

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Morte Súbita Inesperada em Epilepsia: o estado da arte

João Gabriel de Sá Gomes

M

2024



Morte Súbita Inesperada em Epilepsia: o estado da arte

ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Estudante

João Gabriel de Sá Gomes

up201807678@edu.icbas.up.pt / jonnygomes20912@gmail.com

Estudante do 6º ano profissionalizante do Mestrado Integrado em Medicina no Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Orientador

João Manuel Monteiro Chaves

Assistente Graduado de Neurologia no Centro Hospitalar Universitário de Santo António

Assistente Convidado do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Coorientador

Manuel Jorge Maia Pereira Correia

Assistente Graduado Sénior de Neurologia no Centro Hospitalar Universitário de Santo António

Professor Catedrático Convidado do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Porto, junho de 2024

Morte Súbita Inesperada em Epilepsia: o estado da arte

ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Estudante: João Gabriel de Sá Gomes

A handwritten signature in blue ink, reading "João Gabriel de Sá Gomes".

Orientador: João Manuel Monteiro Chaves

A handwritten signature in blue ink, reading "João Manuel Monteiro Chaves".

Coorientador: Manuel Jorge Maia Pereira Correia

A handwritten signature in blue ink, reading "Manuel Jorge Maia Pereira Correia".

Porto, junho de 2024

Agradecimentos

Um especial agradecimento ao meu orientador, Professor Doutor João Chaves, cuja atenção e ajuda prestadas tornaram esta dissertação realidade, mas também ao meu coorientador, Professor Doutor Manuel Correia, que tornou este trabalho possível.

À minha mãe e pai, que acreditaram e me apoiaram incondicionalmente mesmo quando eu não acreditei nas minhas capacidades.

À minha família e amigos, espero que se orgulhem em mim e que continuem a manter-se ao meu lado nesta e em outras fases futuras da minha vida.

A todos um muito obrigado!

Resumo

Enquadramento: A epilepsia é uma condição associada a uma maior morbimortalidade em relação à população geral. A Morte Súbita Inesperada em Epilepsia (SUDEP) é um evento imprevisível e avassalador para as famílias e amigos e com enormes custos sociais por perda de anos de vida destes doentes. Torna-se muito importante compreender esta entidade para definir e promover medidas para a prevenção da morte súbita.

Objetivos: Esta dissertação teve como objetivo a reunião de conhecimento acerca de SUDEP, identificando consensos e controvérsias na literatura em relação a aspetos como: epidemiologia, fatores de risco e protetores de morte súbita, fisiopatologia e possíveis medidas de prevenção de forma a fazer ilações pertinentes acerca da qualidade e lacunas na evidência.

Metodologia: Foi realizada uma pesquisa e estudo abrangente da literatura em relação a SUDEP através na pesquisa de artigos relevantes que se encontravam disponíveis nas bases de dados *PubMed* e *Scopus*. Posteriormente selecionaram-se revisões sistemáticas, meta-análises, estudos clínicos randomizados, estudos observacionais e estudos em animais datados de 1998 a 2023.

Desenvolvimento: A incidência de SUDEP é entre 1 e 2 casos/1000 doentes-ano, sendo superior em doentes com epilepsia crónica e/ou refratária, com debilidade intelectual, em centros de referência ou propostos para ensaios clínicos e em doentes cirúrgicos. Estão descritos mecanismos cardíacos, respiratórios e cerebrais concorrenciais e foram encontradas alterações genéticas em alguns casos com significado desconhecido. Os fatores de risco de SUDEP bem estabelecidos são: a presença e frequência de crises tónico-clónicas generalizadas, a falta de supervisão noturna, a incapacidade de atingir remissão da epilepsia, falta de aderência terapêutica e abuso de álcool ou de outras substâncias. Existem controvérsias na significância de aspetos como: idade de início e cronicidade da epilepsia, género, posição aquando da morte e politerapia. As medidas preventivas de SUDEP incluem: a supervisão noturna do doente, a terapêutica anticrise e a adesão adequadas e, possivelmente, tratamento cirúrgico da epilepsia ou neuroestimulação.

Discussão/ Conclusão: O facto de SUDEP ser incomum e as limitações metodológicas dos estudos analisados são fatores limitadores de uma evidência mais robusta. A gravidade da epilepsia está diretamente relacionada com o risco para SUDEP. A evidência para o uso de dispositivos na vigilância de crises na prevenção é insuficiente, apesar de existirem medidas preventivas eficazes disponíveis.

SUDEP é uma entidade extensamente investigada, mas continua por esclarecer a sua etiopatogenia, os fatores de risco e as medidas preventivas.

Palavras-chave: SUDEP; epilepsia; morte súbita; fatores de risco; prevenção

Abstract

Background: Epilepsy is a condition associated with higher morbidity and mortality compared to the general population. Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP) is an unpredictable and devastating event for families and friends, with significant social costs due to the loss of years of life of these patients. It is crucial to understand this phenomenon to establish and promote measures to prevent sudden death.

Objectives: This dissertation had the objectives of gathering knowledge about SUDEP, identifying consensuses and controversies in the literature regarding epidemiology, risk and protective factors for sudden death, pathophysiology, and possible preventive measures to draw conclusions about the quality and gaps in the evidence.

Methodology: A comprehensive literature review and analysis was conducted regarding SUDEP through a search of relevant articles available in the *PubMed* and *Scopus* databases. Subsequently, systematic reviews, meta-analyses, randomized clinical trials, observational studies, and animal studies dated from 1998 to 2023 were selected.

Development: The incidence of SUDEP is between 1 and 2 cases/1000 patients-year and is higher in patients with chronic and/or refractory epilepsy, intellectual disability, in reference centers or proposed for clinical trials and in surgical patients. Concurring cardiac, respiratory and cerebral mechanisms have been described and genetic alterations with unknown significance have been found in some cases. There are well established risk factors for SUDEP: the presence and frequency of generalized tonic-clonic seizures, the lack of nocturnal supervision, the inability of achieving remission of epilepsy, lack of therapeutic adherence and alcohol or substance abuse. There is controversy regarding the significance of: age of onset and chronicity of epilepsy, gender, body position at the time of death and polytherapy. Preventive measures for SUDEP include nighttime supervision of the patient, effective seizure therapy and adherence to treatment and, possibly, surgical treatment or neurostimulation.

Discussion/ Conclusion: The uncommon nature of SUDEP and methodological limitations of the studies analyzed are limiting factors to more robust evidence. The severity of epilepsy is directly related to the risk of SUDEP. The evidence for the use of devices in seizure monitoring is insufficient despite effective preventive measures being available.

SUDEP is an extensively investigated entity but its etiopathogenesis, risk factors and preventive measures remain unclear.

Keywords: SUDEP; epilepsy; sudden death; risk factors; prevention

Lista de Abreviaturas

AAN - American Academy of Neurology

AES - American Epilepsy Society

CTCG – Crises tónico-clónicas generalizadas

EEG – Eletroencefalograma

EEl – Encefalopatias Epiléticas Infantis

ENV – Estimulador do Nervo Vago

HR - Hazard Ratio

IC – Intervalo de Confiança

ILAE - International League Against Epilepsy

MORTEMUS - Mortality in Epilepsy Monitoring Unit Study

NES – Neuroestimulação Responsiva

OR – Odds Ratio

PGES – Postictal Generalized EEG Suppression

SQTL – Síndrome de QT Longo Hereditário

SUDEP - Sudden Unexpected Death in Epilepsy

Índice

Agradecimentos	i
Resumo	ii
Abstract	iv
Lista de Abreviaturas	vi
Índice	vii
Lista de Tabelas	viii
1. Introdução	1
2. Critérios de Diagnóstico	1
3. Incidência	2
4. Fisiopatologia	3
4.1. Mecanismos Respiratórios	3
4.2. Mecanismos Cardíacos	5
4.3. Mecanismos Cerebrais	6
5.1. Fatores de Risco Não Modificáveis	8
5.2. Fatores de Risco Modificáveis e Prevenção	9
5.2.1. Frequência de Crises Tônico-Clônicas Generalizadas	9
5.2.2. Circunstâncias da Morte	10
5.2.3. Tratamento	11
5.2.4. Comorbilidades	14
5.2.5. Dispositivos de Vigilância	14
Conclusão	15
Apêndice	16
Bibliografia	18

Lista de Tabelas

Tabela I: Definição e Classificação Unificada de Morte Súbita Inesperada em Epilepsia	16
Tabela II: Genes e alterações genéticas potencialmente ligadas a SUDEP.....	17

