam déficit cognitivo significativo, em comparação a indivíduos saudáveis. |
| Carvalho <i>et al</i> ² (2016) | Brasil | Estudo de caso-controle | Portadores de EMJ que possuem a indução de praxia e fechamento ocular/fotossensibilidade como gatilhos ativadores das crises epilépticas apresentaram maior disfunção executiva, revelando associação entre mecanismos desencadeadores da epilepsia e desempenho cognitivo. |
| Giorgi <i>et al</i> ⁶ (2016) | Itália | Estudo transversal | Além do comprometimento cognitivo para tarefas frontotemporais, algumas características da cognição social também estão alteradas na EMJ. Este último déficit pode ser subjacente ao mau resultado social destes pacientes e também pode estar relacionado a achados imagiológicos de disfunção do lobo frontal. |
| Valente <i>et al</i> ¹¹ (2016) | Brasil | Estudo observacional comparativo | Há perfis cognitivos e psiquiátricos diferentes ou mais severos em subgrupos de pacientes com EMJ. Indivíduos resistentes ao tratamento exibem um comprometimento maior, déficits cognitivos e traços de impulsividade. Disfunções executivas, de memória ou impulsividade variam entre os indivíduos. |
| Campanille <i>et al</i> ¹² (2021) | Argentina | Estudo observacional comparativo | Embora a EMJ seja uma condição relativamente benigna, os pacientes apresentam déficits cognitivos, especialmente em funções executivas, indicativos de disfunção no lobo frontal. Houve uma correlação clara entre os déficits e as queixas dos pacientes. Indivíduos com EMJ tiveram níveis maiores de depressão e ansiedade. |
| Walsh <i>et al</i> ¹³ (2014) | Reino Unido | Estudo transversal observacional | Pacientes com EMJ resistente a medicamentos apresentam disfunção cognitiva elevada, com dificuldades em inibir e alternar tarefas, agravadas por traços de personalidade como neuroticismo e ansiedade. As mulheres tendem a ter maior neuroticismo e introversão. Ansiedade e neuroticismo estão associados a pior desempenho em testes de funções cognitivas e executivas. |
| Yam <i>et al</i> ¹⁴ (2022) | Israel | Estudo transversal observacional | Pessoas com EMJ apresentam disfunção cognitiva, principalmente relacionada a atenção e controle inibitório, com déficits mais acentuados nos pacientes resistentes a medicamentos. Dessa forma, esses pacientes demonstram tempos de ocorrência mais longos e piores desempenho em tarefas cognitivas durante a execução de tarefas simultâneas. |
| Thomas <i>et al</i> ¹⁵ (2014) | Reino Unido | Estudo de caso-controle | Na relação entre epilepsia mioclônica juvenil (EMJ) e disfunções cognitivas, infere-se que os pacientes resistentes a medicamentos têm tempos de reação mais longos e um pior desempenho em tarefas de controle inibitório, comparados aos controles saudáveis e aos pacientes responsivos a medicamentos. |
| Abarrategui <i>et al</i> ¹⁶ (2018) | Espanha | Estudo de caso-controle | Pacientes com EMJ tendem a apresentar dificuldades em funções como memória de trabalho, raciocínio abstrato, flexibilidade cognitiva e velocidade de processamento, além de frequentemente apresentarem um desempenho inferior em tarefas que envolvem atenção e controle executivo em comparação com grupos controle. |
| Patrikelis <i>et al</i> ¹⁷ (2022) | Grécia, Itália, Reino Unido (afiliações dos autores em instituições) | Estudo de caso-controle | Pacientes com Epilepsias Generalizadas Idiopáticas (EGI), incluindo a EMJ, tiveram pior desempenho em relação ao grupo controle em uma série de domínios, destacando-se: velocidade de processamento de informações visual e auditiva; vigilância auditiva e inibição de resposta; coordenação visomotora; memória de trabalho visual; velocidade motora; extensão de memória auditivo-verbal; e aprendizagem verbal. |

Quanto às características da disfunção cognitiva, dos 13 estudos analisados, 10 artigos^{2,4,6,8-11,13,15,17} mencionaram algum tipo de disfunção cognitiva relacionada à EMJ. Dentre essas disfunções, as mais frequentemente relatadas foram: déficits executivos (nove estudos), dificuldades com a inibição de resposta e controle mental (sete estudos), problemas de memória (seis estudos), velocidade de processamento de informações (quatro estudos), e visuoespaciais (três estudos). Quatro estudos^{4,6,8,9} destacaram que pacientes com maior tempo de duração da epilepsia apresentavam maior severidade nos déficits executivos e na memória, especialmente em tarefas que envolviam planejamento e flexibilidade mental. Apenas um estudo¹⁰ encontrou que pacientes recém-diagnosticados não apresentam déficits cognitivos significativos. Isso sugere que o diagnóstico precoce e o início imediato do tratamento podem ser fatores importantes para mitigar o desenvolvimento de disfunções cognitivas.

