



O QUE SABEMOS SOBRE GENÉTICA EM EPILEPSIA: UMA REVISÃO

WHAT WE KNOW ABOUT GENETICS IN EPILEPSY: A REVIEW

LO QUE SABEMOS SOBRE LA GENÉTICA EN LA EPILEPSIA: UNA REVISIÓN

Marcos Manoel Honorato¹, Francisco Ribeiro Picanço Junior², Edrian Werner Carvalho³, Renata Maria Carvalho Cremaschi⁴, Fernando Morgadinho Coelho⁵

e3122249

<https://doi.org/10.47820/recima21.v3i12.2249>

PUBLICADO: 12/2022

RESUMO

Introdução: A epilepsia é uma doença neurológica comum e provoca morbidade em pessoas do mundo todo. A sua patogênese depende da conjunção de fatores genéticos e ambientais, que são variáveis em indivíduos e grupos populacionais. Esse artigo pretende, de forma objetiva, apresentar as principais informações já estabelecidas sobre os fatores genéticos relacionados à doença. **Métodos:** Foi realizada uma revisão narrativa sobre os principais trabalhos referentes à temática. O levantamento bibliográfico foi conduzido através de bases de dados *on-line*. **Resultados:** O risco familiar e a importância da consanguinidade na epilepsia vem sendo estudados há décadas, mas não permitiam conclusões mais fidedignas. Os estudos genéticos, embora tenham custo elevado, permitiram descobrir que existem centenas de genes relacionados à ocorrência de epilepsia, havendo casos com herança monogênica bem reconhecida e outros com manifestação variada, geralmente associada também a encefalopatias. Muitas pesquisas sugerem que a interação de múltiplos genes podem ser importante para a maioria das epilepsias comuns, mas existem casos em que os fatores ambientais são mais relevantes. **Conclusões:** Nosso artigo fornece um resumo daquilo que há de mais significativo e recente sobre a influência dos fatores genéticos na epilepsia, a fim de contribuir para a comunidade científica no reconhecimento de mais um espectro dessa doença, o que pode favorecer a investigação etiológica, o aconselhamento e a escolha terapêutica mais adequadas.

PALAVRAS-CHAVE: Epilepsia. Genética. Consanguinidade.

ABSTRACT

Introduction: Epilepsy is a common neurological disease and causes morbidity in people all over the world. Its pathogenesis depends on the conjunction of genetic and environmental factors, which are variable in individuals and population groups. This article aims, in an objective way, to present the main information already established about the genetic factors related to the disease. Methods: A narrative review was carried out on the main works about the theme. The bibliographic survey was conducted through online databases. Results: The family risk and the importance of consanguinity in epilepsy have been studied for decades but did not allow more reliable conclusions. Genetic studies, although expensive, made it possible to discover that there are hundreds of genes related to the occurrence of epilepsy, with cases with a well-recognized single-gene inheritance and others with a varied manifestation, usually also associated with encephalopathies. Much research suggests that the interaction of multiple genes may be important for most common epilepsies, but many cases have origin in environmental factors. Conclusions: Our article provides a summary of the most significant and recent findings on the influence of genetic factors on epilepsy, in order to contribute to the

¹ Médico neurologista, Doutor em Ciências (Departamento de Neurologia e Neurocirurgia) pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) e Docente do Curso de Medicina Santarém - Universidade do Estado do Pará (UEPA). Universidade do Estado do Pará (UEPA)

² Médico generalista pela Universidade do Estado do Pará (UEPA).

³ Médico generalista pela Universidade do Estado do Pará (UEPA)

⁴ Médica neurologista, Doutora em Ciências (Psicobiologia) pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)

⁵ Médico neurologista, Livre-Docente (Departamento de Neurologia e Neurocirurgia) da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

O QUE SABEMOS SOBRE GENÉTICA EM EPILEPSIA: UMA REVISÃO
Marcos Manoel Honorato, Francisco Ribeiro Picanço Junior, Edrian Werner Carvalho,
Renata Maria Carvalho Cremaschi, Fernando Morgadinho Coelho

scientific community in the recognition of yet another spectrum of this disease, which may favor the etiological investigation, the counseling and the most appropriate therapeutic choice.