1. Introdução

A morte de pessoas com epilepsia é um evento devastador para as famílias e a comunidade onde se inserem. A epilepsia afeta 50 milhões de pessoas no mundo, associando-se a 125000 mortes anualmente, sendo que 80% ocorrem em países de baixo desenvolvimento devido sobretudo à falta de tratamento adequado.¹ Houve um decréscimo da taxa de mortalidade nos últimos 40 anos nestes doentes devido a uma melhoria dos cuidados de saúde.¹

As pessoas com epilepsia têm uma taxa de mortalidade cerca de 2 a 4 vezes superior à da população geral,² sendo ainda superior na população jovem.^{2,3} Devinsky et al. propuseram uma classificação das causas de morte nestes doentes primeiramente em doença neurológica subjacente (tumor cerebral, acidente vascular cerebral, doenças genéticas e neurodegenerativas), em segundo crises convulsivas agudas (ocorrem na primeira semana após eventos como: trauma cranioencefálico, neurocirurgia, encefalopatia anóxica, acidente vascular cerebral, etc.), em terceiro causas ligadas indiretamente a epilepsia (suicídio, pneumonia por aspiração, efeitos laterais do tratamento) e, por último, causas diretamente ligadas a epilepsia, nomeadamente: quedas, queimaduras, acidentes rodoviários, afogamento, estado de mal epilético e uma entidade designada por Morte Súbita Inesperada em Epilepsia - Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP).⁴

SUDEP é a segunda maior causa neurológica de Anos de Vida Potencial Perdidos depois de acidente vascular cerebral.⁵

2. Critérios de Diagnóstico

Desde os anos 90, propuseram-se alguns critérios de diagnóstico para SUDEP não havendo um consenso. Nashef et al. sugeriram uma agregação para responder a esta inconsistência e adicionaram os seguintes aspetos: distinguir casos cujas informações foram insuficientes para classificação (Sem classificação) de casos em que existem múltiplas causas de morte possíveis (SUDEP Possível); reclassificar casos em que se identificaram fatores contribuidores para a morte, mas que não tenham sido confirmados como a causa de morte (SUDEP Definitivo Plus); classificação de doentes com epilepsia que sobreviveram a paragem cardiorrespiratória sem uma causa identificada, cuja inclusão em estudos pode contribuir para uma melhor compreensão dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos (Quase-SUDEP).⁶ Estes critérios encontram-se presentes na tabela I.

3. Incidência

O apuramento da incidência de SUDEP apresenta limitações, tais como: diversidade metodológica,^{4,5,7-9} classificação imprecisa dos casos,^{4,7,8} amostra reduzida,^{4,7,8} área geográfica restrita^{8,10} e estimativa com presunção da incidência de epilepsia.^{5,8} Para além disso, fatores confundidores como comorbilidades podem levar a uma classificação mais difícil de casos.^{4,11} A epilepsia e as crises convulsivas poderão ter menos reconhecimento como causa de morte do que outras causas.^{4,12,13} Consequentemente, existe uma possível subestimação da sua incidência.^{4,8,12,13}

A American Academy of Neurology (AAN) e a American Epilepsy Society (AES) publicaram um consenso com base numa revisão sistemática e meta-análise de 12 estudos de classe I de diferentes tipos de populações com epilepsia, tendo observado uma incidência geral de 0,58/1000 doentes-ano (Intervalo de Confiança (IC) 95% 0,31-1,08), 0,22/1000 doentes-ano para doentes em idade pediátrica (IC 95% 0,16–0,31) e 1,22/1000 doentes-ano para adultos (IC 95% 0,64-2,32).¹⁴ Literatura mais recente descreve uma incidência geral superior de 1 a 2 casos/1000 doentes-ano.^{7,9}

De acordo com Giussani et al., estudos populacionais tendem a observar menores incidências do que doentes com epilepsia crónica e/ou refratária, com comorbilidades como dificuldades na aprendizagem e debilidade intelectual, que se encontrem em centros de referência ou propostos para ensaios clínicos.⁹ As maiores incidências são descritas em doentes propostos para cirurgia e os que não atingem remissão pós-cirúrgica.⁹

SUDEP era considerado um evento raro em idade pediátrica, com uma incidência substancialmente inferior à da população adulta,¹⁴ porém evidência mais recente parece refutar essa ideia.^{8,15}

A incidência de SUDEP pode estar subestimada em doentes mais velhos: o número de casos em pessoas acima dos 50 anos parece seguir uma tendência decrescente,^{5,8} porém a incidência de epilepsia aumenta com a idade.⁴ A taxa de autópsias realizadas a pessoas nesta faixa etária é inferior e a prevalência superior de comorbilidades podem ser fatores confundidores na avaliação postmortem.^{4,8,11}

4. Fisiopatologia

A fisiopatologia de SUDEP ainda não está totalmente compreendida. Foram propostos diversos mecanismos, sendo que três parecem ser os mais importantes: mecanismos respiratórios, cardíacos e cerebrais.¹⁶ O papel da genética na fisiopatologia de SUDEP tem sido objeto de estudo, havendo um número crescente de genes identificados e observaram-se alterações associadas a risco potencial numa proporção significativa de casos de SUDEP.¹⁷⁻¹⁹

4.1. Mecanismos Respiratórios

Existe evidência do envolvimento de mecanismos respiratórios proveniente de registos de eletroencefalograma (EEG) com vídeo de doentes em unidades de monitorização de doentes com epilepsia através da demonstração de disfunção cardiorrespiratória após crises tónico-clónicas generalizadas (CTCG), nomeadamente no estudo MORTEMUS (Mortality in Epilepsy Monitoring Unit Study) que teve como objetivo investigar casos de paragem cardiorrespiratória, englobando 147 unidades e 16 casos de SUDEP (8 definitivos e 8 prováveis) e 9 de Near-SUDEP.²⁰ Observou-se um padrão pós-ictal constituído por quatro fases: um período curto de aumento da frequência respiratória seguido de um período pós-ictal de supressão generalizada do EEG (PGES) com duração de 1 a 3 minutos e bradicardia grave (<45 batimentos por minuto), culminando em apneia terminal e assistolia.²⁰ Apesar do estudo MORTEMUS sugerir um padrão claro de alterações cardiorrespiratórias, SUDEP pode não preceder de CTCG apesar de ocorrerem disfunções semelhantes.²¹

Hipoxemia e hipercapnia ictais podem ter um papel relevante na ocorrência de SUDEP, surgindo associadas a apneias de etiologia central.^{9,16,22,23} A dessaturação e hipoxemia estão mais associadas a crises com foco inicial no lobo temporal.^{9,22-24} A hipoventilação parece ser o mecanismo predominante de hipoxemia, estando relacionada com a duração da crise e a generalização da mesma.^{9,22}

A amígdala foi proposta como estrutura envolvida nos mecanismos respiratórios, relacionando-se com episódios ictais de apneia central.^{25,26} Porém, estes episódios podem ocorrer sem a sua estimulação, com efeito a sua ativação não explica a génese de todos os eventos.²⁷

PGES é um evento frequentemente associado à CTCG,^{9,16,20,28} sendo definido como diminuição generalizada da atividade do EEG nos primeiros 30 segundos de período pós-ictal para uma voltagem < 10 mV.²⁸ A fisiopatologia deste evento e o seu significado para SUDEP ainda não estão totalmente compreendidos, tendo sido colocadas diversas hipóteses: ativação de mecanismos inibitórios perpetuadores da crise, exaustão neuronal cortical e despolarização do tronco cerebral.^{9,28}

Mecanismos inibitórios, nomeadamente da via reticular-tálamo-cortical estão possivelmente mais ativos durante o sono, explicando a associação entre SUDEP e o período noturno,^{9,28} porém PGES não se encontra associado de forma clara ao ciclo circadiano.²⁸

A potencial associação de PGES a respostas tónicas e depressão respiratória favorece a hipótese de despolarização do tronco cerebral,^{9,28} porém o evento pode ocorrer sem a sua despolarização.²⁸ Para além disso, existe controvérsia no que toca à ligação entre o evento e respostas tónicas.²⁸ Existe uma melhoria clínica após suplementação de O₂,^{9,24,28} o que pode refletir um envolvimento do tronco cerebral²⁸ ou apenas evidenciar um efeito de O₂ e CO₂ no sistema nervoso central em geral.⁹