Acerca dos fatores de risco, dos 13 estudos revisados, 11 artigos abordaram fatores de risco que influenciam os déficits cognitivos em pacientes com EMJ^{2,4,6,8,9,11-13,15-17}. Os fatores de risco mencionados foram: idade de início das crises (jovens/adolescentes), exposição a fatores ambientais estressantes (privação do sono, estresse e contato com luzes intermitentes), gênero, problemas neuropsicológicos e psicopatológicos, ansiedade, politerapia para controle das crises, predisposição genética, história familiar, frequência e duração das crises. Três estudos^{2,4,9} indicaram que pacientes

com maior nível educacional apresentaram melhor desempenho cognitivo, sugerindo que a educação pode ter um papel protetor contra o declínio cognitivo e menor impacto na qualidade de vida. Além disso, três artigos^{11,15,16} destacaram que pacientes com crises mais frequentes ou de difícil controle estavam mais suscetíveis a transtornos psiquiátricos, como ansiedade, os quais agravavam ainda mais as disfunções cognitivas.

No tocante aos parâmetros clínicos, eletrográficos e terapêuticos importantes à afecção, seis artigos apontaram uma relação clara entre os déficits cognitivos e parâmetros clínicos, como a duração da doença e as anormalidades encontradas nos exames eletroencefalográficos (EEG). Destaca-se que dois artigos^{4,9} relataram que a maior duração da epilepsia e as anormalidades no EEG (particularmente em crises não controladas) estavam fortemente associadas ao agravamento dos déficits cognitivos. Dois estudos^{9,11} também mencionaram o uso prolongado de antiepilepticos como um fator adicional de declínio cognitivo, especialmente em funções de memória e concentração. Apenas um artigo¹⁷ apontou que o tratamento com monoterapia ou politerapia afeta os domínios cognitivos da vigilância, atenção e velocidade de processamento das informações.

Por fim, as consequências das disfunções cognitivas foram mencionadas em sete artigos^{2,4,6,12,14-16}, sendo as mais recorrentes as dificuldades em contextos sociais e profissionais, e o desenvolvimento de comorbidades psiquiátricas. Quatro estudos^{4,6,12,16} relataram que os déficits

em memória e atenção interferem diretamente na capacidade de pacientes com EMJ competirem no mercado de trabalho e na vida acadêmica, resultando em menor qualidade de vida. Além disso, três estudos^{11,12,16} destacaram a prevalência elevada de transtornos de humor, como depressão e ansiedade, que não apenas resultam das disfunções cognitivas, mas também as agravam, criando um ciclo vicioso que compromete o tratamento e o manejo da doença.

DISCUSSÃO

Regiões cerebrais afetadas

Indivíduos portadores de EMJ apresentam disfunção do lobo frontal^{8,9,14}. Todavia, alguns estudos ampliam esta perspectiva, sugerindo uma rede de comprometimento mais extensa, que compreende a porção pré-frontal dorsolateral do telencéfalo⁴.

No tocante às disfunções executivas mais frequentemente identificadas em pacientes com EMJ, há a perspectiva de que os comprometimentos frontal e frontotemporal estejam intimamente relacionados com a sua fisiopatologia^{6,11}. Não obstante, a origem da dificuldade cognitiva executiva observada nestes indivíduos pode decorrer da diminuição da comunicação entre as regiões pré-frontal e fronto-polar do telencéfalo².

Anomalias na conectividade entre o córtex frontal e a região talâmica, assim como o acometimento do lobo frontal são, segundo estudos, achados de caráter frequente em

pacientes com EMJ^{15,16}. Compreende-se, nesse sentido, que a presença das anormalidades na conectividade talamocortical podem desempenhar um papel central nos déficits de atenção observados nesse demográfico, sobretudo devido à alteração da conectividade funcional entre o tálamo e o córtex auditivo¹⁷.