KEYWORDS: *Epilepsy. Genetics. Consanguinity.*

RESUMEN

Introducción: La epilepsia es una enfermedad neurológica frecuente y causa morbilidad en personas de todo el mundo. Su patogénesis depende de la conjunción de factores genéticos y ambientales, los cuales son variables en individuos y grupos poblacionales. Este artículo pretende, de forma objetiva, presentar la principal información ya establecida sobre los factores genéticos relacionados con la enfermedad. **Métodos:** Se realizó una revisión narrativa de las principales obras relacionadas con el tema. El levantamiento bibliográfico se realizó a través de bases de datos en línea. **Resultados:** El riesgo familiar y la importancia de la consanguinidad en la epilepsia han sido estudiados durante décadas, pero no permitieron conclusiones más confiables. Los estudios genéticos, aunque costosos, permitieron descubrir que existen cientos de genes relacionados con la aparición de la epilepsia, con casos con una herencia unigénica bien reconocida y otros con una manifestación variada, generalmente asociados también a encefalopatías. Mucha investigación sugiere que la interacción de múltiples genes puede ser importante para la mayoría de las epilepsias comunes, pero hay casos en los que los factores ambientales son más relevantes. **Conclusiones:** Nuestro artículo ofrece un resumen de los hallazgos más significativos y recientes sobre la influencia de los factores genéticos en la epilepsia, con el fin de contribuir a la comunidad científica en el reconocimiento de otro espectro más de esta enfermedad, que puede favorecer la investigación etiológica, la asesoramiento y la elección terapéutica más adecuada.

PALABRAS CLAVE: *Epilepsia. Genética. Consanguinidad.*

INTRODUÇÃO

A epilepsia é uma doença neurológica crônica que atinge cerca de 1% da população mundial. Acredita-se que o mecanismo fisiopatológico subjacente é complexo e tem como base a geração de descargas hipersíncronas em redes neurais ocasionando crises epiléticas, que se caracterizam por fenômenos motores, sensoriais, autonômicos e alteração de nível de consciência em graus variados.¹ Ocorre em indivíduos geneticamente predispostos, mas também há fatores de risco e causas ambientais que influenciam na sua gênese na maioria dos pacientes.²

Predomina no sexo masculino e ocorre em todas as idades, porém a maioria dos casos começa na infância ou em idosos. A prevalência é heterogênea em diferentes regiões e países, sendo maior em países subdesenvolvidos.³

Tais dados levantam questionamentos quanto à possível influência de fatores biológicos, econômicos ou culturais na gênese e evolução da epilepsia.⁴ Reconhecendo a importância dos fatores genéticos, a nova classificação da Liga Internacional contra Epilepsia (ILAE) de 2017 propôs as causas genéticas como uma das categorias etiológicas.⁵

O objetivo do nosso estudo foi elencar e discutir as principais informações relacionadas aos aspectos genéticos das epilepsias.

METODOLOGIA

Realizou-se uma revisão narrativa a fim de selecionar os principais trabalhos referentes à temática. A pesquisa se baseou na seguinte pergunta norteadora: o que se sabe sobre os fatores



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

O QUE SABEMOS SOBRE GENÉTICA EM EPILEPSIA: UMA REVISÃO
Marcos Manoel Honorato, Francisco Ribeiro Picanço Junior, Edrian Werner Carvalho,
Renata Maria Carvalho Cremaschi, Fernando Morgadinho Coelho

genéticos na epilepsia? O levantamento bibliográfico foi conduzido através da base de dados on-line PubMed, sem limite de tempo, utilizando os descritores: epilepsia, consanguinidade, genética; nos idiomas português e inglês. Foram incluídos aqueles documentos que apresentavam as expressões utilizadas nas buscas por título ou resumo, e que estivessem disponíveis na íntegra. Foram selecionados 30 estudos que se mostravam mais representativos e adequados aos objetivos. Para melhor compreensão dos resultados e discussão optou-se por abordar o assunto em tópicos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Epilepsia como doença multifatorial

Há uma diversidade de causas e fatores de risco reconhecidamente envolvidos na ocorrência de epilepsia, os quais influenciam de forma variada em indivíduos e grupos populacionais. Acredita-se que há uma contribuição de fatores genéticos e adquiridos para a determinação do processo na maioria dos pacientes.