A exaustão neuronal cortical pode ser uma consequência de uma crise prolongada, traduzindo-se na imobilidade postural pós-ictal associada à PGES, contudo esta imobilidade não se relaciona com a duração da crise.^{9,28} PGES associa-se ao grau e duração da dessaturação de O₂, mas não a apneia pós-ictal,^{16,28} sugerindo uma possível associação entre PGES e disfunção pulmonar independente de apneia central.¹⁶

A posição de decúbito ventral pode ter um contributo adicional à disfunção respiratória e imobilidade postural pós-ictal,^{9,16,28} impedindo mecanismos que mantenham a patência da via aérea, representando uma ameaça à vida do doente.^{9,28}

Síndrome de Hipoventilação Congénita é uma condição que cursa com uma resposta disfuncional a alterações de O₂ e CO₂ no sistema nervoso central devido a disfunção autonómica, encontrando-se associada a casos de epilepsia.^{29,30} Esta síndrome está associada à expansão de repetições de alanina do gene PHOX2B,^{29,30} porém alterações relevantes deste gene não foram identificadas em 68 casos de SUDEP cujas amostras foram analisadas especificamente para mutações em PHOX2B,³⁰ bem como em análises genéticas posteriores.^{18,19}

Para além disso, não se identificaram mutações de outros genes associados a mecanismos de controlo respiratório em múltiplas análises genéticas.^{18,19}

4.2. Mecanismos Cardíacos

Durante o período ictal, podem surgir alterações a nível cardíaco, nomeadamente: taquicardia, bradicardia e prolongamento do intervalo QT.^{9,16,18} Estas alterações devem-se, provavelmente, à instabilidade autonómica concomitante^{9,16} evidenciada pela diminuição da variabilidade da frequência cardíaca,^{9,31} potencialmente associada ao aumento de risco para SUDEP.⁹ Eventos de bradicardia pós-ictal com assistolia subsequente, em conjunto com alterações do intervalo QT e hipóxia podem culminar em arritmias fatais.⁹ Apesar de a bradicardia ictal ter sido identificada em vários casos no estudo MORTEMUS, esta é menos comum que taquicardia ictal.^{9,16}

Síndrome de QT Longo hereditário (SQTL) é uma condição de transmissão autossómica dominante na maioria dos casos, associada a prolongamento do intervalo QT corrigido no eletrocardiograma que predispõe os doentes para arritmias ventriculares, síncope e morte súbita.^{18,32} Uma grande parte dos casos é causada por alterações em três genes: KCNQ1, KCNH2 e SCN5A.^{17,18,32} Discute-se a sua associação a epilepsia em virtude destes genes se expressarem simultaneamente em tecido cardíaco e cerebral.^{18,32,33} As alterações no gene KCNH2 (SQTL tipo 2) parecem ser as associadas a maior risco de crises convulsivas.^{33,34}

Tu et al. publicaram um estudo com 68 casos de SUDEP, cujos genes supramencionados foram amplificados, descrevendo 6 variantes genéticas raras (13%) nos genes KCNH2 e SCN5A que estiveram ausentes em controlos das quais duas, KCNH2 Arg176Trp e SCN5A Pro1090Leu, previamente identificadas em casos de SQTL, são potencialmente ligadas à patogénese de SUDEP.¹⁷

Na análise do exoma realizada por Bagnall et al., observaram-se 4 mutações potencialmente patogénicas para SQTL, das quais 3 já previamente identificadas.¹⁸ A variante Ile397Val no gene SCN5A foi de novo, porém numa zona altamente conservada da proteína codificada e as alterações nos genes KCNH2 (Arg744* - mutação nonsense; Gly924Ala) e KCNQ1 (Tyr662* - mutação nonsense) estavam ausentes em controlos, porém nenhum gene teve relevância a nível genómico após comparação com controlos.¹⁸ Não obstante, KCNH2 estava no top 30 de genes com variantes raras em casos de SUDEP.¹⁸

Múltiplos estudos observaram alterações em genes ligados a SQT em casos de SUDEP,^{17,18} porém permanecem questões em relação ao seu significado.^{16,17,35} Existe a possibilidade de haver um nexo de causalidade ou haver necessidade de fatores adicionais para serem relevantes.¹⁷ Ainda nenhuma variante genética responsável por SQT foi comprovada como aumentando o risco para SUDEP.³⁵

Outros genes associados a arritmias cardíacas e potencialmente ligados a SUDEP encontram-se presentes na tabela II.

4.3. Mecanismos Cerebrais

As pessoas com epilepsia de etiologia genética têm risco aumentado para SUDEP.^{36,37} Porém, o contributo da genética envolve alterações de múltiplos genes,^{18,19,38} havendo uma possível justaposição com genes associados a morte súbita cardíaca.³⁸

As encefalopatias epiléticas infantis (EEI) representam um conjunto heterogêneo de epilepsias de início precoce, na sua maioria de etiologia genética, mas com apresentação clínica e prognóstico variáveis, podendo ser benignas e autolimitadas como a epilepsia generalizada com convulsões febris-plus até encefalopatias graves como Síndrome de Dravet.³⁹ Além disso, têm em comum alterações a nível do desenvolvimento psicomotor e comportamental.³⁹ Apesar do mesmo gene poder estar associado a múltiplas condições,^{37,39,40} existe uma relação entre alterações de determinados genes e algumas doenças.^{39,41}

Existem múltiplos genes associados a EEI com destaque para os genes codificantes de canais de sódio dependentes de voltagem (SCN1A, SCN2A, SCN8A).^{16,37,39} Variantes patogénicas destes genes têm sido sugeridas como predisponentes para SUDEP e discutido o seu nexo de causalidade.^{18,19,42}

O Síndrome de Dravet é uma EEI em que pelo menos 70% dos doentes apresenta mutações no gene SCN1A, na sua maioria de novo.^{36,39,41} A maioria dos falecimentos ocorre na infância, sendo que uma proporção significativa de casos se deve a SUDEP.^{36,41} Não obstante, fatores como a frequência de CTEG, entre outros ligados à gravidade da doença podem explicar o excesso de mortalidade.⁴¹ Para além disso, doentes com síndrome de Dravet possuem uma diminuição marcada da variabilidade da frequência cardíaca, disfunção autonómica que pode contribuir para o risco para SUDEP.^{31,43}

O gene SCN1A tem sido ligado à etiopatogenia de SUDEP devido a achados em modelos animais^{44,45} e análises do exoma.^{18,19} Leu et al. focaram-se em identificar variantes raras potencialmente patogénicas comparando 18 casos de SUDEP a 1479 controlos, observando que SCN1A foi o mais associado a SUDEP.¹⁹ Bagnall et al. reportaram uma variante de novo de SCN1A possivelmente patogénica num doente com epilepsia generalizada com convulsões febris-plus tipo 2.¹⁸

As alterações no gene SCN2A estão associadas às seguintes condições: Síndrome de Ohtahara, Síndrome de Dravet, epilepsia generalizada com convulsões febris-plus, epilepsia focal migratória maligna, Síndrome de Lennox-Gastaut, Síndrome de West e epilepsia focal não lesional,³⁹ sendo que o SUDEP foi considerada a causa de morte de cerca de 13% dos casos.³¹ Bagnall et al. identificaram duas variantes de novo (Arg1882Gln; Asn976Lys) ausentes em mais de 60000 controlos.¹⁸

As alterações no gene SCN8A estão associadas a condições, tais como: EEI precoce, Síndrome de Ohtahara, Síndrome de West e Síndrome de Lennox-Gastaut.³⁹ É estimado que SUDEP seja a causa de morte de 1,6% de casos sendo, mesmo assim, associada a uma incidência superior à de doentes com outros tipos de epilepsia.³¹

Outros genes potencialmente ligados a SUDEP e associados a patologia neurológica encontram-se presentes na tabela II.

