

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PÓS GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS**

ANA PAULA GONÇALVES

**AVALIAÇÃO DE MARCADORES INFLAMATÓRIOS NAS EPILEPSIAS
DO LOBO TEMPORAL E EXTRA-TEMPORAL E SUAS
ASSOCIAÇÕES COM VARIÁVEIS CLÍNICAS E INDICADORES DE
ANSIEDADE E DEPRESSÃO**

BELO HORIZONTE - MG

2017

ANA PAULA GONÇALVES

**AVALIAÇÃO DE MARCADORES INFLAMATÓRIOS NAS EPILEPSIAS
DO LOBO TEMPORAL E EXTRA-TEMPORAL E SUAS
ASSOCIAÇÕES COM VARIÁVEIS CLÍNICAS E INDICADORES DE
ANSIEDADE E DEPRESSÃO**

Dissertação submetida ao Curso de Pós Graduação em Neurociências do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Antônio Lúcio Teixeira
Co-orientadora: Dra. Érica Leandro Marciano Vieira

BELO HORIZONTE - MG

2017

043 Gonçalves, Ana Paula.

Avaliação de marcadores inflamatórios nas epilepsias do lobo temporal e extra-temporal e suas associações com variáveis clínicas e indicadores de ansiedade e depressão [manuscrito] / Ana Paula Gonçalves. - 2017.

86 f. : il. ; 29,5 cm.

Orientador: Prof. Antônio Lúcio Teixeira. Co-orientadora: Dra. Érica Leandro Marciano Vieira.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Biológicas.

1. Neurociências - Teses. 2. Epilepsia. 3. Transtornos mentais. 4. Citocinas. 5. Biomarcadores. 6. Inflamação. I. Teixeira, Antônio Lúcio. II. Vieira, Érica Leandro Marciano. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. IV. Título.

CDU: 612.8

Dedico este trabalho aos pacientes, que motivam nossa busca constante por maior conhecimento, não só sobre as doenças, mas principalmente sobre a vida.

*“...Lembrou-se, por exemplo, que sempre um minuto antes do ataque epiléptico, (quando lhe vinham ao estar acordado) **lhe iluminava o cérebro**, em meio à tristeza, ao abatimento e à treva espiritual, **um jorro de luz** e logo, com extraordinário ímpeto, todas as suas forças vitais se punham a trabalhar em altíssima tensão. A sensação de vivência, a consciência do eu decuplicavam naquele momento, que era como um **relâmpago de fulguração**. **O seu espírito e o seu coração se inundavam com uma extraordinária luz**. Tal momento, tal relâmpago, que era apenas o prelúdio desse único segundo (que não era mais que um segundo) com que o ataque começava. Esse segundo era naturalmente insuportável.”*

Dostoiévski, Fiodor M. - O Idiota (1869)

AGRADECIMENTO

Agradeço ao Prof. Antônio Lúcio Teixeira e à Dra. Érica Leandro Marciano Vieira, por abrirem as portas de uma outra face da medicina, instigadora e surpreendente, que não visa o benefício de um único indivíduo, mas que pode levar a descobertas que ajudam a um todo.

À toda equipe do NATE, em nome do Dr. José Maurício Siqueira, minha casa, de onde tiro o sustento da alma e que tornou esse projeto possível.

Ao Prof. Guilherme Nogueira, da UFVJM/Diamantina, por impulsionar os passos iniciais e dar norte a essa caminhada.

À toda equipe de neurologia do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da UFMG, em nome do Prof. Paulo Caramelli, lugar onde me fiz médica e hoje continuo a aprender o complexo ato de cuidar.

Aos funcionários do NATE (Juliana, Virgínia, Thaís, Hélio, Hélia, Thainã e Matheus) que na dedicação ao trabalho do dia a dia, fizeram dessa pesquisa possível.

À Deus por fazer de cada momento da vida um aprendizado e um passo em direção ao encontro de mim mesma.

Ao meu marido Cristiano, meu alicerce, desta, e certamente de outras vidas.

À toda minha família, minha mãe e meus irmãos, por todo apoio e torcida para que minha trajetória neste mundo seja de felicidade e realizações. À afilhada Valentina, por trazer alegria a nossas vidas.

RESUMO

Introdução: A epilepsia é uma das condições neurológicas mais comuns, sendo responsável por cerca de 1% do ônus global gerado por doenças. A Epilepsia do Lobo Temporal (ELT) é a mais freqüente epilepsia no adulto e está associada a elevadas taxas de comorbidades psiquiátricas. Recentemente, tem sido discutida na literatura a importância de aspectos inflamatórios na progressão da doença, bem como nos transtornos mentais. Nosso estudo objetivou a caracterização clínica dos pacientes internados para vídeo eletroencefalograma (VEEG), em investigação de epilepsia refratária, e sua correlação com as variações nos níveis séricos de biomarcadores inflamatórios associados ao processo ictal, na tentativa de melhor compreender esse processo. **Métodos:** Foram selecionados pacientes admitidos para VEEG no período de novembro de 2014 a março de 2016. Tais pacientes foram submetidos a entrevista clínica detalhada, a aplicação de escalas para detecção de indicadores de ansiedade e depressão, bem como escalas de avaliação cognitiva, e foram realizadas coletas de sangue em três momentos durante a internação: à admissão, uma hora e 24 horas após a primeira crise. **Resultados:** Houve um total de 380 internações no período, sendo 53 pacientes recrutados para pesquisa, destes, 29 completaram a avaliação clínica e, em 21 foi realizada análise de amostras de sangue nos três momentos. Entre os 29 participantes, 13 pacientes (44,8%) apresentavam ELT, 12 (41,4%) Epilepsia Extratemporal (EET) e 4 participantes (13,79%) tiveram crises de origem não epiléptica psicogênica (CNEP). Observamos no grupo estudado uma pontuação para ansiedade e depressão na escala *Hospital Anxiety Depression* (HAD) e no Inventário de Depressão em Transtornos Neurológicos para Epilepsia (IDTN-E). Uma maior pontuação para sintomas de ansiedade e depressão esteve relacionada a menor idade da primeira crise epiléptica. Os biomarcadores inflamatórios mostraram-se aumentados nos pacientes com epilepsia em seus níveis basais em relação ao grupo controle. O fator neurotrófico BDNF apresentou aumento no período pós ictal imediato em relação ao controle. **Conclusão:** Um estado pró-inflamatório associou-se à presença de epilepsia, indicado pelo aumento de biomarcadores relacionados a inflamação nos portadores de epilepsia, independentemente do tipo, em relação ao grupo controle.

Palavras-chave: Epilepsia, Transtornos psiquiátricos, Marcadores inflamatórios, Citocinas

ABSTRACT

Introduction: Epilepsy is one of the most common neurological conditions, being responsible for 1% of the global burden generated by diseases. Temporal Lobe Epilepsy(TLE) is the most common form of epilepsy in adults and it's associated to high taxes of psychiatric comorbidities. Recently, the importance of inflammatory aspects in epileptogenesis has been discussed in the literature and mental diseases. Our study aimed at the clinical characterization of patients hospitalized for video EEG (VEEG) monitoring, in the investigation of refractory epilepsy and their correlation with the variations in serum levels of inflammatory biomarkers associated with the ictal process, in an attempt better understanding this process. **Methods:** Patients were selected by VEEG in the period of November 2014 to March 2016. The patients were underwent a detailed clinic interview, the application of scales to detect anxieties and depressions, like the scale of cognition valuation, and we collected blood samples in three moments of the hospitalization: in admission, one hour and 24 hours after the first seizure. **Results:** There was a total of 280 hospitalization on the period, being 53 patients recruited for the research, of these 29 completed the clinical valuation and 21 of them we collected the blood sample in three moments. Between the 29 participants, 13 patients (44,8%) had ETL, 12 (41,4%) Extratemporal Epilepsy and 4 patients (13,79%) didn't show seizure with psychogenic epilepsy origin. It was observed in the group studied a punctuation for anxiety and depression on the HAD and IDTN-E scale, respectively. The major punctuation of the anxiety and depression to the lower age of the first epileptic seizure. On the controlled group showed high basal levels on the inflammatory biomarkers. The neurotrophic factor BDNF presented increase in the post-immediate period in relation to the control. **Conclusion:** The pro-inflammatory state was verified, showed by the raise of the biomarkers related to inflammation in patients with epilepsy in relation to the control group.

Key-words: Epilepsy. Psychiatric disorders. Inflammatory biomarkers. Cytokines.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Classificação de Crises da ILAE 2016 – esquema básico	19
Figura 2 – Classificação de Crises da ILAE – esquema estendido	20
Figura 3 – Fluxograma de recrutamento dos pacientes com epilepsia submetidos ao vídeo Eletroencefalograma (EEG) no Núcleo Avançado de Estudo de Epilepsias (NATE) do Hospital Felício Rocho, de Belo Horizonte-MG entre novembro de 2014 e março de 2016.	36
Figura 4 - Avaliação do nível sérico de IL-1 β em pacientes com diferentes tipos de epilepsia e indivíduos controles. Foram avaliados por ELISA a concentração de IL-1 β (pg/ml) em 21 pacientes com epilepsia e 22 indivíduos controles. CT-Control, T1 = Período Pré-ictal, T2= Ictal e T3= Pós-Ictal (24 horas após a 1 ^a crise). Barras representam a diferença estatística entre os grupos. p=0,05. Teste de Mann-Whitney.	47
Figura 5 - Avaliação do nível sérico de IL6 em pacientes com diferentes tipos de epilepsia e indivíduos controles. Foram avaliados por ELISA a concentração de IL6 (pg/ml) em 21 pacientes com epilepsia e 22 indivíduos controles. CT-Control, T1 = Período Pré-ictal, T2= Ictal e T3= Pós-Ictal (24 horas após a 1 ^a crise). Barras representam a diferença estatística entre os grupos. p=0,05. Teste de Mann-Whitney.	49
Figura 6 - Avaliação do nível sérico de sTNFR1 em pacientes com diferentes tipos de epilepsia e indivíduos controles. Foram avaliados por ELISA a concentração de sTNFR1 (pg/ml) em 21 pacientes com epilepsia e 22 indivíduos controles. CT-Control, T1 = Período Pré-ictal, T2= Ictal e T3= Pós-Ictal (24 horas após a 1 ^a crise). Barras representam a diferença estatística entre os grupos. p=0,05. Teste de Mann-Whitney.	51
Figura 7 - Avaliação do nível sérico de sTNFR2 em pacientes com diferentes tipos de epilepsia e indivíduos controles. Foi avaliada por ELISA a concentração de sTNFR2 (pg/ml) em 21 pacientes com epilepsia e 22 indivíduos controles. CT-Control, T1 = Período Pré-ictal, T2= Ictal e T3= Pós-Ictal (24 horas após a 1 ^a crise). Barras representam a diferença estatística entre os grupos. p=0,05. Teste de Mann-Whitney.	53
Figura 8- Avaliação do BDNF sérico em pacientes com diferentes tipos de epilepsia e indivíduos controles. Foi avaliada por ELISA a concentração de BDNF (pg/ml) em 21 pacientes com epilepsia e 22 indivíduos controles. CT-Control, T1 = Período Pré-ictal, T2= Ictal e T3= Pós-Ictal (24 horas após a 1 ^a crise). Barras representam a diferença estatística entre os grupos. p=0,05. Teste de Mann-Whitney.....	55
Figura 9 - Análise de correlação entre a escala de sintomas ansiosos HAD-A e a escala de sintomas depressivos IDTN-E. Teste de Spearman. p=0,05.	56
Figura 10 - Análise de correlação entre a escala FAB e o BDNF sérico pré-ictal (T1). Teste de Spearman. p=0,05.....	57
Figura 11 - Análise de correlação entre a idade da 1 ^a crise com os biomarcadores séricos sTNFR1, sTNFR2, IL6, IL1beta em diferentes tempos. Teste de Spearman. p=0,05.	58