As causas adquiridas de epilepsia são extremamente variáveis em diferentes faixas etárias, regiões e países, predominando de uma forma geral as lesões hipóxico-isquêmicas nos primeiros anos de vida, as causas traumáticas no adulto e as vasculares nos idosos. No Brasil e na América Latina, devemos ressaltar a neurocisticercose como uma causa importante, sendo relacionada a um risco relativo 3 vezes maior de evolução para epilepsia do que na população geral. Por outro lado, autores sugerem que em regiões onde essa neuroinfecção é endêmica, ela pode ser responsável por até um terço dos casos de epilepsia.⁶

Há muito tempo já havia a suspeita de que a epilepsia seria uma desordem com importante influência genética, o que vem sendo comprovado nas últimas décadas através de pesquisas realizadas com gêmeos e pela realização de modernos testes genéticos para identificação de genes especificamente relacionados a determinadas síndromes epilépticas. O clássico estudo populacional de Rochester, nos Estados Unidos, evidenciou que há um risco familiar significativamente maior para parentes em primeiro grau de pessoas com epilepsias generalizadas (incidência 5 vezes maior que na população geral), sendo o risco relativo também significativo para parentes de pessoas com epilepsia focal (2 vezes em relação à população geral).⁷

A concordância de epilepsia em gêmeos monozigóticos é bem mais elevada que em gêmeos dizigóticos, mas não é 100%, o que sugere uma herança poligênica, embora ainda não bem definida, especialmente nas epilepsias mioclônica juvenil e do tipo ausência.⁷

Os testes genéticos vem se tornando importantes para o diagnóstico de epilepsias específicas associadas a determinadas mutações já estabelecidas, mas ainda não fazem parte da rotina.⁸



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

O QUE SABEMOS SOBRE GENÉTICA EM EPILEPSIA: UMA REVISÃO
Marcos Manoel Honorato, Francisco Ribeiro Picanço Junior, Edrian Werner Carvalho,
Renata Maria Carvalho Cremaschi, Fernando Morgadinho Coelho

Fatores genéticos nas epilepsias

Já em 1940 Lennox atribuía às epilepsias um provável componente genético, tentando demonstrá-lo no primeiro estudo em gêmeos, onde evidenciou que monozigóticos exibiam uma maior concordância de fenótipo epiléptico do que o esperado.⁸

O estudo de Rochester, Minesota, muitas vezes usado como parâmetro, relatou que um terço dos pacientes epilépticos tinha algum antecedente familiar. Esse “risco familiar”, embora variável, foi comprovado também por outros autores.^{7,9}

Antes do advento dos exames moleculares, ainda de elevado custo em nosso meio, é possível somente inferir quanto à relevância de fatores genéticos através de dados indiretos, como a presença de consanguinidade e a casos de epilepsia na família.

A consanguinidade foi considerada relevante em estudos realizados na Argélia (30%). No Irã foi encontrado índice de 33%, com *odds-ratio* = 2,2 em relação aos controles.^{10, 11} Também foram observadas taxas elevadas entre pessoas com epilepsia entre indígenas brasileiros e no Panamá.^{12, 13}

Em relação à ocorrência de história familiar positiva, há uma variação significativa em estudos em regiões diversas. A ocorrência foi de 47% em uma área semiurbana de São Paulo e entre os índios Guaymi do Panamá, chegou a 88% de positividade entre os índios Bakairi estudados no Mato Grosso.¹²⁻¹⁵

Em 2017, reconhecendo esse papel da genética, a ILAE chancelou o que já havia proposto em 2013, classificando as epilepsias quanto à etiologia em seis grupos: genética, estrutural, metabólica, infecciosa, imune e desconhecida.¹⁶

Acredita-se que em grande parte a suscetibilidade a desenvolver crises epilépticas é atribuída a fatores genéticos, sugerindo uma base genética transversal para todas as síndromes epilépticas¹⁷, visto que, mesmo nas epilepsias de origem estrutural há uma maior predisposição de evolução para epilepsia em pessoas com familiares epilépticos.^{8, 18}