5. Fatores de Risco

O risco de morte súbita em pessoas com epilepsia é cerca de 20 vezes ao da população geral.^{3,46} Numa revisão sistemática, observou-se um risco cumulativo aos 70 anos de 4,6% em epilepsias de início aos 30 anos de idade, podendo ir até 8% em epilepsias com início no 1º ano de vida, bem como uma tendência à sua estabilização após os 50 anos.⁵ Num estudo prospetivo com uma coorte de 245 doentes com epilepsia diagnosticada na infância concluiu que o risco após 40 anos de follow-up foi 7%.⁴⁷ Este risco elevou-se para 12% em doentes sem remissão a longo prazo e sem terapêutica anticrise.⁴⁷

Uma clarificação dos fatores de risco para SUDEP permite não só compreender melhor os processos fisiopatológicos subjacentes, mas também permitir práticas de mitigação e, ultimamente, prevenção. Contudo, existem limitações, tais como: dimensão reduzida da população estudada e heterogeneidade metodológica.^{48,49} A inconsistência na definição dos conceitos considerados como possíveis fatores de risco pode levar a discrepância nos dados incluídos.⁴⁹

5.1. Fatores de Risco Não Modificáveis

Entre os fatores não modificáveis potencialmente associados a SUDEP enquadram-se os dados demográficos dos doentes e algumas características da epilepsia.

A presença de CTCG é um fator de risco significativo para SUDEP.^{14,49,50} As guidelines da AAN/AES, através de uma revisão sistemática de 6 artigos de Classe I e 16 de Classe II, concluíram que se associou um risco 10 vezes superior para SUDEP.¹⁴ Sveinsson et al., num estudo de casos-controlo englobando 225 casos de SUDEP e 1148 controlos observaram resultados semelhantes para o ano prévio à morte (Odds Ratio (OR) 10,56, IC 95% 3,86–28,86).⁴⁹ SUDEP pode ocorrer em outros tipos de crises,¹⁰ no entanto a presença de crises não classificadas como CTCG não se associou significativamente a risco para SUDEP.^{14,49}

A inclusão de alguns aspetos como fatores de risco é controversa. A International League Against Epilepsy (ILAE) publicou uma meta-análise de 4 estudos de casos-controlo com 289 casos de SUDEP e 958 controlos e apontou como fatores de risco: início precoce da epilepsia, duração longa da epilepsia (>15 anos), etiologia e sexo masculino.⁴⁸

Shankar et al. publicaram um estudo de casos-controlo com 48 casos de SUDEP e 220 controlos e observaram que o início precoce da epilepsia e sexo masculino não foram fatores de risco significativos, porém duração longa da epilepsia (>15 anos) apresentou-se como sendo fator de risco.⁵⁰

As guidelines da AAN/AES consideraram que, para os fatores supramencionados, a evidência foi baixa (sexo masculino) ou muito baixa/contraditória (restantes fatores), não realizando recomendações em relação os mesmos.¹⁴ Sveinsson et al. verificaram que, após ajuste para frequência de CTCG, os fatores supramencionados não se associaram a um aumento de risco.⁴⁹

A incidência de SUDEP é superior em doentes com debilidade intelectual,⁹ tendo sido sugerida como fator de risco para SUDEP em alguns estudos,^{48,51,52} porém literatura posterior parece refutar essa hipótese.^{49,50}

Apesar de SUDEP ocorrer em qualquer idade, a maioria dos casos ocorreu entre os 20 e os 50 anos, pelo que jovens adultos podem estar em maior risco para SUDEP.^{5,10,49}

5.2. Fatores de Risco Modificáveis e Prevenção

As medidas preventivas para SUDEP dirigidas aos fatores de risco modificáveis identificados podem ser não farmacológicas e farmacológicas.⁵³ Para além disso, é importante uma comunicação do risco para SUDEP aos doentes para uma possível mudança de comportamentos.^{14,53}

5.2.1. Frequência de Crises Tónico-Clónicas Generalizadas

A frequência de CTCG é um fator significativo para SUDEP.^{14,49,50} A revisão sistemática publicada nas guidelines da AAN/AES concluiu que uma frequência anual superior a 3 se associou a um incremento do risco para SUDEP (OR 5.07, IC 95% 2.94–8.76 se 1–2 CTCG/ano vs OR 15.46, IC 95% 9.92–24.10 se > 3 CTCG/ano).¹⁴ Sveinsson et al. constataram uma tendência semelhante no ano prévio à morte (OR 22.14, IC 95% 12.74–38.46 se 1-3 SCTL vs OR 31.87, IC 95% 15.95–63.67 se 4-10 CTCG).³⁸ Shankar et al. verificaram que um aumento da frequência de CTCG em > 25% nos 6 meses prévios à morte aumentou significativamente o risco (OR 20, IC 95% 7,14-50).⁴⁹ Com efeito, a diminuição da frequência de CTCG é crucial para a redução do risco para SUDEP.^{14,53}

O SUDEP pode ocorrer em outros tipos de crise,^{10,49} porém as guidelines da AAN/AES não fizeram recomendações em relação a este fator por evidência muito baixa ou contraditória.¹⁴ Sveinsson et al. concluíram que a presença de crises não-CTCG no ano prévio à morte não aumentou o risco para SUDEP.⁴⁹

5.2.2. Circunstâncias da Morte

A maioria dos casos de SUDEP são noturnos, durante o sono e não testemunhados.^{4,10,54,55} Na maioria dos casos testemunhados, uma crise convulsiva é observada previamente à morte.^{4,10,20,54,55} Crises noturnas são um possível fator de risco para SUDEP.^{14,55} A falta de supervisão noturna também demonstrou ser um potencial fator de risco para SUDEP.^{49,56}

De acordo com um estudo de casos-controlo com 60 casos de SUDEP e 198 controlos de duas instituições com níveis de supervisão distintos, vítimas de SUDEP tiveram maior probabilidade de ter crises noturnas que controlos (77% vs 33%, $p < 0,001$), sendo que a instituição com a menor supervisão noturna apresentou uma incidência de SUDEP cerca de 3 vezes superior.⁵⁶ Sveinsson et al. verificaram que doentes que viviam sozinhos tinham um risco 5 vezes superior para SUDEP do que se partilhassem o quarto com alguém.⁴⁹

As vítimas de SUDEP encontram-se frequentemente em decúbito ventral, sendo um potencial fator de risco.^{20,50,54,57} No estudo MORTEMUS, 14 de 16 dos doentes em paragem cardiorrespiratória encontravam-se nesta posição.²⁰ Uma meta-análise realizada com o objetivo de avaliar a sua associação a SUDEP identificou que, em 253 casos de SUDEP, 73,3% das vítimas encontravam-se em decúbito ventral.⁵⁷ Uma percentagem semelhante (70% de 329 casos) foi verificada num estudo de uma série de casos realizada para investigar as circunstâncias ante e postmortem de casos de SUDEP.⁵⁴ Shankar et al. observaram que a posição foi um forte fator de risco para SUDEP (OR 29,4, IC 95% 10,6-83,3).⁵⁰

De acordo com as guidelines da AAN/AES, a supervisão noturna esteve associada a uma diminuição do risco, seja por uma pessoa (OR 0,4) como por um dispositivo de captação de áudio (OR 0,1).¹⁴ De acordo com o estudo MORTEMUS, todos os doentes cuja ressuscitação cardiorrespiratória foi bem-sucedida ($n=7$) ocorreram no período diurno e até 3 minutos após paragem cardiorrespiratória e todos os casos de SUDEP ou Near-SUDEP em que reanimação cardiopulmonar foi realizada ($n=11$ de 16) ocorreram após um período de apneia superior a 10 minutos.²⁰

Uma revisão sistemática publicada com o objetivo de avaliar a eficácia de medidas preventivas de SUDEP destacou a escassez e falta de solidez da evidência em relação ao efeito preventivo da supervisão noturna.⁵⁸

5.2.3. Tratamento

A incapacidade de atingir remissão da epilepsia em 1 a 5 anos foi considerada como fator de risco para SUDEP pelas guidelines da AAN/AES (OR 4,7, IC 95% 1,4-1,6).¹⁴

Para além disso, a não adesão ao tratamento é frequente em casos de SUDEP,^{10,50,59,60} sendo um possível fator de risco.^{50,59,60} De acordo com um estudo retrospectivo de uma coorte de 1187 doentes com seguimento médio de 3,2 anos observou que algum grau de não aderência ocorreu em 49% dos doentes e uma diminuição da aderência aumentou significativamente o risco para SUDEP (Hazard Ratio (HR) 8,43, IC 95% 1,10-64,45 após 1 ano; HR 9,17, IC 95% 1,16-72,21 após 3 anos).⁵⁹ A falta de aderência terapêutica descrita no relatório médico disponível em autópsia associou-se a um risco cerca de 3 vezes superior para SUDEP (OR 2,75, IC 95% 1.58–4.78).⁶⁰ Shankar et al. observaram que problemas na aderência terapêutica se traduziram num aumento do risco para SUDEP em cerca de 10 vezes (OR 11,1, IC 95% 4,35-33,3).⁵⁰