Os achados eletrofisiológicos também oferecem insights valiosos para a compreensão das áreas acometidas em pacientes com EMJ. Nesses indivíduos, conforme indica a literatura, encefalogramas interictais apontam para a predominância de descargas fronto-centrais¹².

Características das disfunções cognitivas

Em relação às características das disfunções cognitivas encontradas em pacientes com EMJ, as disfunções executivas foram as mais citadas: dificuldades em planejamento e sequenciamento de tarefas, problemas de conceituação, de cálculo, de mudança de conjunto, nas fluências de design e lexical, em tarefas de distração de memória⁴, alteração no controle mental⁹, na alternância de tarefas¹³, problemas na fluência verbal^{4,6}, dificuldade na inibição de resposta^{4,11,13,17}, na flexibilidade mental^{4,13}, dificuldades de atingir metas¹¹ e comprometimento da atenção^{4,17}. Para além desses, podem ser citados os distúrbios em aprendizagem verbal, em organização e recuperação de informações e no processamento semântico associativo¹⁷.

Outro ponto bastante abordado nos estudos é a memória, tanto no âmbito verbal quanto visual^{4,6,17}, além dos déficits construcionais e visoespaciais⁴, problemas de QI⁹, de velocidade de processamento de informações psicomotoras^{6,17} e visuais, junto a dificuldade na coordenação visomotora e na recordação episódica imediata e tardia¹⁷.

Um ponto interessante é que aqueles pacientes que têm EMJ desencadeada por mecanismos/reflexos de indução de praxia e sensibilidade ao fechamento ocular/fotossensibilidade possuem maior chance de ter déficits de sequenciamento, de flexibilidade cognitiva, na coordenação visomotora e na velocidade do processamento de informações^{2,8}. Além disso, aqueles indivíduos com EMJ refratária a medicamentos estão relacionados a pior desempenho na capacidade de nomeação e em alternância de inibição⁸.

Dadas tantas disfunções, vale destacar que apenas um dos estudos selecionados considerou que há apenas um leve comprometimento cognitivo em pacientes com EMJ¹². Ademais, conforme um dos estudos, não houve identificação de disfunções cognitivas nos pacientes, o que segundo os autores, pode ter ocorrido devido ao diagnóstico precoce e à idade jovem dos estudados¹⁰.

Fatores de risco associados à doença

Dentre os estudos analisados, diversos têm explorado os fatores de risco associados à disfunção cognitiva em

pacientes com epilepsia mioclônica juvenil (EMJ), revelando uma série de elementos que podem agravar o comprometimento cognitivo e emocional nesses indivíduos. As disfunções mais graves do lobo frontal estão relacionadas a problemas psicopatológicos e neuropsicológicos em pacientes com EMJ, sugerindo que essas disfunções podem ser um dos principais fatores de risco para o comprometimento cognitivo nesses indivíduos⁸.

Em consonância, temos a idade de início das crises e o nível educacional têm sido amplamente citados como fatores significativos no desempenho cognitivo. Pacientes com início tardio da epilepsia apresentam maiores prejuízos cognitivos, enquanto níveis mais elevados de escolaridade estão associados a um melhor desempenho cognitivo⁴. Nesse contexto, a literatura corrobora essa ideia, destacando o papel protetor da educação sobre a cognição, independentemente da presença de depressão e ansiedade⁹. Fatores como idade, gênero e educação demonstram exercer influência direta sobre as características da cognição social em pacientes com EMJ⁶.

Outra ramificação dos fatores de risco é a frequência das crises epilépticas também foram identificadas como fatores de risco significativos. A maior frequência de crises e uma longa duração da epilepsia estão associadas ao pior desempenho cognitivo e ao aumento da prevalência de transtornos psiquiátricos¹¹. Complementarmente, adolescentes e pacientes jovens são particularmente vulneráveis às disfunções cognitivas, principalmente quando

expostos a fatores ambientais estressantes, como privação de sono e exposição a luzes intermitentes¹⁶.

Compreende-se que pacientes que necessitam de politerapia para controle das crises epilépticas também apresentam um risco maior de disfunções cognitivas¹⁵. Isso aponta para a importância de intervenções precoces e estratégias terapêuticas personalizadas, uma vez que a gravidade das crises e a necessidade de múltiplos medicamentos podem exacerbar o declínio cognitivo.