Ao longo das últimas décadas, com o surgimento de modernos testes genéticos, foi possível definir inúmeras epilepsias e síndromes causadas por herança monogênica. É importante dizer que tais doenças, embora genéticas, não são necessariamente hereditárias, o que pode ser explicado pelas mutações *de novo*, ocorridas durante a formação de gametas.¹⁹ Embora já tenha sido relatada a existência de 977 genes relacionados à epilepsia, é importante saber que a herança monogênica não é o único mecanismo genético para a ocorrência da doença.²⁰

Atualmente os painéis genéticos disponíveis podem detectar mais de uma centena de mutações relacionadas a dezenas de síndromes epilépticas mendelianas, sendo a maioria autossômica dominante e determinantes de anormalidades em canais iônicos. A Síndrome de Dravet é o protótipo delas. A presença da mutação no gene SCN1A caracteristicamente provoca crises generalizadas refratárias, atraso de desenvolvimento neuropsicomotor e sensibilidade a altas temperaturas.²¹



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

O QUE SABEMOS SOBRE GENÉTICA EM EPILEPSIA: UMA REVISÃO
Marcos Manoel Honorato, Francisco Ribeiro Picanço Junior, Edrian Werner Carvalho,
Renata Maria Carvalho Cremaschi, Fernando Morgadinho Coelho

Se por um lado essas mutações recentemente identificadas esclareceram definitivamente acerca da ocorrência de tipos específicos de síndromes, a genética moderna não consegue ainda explicar uma base comum para a maioria das epilepsias, fazendo-nos reportar ao modelo multifatorial-poligênico, sugerido em 1956 por Falconer, para descrever uma herança resultante da combinação de fatores de suscetibilidade familiar não mensurável que se somariam a elementos ambientais para determinar a ocorrência de doenças comuns.¹⁸ Esse fato é levado em consideração pela ILAE, sendo sugerido agora o termo epilepsias generalizadas genéticas para o antigo grupo constituído por cerca de 25% das epilepsias que antes eram classificadas como generalizadas idiopáticas.¹⁶

Outros fenômenos genéticos que vão além dos princípios de Mendel e que poderiam explicar a maioria das epilepsias comuns são o polimorfismo genético (alterações de uma única base nitrogenada) e a variação do número de cópias (incluindo as microdeleções ou microduplicações). Apesar de muito comuns no DNA humano, os polimorfismos simples de nucleotídeos não foram considerados relevantes em determinar epilepsia focal em um grande estudo com 3445 pessoas epiléticas e 6935 controles de origem europeia.⁸

Diante de tudo isso, estudou a eficácia do uso de um painel genético de 70 genes e microarray na investigação de 8565 pacientes epiléticos com atraso de desenvolvimento neuropsicomotor de provável etiologia genética, mas esta foi confirmada somente em 15,4% dos casos, sendo as mutações nos genes SCN1A e KCN2 os mais encontrados. Muitos casos negativos devem ser resultado de herança poligênica ou causados por mutações ainda não reconhecidas ou testadas. Há necessidade de uma constante reformulação dos painéis e do exoma, visto que novas mutações e loci são descritos a todo momento.²² A análise desse e outros estudos levantam o questionamento quanto à custo-efetividade de investigações como essa.²³

A ocorrência de “clusters” familiares onde vários indivíduos apresentam manifestação similar foi descrita em 303 famílias com mais de três pessoas acometidas por epilepsias “comuns” (não graves) em um consórcio multicêntrico.²⁴

Possivelmente a testagem genética e a farmacogenômica serão mais acessíveis no futuro e poderão ser importantes armas para determinar a etiologia, especialmente em casos de encefalopatia epilética e indivíduos selecionados, onde poderá influenciar não somente no aconselhamento genético, mas também na escolha do tratamento mais adequado para cada um.²⁵

A questão das crises febris

As crises febris são consideradas, por si só, fatores de risco para o desenvolvimento de epilepsia, aumentando a chance em duas a dez vezes em relação à população geral.¹⁸

Há controvérsias quanto à sua origem (se genética ou adquirida). De um modo geral, assim como no que se refere às epilepsias, a maioria dos autores reconhece que são de etiologia multifatorial, ou seja, acontecem quando a elevação da temperatura corporal se faz presente em