O papel da politerapia e dos fármacos anticrise no risco para SUDEP é controverso. No estudo publicado pela ILAE, o uso de politerapia aumentou o risco para SUDEP, havendo um incremento com a frequência de CTCG.⁴⁸ Porém, uma reanálise subsequente verificou que o risco não foi estatisticamente significativo após ajuste para a frequência de CTCG.⁶¹ Sveinsson et al. verificaram inclusivamente que, após ajuste idêntico, o uso de politerapia e monoterapia foram fatores protetores para SUDEP.⁶⁰ Ryvlin et al. publicaram uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados em doentes com epilepsia refratária que concluiu que a incidência de SUDEP em doentes sob doses eficazes de um fármaco anticrise além da terapêutica previamente instituída foi substancialmente inferior à do grupo sob placebo (0.9/1000 vs 6.9/ 1000 doentes-ano), destacando assim a necessidade de uma revisão terapêutica adequada.⁶²

Ryu et al. num estudo prospetivo de casos-controlo com 26 casos de SUDEP com seguimento superior a 5 anos verificaram que a frequência de CTCG (OR 3,1; $p=0,021$) e número de fármacos anticrise (OR 2,0, IC 95% 1.2-8.2; $p= 0,009$) se associou a um aumento de risco para SUDEP, sendo que o segundo fator se manteve significativo após ajuste para múltiplas variáveis (OR 1.8, IC 95% 1.2-3.3; $p=0.026$).⁶³

Apesar de resultados discrepantes, estes demonstram a clara associação entre o uso de politerapia e a gravidade da doença que, por sua vez, está associada a um risco aumentado de SUDEP.^{61,63}

Pode haver contributo de alguns fármacos anticrise no risco para SUDEP baseado no seu efeito arritmogénico, sendo o uso de carbamazepina e lamotrigina os hipotetizados como de risco para SUDEP.⁶⁴ A carbamazepina possui efeitos adversos no sistema de condução cardíaca, nomeadamente bloqueio auriculoventricular, bem como no nó sinusal: bradicardia e pausa sinusal.⁶⁴ A lamotrigina atua de forma inibitória no inward rectifier potassium channel⁶⁴ e foi considerada arritmogénica pela Food and Drug Administration devido a estudos *in vitro*, porém tal não foi confirmado por diversas revisões sistemáticas em relação ao uso do fármaco em doentes com epilepsia.^{65,66}

O uso de carbamazepina foi associado a aumento de risco para SUDEP,^{67,68} sobretudo em doses elevadas ($> 40 \mu\text{mol/L}$),⁶⁸ porém estudos posteriores refutaram a hipótese.^{50,60}

O uso de lamotrigina também foi sugerido como fator de risco para SUDEP, especialmente em doentes do sexo feminino com epilepsia generalizada idiopática.^{48,69,70} Uma meta-análise de 42 ensaios clínicos randomizados que compararam o uso de lamotrigina a placebo em termos de risco para SUDEP em 12 casos de SUDEP (Provável e Possível) e não verificou diferença entre os grupos de comparação e uso do fármaco no risco para SUDEP.⁷¹ Em outros estudos, após ajuste para frequência de CTCG, a lamotrigina não se associou a aumento de risco.^{60,61}

É importante destacar também que a eficácia dos fármacos na prevenção de SUDEP está a ser anulada após o ajuste para frequência de CTCG, o que pode subestimar as consequências de uma má escolha de fármacos anticrise.⁶⁴

Além da otimização do tratamento farmacológico, o tratamento cirúrgico da epilepsia é uma opção a considerar nos casos refratários.⁷² A não remissão pós-cirúrgica associa-se a uma mortalidade superior a casos com maior sucesso no controlo da epilepsia.⁷² Rheims et al. publicaram uma meta-análise que concluiu que o risco de SUDEP em doentes que realizaram cirurgia foi 3 vezes inferior aos não submetidos ao procedimento (OR 0.32, IC 95%: 0.18–0.57; $p < 0.001$).⁷³

No entanto, não foram estabelecidas recomendações pela AAN/AES relativamente à prevenção de SUDEP pela cirurgia da epilepsia.¹⁴

Além do tratamento cirúrgico, dispositivos implantáveis nomeadamente Estimuladores do Nervo Vago (ENV) e Neuroestimulação Responsiva (NES) têm sido estudados como medidas preventivas para SUDEP.

Num estudo de coorte após implantação de ENV com 10 casos de SUDEP em 466 doentes com epilepsia, foi observada uma manutenção da taxa de SUDEP após 2 anos de follow-up, apesar da tendência decrescente de mortalidade.⁷⁴ Num estudo posterior de uma coorte com cerca de 40000 doentes com epilepsia refratária seguida até 10 anos após implantação de ENV, observou um decréscimo da taxa de SUDEP (2.47/1000 com follow-up de 1-2 anos vs 1.68/1000 com follow-up de 3 a 10 anos), não sendo excluídos outros fatores com impacto neste achado, nomeadamente evolução da doença, a eficácia dos fármacos anticrise, entre outros.⁷⁵

As guidelines publicadas pela AAN/AES consideraram que a evidência foi insuficiente para realizar recomendações em relação ao uso de ENV na prevenção de SUDEP.¹⁴

Num estudo de participantes de ensaios clínicos tratados com NES, observou-se uma taxa inferior de SUDEP comparando a doentes com epilepsia refratária e/ou propostos para cirurgia (2.0/1000 doentes-ano de estimulação IC 95% 0.7-5.2),⁷⁶ porém este dispositivo associa-se a taxa de falsos positivos elevada, havendo estimulação desnecessária e procedimentos de manutenção mais frequentes como troca de bateria, tornando a experiência mais dispendiosa e desconfortável para o doente.⁷⁷

A dieta cetogénica, rica em gorduras e pobre em hidratos de carbono e proteínas, é uma opção não farmacológica que se tem demonstrado eficaz na gestão de doentes com epilepsia refratária,^{78,79} induzindo um incremento da oxidação de ácidos gordos a nível hepático, levando a um estado de cetose, porém a relação entre os níveis de corpos cetónicos e os efeitos descritos não é clara.⁷⁹ Diversos modelos animais demonstraram a eficácia da dieta na prevenção de SUDEP.⁷⁸⁻⁸⁰

5.2.4. Comorbilidades

Faz todo o sentido considerar que a evicção de precipitantes de crises tais como álcool e outras substâncias possa reduzir a frequência de crises e, consequentemente, prevenir SUDEP. Não obstante, a ingestão esporádica ou moderada de bebidas alcoólicas não aumenta o risco de crise, mas sim o consumo abusivo e/ou crónico de álcool.⁸¹ Sveinsson et al. verificaram que abuso de álcool ou de substâncias aumentou cerca de 2 vezes o risco para SUDEP, mesmo após ajuste multivariável (álcool OR 2,30, IC 95% 1,02-5,21; substâncias OR 2,07, IC 95% 1.07–4.01).⁴⁹ Shankar et al. verificaram que o risco aumentou em 10 vezes (OR 10, IC 95% 3,6-25).⁵⁰

Além do abuso de substâncias, outras comorbilidades não demonstraram ser significativas enquanto fatores de risco para SUDEP.^{48,49}

5.2.5. Dispositivos de Vigilância

É possível a vigilância de crises com o auxílio de dispositivos através de monitorização de vídeo-EEG e outros parâmetros.⁷⁷ O EEG pode ser obtido através de elétrodos no escalpe, um método associado a artefactos, além do desconforto e estigma ou de forma invasiva com elétrodos intracranianos, associado a potenciais efeitos adversos.^{77,82} Estão, no entanto, disponíveis sistemas sem fios de captação de EEG.⁷⁷

Outros parâmetros como: acelerometria, eletromiografia, atividade eletrodermal (alterações na resistência elétrica da pele), sensores de movimento, espectroscopia de radiação infravermelha (medição da saturação cerebral de oxigénio), eletrocardiograma são alguns dos métodos usados pelos dispositivos para deteção de crises.^{77,82,83} A sensibilidade e especificidade destes métodos na deteção e identificação do tipo de crises são variáveis,^{77,82,83} sendo que os dispositivos capazes de análise de múltiplos parâmetros são os mais eficazes.^{77,82} Para além disso, a avaliação destes parâmetros pode dar uma visão da fisiopatologia de SUDEP, identificando possíveis mecanismos envolvidos na sua génese.^{20,82} No entanto, a evidência do papel destes dispositivos na sua prevenção ainda é escassa.^{58,83}

Conclusão

A morte súbita inesperada em epilepsia ou SUDEP é uma entidade reconhecida que é avassaladora para as famílias pelo caráter inesperado, sendo objeto de muita investigação pela comunidade científica, contudo continua a haver aspetos não esclarecidos.