Outro fator relevante é o gênero. Homens apresentam maior incidência de indução de crises epilépticas por praxia, o que pode ter um impacto direto na cognição e na qualidade de vida desses pacientes². O mesmo estudo sugere que a ausência de reflexos-gatilho, associada a um maior nível educacional, está ligada a uma melhor qualidade de vida, refletindo um menor impacto cognitivo.

Por conseguinte, a literatura revisada destaca uma série de fatores de risco associados à disfunção cognitiva em pacientes com EMJ, incluindo idade de início das crises, nível educacional, frequência e duração das crises, uso de múltiplos medicamentos e exposição a fatores ambientais estressantes. A identificação desses fatores é crucial para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes e para a melhoria da qualidade de vida desses pacientes.

Parâmetros clínicos, eletrográficos e terapêuticos importantes à afecção

Em sequência tornou-se evidente que pacientes com epilepsia mioclônica juvenil associadas a disfunções cognitivas podem ter sua doença influenciadas por diversas intervenções clínicas, eletrográficas e terapêuticas. Dessa forma, alguns dos estudos analisados abordam como esses fatores impactam as funções cognitivas de pacientes com EMJ, fornecendo insights sobre mecanismos subjacentes e possíveis estratégias terapêuticas.

Entre esses fatores temos destaque para a duração da epilepsia, como um determinante para o comprometimento cognitivo, visto que uma maior duração da doença está associada à exposição prolongada a atividades neuronais anormais, especialmente durante fases críticas de maturação cerebral. Portanto, destaca-se que o tempo interfere diretamente nas habilidades de aprendizagem, no desenvolvimento da linguagem e na lateralização de funções cognitivas⁹. Ademais, evidencia-se que essa associação de uma epilepsia mais prolongada também está relacionada a uma maior perda neuronal no hipocampo, com consequências progressivas na memória⁴.

Do ponto de vista eletrográfico, a presença de um EEG anormal também tem sido associada a disfunção cognitiva. Dessa forma, tornam-se notórios que padrões anormais no EEG refletem uma maior vulnerabilidade cerebral, indicando que uma atividade elétrica desorganizada pode comprometer funções neuropsicológicas, como a memória e a atenção⁴.

Além disso, aponta-se que mecanismos desencadeadores de crises, como a fotossensibilidade e a praxia, podem hiperexcitar áreas corticais específicas, levando a déficits cognitivos diferenciados de acordo com o gatilho envolvido. Esses resultados reforçam a ideia de que as manifestações eletrográficas, em conjunto com fatores clínicos, desempenham um papel crucial na trajetória cognitiva dos pacientes com EMJ².

O impacto da terapia medicamentosa sobre as funções cognitivas em pacientes com EMJ tem sido bastante prejudicado. Entretanto é observada uma divergência entre os estudos. Por alguns pesquisadores, é observada uma associação entre os medicamentos antiepilepticos (EAs) e os efeitos adversos na memória e concentração, evidenciando que o tratamento prolongado pode exacerbar disfunções cognitivas⁹. Em união, alguns outros, destacam diferenciação entre a monoterapia medicamentosa e a politerapia, evidenciando que ambas podem impactar níveis de domínios cognitivos, como vigilância, atenção e velocidade de processamento¹⁷. Em contrapartida, um terceiro grupo de estudiosos não encontrou uma manifestação direta entre o tipo de terapia medicamentosa e a severidade das manifestações epilépticas⁶. Assim, o uso de EAs, embora necessário para o controle das crises, pode representar um fator adicional de risco para o comprometimento cognitivo.

O controle das crises também se mostra como um fator determinante na preservação das funções executivas e de

memória. Dessa forma, foi observado que pacientes com convulsões de difícil controle apresentam maiores déficits no controle inibitório, flexibilidade mental e processos atencionais em comparação com aqueles com crises bem controladas¹¹. Esses achados reforçam a importância de um manejo eficaz das crises epilépticas como forma de minimizar o impacto nas funções cognitivas e executivas dos pacientes com EMJ.

Consequências das disfunções cognitivas

Imersos em um oceano de alterações clínicas, os pacientes com Epilepsia Mioclônica Juvenil (EMJ) enfrentam uma série de consequências sociais e psíquicas. As disfunções cognitivas impostas a esses indivíduos denotam, entre outras coisas, distúrbios na organização e no comportamento de autorregulação, inferindo sobremaneira no comportamento destes em contextos sociais, leia-se ambientes escolares, acadêmicos, laborais e comunitários^{4,6}.