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

O QUE SABEMOS SOBRE GENÉTICA EM EPILEPSIA: UMA REVISÃO
Marcos Manoel Honorato, Francisco Ribeiro Picanço Junior, Edrian Werner Carvalho,
Renata Maria Carvalho Cremaschi, Fernando Morgadinho Coelho

indivíduos geneticamente predispostos, embora já se tenha relatos de transmissão autossômica dominante.²⁶⁻²⁸

Ocorrem em 2 a 5% das crianças na Europa, e também sua incidência sofre variações geográficas, chegando a 14% das crianças das ilhas Guam no Pacífico, sendo a manifestação ictal mais comum no mundo.²¹ A origem étnica parece ser relevante, já que estiveram presentes em 44% dos pacientes epiléticos Guaymi que habitam Panamá e Costa Rica, onde 44% dos epiléticos tinham antecedente de crise febril, bem superior aos 13% entre os indivíduos-controle.¹³ Em Porto Alegre o percentual encontrado foi de 15,5%.²⁹ Diferentemente desses estudos, Sampaio relatou somente 1,9% de crises febris prévias entre seus pacientes epiléticos da periferia de São Paulo.³⁰

Está claro que o histórico familiar é bastante relevante na determinação se as crianças têm recorrências de CF e subsequentemente desenvolvem convulsões afebris. Vinte e cinco a 40% dos pacientes apresentam história familiar positiva para CF, sendo a incidência de CF 20,7% entre irmãos. A concordância entre gêmeos monozigóticos variando de 35 a 70%.¹⁸

Há muitos estudos tentando comprovar essa base genética transversal e cinco áreas do genoma mostraram estar ligadas à crise febril de alguma forma. Duas delas, FEB1 e FEB2, encontrados nos cromossomos 8 e 19p, estão envolvidos apenas na CF. Três outras envolvem a síndrome de “Generalized Epilepsy with Febrile Seizure plus” (GEFS+), uma síndrome epilética diferenciada e com características bem definidas.^{21, 27}

CONCLUSÕES

A pesquisa evidenciou que é consenso na literatura que a epilepsia é uma doença cujos pacientes carregam uma predisposição genética importante, já bem estudada e comprovada, mas que não explica todos os casos. Em algumas pessoas os fatores de risco ambientais como traumatismo ou neuroinfecção parecem ser preponderantes na patogênese. Esses achados sugerem que uma abordagem individualizada na investigação será provavelmente mais assertiva e implicará em menor custo financeiro.

REFERÊNCIAS

1. Kramer MA, Cash SS. Epilepsy as a disorder of cortical network organization. *The Neuroscientist*. 2012;18:360-372.
2. Kjeldsen MJ, Kyvik KO, Christensen K, Friis ML. Genetic and environmental factors in epilepsy: a population-based study of 11 900 Danish twin pairs. *Epilepsy research*. 2001;44:167-178.
3. Beghi E. The epidemiology of epilepsy. *Neuroepidemiology*. 2020;54:185-191.
4. Plummer C, Cook MJ, Anderson I, D'Souza WJ. Australia's seizure divide—indigenous versus non-indigenous seizure hospitalization. *Epilepsy & Behavior*. 2014;31:363-368.
5. Pack AM. Epilepsy overview and revised classification of seizures and epilepsies. *Continuum: Lifelong Learning in Neurology*. 2019;25:306-321.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

O QUE SABEMOS SOBRE GENÉTICA EM EPILEPSIA: UMA REVISÃO
Marcos Manoel Honorato, Francisco Ribeiro Picanço Junior, Edrian Werner Carvalho,
Renata Maria Carvalho Cremaschi, Fernando Morgadinho Coelho

6. Gripper LB, Welburn SC. The causal relationship between neurocysticercosis infection and the development of epilepsy-a systematic review. *Infectious Diseases of Poverty*. 2017;6:31.
7. Peljto AL, Barker-Cummings C, Vasoli VM, et al. Familial risk of epilepsy: a population-based study. *Brain*. 2014;137:795-805.
8. Koeleman BP. What do genetic studies tell us about the heritable basis of common epilepsy? Polygenic or complex epilepsy? *Neuroscience Letters*. 2017.
9. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935–1984. *Epilepsia*. 1993;34:453-458.
10. Chentouf A, Talhi R, Dahdouh A, et al. Consanguinity and epilepsy in Oran, Algeria: A case–control study. *Epilepsy Research*. 2015;111:10-17.
11. Asadi-Pooya AA. Epilepsy and consanguinity in Shiraz, Iran. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2005;9:383-386.
12. Borges MA, Barros EP, Zanetta DMT, Borges APP. Prevalência da epilepsia entre os índios bakairis do estado do Mato Grosso. Brasil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2002;60:80-85.
13. Gracia F, Lao SL, Castillo L, et al. Epidemiology of epilepsy in Guaymi Indians from Bocas del Toro province, Republic of Panama. *Epilepsia*. 1990;31:718-723.
14. Gracia F, Bayard V, Triana E, et al. Prevalence of neurologic diseases in Belisario Porras municipality, district of San Miguelito, Panama, 1986. *Revista medica de Panama*. 1988;13:40.
15. Siqueira HH, Dalbem JS, Alvarenga RMP, Andraus MEC, Preux PM. Prevalence of epilepsy in a Brazilian semiurban region: an epidemiological study. *Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria*. 2016;20.
16. Yacubian E. Definições, classificações e terminologias das epilepsias. *Epilepsias*, 1 ed. São Paulo: OmniFarma. 2018:1-15.
17. Thakran S, Guin D, Singh P, et al. Genetic landscape of common Epilepsias: advancing towards precision in treatment. *International journal of molecular sciences*. 2020;21:7784.
18. Leal BCP, Silva BM. Genética das epilepsias. *Epilepsia: conceito, diagnóstico e tratamento*. Lisboa: Lidel; 2016. p. 53-72.
19. Perucca P, Bahlo M, Berkovic SF. The genetics of epilepsy. *Annual review of genomics and human genetics*. 2020;21:205-230.
20. Wang J, Lin Z-J, Liu L, et al. Epilepsy-associated genes. *Seizure*. 2017;44:11-20.
21. Seinfeld SA, Pellock JM, Kjeldsen MJ, Nakken KO, Corey LA. Epilepsy after Febrile Seizures: twins suggest genetic influence. *Pediatric neurology*. 2016;55:14-16.
22. Lindy AS, Stosser MB, Butler E, et al. Diagnostic outcomes for genetic testing of 70 genes in 8565 patients with epilepsy and neurodevelopmental disorders. *Epilepsia*. 2018;59:1062-1071.
23. Guo MH, Bardakjian TM, Brzozowski MR, et al. Temporal trends and yield of clinical diagnostic genetic testing in adult neurology. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2021;185:2922-2928.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

O QUE SABEMOS SOBRE GENÉTICA EM EPILEPSIA: UMA REVISÃO
Marcos Manoel Honorato, Francisco Ribeiro Picanço Junior, Edrian Werner Carvalho,
Renata Maria Carvalho Cremaschi, Fernando Morgadinho Coelho

24. Consortium EK. Phenotypic analysis of 303 multiplex families with common epilepsies. *Brain*. 2017;140:2144-2156.
25. Myers K, Johnstone D, Dymont D. Epilepsy genetics: current knowledge, applications, and future directions. *Clinical genetics*. 2019;95:95-111.
26. Scott RC. Consequences of febrile seizures in childhood. *Current opinion in pediatrics*. 2014;26:662-667.
27. Chung S. Febrile seizures. *Korean journal of pediatrics*. 2014;57:384.
28. Kimia AA, Bachur RG, Torres A, Harper MB. Febrile seizures: emergency medicine perspective. *Current opinion in pediatrics*. 2015;27:292-297.
29. Fernandes JG. Epidemiologia das crises epilépticas em Porto Alegre: um estudo populacional. 1993.
30. Sampaio LP, Caboclo LOS, Kuramoto K, Reche Â, Yacubian EMT, Manreza MLG. Prevalence of epilepsy in children from a Brazilian area of high deprivation. *Pediatric neurology*. 2010;42:111-117.