Nesta revisão narrativa que envolveu a recolha de informação de artigos no âmbito deste tema foi possível verificar o seguinte:

SUDEP é um dos eventos neurológicos associado a maior perda de anos potenciais de vida.

SUDEP é um evento incomum em doentes com epilepsia, contudo é superior em determinados doentes. A sua incidência é semelhante entre doentes em idade pediátrica e adulta, contudo está possivelmente subestimada na população mais velha.

Existe uma sequência de eventos consequente a uma disfunção cardiorrespiratória e cerebral que culminam na morte súbita do doente. Parece haver um papel genético com significado desconhecido na génese de SUDEP, sendo que diversas alterações genéticas potencialmente patogénicas foram descritas em alguns casos.

Existem alguns fatores de risco para SUDEP bem estabelecidos, nomeadamente o tipo da epilepsia e a sua gravidade, a incapacidade de vigilância no período noturno, não atingir a sua remissão seja através de terapêutica otimizada ou aderência terapêutica e o uso excessivo de desencadeantes para crises como álcool e outras substâncias.

Algumas controvérsias mantêm-se em relação ao papel de determinados aspetos no risco para SUDEP, nomeadamente a cronicidade da epilepsia, género, posição do doente aquando da morte e politerapia.

A evidência do uso de dispositivos na vigilância de crises é insuficiente para corroborar o seu uso, apesar de medidas preventivas se encontrarem disponíveis. Nenhum fármaco anticrise parece estar associado a um risco aumentado para SUDEP.

SUDEP é uma entidade extensamente investigada, mas continua por esclarecer a sua etiopatogenia, os fatores de risco e as medidas preventivas.

Apêndice

Tabela I: Definição e Classificação Unificada de Morte Súbita Inesperada em Epilepsia

1. SUDEP Definitivo^a: morte numa pessoa com epilepsia de caráter súbito e inesperado, testemunhada ou não, não causada por traumatismo, afogamento ou de estado de mal epilético (convulsão com duração ≥ 30 minutos ou múltiplas convulsões sem recuperação entre elas nesse período), com ou sem evidência de uma crise convulsiva e em que a examinação postmortem não esclareceu a causa de morte. 1.1 SUDEP Definitivo Plus^a: satisfaz a definição presente em 1., se uma condição simultânea foi identificada ante ou postmortem, a morte poder ter sido devido a um contributo de ambas as condições e se a autópsia ou observações diretas/registos do evento terminal não provaram que essa condição foi a causa de morte. 2. SUDEP Provável/ SUDEP Provável Plus: satisfaz a definição presente em 1., mas sem autópsia. A vítima tinha um estado razoável de saúde, em atividades normais e em circunstâncias benignas quando faleceu, não se conhecendo causa estrutural de morte. 3. SUDEP Possível: uma causa de morte concorrencial está presente 4. Quase SUDEP/Quase SUDEP Plus: pessoa com epilepsia sobreviveu reanimação por mais de 1 h após paragem cardiorrespiratória, cuja causa não foi identificada após investigação 5. Não SUDEP: existe uma causa de morte clara conhecida 6. Sem classificação: informação disponível incompleta, não é possível classificar
Adaptado de Nashef et al.⁶ ^a Se a morte for testemunhada, morte até 1 hora após evento agudo (limite arbitrário)

Tabela II: Genes e alterações genéticas potencialmente ligadas a SUDEP

Categoria	Genes
Epilepsia	SCN1A, SCN1B, SCN2A, SCN8A, STXBP1, HCN1, HCN2, HCN4, GNB5, KCNA1, KCNT1, DEPDC5, NPRL2, NPRL3, CSTB, TSC1, TSC2, LIG1
Cardíacos	KCNQ1, KCNH2, SCN5A, NOS1AP, KCNE1, ANK2, AKAP9, HCN4, SCN1B, CACNAB2, DSC2, DSG2, RYR2, DSP, HCN1, HCN2, HCN4, MHY6, LDB3, DMD, MYBPC3
Alterações Cromossômicas	dup(15)(q11.2-q13) del(5)(q14.3) der(15); trc(15); tri(15)
Adaptado de Whitney et al. ⁸⁴	

Bibliografia

1. Singh G, Sander JW. The global burden of epilepsy report: Implications for low- and middle-income countries. *Epilepsy and Behavior*. 2020;105:106949. doi:10.1016/j.yebeh.2020.106949
2. Mbizvo GK, Bennett K, Simpson CR, Duncan SE, Chin RFM. Epilepsy-related and other causes of mortality in people with epilepsy: A systematic review of systematic reviews. *Epilepsy Res*. 2019;157:106192. doi:10.1016/j.eplepsyres.2019.106192
3. Holst AG, Winkel BG, Risgaard B, et al. Epilepsy and risk of death and sudden unexpected death in the young: A nationwide study. *Epilepsia*. 2013;54(9):1613-1620. doi:10.1111/EPI.12328
4. Devinsky O, Spruill T, Thurman D, Friedman D. Recognizing and preventing epilepsy-related mortality. *Neurology*. 2016;86(8):779-786. doi:10.1212/WNL.0000000000002253
5. Thurman DJ, Hesdorffer DC, French JA. Sudden unexpected death in epilepsy: Assessing the public health burden. *Epilepsia*. 2014;55(10):1479-1485. doi:10.1111/epi.12666
6. Nashef L, So EL, Ryvlin P, Tomson T. Unifying the definitions of sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia*. 2012;53(2):227-233. doi:10.1111/j.1528-1167.2011.03358.x
7. Saetre E, Abdelnoor M. Incidence rate of sudden death in epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsy & Behavior*. 2018;86:193-199. doi:10.1016/j.yebeh.2018.06.037
8. Sveinsson O, Andersson T, Carlsson S, Tomson T. The incidence of SUDEP. *Neurology*. 2017;89(2):170-177. doi:10.1212/WNL.0000000000004094
9. Giussani G, Falcicchio G, La Neve A, et al. Sudden unexpected death in epilepsy: A critical view of the literature. *Epilepsia Open*. 2023;8(3):728. doi:10.1002/EPI4.12722
10. Verducci C, Hussain F, Donner E, et al. SUDEP in the North American SUDEP Registry. *Neurology*. 2019;93(3):e227-e236. doi:10.1212/WNL.0000000000007778
11. Verducci C, Friedman D, Donner EJ, Laze J, Devinsky O. SUDEP classification: Discordances between forensic investigators and epileptologists. *Epilepsia*. 2020;61(11):e173-e178. doi:10.1111/epi.16712
12. Chen S, Joodi G, Devinsky O, Sadaf MI, Pursell IW, Simpson RJ. Under-reporting of sudden unexpected death in epilepsy. *Epileptic Disorders*. 2018;20(4):270-278. doi:10.1684/epd.2018.0979
13. Devinsky O, Friedman D, Cheng JY, Moffatt E, Kim A, Tseng ZH. Underestimation of sudden deaths among patients with seizures and epilepsy. *Neurology*. 2017;89(9):886-892. doi:10.1212/WNL.0000000000004292
14. Harden C, Tomson T, Gloss D, et al. Practice guideline summary: Sudden unexpected death in epilepsy incidence rates and risk factors. *Neurology*. 2017;88(17):1674-1680. doi:10.1212/WNL.0000000000003685
15. Keller AE, Whitney R, Li SA, Pollanen MS, Donner EJ. Incidence of sudden unexpected death in epilepsy in children is similar to adults. *Neurology*. 2018;91(2):e107-e111. doi:10.1212/WNL.0000000000005762
16. Bagnall RD, Crompton DE, Semsarian C. Genetic Basis of Sudden Unexpected Death in Epilepsy. *Front Neurol*. 2017;8. doi:10.3389/fneur.2017.00348