Na árvore das consequências observadas em sujeitos com a epilepsia em questão, destacam-se alguns troncos. Alguns estudos^{11,15} voltam-se para as alterações nas capacidades de planejamento, formação de conceitos e velocidade de processamento de informações para realçar o impacto na vida laboral e social dessas pessoas. Outros escritos^{12,16}, por seus turnos, salientam os déficits em memória (verbal e visual) e atenção, para ressaltar o enorme decréscimo em ações competitivas - a título de exemplo, em lutas por vagas no mercado de trabalho e intenções

acadêmicas, tais quais realização de projetos de extensão e estágios. Sob o prisma dessas considerações, constata-se reluzente redução na qualidade de vida desses seres.

Nessa seara, a saúde psíquica destes é intimamente afetada e alicerce para maiores incidências de transtornos mentais². A enorme gama de alterações passíveis a esses indivíduos implicam desempenhos menos satisfatórios em escopos sociais construídos mediante reconhecimento, afirmação, elogios e atenção positiva. De tal forma, elementos como o bullying e reprovação social tornam-se eventos frequentes e mutam-se em gatilhos intrínsecos ao desenvolvimento de distúrbios. Um estudo observacional comparativo¹² corrobora tal assertiva ao afirmar que transtornos como ansiedade, depressão e transtornos psicóticos possuem uma alta prevalência em pessoas com EMJ em comparação com outros transtornos crônicos na população geral. Acrescenta-se que, a despeito de serem consequências da EMJ, essas alterações mentais podem, ainda, agravar as disfunções cognitivas¹⁶.

CONCLUSÃO

A Epilepsia Mioclônica Juvenil (EMJ) é uma condição complexa que não apenas afeta a saúde neurológica dos indivíduos, mas também traz uma gama de implicações cognitivas e psicossociais significativas. Os achados mostram que as disfunções cognitivas, especialmente aquelas relacionadas ao lobo frontal e à conectividade cerebral, desempenham um papel central na fisiopatologia da EMJ.

As consequências das disfunções cognitivas como planejamento, controle da atenção e memória, são comuns e vão além das dificuldades neuropsicológicas, afetando profundamente o desempenho social, acadêmico e profissional dos pacientes. Esses déficits, combinados com transtornos psiquiátricos agravam a condição dos indivíduos e dificultam o manejo clínico. Futuras investigações devem explorar mais a fundo essa inter-relação entre os déficits cognitivos e as comorbidades psiquiátricas, com o intuito de desenvolver terapias mais abrangentes que possam tratar o paciente de forma integral.

Além disso, fatores como a idade de início das crises, o nível educacional e a frequência e severidade das crises são determinantes críticos que influenciam a gravidade das disfunções cognitivas. O entendimento desses fatores de risco é crucial para futuras pesquisas que busquem investigar como esses fatores interagem para influenciar o curso de tais disfunções, especialmente em pacientes diagnosticados em diferentes idades e com diferentes níveis educacionais. Adicionalmente, é fundamental estudar mais profundamente a relação entre o estágio da doença e o surgimento das disfunções cognitivas, avaliando também se o controle precoce das crises pode prevenir o agravamento dos déficits. A relação entre o tratamento medicamentoso e as disfunções cognitivas ainda é um campo em debate, porém foi identificado como um fator de risco adicional para o declínio cognitivo, evidenciando a necessidade de estratégias terapêuticas personalizadas que considerem

tanto o controle das crises epilépticas quanto a preservação e a recuperação das funções cognitivas. É uma área de pesquisa promissora que poderá trazer benefícios significativos para os pacientes.

Este artigo, portanto, não apenas apresenta evidências sólidas sobre os impactos cognitivos da EMJ, mas também levanta questões importantes para futuras pesquisas na área de medicina. Além disso, o papel das intervenções precoces no controle das crises e na proteção das funções cognitivas ainda precisa ser mais bem compreendido. A integração de novas tecnologias de neuroimagem e técnicas de neuropsicologia pode oferecer insights valiosos sobre a progressão da EMJ e ajudar a identificar biomarcadores para intervenções mais precisas e personalizadas.

Assim, a implementação de intervenções precoces e a promoção de um suporte psicológico adequado são fundamentais para mitigar os efeitos adversos da EMJ e melhorar a qualidade de vida dos indivíduos afetados.

REFERÊNCIAS

1. Moschetta S, Fuentes D, Fiore LA, Valente KD. Epilepsia Mioclônica Juvenil: endofenótipos distintos considerando aspectos neuropsicológicos, traços de personalidade e variáveis clínicas. *J Epilepsy Clin Neurophysiol* 2010;16:51-8. <https://doi.org/10.1590/s1676-26492010000200003>
2. Carvalho KC, Uchida CG, Guaranya MS, Guilhoto LM, Wolf P, Yacubian EM. Cognitive performance in juvenile myoclonic epilepsy patients with specific endophenotypes. *Seizure* 2016;40:33-41. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.06.002>
3. Maidan I, Yam M, Glatt S, Nosatzki S, Goldstein L, Giladi N, et al. Abnormal gait and motor cortical processing in drug-resistant juvenile myoclonic epilepsy. *Brain Behav* 2023;13:e2872. <https://doi.org/10.1002/brb3.2872>
4. Chawla T, Chaudhry N, Puri V. Cognitive dysfunction in juvenile myoclonic epilepsy (JME) – a tertiary care center study. *Ann Indian Acad Neurol* 2021;24:40-50. https://doi.org/10.4103/aian.aian_663_19
5. Fonseca V. Papel das funções cognitivas, conativas e executivas na aprendizagem: uma abordagem neuropsicopedagógica. *Rev Psicopedag*

- 2014;31:236-53. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-735533>
- 6.Giorgi FS, Guida M, Caciagli L, Pagni C, Pizzanelli C, Bonanni E, et al. Social cognition in Juvenile Myoclonic Epilepsy. *Epilepsy Res* 2016;128:61-7. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2016.10.017>
- 7.Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. A declaração PRISMA 2020: diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. *Epidemiol Serv Saude* 2022;31:e2022107. <https://doi.org/10.5123/s1679-49742022000200033>
- 8.Baykan B, Wolf P. Juvenile myoclonic epilepsy as a spectrum disorder: A focused review. *Seizure* 2017;49:36-41. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2017.05.011>
- 9.Motamed M, Nasergivehch S, Karamghadiri N, Noroozian M. Juvenile Myoclonic Epilepsy (JME): Neuropsychological Profile and Related Factors with Cognitive Dysfunction. *Iran J Psychiatry* 2014;9:14-9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4277602/>
- 10.Raatikainen M, Kälviäinen R, Jutila L, Äikiä M. Cognitive functioning in new-onset juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Amp Behav* 2020;106:107015. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107015>
- 11.Valente KD, Rzezak P, Moschetta SP, de Vincentiis S, Coan AC, Guerreiro CA. Delineating behavioral and cognitive phenotypes in juvenile myoclonic epilepsy: Are we missing the forest for the trees? *Epilepsy Amp Behav* 2016;54:95-9. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.10.022>
- 12.Campanille V, Sierra N, Calle A, Bernater R, Thomson A, O'Neill S. La epilepsia mioclónica juvenil y las disfunciones neurocognitivas y ejecutivas asociadas. *Medicina (B. Aires)* 2021;81:965-71. https://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802021000800965&lng=es
- 13.Walsh J, Thomas RH, Church C, Rees MI, Marson AG, Baker GA. Executive functions and psychiatric symptoms in drug-refractory juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Amp Behav* 2014;35:72-7. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.03.026>
- 14.Yam M, Glatt S, Nosatzki S, Mirelman A, Hausdorff JM, Goldstein L, et al. Limited Ability to Adjust N2 Amplitude During Dual Task Walking in People With Drug-Resistant Juvenile Myoclonic Epilepsy. *Front Neurol* 2022;13:793212. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.793212>
- 15.Thomas RH, Walsh J, Church C, Sills GJ, Marson AG, Baker GA, et al. A comprehensive neuropsychological description of cognition in drug-refractory juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Amp Behav* 2014;36:124-9. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.04.027>
- 16.Abarregui B, Parejo-Carbonell B, García García ME, Di Capua D, García-Morales I. The cognitive phenotype of idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy Amp Behav* 2018;89:99-104. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.10.007>
- 17.Patrikelis P, Lucci G, Fasilis T, Korfias S, Messinis L, Kosmidis MH, et al. Selective impairment of auditory attention processing in idiopathic generalized epilepsies: Implications for their cognitive pathophysiology. *Appl Neuropsychol* 2022;29:1131-40. <https://doi.org/10.1080/23279095.2020.1852566>