17. Tu E, Bagnall RD, Duflou J, Semsarian C. Post-Mortem Review and Genetic Analysis of Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP) Cases. *Brain Pathology*. 2011;21(2):201-208. doi:10.1111/j.1750-3639.2010.00438.x
18. Bagnall RD, Crompton DE, Petrovski S, et al. Exome-based analysis of cardiac arrhythmia, respiratory control, and epilepsy genes in sudden unexpected death in epilepsy. *Ann Neurol*. 2016;79(4):522-534. doi:10.1002/ana.24596
19. Leu C, Balestrini S, Maher B, et al. Genome-wide Polygenic Burden of Rare Deleterious Variants in Sudden Unexpected Death in Epilepsy. *EBioMedicine*. 2015;2(9):1063-1070. doi:10.1016/j.ebiom.2015.07.005
20. Ryvlin P, Nashef L, Lhatoo SD, et al. Incidence and mechanisms of cardiorespiratory arrests in epilepsy monitoring units (MORTEMUS): a retrospective study. *Lancet Neurol*. 2013;12(10):966-977. doi:10.1016/S1474-4422(13)70214-X
21. Lhatoo SD, Nei M, Raghavan M, et al. Nonseizure SUDEP: Sudden unexpected death in epilepsy without preceding epileptic seizures. *Epilepsia*. 2016;57(7):1161-1168. doi:10.1111/epi.13419
22. Bateman LM, Li CS, Seyal M. Ictal hypoxemia in localization-related epilepsy: analysis of incidence, severity and risk factors. *Brain*. 2008;131(12):3239-3245. doi:10.1093/brain/awn277
23. Lacuey N, Zonjy B, Hampson JP, et al. The incidence and significance of periictal apnea in epileptic seizures. *Epilepsia*. 2018;59(3):573-582. doi:10.1111/EPI.14006
24. Rheims S, Alvarez BM, Alexandre V, et al. Hypoxemia following generalized convulsive seizures: Risk factors and effect of oxygen therapy. *Neurology*. 2019;92(3):E183-E193. doi:10.1212/WNL.0000000000006777
25. Nobis WP, González Otárola KA, Templer JW, et al. The effect of seizure spread to the amygdala on respiration and onset of ictal central apnea. *J Neurosurg*. 2019;132(5):1313-1323. doi:10.3171/2019.1.JNS183157
26. Dlouhy BJ, Gehlbach BK, Kreple CJ, et al. Breathing Inhibited When Seizures Spread to the Amygdala and upon Amygdala Stimulation. *Journal of Neuroscience*. 2015;35(28):10281-10289. doi:10.1523/JNEUROSCI.0888-15.2015
27. Park K, Kanth K, Bajwa S, Girgis F, Shahlaie K, Seyal M. Seizure-related apneas have an inconsistent linkage to amygdala seizure spread. *Epilepsia*. 2020;61(6):1253-1260. doi:10.1111/EPI.16518
28. Bruno E, Richardson MP. Postictal generalized EEG suppression and postictal immobility: what do we know? *Epileptic Disorders*. 2020;22(3):245-251. doi:10.1684/EPD.2020.1158
29. Trochet D, de Pontual L, Straus C, et al. PHOX2B Germline and Somatic Mutations in Late-Onset Central Hypoventilation Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(8):906-911. doi:10.1164/rccm.200707-1079OC
30. Bagnall RD, Crompton DE, Cutmore C, et al. Genetic analysis of PHOX2B in sudden unexpected death in epilepsy cases. *Neurology*. 2014;83(11):1018-1021. doi:10.1212/WNL.0000000000000781
31. Sahly AN, Shevell M, Sadleir LG, Myers KA. SUDEP risk and autonomic dysfunction in genetic epilepsies. *Autonomic Neuroscience*. 2022;237:102907. doi:10.1016/j.autneu.2021.102907
32. Tiron C, Campuzano O, Pérez-Serra A, et al. Further evidence of the association between LQT syndrome and epilepsy in a family with KCNQ1 pathogenic variant. *Seizure*. 2015;25:65-67. doi:10.1016/j.seizure.2015.01.003

33. Auerbach DS, McNitt S, Gross RA, Zareba W, Dirksen RT, Moss AJ. Genetic biomarkers for the risk of seizures in long QT syndrome. *Neurology*. 2016;87(16):1660-1668. doi:10.1212/WNL.0000000000003056
34. Anderson JH, Bos JM, Cascino GD, Ackerman MJ. Prevalence and spectrum of electroencephalogram-identified epileptiform activity among patients with long QT syndrome. *Heart Rhythm*. 2014;11(1):53-57. doi:10.1016/j.hrthm.2013.10.010
35. Bleakley LE, Soh MS, Bagnall RD, et al. Are Variants Causing Cardiac Arrhythmia Risk Factors in Sudden Unexpected Death in Epilepsy? *Front Neurol*. 2020;11. doi:10.3389/fneur.2020.00925
36. Cooper MS, McIntosh A, Crompton DE, et al. Mortality in Dravet syndrome. *Epilepsy Res*. 2016;128:43-47. doi:10.1016/j.eplepsyres.2016.10.006
37. Donnan AM, Schneider AL, Russ-Hall S, Churilov L, Scheffer IE. Rates of Status Epilepticus and Sudden Unexplained Death in Epilepsy in People With Genetic Developmental and Epileptic Encephalopathies. *Neurology*. 2023;100(16):e1712-e1722. doi:10.1212/WNL.0000000000207080
38. Chahal CAA, Salloum MN, Alahdab F, et al. Systematic Review of the Genetics of Sudden Unexpected Death in Epilepsy: Potential Overlap With Sudden Cardiac Death and Arrhythmia-Related Genes. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(1). doi:10.1161/JAHA.119.012264
39. Martins R, Moldovan O, Sousa AB, Levy A, Quintas S. Encefalopatias Epilépticas Infantis: O Novo Paradigma do Diagnóstico Genético. *Acta Med Port*. 2020;33(6):415-424. doi:10.20344/amp.12550
40. Wagnon JL, Meisler MH. Recurrent and non-recurrent mutations of SCN8A in epileptic encephalopathy. *Front Neurol*. 2015;6(MAY):146511. doi:10.3389/FNEUR.2015.00104/BIBTEX
41. Shmueli S, Sisodiya SM, Gunning WB, Sander JW, Thijs RD. Mortality in Dravet syndrome: A review. *Epilepsy & Behavior*. 2016;64:69-74. doi:10.1016/j.yebeh.2016.09.007
42. Friedman D, Kannan K, Faustin A, et al. Cardiac arrhythmia and neuroexcitability gene variants in resected brain tissue from patients with sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP). *NPJ Genom Med*. 2018;3(1):9. doi:10.1038/s41525-018-0048-5
43. Ergul Y, Ekici B, Tatli B, Nisli K, Ozmen M. QT and P wave dispersion and heart rate variability in patients with Dravet syndrome. *Acta Neurol Belg*. 2013;113(2):161-166. doi:10.1007/s13760-012-0140-z
44. Kalume F, Westenbroek RE, Cheah CS, et al. Sudden unexpected death in a mouse model of Dravet syndrome. *J Clin Invest*. 2013;123(4):1798-1808. doi:10.1172/JCI66220
45. Auerbach DS, Jones J, Clawson BC, et al. Altered cardiac electrophysiology and SUDEP in a model of Dravet syndrome. *PLoS One*. 2013;8(10):e77843. doi:10.1371/journal.pone.0077843
46. Ficker DM, So EL, Shen WK, et al. Population-based study of the incidence of sudden unexplained death in epilepsy. *Neurology*. 1998;51(5):1270-1274. doi:10.1212/WNL.51.5.1270
47. Sillanpää M, Shinnar S. Long-Term Mortality in Childhood-Onset Epilepsy. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(26):2522-2529. doi:10.1056/NEJMOA0911610/SUPPL_FILE/NEJMOA0911610_DISCLOSURES.PDF

48. Hesdorffer DC, Tomson T, Benn E, et al. Combined analysis of risk factors for SUDEP. *Epilepsia*. 2011;52(6):1150-1159. doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02952.x
49. Sveinsson O, Andersson T, Mattsson P, Carlsson S, Tomson T. Clinical risk factors in SUDEP. *Neurology*. 2020;94(4):e419-e429. doi:10.1212/WNL.00000000000008741
50. Shankar R, Walker M, McLean B, et al. Steps to prevent SUDEP: the validity of risk factors in the SUDEP and seizure safety checklist: a case control study. *J Neurol*. 2016;263(9):1840-1846. doi:10.1007/s00415-016-8203-3
51. Walczak TS, Leppik IE, D'Amelio M, et al. Incidence and risk factors in sudden unexpected death in epilepsy: A prospective cohort study. *Neurology*. 2001;56(4):519-525. doi:10.1212/WNL.56.4.519
52. Kiani R, Tyrer F, Jesu A, et al. Mortality from sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) in a cohort of adults with intellectual disability. *Journal of Intellectual Disability Research*. 2014;58(6):508-520. doi:10.1111/jir.12047
53. Watkins L, Shankar R. Reducing the Risk of Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP). *Curr Treat Options Neurol*. 2018;20(10):40. doi:10.1007/s11940-018-0527-0
54. Sveinsson O, Andersson T, Carlsson S, Tomson T. Circumstances of SUDEP: A nationwide population-based case series. *Epilepsia*. 2018;59(5):1074-1082. doi:10.1111/EPI.14079
55. Lamberts RJ, Thijs RD, Laffan A, Langan Y, Sander JW. Sudden unexpected death in epilepsy: people with nocturnal seizures may be at highest risk. *Epilepsia*. 2012;53(2):253-257. doi:10.1111/J.1528-1167.2011.03360.X
56. Van Der Lende M, Hesdorffer DC, Sander JW, Thijs RD. Nocturnal supervision and SUDEP risk at different epilepsy care settings. *Neurology*. 2018;91(16):e1508-e1518. doi:10.1212/WNL.0000000000006356
57. Liebenthal JA, Wu S, Rose S, Ebersole JS, Tao JX. Association of prone position with sudden unexpected death in epilepsy. *Neurology*. 2015;84(7):703-709. doi:10.1212/WNL.0000000000001260
58. Maguire MJ, Jackson CF, Marson AG, Nevitt SJ. Treatments for the prevention of Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020;2020(4). doi:10.1002/14651858.CD011792.pub3
59. Tan M, Allemann SS, Qin XS, D'Souza WJ. Adherence patterns in antiseizure medications influencing risk of sudden unexplained death in epilepsy: A data linkage study using dispensed prescriptions. *Epilepsia*. 2023;64(3):641-653. doi:10.1111/epi.17502
60. Sveinsson O, Andersson T, Mattsson P, Carlsson S, Tomson T. Pharmacologic treatment and SUDEP risk. *Neurology*. 2020;95(18):e2509-e2518. doi:10.1212/WNL.0000000000010874
61. Hesdorffer DC, Tomson T, Benn E, et al. Do antiepileptic drugs or generalized tonic-clonic seizure frequency increase SUDEP risk? A combined analysis. *Epilepsia*. 2012;53(2):249-252. doi:10.1111/j.1528-1167.2011.03354.x
62. Ryvlin P, Cucherat M, Rheims S. Risk of sudden unexpected death in epilepsy in patients given adjunctive antiepileptic treatment for refractory seizures: a meta-analysis of placebo-controlled randomised trials. *Lancet Neurol*. 2011;10(11):961-968. doi:10.1016/S1474-4422(11)70193-4
63. Ryu HU, Hong JP, Han SH, et al. Seizure Frequencies and Number of Anti-epileptic Drugs as Risk Factors for Sudden Unexpected Death in Epilepsy. *J Korean Med Sci*. 2015;30(6):788. doi:10.3346/jkms.2015.30.6.788

64. Aurlen D, Gjerstad L, Taubøll E. The role of antiepileptic drugs in sudden unexpected death in epilepsy. *Seizure*. 2016;43:56-60. doi:10.1016/j.seizure.2016.11.005
65. Restrepo JA, MacLean RL, Celano CM, Huffman JC, Januzzi JL, Beach SR. The assessment of cardiac risk in patients taking lamotrigine; a systematic review. *Gen Hosp Psychiatry*. 2022;78:14-27. doi:10.1016/j.genhosppsych.2022.06.004
66. Bunschoten JW, Husein N, Devinsky O, et al. Sudden Death and Cardiac Arrhythmia With Lamotrigine. *Neurology*. 2022;98(17). doi:10.1212/WNL.0000000000200164
67. Langan Y, Nashef L, Sander JW. Case-control study of SUDEP. *Neurology*. 2005;64(7):1131-1133. doi:10.1212/01.WNL.0000156352.61328.CB
68. Nilsson L, Bergman U, Diwan V, Farahmand BY, Persson PG, Tomson T. Antiepileptic drug therapy and its management in sudden unexpected death in epilepsy: a case-control study. *Epilepsia*. 2001;42(5):667-673. doi:10.1046/J.1528-1157.2001.22000.X
69. Aurlen D, Taubøll E, Gjerstad L. Lamotrigine in idiopathic epilepsy ? increased risk of cardiac death? *Acta Neurol Scand*. 2007;115(3):199-203. doi:10.1111/j.1600-0404.2006.00730.x
70. Aurlen D, Larsen JP, Gjerstad L, Taubøll E. Increased risk of sudden unexpected death in epilepsy in females using lamotrigine: A nested, case-control study. *Epilepsia*. 2012;53(2):258-266. doi:10.1111/j.1528-1167.2011.03334.x
71. Tomson T, Hirsch LJ, Friedman D, et al. Sudden unexpected death in epilepsy in lamotrigine randomized-controlled trials. *Epilepsia*. 2013;54(1):135-140. doi:10.1111/j.1528-1167.2012.03689.x
72. Sperling MR, Barshow S, Nei M, Asadi-Pooya AA. A reappraisal of mortality after epilepsy surgery. *Neurology*. 2016;86(21):1938-1944. doi:10.1212/WNL.0000000000002700
73. Rheims S, Sperling MR, Ryvlin P. Drug-resistant epilepsy and mortality—Why and when do neuromodulation and epilepsy surgery reduce overall mortality. *Epilepsia*. 2022;63(12):3020-3036. doi:10.1111/epi.17413
74. Granbichler CA, Nashef L, Selway R, Polkey CE. Mortality and SUDEP in epilepsy patients treated with vagus nerve stimulation. *Epilepsia*. 2015;56(2):291-296. doi:10.1111/epi.12888
75. Ryvlin P, So EL, Gordon CM, et al. Long-term surveillance of SUDEP in drug-resistant epilepsy patients treated with VNS therapy. *Epilepsia*. 2018;59(3):562-572. doi:10.1111/epi.14002
76. Devinsky O, Friedman D, Duckrow RB, et al. Sudden unexpected death in epilepsy in patients treated with brain-responsive neurostimulation. *Epilepsia*. 2018;59(3):555-561. doi:10.1111/epi.13998
77. Zhao X, Lhatoo SD. Seizure detection: do current devices work? And when can they be useful? *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018;18(7):40. doi:10.1007/s11910-018-0849-z
78. Ren Y, Chang J, Li C, et al. The Effects of Ketogenic Diet Treatment in Kcna1-Null Mouse, a Model of Sudden Unexpected Death in Epilepsy. *Front Neurol*. 2019;10:744. doi:10.3389/fneur.2019.00744
79. Crotts MS, Kim Y, Bravo E, Richerson GB, Teran FA. A ketogenic diet protects DBA/1 and Scn1a mice against seizure-induced respiratory arrest independent of ketosis. *Epilepsy & Behavior*. 2021;124:108334. doi:10.1016/j.yebeh.2021.108334
80. Teran FA, Kim Y, Crotts MS, Bravo E, Emaus KJ, Richerson GB. Time of Day and a Ketogenic Diet Influence Susceptibility to SUDEP in Scn1aR1407X/+ Mice. *Front Neurol*. 2019;10. doi:10.3389/fneur.2019.00278

81. Hamerle M, Ghaeni L, Kowski A, Weissinger F, Holtkamp M. Alcohol Use and Alcohol-Related Seizures in Patients With Epilepsy. *Front Neurol*. 2018;9. doi:10.3389/fneur.2018.00401
82. Van de Vel A, Cuppens K, Bonroy B, et al. Non-EEG seizure detection systems and potential SUDEP prevention: State of the art. *Seizure*. 2016;41:141-153. doi:10.1016/j.seizure.2016.07.012
83. Jory C, Shankar R, Coker D, McLean B, Hanna J, Newman C. Safe and sound? A systematic literature review of seizure detection methods for personal use. *Seizure*. 2016;36:4-15. doi:10.1016/j.seizure.2016.01.013
84. Whitney R, Sharma S, Jones KC, RamachandranNair R. Genetics and SUDEP: Challenges and Future Directions. *Seizure: European Journal of Epilepsy*. 2023;110:188-193. doi:10.1016/j.seizure.2023.07.002

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR