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E ACRÔNIMOS

AVC	Acidente Vascular Cerebral
BDNF	Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro
BHE	Barreira Hematoencefálica
DP	Desvio-padrão
DSM	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i> da Associação Americana de Psiquiatria
EEG	Eletroencefalograma
EET	Epilepsia Extra Temporal
ELT	Epilepsia do Lobo Temporal
EMJ	Epilepsia Mioclônica Juvenil
FGF	Fatores de crescimento de fibroblasto
GDNF	Fator Neurotrófico Derivado da Glia
HADS	Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
ILAE	<i>International League Against Epilepsy</i>
IFN γ	Interferon gama
IL-1Ra	Antagonista do receptor de IL-1
IL-2	Interleucina-2
IL-4	Interleucina-4
IL-6	Interleucina-6
IL-10	Interleucina-10
IL-17 ^a	Interleucina-17A
IMC	Índice de massa corporal
MIF	Medida de independência funcional
MINI-Plus	<i>Mini International Neuropsychiatric Interview</i>
MMSE	Mini-Exame do Estado Mental
mRS	Escala de Rankin modificada

NATE	Núcleo Avançado do Tratamento das Epilepsias
NGF	Fator de Crescimento Neural
NIHSS	<i>National Institutes of Health Stroke Scale</i>
NTF	Neurotrofina
PET	Tomografia por Emissão de Pósitrons
QV	Qualidade de Vida
RM	Ressonância Magnética
SPECT	Tomografia por emissão de fóton único
sTNFRI	Receptor Solúvel do Fator de Necrose Tumoral 1
sTNFRII	Receptor Solúvel do Fator de Necrose Tumoral 2
TA	Transtornos de Ansiedade
TAG	Transtorno de Ansiedade Generalizada
TC	Tomografia Computadorizada
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNF	Fator de Necrose Tumoral
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
VEEG	Vídeo eletroencefalograma

SUMÁRIO

1- INTRODUÇÃO	15
2 – REVISÃO DA LITERATURA	16
2.1 - EPIDEMIOLOGIA.....	16
2.2 – CLASSIFICAÇÃO DAS EPILEPSIAS.....	17
2.3 – EPILEPSIAS E AS COMORBIDADES PSIQUIÁTRICAS.....	22
2.4 – CRISES DE ORIGEM NÃO EPILÉPTICA PSICOGÊNICAS	23
2.5 – BASES FISIOPATOLÓGICAS DAS EPILEPSIAS	25
2.6 - O SISTEMA IMUNE E AS EPILEPSIAS	27
3- OBJETIVOS	33
3.1 – OBJETIVO GERAL.....	33
3.2 – OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	33
4 – SUJEITOS E MÉTODOS	34
4.1 – POPULAÇÃO ESTUDADA.....	34
4.2 - AVALIAÇÃO CLÍNICA.....	34
4.3 – CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	35
4.4 – CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	35
4.5 - COLETA DE SANGUE – OBTENÇÃO DO SORO.....	36
4.6 - QUANTIFICAÇÃO DOS BIOMARCADORES SÉRICOS	37
4.6.1- Quantificação das Citocinas por microesferas (Cytometric Bead Array – CBA)	
37	
4.6.2- Análise dos Níveis de Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF) e dos	
receptores solúveis de TNF no Soro de Indivíduos com epilepsia e controles	37
4.7 - ANÁLISE ESTATÍSTICA	38
5 - RESULTADOS	40
5.1 – PACIENTES ESTUDADOS.....	40
5.2 – CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS E CLÍNICAS DOS PACIENTES	
ESTUDADOS.....	40
5.3 – ANÁLISE DESCRITIVA DAS ESCALAS DE AVALIAÇÃO DE COGNIÇÃO,	
ANSIEDADE E DEPRESSÃO.....	45
5.3 – AVALIAÇÃO DOS BIOMARCADORES SÉRICOS EM PACIENTES COM	
EPILEPSIA.....	46
6 – DISCUSSÃO	59
7 – CONCLUSÕES	65
10 – REFERÊNCIAS	66
ANEXOS	72
ANEXO A- ENTREVISTA CLÍNICA.....	72
ANEXO B - HOSPITAL ANXIETY AND DEPRESSION SCALE (HAD).....	76
ANEXO C - MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL (MMSE)	77
ANEXO D - BATERIA DE AVALIAÇÃO FRONTAL (FAB)	78

<i>ANEXO E- INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO EM TRANSTORNOS NEUROLÓGICOS PARA A EPILEPSIA (IDTN-E).....</i>	<i>79</i>
<i>ANEXO F – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)....</i>	<i>80</i>
<i>ANEXO F – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)....</i>	<i>80</i>
<i>ANEXO G –CORRELAÇÕES CLÍNICAS ANALISADAS.....</i>	<i>83</i>

1- INTRODUÇÃO

Epilepsia é uma das doenças neurológicas crônicas mais comuns e afeta 1% da população mundial. É caracterizada por uma predisposição cerebral persistente de gerar crises (FISHER et al., 2014). Embora a epilepsia seja uma doença comum, sua etiologia e fisiopatologia ainda são desconhecidas em muitos casos. Na verdade, o termo epilepsia é usado para definir um grupo de doenças muito heterogêneo, que inclui uma grande variedade de tipos de crises, etiologia, síndromes e opções de tratamento. De forma bastante simplificada, podemos dividir os tipos de crise em dois grupos: crises focais, cujo foco pode estar localizado em qualquer um dos hemisférios cerebrais, e as crises generalizadas, como as ausências e mioclonias (DE VRIES et al., 2016).

Apesar do tratamento adequado, 30% das epilepsias tornam-se refratárias à terapia medicamentosa. A Epilepsia do Lobo Temporal (ELT) é causa mais frequente de epilepsia refratária no adulto. Portadores de epilepsia, especialmente com ELT, têm muito frequentemente comorbidades psiquiátricas associadas, vistas em 70% dos casos, sobretudo transtornos de ansiedade e de humor (49%) (NOGUEIRA et al., 2011).

Nos últimos anos, surgem evidências de uma complexa relação entre a epilepsia e o sistema imune. Em algumas epilepsias um processo inflamatório está claramente associado à doença, como na encefalite de Rasmussen. Em outras, entretanto, esta associação é menos evidente, mas estudos têm demonstrados que biomarcadores pró-inflamatórios estão envolvidos em um processo pró-convulsivante (ULUDAG et al., 2013). Anormalidades na expressão de citocinas, fatores de crescimento e células imunes tem sido observadas em pacientes com epilepsia e em modelos animais, tendo um importante papel na epileptogênese (LI et al., 2011a). Estudos experimentais demonstraram que a inflamação cerebral não é meramente um epifenômeno, mas têm um importante papel em precipitar as crises e sua recorrência (VEZZANI; FRIEDMAN; DINGLELINE, 2013).

Sendo a epilepsia uma doença heterogênea, complexa, associada a diversas comorbidades, sobretudo psiquiátricas, e ainda impondo um difícil diagnóstico

diferencial com eventos de natureza não epiléptica, mas clinicamente bastante semelhantes à um evento ictal, a melhor compreensão de seus mecanismos fisiopatológicos não só leva a uma melhor compreensão da doença, ao desenvolvimento de novas ferramentas diagnósticas, como pode indicar novos caminhos terapêuticos para um tratamento mais eficaz.

2 – REVISÃO DA LITERATURA

2.1 - Epidemiologia

A Epilepsia é uma das doenças neurológicas mais comuns e estima-se que mais de 50 milhões de pessoas sofram de epilepsia no mundo, a maioria (80%) vivendo em países em desenvolvimento, onde há pior qualidade de vida, piores condições de assistência à saúde, como pré-natal, e uma maior incidência de infecções do Sistema Nervoso Central (SNC) (BANERJEE; FILIPPI; ALLEN HAUSER, 2009). A prevalência mundial da epilepsia é descrita entre 1,5 e 30 casos para cada mil habitantes (KURTZKE, 1992). Estudos diversos mostram uma variação na prevalência entre 1,5/1000 a 57/1000 e essa grande variabilidade se deve aos diferentes fatores de risco em cada localidade e as diversas metodologias empregadas nos estudos. (BORGES et al., 2004). Há também grande disparidade no acesso e qualidade do tratamento ao redor do mundo. (“WHO | *Global disparities in the epilepsy treatment gap: a systematic review*”, 2011).

A maioria dos estudos visando a obtenção de aspectos epidemiológicos das epilepsias, realizados em diversas localidades, são de dados coletados em hospitais, clínicas e pequenas comunidades. Embora esses estudos tenham sido importantes no conhecimento dos fatores de risco das epilepsias, eles não permitem generalizações, pois as taxas de prevalência da população geral de onde esses casos precederam, não eram conhecidas. Um primeiro estudo na América Latina, realizado na Colômbia em 1974, mostrou uma prevalência da epilepsia de 19/1000 habitantes. O primeiro estudo epidemiológico das epilepsias na população brasileira foi publicado em 1986, realizado na cidade de São Paulo e mostrou uma prevalência de 11,9/1000 habitantes (MARINO JR.; CUKIERT; PINHO, 1986).

Há poucos estudos em nossa população no que concerne aos aspectos epidemiológicos das epilepsias. Um estudo desenvolvido em São José do Rio Preto (SP) coloca a prevalência da epilepsia acumulada e ativa em 18 casos por mil habitantes e, apenas epilepsia ativa, em 8,2 por mil habitantes. Entende-se por epilepsia ativa, quando há ao menos uma crise nos últimos dois anos (BORGES et al., 2004). Outro estudo confirma a prevalência da epilepsia no Brasil semelhante à de outros países em desenvolvimento e coloca que os indivíduos mais afetados são os de baixa renda e idosos e que o acesso ao tratamento é bastante desigual (NORONHA et al., 2007).

Ainda assim, estudos mais abrangentes são necessários para real o conhecimento desta doença em nosso país.

2.2 – Classificação das Epilepsias

A normatização da terminologia e conceitos usados na classificação das crises epiléticas e das epilepsias vem sendo há anos um desafio para os epileptologistas, e está em constante modificação a luz dos novos conhecimentos quanto aos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na doença. A medida que novas tecnologias vão sendo incorporadas, métodos de imagem como a Tomografia Computadorizada (TC) e a Ressonância Magnética (RM) cerebral, exames funcionais como o eletroencefalograma (EEG), o vídeo eletroencefalograma (VEEG), a Tomografia por Emissão de Positron (PET) e a Tomografia por Emissão de Fóton Único (SPECT), a compreensão sobre a doença se modifica e novas formas de interpretação e classificação fazem-se necessárias (PANAYIOTOPOULOS, 2011). Engel (2001) enfatiza a importância da classificação das epilepsias, não somente na uniformização do vocabulário, mas também em estabelecer fundamentos taxonômicos para atuação clínica e de pesquisa (ENGEL, 2001).

A *International League Against Epilepsy* (ILAE) vem há mais de 100 anos trabalhando nesta direção e contribuindo com importantes publicações que nos norteiam. A classificação oficial das crises epiléticas (Comissão 1981) (ANGELES, 1981) e das síndromes epiléticas (Comissão 1989) (COMMISSION ON CLASSIFICATION AND TERMINOLOGY OF THE INTERNATIONAL LEAGUE

AGAINST EPILEPSY, 1989) são ferramentas importantes na organização e diferenciação das epilepsias (PANAYIOTOPOULOS, 2011), mas vêm sendo repetidamente revistas e modificações conceituais importantes vêm sendo propostas (FISHER, 2013).

A crise epiléptica é um evento transitório, autolimitado, com início e fim determinados (exceto na condição de estado do mal epiléptico, quando a crise por durar horas, dias e raramente meses), com sinais e sintomas claros e uma ampla variabilidade de expressão, decorrente do local de início das crises no SNC. A sintomatologia clínica pode ser objetiva e subjetiva e resulta de uma hipersincronização da atividade neuronal, usualmente autolimitada (BLUME et al., 2002).

A Classificação das Crises Epilépticas de 1981 considera dois grupos principais: crises focais e generalizadas (ANGELES, 1981). Recentemente, a interpretação desses conceitos foi revista e admitiu-se que uma crise generalizada pode ter início em um foco localizado e rapidamente espalhar envolvendo o hemisfério contralateral (BERG et al., 2010). Existem ainda crise epilépticas indeterminadas, quando não é possível definir se a crise é focal ou generalizada (ANGELES, 1981). O comprometimento da consciência durante as crises é algo que também vem sendo bastante discutido. Os extremos entre ter e não ter comprometimento da consciência, que era definido pelos termos simples e complexa, vem sendo criticado. Neste contexto o termo discognitivo foi proposto, na tentativa de mostrar que o comprometimento da consciência não era dicotômico e podia ocorrer em vários graus (BERG et al., 2010). Mais recentemente, viu-se que o termo discognitivo também não era adequado, visto que a cognição envolve funções mais complexas que apenas o contato ou não com o meio. Desta forma, a ILAE propôs separar estes grupos usando os termos *aware* e *impaired awareness*, cuja tradução para classificação em nosso idioma ainda está em debate, mas provavelmente os termos usados serão perceptiva e aperceptiva ou disperceptiva (FISHER et al.).

A revisão de 2016 propõe os seguintes grupos, como demonstrados nas figuras 1 e 2:

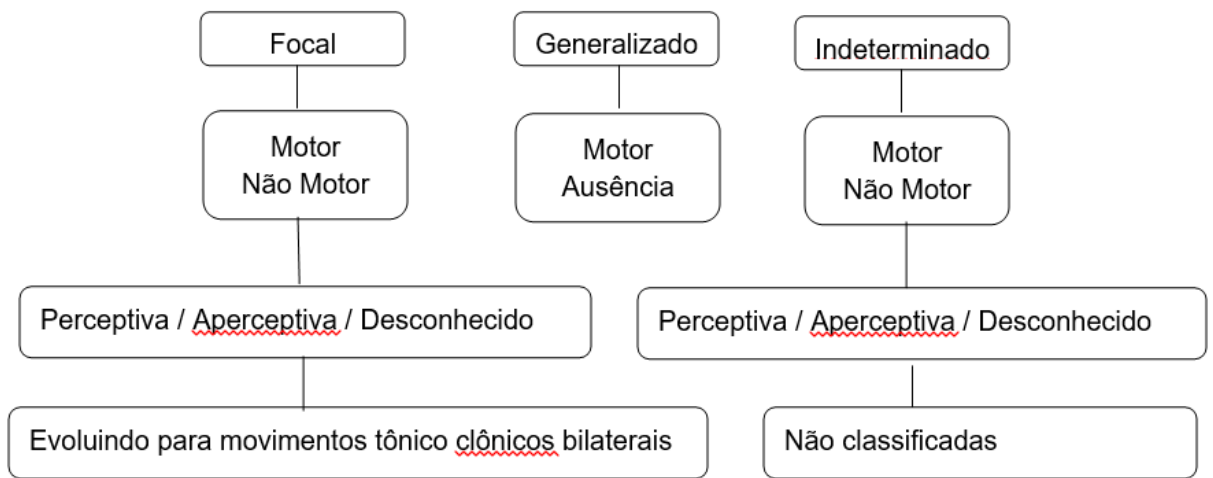


Figura 1 – Classificação de Crises da ILAE 2016 – esquema básico

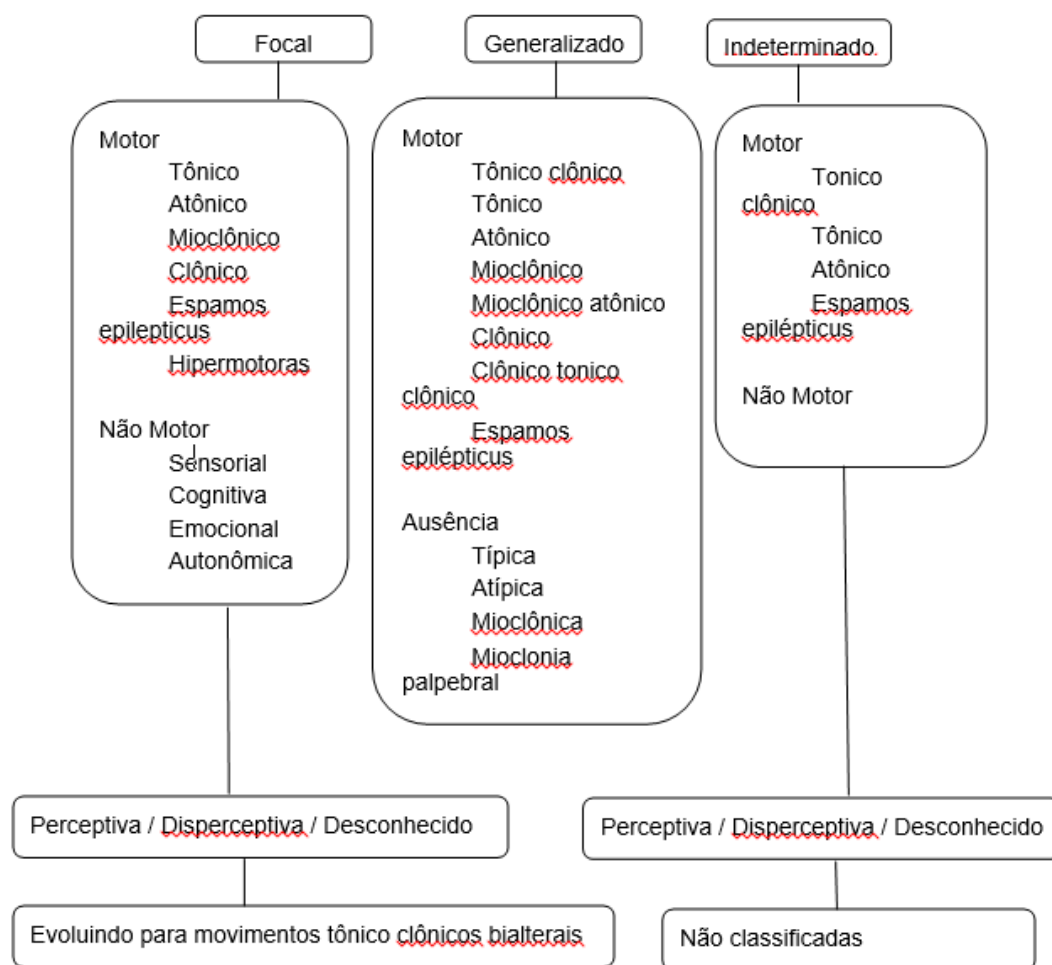


Figura 2 – Classificação de Crises da ILAE – esquema estendido

A Classificação das Epilepsias e Síndromes Epilépticas visa a sistematização das doenças e síndromes que cursam com crises epiléticas entre seus sintomas principais (COMMISSION ON CLASSIFICATION AND TERMINOLOGY OF THE INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY, 1989). A revisão da ILAE de 2010 propõe um termo novo – constelação – para englobar um grupo de doenças que não necessariamente refletem uma síndrome, mas que tem uma etiologia em comum, geralmente estrutural, que cursam com epilepsia de difícil controle e têm indicação de avaliação de tratamento cirúrgico (BERG et al., 2010). Posteriormente, esse termo vem a ser substituído por entidade clínico radiológica. Uma outra atualização desta publicação se refere à etiologia das epilepsias que passaram a ser distribuídas nos seguintes grupos: genética, estrutural, metabólica, imunológica, infecciosa e desconhecida (FISHER, 2013).

Quadro 1- Síndromes eletroclínicas e outras epilepsias

Período neonatal Epilepsia familiar neonatal benigna Encefalopatia mioclônica precoce Síndrome de Ohtahara
Infância Epilepsia do lactente com crises focais migratórias Síndrome de West Epilepsia mioclônica do lactente Epilepsia benigna do lactente Epilepsia familiar benigna do lactente Síndrome de Dravet Encefalopatia mioclônica em distúrbios não progressivos
Escolar Crises febris plus (pode começar no lactente) Síndrome de Panayiotopoulos Epilepsia mioclônica com crises atônicas (anteriormente astáticas) Epilepsia benigna com espículas centrotemporais Epilepsia do lobo frontal noturna autossômica dominante Epilepsia occipital da infância de início tardio (tipo Gastaut) Epilepsia com ausências mioclônicas Síndrome de Lennox-Gastaut Encefalopatia epiléptica com espícula-onda contínua durante o sono de ondas lentas Síndrome de Landau-Kleffner Epilepsia ausência da infância
Adolescência - Adulto Epilepsia ausência juvenil Epilepsia mioclônica juvenil Epilepsia somente com crises generalizadas tônico-clônicas Epilepsias mioclônicas progressivas Epilepsia autossômica dominante com características auditivas Outras epilepsias familiares do lobo temporal
Correlação menos específica com a idade Epilepsia focal familiar com focos variáveis (da infância à idade adulta) Epilepsias reflexas
Constelações distintas Epilepsia do lobo temporal mesial com esclerose hipocampal Síndrome de Rasmussen Crises gelásticas com hamartoma hipotalâmico Epilepsia-hemiconvulsão-hemiplegia Epilepsias
Epilepsias atribuídas e organizadas por causas estrutural-metabólicas Malformações do desenvolvimento cortical (hemimegalencefalia, heterotopias, etc.) Síndromes neurocutâneas (complexo da esclerose tuberosa, Sturge-Weber, etc) Tumor, Infecção, Trauma, Angioma, Insultos Perinatais, Acidente Vascular Cerebral, etc.
Epilepsias de causa desconhecida Condições com crises epilépticas mas que não são tradicionalmente diagnosticadas como uma forma de epilepsia Crises neonatais benignas Crises febris

(ENGEL; INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY (ILAE), 2001)

Os pacientes portadores de epilepsia frequentemente têm comorbidades que acabam por dificultar o controle das crises, comprometem ainda mais a interação social e cursa com piora na qualidade de vida. Entre essas comorbidades, destacam-se os transtornos psiquiátricos.

2.3 – Epilepsias e as Comorbidades Psiquiátricas

Pacientes portadores de epilepsia estão sob risco elevado de apresentar transtornos psiquiátricos, sobretudo transtornos de humor como depressão, bem como prejuízos cognitivos (DE OLIVEIRA et al., 2010a). Estudos em pacientes adultos com epilepsia recém diagnosticada e sem tratamento evidenciaram elevada frequência de déficits cognitivos, com 75% dos indivíduos apresentando déficit de atenção, função executiva ou memória (WITT; HELMSTAEDTER, 2012).

A relação entre epilepsia e os transtornos de humor parece ser bidirecional. Pacientes com transtorno depressivo maior (TDM) estão sob o risco de apresentar uma crise epiléptica não provocada 4 à 7 vezes maior que a população geral (KANNER, 2000). Além disso, o TDM é 3 a 10 vezes mais comum nos portadores de epilepsia. Depressão e sintomas depressivos são vistos em 30% dos portadores de epilepsia, chegando a 50% nos centros terciários, e politerapia parece ser um fator de risco (PACIELLO; MAZZA; MAZZA, [s.d.]) (SWINKELS et al., 2005). Ainda neste contexto, o risco de auto-extermínio em indivíduos com epilepsia é alto, sendo a taxa de suicídio entre pacientes 5 vezes maior do que na população geral, chegando a ser 25 vezes maior em portadores de ELT e de crises parciais complexas (KALININ; POLYANSKIY, 2005), sendo a depressão o principal fator ligado ao risco de suicídio nestes pacientes (DE OLIVEIRA et al., 2011). A gravidade e frequência das crises ou redução da qualidade de vida não apresentaram associação com ideação ou tentativa de suicídio (HECIMOVIC et al., 2012).

Sintomas e transtornos de ansiedade também são mais frequentes em portadores de epilepsia que na população geral, afetando 22,8% dos portadores de epilepsia em comparação a 11,2% visto na população geral, sendo ainda mais frequente nos portadores de epilepsia refratária (TELLEZ-ZENTENO et al., 2007). Tem-se buscado correlatos neurobiológicos entre epilepsia e transtornos psiquiátricos como

ansiedade, uma vez que estruturas cerebrais como o núcleo amigalóide e hipocampo são chaves no desenvolvimento das duas condições e, assim como na depressão, a relação parece ser bidirecional, com o importante papel desenvolvido pela serotonina. Nas ELT há perda neuronal no núcleo amigalóide e hipocampo e brotamento de células musgosas. Estas estruturas estão envolvidas em respostas autonômicas e endócrinas relacionadas ao medo e ansiedade. Ansiedade como um fenômeno ictal é frequentemente visto nas epilepsias do lobo temporal direito e raramente está presente nas epilepsias extra temporais, é vista em 10-15% dos portadores de epilepsia com crises focais e é mais comum em mulheres. A presença de transtornos de ansiedade e sintomas ansiosos tem impacto negativo na qualidade de vida do paciente, principalmente quando associado a depressão, e prediz um pior controle de crises pós cirúrgico (BRANDT; MULA, 2016) (DE OLIVEIRA et al., 2010a).

Os transtornos psicóticos são vistos em aproximadamente 7% dos pacientes com epilepsia refratária a terapia medicamentosa (ADAMS et al., 2008). A psicose pode ser classificada como ictal, interictal ou pós ictal. A psicose interictal apresenta características diferentes das observadas na esquizofrenia, com tendência a ser insidiosa, menos grave, com preservação do “*insight*” e personalidade, menor prevalência de sintomas negativos e com boa resposta ao tratamento farmacológico específico (KANNER, 2000).

2.4 – Crises de Origem Não Epiléptica Psicogênicas

Crises não epilépticas psicogênicas (CNEP) são um diagnóstico operacional, que do ponto de vista neurológico, exclui o diagnóstico de crise epiléptica e não são causadas por atividade elétrica cerebral anormal (DE OLIVEIRA et al., 2008). São definidas como crises, ataques ou acessos recorrentes que podem ser confundidos com epilepsia, devido à semelhança das manifestações comportamentais (KURCGANT; AYRES, 2011). Os sintomas de CNEP refletem conflitos psicológicos ou transtornos psiquiátricos. Esses sintomas podem ser precipitados por um evento agudo em um indivíduo previamente traumatizado, mais comumente na infância. Tais pacientes têm dificuldade em processar, entender e expressar suas emoções, que se transformam em sintomas somáticos. Os episódios de CNEP não são

propositais e os pacientes não tem consciência ou *insight* dos eventos. Na experiência de Paulette, segundo publicação em 2013, os pacientes não são completamente indiferentes às crises, como acontece em outros transtornos conversivos (MARIE GILLIG, 2013) .

CNEP acontece geralmente em adultos e adolescentes e é três vezes mais comum no sexo feminino. Em torno de 20% dos pacientes encaminhados aos centros especializados em tratamento de epilepsias apresentam crises de origem não epilética (MARIE GILLIG, 2013) (DE OLIVEIRA et al., 2008).

Aspectos econômicos, culturais e étnicos têm impacto na prevalência e características clínicas de muitos transtornos psiquiátricos, bem como no seu conhecimento e abordagem. As CNEPs originam graves consequências sociais e psicológicas que incluem baixa escolarização, desemprego, dificuldades interpessoais e exclusão social. A qualidade de vida desses pacientes é pior àquela dos portadores de epilepsia de difícil controle (KURCGANT; AYRES, 2011). Um estudo retrospectivo, avaliando todos os VEEG realizados no período de 2006 à 2011 no Laboratório de Neurofisiologia Clínica da Universidade de São Paulo, mostrou vários aspectos congruentes com a literatura internacional, como predomínio de acometimento do sexo feminino (76,4%), primeiro episódio ocorrido na terceira e quarta décadas de vida e o atraso de 7 à 10 anos entre o primeiro episódio e o diagnóstico. Pacientes com CNEP constituem um grupo heterogêneo quanto ao nível educacional, variando desde analfabetos até com curso superior completo, mas a porcentagem de paciente com alto nível educacional foi baixa (12%). Grande parcela destes pacientes encontravam-se desempregados ou inaptos ao trabalho em consequência das crises (ALESSI; VALENTE, 2013).

Entre 10-30% dos pacientes submetidos a VEEG para investigação de epilepsia refratária recebem o diagnóstico de crises de origem não epilética. Preditores clínicos tem sido descritos, mas não são sensíveis nem específicos. A partir da década de 80, O VEEG vem acrescentar enormemente como ferramenta diagnóstica para as CNEPs e permanece até hoje como padrão ouro para o diagnóstico (ROBLES; CHIANG; HANEEF, 2015) (KURCGANT; AYRES, 2011).

A prevalência de depressão em crises de origem não epilética varia de 21-60% (KANNER, 2000), mais alta que na população geral e também nos portadores de

epilepsia. A prevalência dos transtornos de ansiedade bem como os transtornos de personalidade também é maior que na população geral e nos portadores de epilepsia fármaco resistentes (BEGHI et al., 2015). Apenas 5% dos pacientes com CNEP não apresentam comorbidades psiquiátricas (MARIE GILLIG, 2013). No estudo de CNEP desenvolvido na Universidade de São Paulo foi reportado depressão em 48% dos pacientes, sendo que 5,88% já haviam tentado o suicídio (ALESSI; VALENTE, 2013).

O tratamento desses casos é bastante complexo, principalmente quando CNEP está associado a crises verdadeiramente epiléticas (MARIE GILLIG, 2013). Acompanhamento psiquiátrico formal é indicado, tanto para diagnóstico dos transtornos que simulam CNEP quanto na abordagem do CNEP e das comorbidades psiquiátricas. Os fatores precipitantes e perpetuantes devem ser listados e abordados, uma vez que CNEP é um sintoma e não a doença de base. Psicoterapia é uma ferramenta importante na abordagem de alguns desses casos quando bem indicada (LAFRANCE; REUBER; GOLDSTEIN, 2013).

2.5 – Bases Fisiopatológicas das Epilepsias

Os neurônios exercem suas funções através da transmissão do impulso nervoso que envolve os processos de despolarização, repolarização e hiperpolarização. Esses fenômenos consistem na alteração dinâmica da carga elétrica da membrana celular neuronal, dependente de canais iônicos e da liberação neurotransmissores excitatórios e inibitórios. Existem duas propriedades básicas, pilares sob os quais os neurônios exercem todas as suas funções: a excitabilidade e a hipsincronia (ENGEL, 2013).

A sincronia refere-se a um grupo de neurônios que se despolariza ao mesmo tempo. Uma crise epilética resulta de uma atividade excessiva, hipsincrônica, anormal dos neurônios. Existem neurônios excitatórios e inibitórios. Os interneurônios inibitórios ocorrem em menor proporção em relação aos excitatórios, mas seus axônios são amplamente distribuídos, permitindo uma ampla inibição coletiva, por vezes à distância. Os interneurônios inibitórios GABAérgicos são fundamentais para que ocorra o processo de sincronização (ENGEL, JR., 2013).

As crises epilépticas são caracterizadas por um aumento na excitabilidade neuronal e hipersincronia da atividade das vias de condução cortical (MARCHI; GRANATA; JANIGRO, 2014)

As epilepsias focais correspondem a 50% das epilepsias, sendo a ELT a mais frequente, seguida pelas epilepsias do lobo frontal. O achado histopatológico clássico das epilepsias do lobo temporal é a esclerose mesial temporal. Um grupo de estudiosos californianos, através de análise de peças retiradas de cirurgias de epilepsias do lobo temporal, constatou que estes hipocampos apresentavam uma redução da população neuronal, especialmente nas regiões CA4, CA1 e pró-subículo e que esses pacientes tinham passado de um insulto precipitante precoce, que era considerado como sendo um evento em que houvesse perda de consciência por mais de 30 minutos ou alteração cognitiva por mais de 4 horas (MATHERN G W, BABB TL, [s.d.]). Pacientes que não haviam apresentado esse insulto apresentavam uma perda neuronal mais difusa e em menor proporção (MATHERN et al., 1993). Nestas regiões em que há perda neuronal, os neurônios remanescentes se reorganizam, emitindo brotamentos aberrantes e formando circuitos neuronais anômalos que contribuem para epileptogênese. (YACUBIAN, GARZON, SAKAMOTO, 1999) (SAKAMOTO, CARLOTTI JR., ASSIRATI, BUSTAMENTE, 2002).

As epilepsias generalizadas formam um grupo heterogêneo que pode se dividir em dois principais: as crises com movimentos tônico clônico generalizados e as crises de ausência. Postulam-se três mecanismos principais envolvidos nas epilepsias com crise generalizadas tônico clônicas: 1 – uma resposta hiperexcitável anormal do córtex em uma projeção talâmica normal. 2- Um gatilho subcortical primário. 3 – uma inervação cortical anormal por parte de estruturas subcorticais. Na evolução da compreensão dos mecanismos envolvidos nas crises generalizadas, especialmente nos envolvidos nas crises de ausência, surgiram três teorias: a teoria centrencefálica, a cortical e a teoria córtico-subcórtico-cortical ou córtico centrencefálica (YACUBIAN, GARZON, SAKAMOTO, 1999).

A teoria centrencefálica foi desenvolvida por Jasper na década de 50, em 1954, e coloca que a descarga epiléptica teria origem no sistema centrencefálico e envolveria rapidamente, por meio de uma projeção difusa, os dois hemisférios

cerebrais. Penfield e Jasper definiram nesta época como sendo o sistema centrencefálico “um sistema no interior do tronco encefálico (incluindo diencéfalo) que seria responsável pela integração dos dois hemisférios cerebrais”. Poucos anos antes da publicação de Jasper, em 1950, Penfield, Lennox e Robison reportaram que a estimulação da parte anterior do giro do cíngulo produzia complexos de espícula onda lenta 3Hz, que nem sempre era de fácil obtenção pela estimulação centrencefálica, sugerindo que seriam necessárias algumas condições facilitadoras. Embora a teoria centrencefálica não tenha sido negada por nenhum autor, uns acreditavam que o centrencefalo desempenhava papel quase exclusivo, enquanto outros diziam que este desempenhava um papel excepcional e acessório. A teoria córtico-reticular surgiu com os modelos de epilepsia generalizadas induzidas por medicamentos como a penicilina (SAKAMOTO, CARLOTTI JR., ASSIRATI, BUSTAMENTE, 2002) (YACUBIAN, GARZON, SAKAMOTO, 1999).

Recentemente o papel da inflamação na fisiopatologia da epilepsia vem recebendo grande atenção. A hiperexcitabilidade neuronal pode ser afetada pelas citocinas por diversas vias e será melhor detalhada item 2.8 (SILVEIRA; OLIVEIRA; TEIXEIRA, 2012).

2.6 - O Sistema Imune e as Epilepsias

O sistema imune tem por função primária garantir a homeostasia e a proteção do nosso organismo quanto a agressões tanto externas – como as decorrentes de infecções por vírus, bactérias, fungos e parasitas – quanto internas – ocasionadas por neoplasias e antígenos próprios. Essa proteção envolve mecanismos complexos de resposta celular (linfócitos T, macrófagos, células dendríticas e micróglia, por exemplo) e humoral (linfócito B) (YOUN; SUNG; LEE, 2013). Os mecanismos através dos quais a inflamação pode ter ações benéficas ou patológicas são pouco compreendidos, mas há consenso de que esteja relacionado à duração e à intensidade de exposição ao processo inflamatório. Os mecanismos anti-inflamatórios têm importante ação de controle nesses dois aspectos (VEZZANI; FRIEDMAN; DINGLELINE, 2013).

A disfunção da barreira hemato-encefálica (BHE) é vista frequentemente em humanos e modelos animais de lesões cerebrais, sejam traumáticas, isquêmicas, neoplásicas, inflamatórias ou degenerativas (VEZZANI; FRIEDMAN; DINGLEDINE, 2013). Mesmo crises subclínicas são um gatilho a liberação de mediadores inflamatórios que provocarão dano ao tecido cerebral e alteração na BHE. Estudos mostram aumento da permeabilidade da BHE pós administração de interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral (TNF), interferon alfa (IFN- γ) (YOUN; SUNG; LEE, 2013). Ressonância magnética cerebral de pacientes com epilepsia pós traumática mostram aumentam da permeabilidade da BHE no presumido foco da crise (VEZZANI; FRIEDMAN; DINGLEDINE, 2013).

Desta forma, observamos a relação bidirecional entre o funcionamento do sistema nervoso central (SNC) e o sistema imune. Os processos patológicos do SNC acabam por gerar um estado pró-inflamatório, que se manifesta por alterações nos níveis de citocinas, que pode levar a dano do SNC.

Apesar do tratamento adequado, 30% das epilepsias não respondem ao tratamento medicamentoso e mostram-se farmacorresistentes. Todavia os medicamentos existentes atuam em suprimir as crises, mas os mecanismos fisiopatológicos que geram a doença, a predisposição às crises recorrentes, são pouco compreendidos e o desenvolvimento de drogas que atuariam nestes mecanismos poderiam ser mais efetivas (PERUCCA; FRENCH; BIALER, 2007).

Enquanto algumas formas de epilepsia têm uma causa imunológica bem estabelecida em sua etiologia, existem outras formas em que o envolvimento do sistema imune não é mal compreendido (MARCHI; GRANATA; JANIGRO, 2014). Tanto a imunidade inata quanto adaptativa tem sido implicada na epileptogênese (VEZZANI et al., 2011). O processo inflamatório não está presente somente nas crises agudas, mas pode permanecer ativo durante a fase latente, precedendo a recorrência espontânea de crises (VEZZANI; FRIEDMAN; DINGLEDINE, 2013).

As citocinas têm como principais funções capacitar as células a se comunicarem umas com as outras, com grande afinidade por receptores de membrana celular, exercendo importante ação na regulação do crescimento, ativação celular, reposta inflamatória e imunológica. No SNC, as citocinas são secretadas pelas células da glia (micróglia e astrócitos), mas, em alguns casos, mesmo produzidas em outros

órgãos, podem agir em células distantes via circulação periférica. As principais famílias de citocinas são as IL, fatores estimulantes de colônias, IFN, tumoral (TNFs), quimiocinas e fatores de crescimento (YOUN; SUNG; LEE, 2013). As citocinas regulam a motilidade da micróglia e a migração das células tronco neurais, guia o crescimento axonal durante o desenvolvimento do SNC, promove a angiogênese, neurogênese e sinaptogênese (VEZZANI; FRIEDMAN; DINGLEDINE, 2013).

Diferentes ILs possuem funções diversas e são secretadas por células distintas. Por exemplo, IL-1 e o TNF ativam células endoteliais resultando em uma maior permeabilidade dos vasos sanguíneos aos neutrófilos, enquanto a IL-8 aumenta o recrutamento destes. A IL-6 estimula os hepatócitos a produzirem proteínas de fase aguda da inflamação (YOUN; SUNG; LEE, 2013)

As citocinas são produzidas e liberadas em resposta a um estímulo antigênico. Recentemente, anormalidades nos níveis das citocinas e expressão de células imunes têm sido observadas em pacientes com crises epiléticas e em modelos animais de crises (LI et al., 2011b). Estudos tem demonstrado que a produção e a liberação de citocinas podem agravar o dano cerebral quando agem mediando as crises (YOUN; SUNG; LEE, 2013) (VEZZANI; GRANATA, 2005) (MARINO JR.; CUKIERT; PINHO, 1986) (DE SIMONI et al., 2000).

Níveis séricos elevados de citocinas têm sido documentados em uma série de doenças neurológicas como acidente vascular cerebral (AVC), traumatismo craniano, esclerose múltipla, doença de Creutzfeldt-Jacob, esclerose lateral amiotrófica, doença de Alzheimer e doença de Parkinson (SUE; GRIFFIN),(ALLAN; TYRRELL; ROTHWELL, 2005). Esse aumento de citocinas pode levar a degeneração neuronal e neurotoxicidade induzindo a crises. Um desequilíbrio entre citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias agrava o dano aos tecidos. As IL-1, IL-3, IL-6, IL-8, IFN- γ e TNF têm ação pró-inflamatórias, e podem induzir crises por meio da modulação da transmissão glutamatérgica, enquanto o antagonista do receptor de IL-1 (IL-1Ra) e IL-10 tem ação anti-inflamatória e efeitos anti-convulsivantes (YOUN; SUNG; LEE, 2013). Fatores de crescimento de fibroblasto (FGF) 1 e 2, com propriedades anti-inflamatórias, também têm sido implicados em crises (LIU; HOLMES, 1997).

A família da IL-1 apresenta três subtipos de ligantes – IL-1 α , IL-1 β e IL-1 Ra – todos se ligam ao receptor de IL-1. A IL-1 β é a principal IL-1 secretada, enquanto a IL-1 α é predominantemente uma IL de membrana celular. O IL-1 Ra tem ação antagonista e limita a ação da IL-1 β . As IL -1 são geralmente encontradas em baixos níveis no SNC, entretanto, quando há dano cerebral, seus níveis aumentam (DINARELLO et al., 1998) (RAVIZZA; VEZZANI, 2006). Em baixos níveis a IL1- β tem efeito neuroprotetor e em altos níveis efeito neurotóxico. O envolvimento dessa interleucina com exocitotoxicidade, estresse oxidativo e modulação do sistema endócrino tem sido descrito, mas o potencial pró-convulsivo parece ser independente da neurotoxicidade e está relacionado ao aumento na produção de óxido nítrico (ON), inibição dos receptores GABA_(A) e aumento da atividade dos receptores NMDA e inibição do efluxo de K⁺ (LI et al., 2011a). O influxo de cálcio mediado pelos receptores NMDA está aumentado, por fosforilação da subunidade NR2B (XU; MILLER; KOH, 2013). Estudos experimentais mostram um aumento de IL -1 β em tecido cerebral após uma crise epiléptica, e que a concentração de IL -1 β não retorna ao nível basal após a crise (MINAMI et al., 1990). A administração de IL-1 β em modelos animais piora as crises, enquanto a supressão de sua atividade tem efeito contrário (YOUN; SUNG; LEE, 2013) (ULUDAG et al., 2013) (LI et al., 2011a). O aumento persistente da IL-1 β pode estar relacionado a geração persistente de crises espontâneas e a epileptogênese. Entretanto, alguns estudos mostram que a IL -1 β , embora aumentada em seus níveis basais, séricos e no líquido, não se altera no período pós ictal (BAUER et al., 2009) (ALAPIRTTI et al., 2009). Em tecido cerebral de pacientes com ELT, tem sido descrito aumento da expressão de IL -1 β e seus receptores nos astrócitos, micróglia e neurônios (RAVIZZA et al., 2008). Um desequilíbrio na razão IL1- β / IL-1 Ra pode aumentar o potencial inflamatório e neurotóxico da IL-1 β levando a dano cerebral e a epilepsia (LI et al., 2011a). Além disso, a IL1- β reduz a inibição GABA na área CA3 do hipocampo e aumenta a excitabilidade da região CA1 por reduzir a inativação dos receptores NMDA pelos canais de Cálcio voltagem dependentes e potencializá – los (VEZZANI; FRIEDMAN; DINGLEDINE, 2013).

A IL-6 tem ação multifuncional e apresenta um amplo espectro de ação em diferentes células e tecidos, estando aumentada em diversas doenças neurológicas como Doença de Alzheimer, Esclerose Múltipla e meningite (SUE; GRIFFIN, [s.d.]

(ALLAN; TYRRELL; ROTHWELL, 2005). Efeitos neuroprotetores da IL-6 tem sido demonstrado em modelos experimentais e aumento em seus níveis séricos tem sido reportados após crises febris e tônico clônico generalizadas (LI et al., 2011a). Os níveis basais de IL-6 podem estar aumentados em portadores de epilepsia crônica em relação aos controles, sendo estes níveis mais aumentados em portadores de ELT que nas epilepsias extra-temporais (EET) (YOUN; SUNG; LEE, 2013). Estudos têm demonstrado um aumento de IL-6 sérico e no líquido, maior neste último, 24 horas após uma crise tônico clônico generalizada e em crises febris, mas não em crises focais com comprometimento de consciência, em pacientes com epilepsia crônica (LEHTIMÄKI et al., 2007)(PELTOLA et al., 1998)(LEHTIMÄKI et al., 2007). O aumento mais pronunciado no líquido sugere que sua produção, no caso das crises, seja inicialmente no SNC. (LI et al., 2011a).

No SNC, o TNF pode ativar dois receptores, o p55 – que está envolvido nas vias de apoptose – e o p75 que está associado a ativação do fator nuclear Kappa B (NF-κB) (BALOSSO et al., 2013a) (LI et al., 2011a). Estudos experimentais demonstram que propriedades anti-convulsivantes são expressas quando o TNF ativa o receptor p75, enquanto a ativação do receptor p55 resulta em efeitos pró-convulsivantes, possivelmente por induzir a endocitose dos receptores GABA_A e produzir efeitos neurotóxicos (BALOSSO et al., 2005) (STELLWAGEN et al., 2005). Vários estudos indicaram que a preponderância de uma ação sobre a outra é concentração dependente, exercendo ação pró-convulsivante em baixas concentrações e anti-convulsivante em altas concentrações (YUHAS; WEIZMAN; ASHKENAZI, 2003) (GRELL et al., 1998). Existem poucos dados referentes ao TNF em portadores de epilepsia. Um estudo sugeriu que não há alteração significativa do o TNF 24h após uma crise tônico clônico generalizada ou secundariamente generalizada (LI et al., 2011a). Em modelos experimentais, é descrito redução de TNFRII nos hipocampus dos roedores, concomitantemente a um aumento de TNFRI, 3 à 24 horas após crises induzidas por ácido caínico ou por estimulação elétrica (BALOSSO et al., 2013b) (SILVEIRA; OLIVEIRA; TEIXEIRA, 2012)

Os fatores neurotróficos constituem um grupo heterogêneo de polipeptídeos solúveis, que permitem sobrevivência, diferenciação, manutenção e, quando possível, a regeneração axonal nos sistemas nervosos central e periférico, agindo

em receptores específicos (RICHARDSON, 1991). Podem ser sintetizados tanto por neurônios quanto por células efetadoras periféricas. São representados principalmente por duas famílias: a das neurotrofinas (NT) e dos fatores neurotróficos derivados da glia (GDNF). As neurotrofinas agem principalmente em dois receptores: os pertencentes à família da tirosina-cinases (TrkB) e o receptor p75 da super família dos receptores de TNF. O BDNF (*brain derived neurotrophic factor*) é uma neurotrofina de 14KD que se liga ao TrkB, induz sua dimerização e ativação, fosforilando tirosinas selecionadas no citoplasma (MCNAMARA; SCHARFMAN, 2012). Muitos mecanismos envolvidos na epileptogênese (crescimento neuronal, neosinaptogênese, modulação da transmissão excitatória e inibitória) são regulados pelo BDNF, sendo que o excesso dessa neurotrofina tem papel crítico na epileptogênese (BINDER et al., 2001). Um insulto cerebral, ou mesmo a uma crise epiléptica por sí, pode estimular a expressão dessa neurotrofina, sobretudo no hipocampo. Porém, os estudos são ainda controversos, alguns modelos animais mostram que a administração de BDNF em roedores, atrasa o desenvolvimento da Esclerose Mesial Temporal (EMT) (REIBEL et al., 2000) (OSEHOBO et al., 1999). De tal forma que o papel do BDNF na epileptogênese necessita ser melhor compreendido. Há vários mecanismos de ação envolvidos e talvez efeitos opostos a depender também do estágio de desenvolvimento da doença (HEINRICH et al., 2011). O BDNF cruza facilmente a BHE em ambas as direções (CHEN et al., 2016).

3- OBJETIVOS

3.1 – Objetivo Geral

Avaliar as alterações séricas dos marcadores inflamatórios, associadas às crises epiléticas, em pacientes portadores de epilepsia, e compará-las às dosagens encontradas em indivíduos controles, além de correlacioná-las com variáveis clínicas.

3.2 – Objetivos específicos

- Comparar o perfil inflamatório basal dos pacientes com o grupo de indivíduos controle.
- Comparar o perfil inflamatório basal dos pacientes com variáveis clínicas.
- Comparar os perfis plasmáticos de citocinas (IL1 β e IL6), receptores solúveis de TNF (sTNFR1 e sTNFR2) e do fator neurotrófico BDNF, entre pacientes com epilepsias do lobo temporal (ELT) e pacientes com epilepsias extra temporais.
- Investigar as relações entre parâmetros inflamatórios/imunes e a presença de indicadores de transtornos de humor e ansiedade nos portadores de epilepsia.

4 – SUJEITOS E MÉTODOS

4.1 – População Estudada

Foi realizado um estudo longitudinal, envolvendo os pacientes admitidos para realização de VEEG no Núcleo Avançado de Tratamento da Epilepsia (NATE), do Hospital Felício Rocho (HFR), Belo Horizonte - MG, no período de novembro de 2014 a março de 2016.

Os pacientes foram selecionados entre aqueles indicados para realização de monitorização por VEEG. Eles foram submetidos à entrevista clínica e aplicação de escalas de ansiedade de depressão à admissão, após assinatura do termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Os pacientes foram acompanhados longitudinalmente e a coleta de sangue para dosagem de marcadores inflamatórios no soro foi realizada em três momentos: à admissão (antes das crises), uma hora após a primeira crise, que chamamos de período ictal, e 24 horas esta, denominado período pós ictal.

Para análise das variáveis, os pacientes foram extratificados em três grupos: portadores de epilepsia do lobo temporal, extra-temporal e portadores de crise de origem não epiléptica. O grupo controle é constituído por um indivíduos não portadores de epilepsia ou doença neuropsiquiátrica.

4.2 - Avaliação Clínica

Na anamnese, foram coletados dados sobre as características sócio-demográficas do participante (idade, sexo, escolaridade, estado civil, profissão), diagnóstico e calendário das crises, tempo de diagnóstico, história pregressa e familiar, peso e altura, além de dados sobre os medicamentos em uso (dose, efeitos colaterais e farmacorresistência).

A aplicação de escalas clínicas breves foi realizada com o objetivo de avaliar estresse, afetividade, comportamento e comorbidades psiquiátricas. Foram utilizadas escalas traduzidas e validadas para a população brasileira:

- 1- Entrevista Clínica Estruturada.

- 2- Escala Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD) constituem escalas que serão utilizadas para quantificar sintomas depressivos e ansiosos (OLIVEIRA et al., 2011).
- 3- Mini-Exame do Estado Mental (MMSE) também foi aplicado a fim de se excluir quadros de declínio cognitivo (BRUCKI et al., 2003)
- 4- Bateria de Avaliação Frontal (FAB): A FAB é um instrumento de avaliação de funções cognitivas primariamente relacionadas ao lobo frontal (BEATO et al., 2012);
- 5- Inventário de Depressão em Transtornos Neurológicos para a Epilepsia (IDTN-E) (BELL; SANDER, 2009)(GILLIAM et al., 2006) é um instrumento de rápida aplicação especificamente direcionado para o rastreamento da depressão na epilepsia(NOGUEIRA et al., 2011);

4.3 – Critérios de Inclusão

- Idade maior de 18 anos.
- Diagnóstico clínico de epilepsia do lobo temporal, não-temporal ou CNEP, baseado na semiologia das crises, traçados eletroencefalográficos ictais/interictais e exames de neuroimagem (ressonância magnética).

4.4 – Critérios de Exclusão

- Pacientes que tenham apresentado crise epilética nos últimos 3 dias
- Portadores de outra doença neurológica (tais como demência ou acidente vascular encefálico), doença inflamatória, neoplasia maligna.
- Uso de medicação imunossupressora ou imunomoduladora (anti-inflamatórios esteroidais e não esteroidais) nas últimas 6 semanas.
- Cirurgia ou trauma extenso no último mês.
- Insuficiência renal ou hepática.
- Gravidez.
- Não consentimento para a participação no estudo.

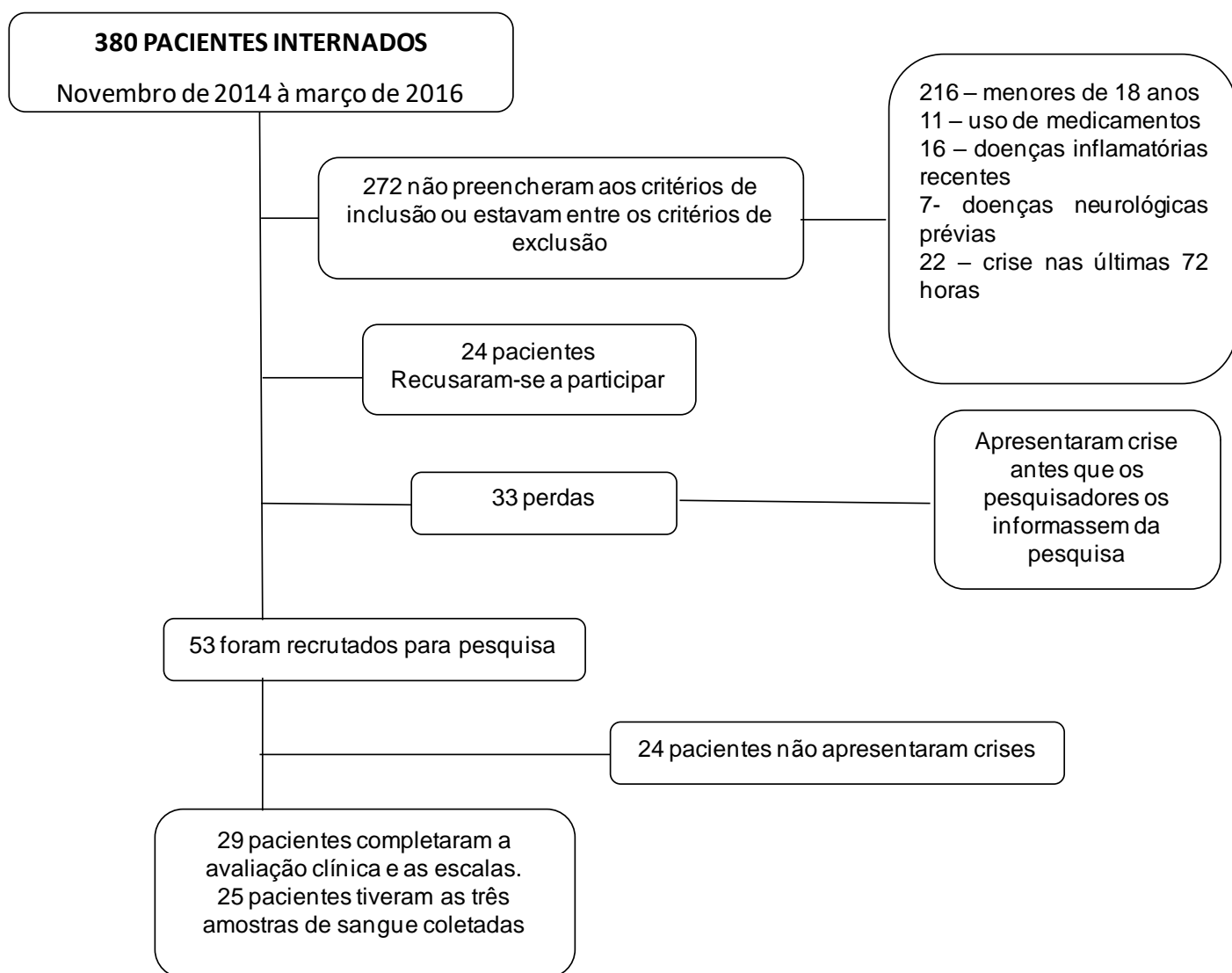


Figura 3 – Fluxograma de recrutamento dos pacientes com epilepsia submetidos ao vídeo Eletroencefalograma (EEG) no Núcleo Avançado de Estudo de Epilepsias (NATE) do Hospital Felício Rocho, de Belo Horizonte-MG entre novembro de 2014 e março de 2016.

4.5 - Coleta de Sangue – Obtenção do Soro

O soro foi obtido por meio da coleta de sangue venoso periférico (10 mL) com tubo siliconizado sem anticoagulante. Foram coletadas amostras antes da ocorrência de crises (à admissão para VEEG) e em dois momentos após a primeira crise (1 hora e, posteriormente, 24 horas após a ocorrência das crises).

As coletas de sangue foram realizadas durante a monitorização VEEG.

4.6 - Quantificação dos Biomarcadores Séricos

4.6.1- Quantificação das Citocinas por microesferas (Cytometric Bead Array – CBA)

As dosagens de citocinas do soro dos indivíduos com epilepsia nos diferentes tempos e controles foram realizadas pelo método de CBA, conforme instruções do fabricante (BD Bioscience, San Diego, CA, USA). Utilizaram-se os kits para quantificação de citocinas inflamatórias (*Human Inflammatory kit* - IL1 β e IL6). Brevemente, as amostras de soro foram incubadas com as microesferas de captura recobertas por anticorpos específicos para as respectivas citocinas e quimiocinas, assim como as proteínas da curva padrão. Adicionou-se em seguida o reagente de cor (Ficoeritrina - PE) e as amostras foram incubadas por 3 horas. Após a incubação, as amostras foram lavadas (Wash buffer®) e centrifugadas (200 rpm, 5 minutos, temperatura ambiente). O sobrenadante foi desprezado e o precipitado contendo as microesferas foi ressuspenso com 300 μ L de Wash buffer. As amostras foram adquiridas no citômetro de fluxo BD FACSCanto II (Becton & Dickinson, San Jose, CA, USA). Os resultados foram analisados pelo software FCAP (BD Bioscience) e representados em pg/mL.

4.6.2- Análise dos Níveis de Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF) e dos receptores solúveis de TNF no Soro de Indivíduos com epilepsia e controles

As amostras de soro obtidas de indivíduos com diferentes epilepsias e controles foram descongeladas para avaliação dos níveis de fatores neurotróficos derivados

do cérebro (BDNF) e receptores solúveis de TNF (sTNFRI e sTNFRII) pelo ensaio imunoenzimático (ELISA) sanduíche, utilizando-se kits R&D Systems (Minneapolis, MN, EUA).

Brevemente, a cada poço da placa de ELISA foi adicionado 100 µL de solução contendo anticorpo monoclonal contra as proteínas de interesse diluídos em solução de PBS (anticorpo de captura). As placas foram incubadas por, pelo menos, 12 horas a 4° C. Os anticorpos não aderidos nas placas foram descartados por inversão e lavagem em PBS–Tween 0,1% (Sigma-Aldrich, Missouri, EUA). Em seguida, bloqueou-se as placas com uma solução contendo albumina de soro bovino (BSA)1% (Sigma-Aldrich), durante 2 horas à temperatura ambiente (200 µL/poço). Após nova lavagem das placas (PBS–Tween 0,1%), em cada poço foi adicionado 100 µL da amostra ou da proteína padrão. As placas foram novamente incubadas por pelo menos 12 horas a 4°C e em seguida lavadas (PBS–Tween 0,1%). Após a lavagem, incubou-se as placas com anticorpos conjugados com biotina e diluídos em BSA 0,1%, por duas horas à temperatura ambiente.

Em seguida, após nova lavagem (PBS–Tween 0,1%), acrescentou-se 100 µL/poço de estreptavidina conjugada com peroxidase às placas, que foram incubadas por 30 minutos à temperatura ambiente. Finalmente, após nova lavagem (PBS–Tween 0,1%), adicionou-se o cromógeno Ø-fenileno-diamina (OPD) (Sigma-Aldrich) às placas, na ausência de luz. A reação foi interrompida com solução contendo ácido sulfúrico 1M. A leitura da intensidade de marcação foi realizada em leitor de ELISA no λ de 490 nM (SOFTmax Pro – versão 2.2.1). Essa análise foi realizada no Laboratório Interdisciplinar de Investigação Médica da Faculdade de Medicina da UFMG.

4.7 - Análise Estatística

Foi realizada análise descritiva de todas as variáveis. As variáveis foram avaliadas quanto à distribuição normal. Para a comparação das variáveis quantitativas foi utilizado o Teste t Student ou o Teste U de Mann–Whitney para dados com distribuição paramétrica ou não-paramétrica, respectivamente. O Teste pareado de Wilcoxon foi utilizado para comparação das concentrações de citocinas circulantes

antes e após as crises. A correlação entre os instrumentos de medida foi realizada por meio da Correlação de Pearson ou pelo Coeficiente de Correlação de Spearman em dados paramétricos e não-paramétricos, respectivamente. As análises foram realizadas utilizando-se o programa estatístico SPSS versão 15.0, assim como GraphPad Prism 4.0 para Windows. Um valor de p menor que 0,05 foi adotado como nível de significância estatística para todos os testes.

5 - RESULTADOS

5.1 – *Pacientes Estudados*

No período de novembro de 2014 a março de 2016 foram realizadas 380 internações no NATE para realização de VEEG. Destes pacientes, 272 (71,5%) não preencheram os critérios de inclusão ou possuíam algum critério de exclusão, como demonstrado no fluxograma da figura 3. Entre estes, 216 (79,4%) eram menores de 18 anos, 11(4%) haviam tomado medicações imunossupressoras ou imunomoduladoras, 16 (5,8%) haviam apresentado doenças inflamatórias recentes, 7 (2,6%) eram portadores de outras doenças neurológicas e 22 (8,0%) haviam apresentado crise nas últimas 72 horas. Ainda entre os 380 pacientes internados, 24 (6%) recusaram-se a participar da pesquisa e 33 (8,7%) foram abordados tardiamente, já tendo apresentado crise quando convidados a participar (Figura 3).

Cinquenta e três pacientes (13,9% do total de internados) foram recrutados para pesquisa, 24 (45,2%) não apresentaram crises durante a monitorização, 25 (47,1%) completaram todo o protocolo da pesquisa e apenas 4 deles não completaram a coleta das 3 amostras de sangue (Figura 3).

5.2 – *Características Epidemiológicas e Clínicas dos Pacientes Estudados*

Os vinte e nove participantes do estudo foram submetidos a avaliação clínica completa e aplicação das escalas de avaliação de transtornos de humor e ansiedade no período pré-ictal, denominado tempo 1 (T1 – pré-ictal).

A idade mediana da primeira crise epiléptica foi 12 anos. A frequência de crises (mediana) foi de 4 crises ao mês, variando 0,3 a 80 crises. Apenas 2 (6,9%) pacientes tinham comorbidades clínicas e 5 (17,25) deles sabidamente eram portadores de doença psiquiátrica associada à epilepsia (Tabela 1). Nove pacientes (31,%) estavam em uso de três fármacos anti-convulsivantes, 12 pacientes (41,3%), dois fármacos, e 7 pacientes (24,1%) estavam em monoterapia. O fármaco mais utilizado foi a oxcarbazepina, 11 pacientes (37,9%), seguido pelo ácido válpróico e lamotrigina, 9 pacientes (31%), carbamazepina e topiramato, 8 (27,5%) e 7 (24,1%)

pacientes respectivamente. Apenas um paciente estava em uso de lacosamida e fenitoína, e 3 em uso de fenobarbital. Três pacientes faziam uso de anti-depressivos e um paciente usava anti-psicótico.

Tabela 1- Características demográficas de clínicas dos 29 pacientes com epilepsia ativa.

	Total	ELT	EET	CNEP
Número amostral (Nº - %)	29	13 (44,8%)	12 (41,4%)	4 (13,79%)
Gênero feminino (Nº - %)	18 (72%)	8 (61,5%)	7(58,3%)	3(75%)
Estado civil (Nº - %)				
Solteiros	15 (51,7%)	6 (46,1%)	7 (63,6%)	2 (50%)
Casados	14(48,2%)	7 (53,8%)	5 (45,4%)	2 (50%)
Idade (anos) (Média ± DP)	33,14 ± 8,717	36,31 ± 8,892	31,08 ± 8,607	28,25 ± 3,403
Escolaridade (Média ± DP)	11,21 ± 3,416	10,85 ± 3,716	11,31 ± 3,199	11,75 ± 3,50
Situação de trabalho (Nº - %)				
Empregado	14 (37,9%)	6 (46,1%)	4 (33,3%)	4 (100%)
Desempregado	3 (10,3%)	1 (7,7%)	2 (16,6%)	-
Nunca trabalhou	5 (17,2)	2 (15,3%)	3 (25%)	-
Estudante	3 (10,3%)	1 (7,7%)	1 (8,3%)	-
Do lar	4 (13,8%)	3 (23,1%)	1 (8,3%)	-
Religião (Nº - %)				
Católicos	22 (75,8%)	9 (69,2%)	10 (83,3%)	3 (75%)
Evangélicos	4 (13,7%)	3 (30,7%)	-	1 (25%)
Espíritas	2 (6,7%)	-	2 (16,6%)	-
Dominância manual (destros) (Nº - %)	28 (96,5%)	12 (92,3%)	12(100%)	4 (100%)
IMC (Média ± DP)	26,23 ± 4,88	26,34 ± 5,797	25,97 ± 3,933	25,58 ± 5,712
Idade da primeira crise (Mediana/Mín.-Máx.) ou (Média ± DP)	12,0/0-48	13,92 ± 15,72	14,54 ± 13,18	12,70 ± 5,657
Frequência de crises (mês) (Mediana/Mín.-Máx.) ou (Média ± DP)	4,0/ 0,3 - 80	17,85 ± 17,16	3,50/ 0,3 - 80	2,450 ± 3,127
Tempo de doença (Média ± DP)	20,17 ± 10,37	24,46 ± 10,19	16,54 ± 9,649	16,00 ± 8,756
Passado de crises febris (Nº - %)	5 (17,2%)	2 (15,3%)	3(25%)	-
Comorbidades psiquiátricas (Nº - %)	5 (17,2%)	1 (7,7%)	3 (25%)	1 (25%)
Ressonância magnética cerebral (Nº - %)				
Normal	12 (41,3%)			
EMT	14 (48,2%)			
Outras lesões não temporais	2 (6,9%)			

Nº=número amostral; %= Percentual; DP= Desvio Padrão; Mín.= Mínimo; Máx.= Máximo; IMC= Índice de Massa Corporal; EMT= Esclerose Mesial Temporal.

Em seguida, estratificamos os pacientes de acordo com o tipo de epilepsia, sendo subdivididos em: Epilepsia Temporal (ELT), Epilepsia Extratemporal (EET) e Crises Não Epilépticas Psicogênicas (CNEP), como demonstrado na Tabela 1. Como o número de indivíduos com CNEP era pequeno (4 indivíduos no total), e outros 3 indivíduos não foram avaliados em todos os tempos de coleta (2 no grupo ELT e 1 no grupo EET), optamos por analisar os biomarcadores e escalas clínicas de 21 indivíduos e compará-los com indivíduos controles, sem epilepsia. Assim, o número amostral final do nosso estudo ficou da seguinte forma: 22 indivíduos controles sem epilepsia (CT), 11 indivíduos com epilepsia do lobo temporal (ELT), e 10 indivíduos com epilepsia extratemporal (EET), como demonstrado na Tabela 2. Não encontramos diferenças nestas variáveis entre o grupo de portadores de epilepsia e o grupo controle, bem como entre os portadores de ELT e EET.

Tabela 2- Características demográficas de clínicas dos 21 indivíduos com epilepsia temporal (ELT), extratemporal (EET) e de indivíduos controles, sem epilepsia.

	Total	ELT	EET	Controle
Número amostral (Nº - %)	21	11 (52,4%)	10 (47,6%)	22
Gênero feminino	14 (66,6%)	7 (63,6%)	7(70%)	10 (45,45%)
Estado civil				
Solteiros	10 (47,6%)	4 (36,6,8%)	6 (60%)	7 (31,81%)
Casados	11 (52,4%)	7 (63,6%)	4 (40%)	13 (59,09%)
Divorciados	-	-	-	2 (9,09%)
Idade (Mediana/Mín.-Máx.) ou (Média ± DP)	34,24 ± 8,706	36,09 ± 8,746	30,0 /22 - 53	36,27 ± 7,592
Escolaridade (Mediana/Mín.-Máx.) ou (Média ± DP)	11,337 ± 3,512	10,82 ± 3,656	11,73 ± 3,319	11,0/ 5-25
Situação de trabalho				
Empregado	8 (38,1%)	5 (45,4%)	3 (30%)	21 (95,45%)
Desempregado	3 (14,3%)	1 (9,1%)	2 (20%)	1 (4,45%)
Nunca trabalhou	3 (14,3%)	1 (9,1%)	2 (20%)	-
Do Lar	4 (19%)	3 (27,3%)	1 (10%)	-
Estudante	3 (14,3%)	1 (9,1%)	2(20%)	-
Religião				
Católicos	15 (71,4%)	7 (63,6%)	8 (80%)	15 (68,18%)
Evangélicos	3(14,3%)	3 (27,3%)	-	4 (18,18%)
Espíritas	2 (9,5%)	-	2 (20%)	2 (9,09%)
Não tem religião	-	1 (9,1%)	-	1 (4,45%)
Dominância manual (destros)	21 (100%)	11 (100%)	10 (100%)	18 (81,81%)
IMC (média±DP)	26,88 ± 5,028	27,26 ± 5,839	26,02 ± 4,264	23,99 ± 3,106
Idade da primeira crise (média±DP)	14,86 ± 14,90	15,36 ± 16,57	14,45 ± 13,01	-
Frequência de crises (Mediana/Mín.-Máx.) ou (Média ± DP)	7,0/ 0,3 - 80	13,03 ± 10,48	4,01/ 0,3 - 80	-
Tempo de doença (média/DP)	20,67 ± 10,58	23,18 ± 10,51	17,36 ± 10,09	-
Passado de crises febris	5 (23,8%)	2 (18,9%)	3 (30%)	-
Comorbidades psiquiátricas	3 (14,3%)	-	3 (30%)	3 (13,63%)
Ressonância magnética cerebral				
Normal	7 (33,3%)			-
EMT	13 (61,8%)			-
Outras lesões não temporais	1 (4,8%)			-

Nº=número amostral; %= Percentual; DP= Desvio Padrão; Mín.= Mínimo; Máx.= Máximo; IMC= Índice de Massa Corporal; EMT= Esclerose Mesial Temporal.

5.3 – Análise descritiva das escalas de avaliação de cognição, ansiedade e depressão.

Após a análise descritiva das características clínicas dos indivíduos com epilepsia e controles, realizamos a avaliação de algumas escalas para parâmetros indicativos da presença de depressão e ansiedade (IDTNE e HAD), avaliação cognitiva, Mini-Mental, e das funções frontais (FAB).

Tabela 3: Avaliação de cognição, depressão e ansiedade dos 21 indivíduos com epilepsia do lobo temporal (ELT), extra-temporal (EET).

	Total (n=21)	ELT (n=11)	EET (n=10)
HAD-A (Média ± DP)	7,0 ± 4,278	5,0 ± 3,435	9,909 ± 4,592
HAD-D (Média ± DP)	4,571 ± 3,544	2,818 ± 2,183	6,818 ± 3,790
IDTN-E (Média ± DP)	10,81 ± 4,106	9,273 ± 2,649	13,27 ± 5,274
Mini-Mental (Mediana/Mín.-Máx.) ou (Média ± DP)	26/ 20-30	20/ 20-28	26,73 ± 2,649
FAB (Média ± DP)	1,96 ± 1,002	1,91 ± 1,022	1,87 ± 1,035

5.3 – Avaliação dos Biomarcadores Séricos em Pacientes com Epilepsia

Para o estudo dos biomarcadores séricos nos portadores dos diferentes tipos de epilepsia, foram avaliados o fator neurotrófico BDNF, as citocinas IL6 e IL1 β , e os receptores solúveis de TNF (sTNFR1 e sTNFR2), em três tempos diferentes, pré-ictal, ictal e pós-ictal, como demonstrado nas figuras 4 a 8. Optamos por apresentar os resultados das análises que englobam o total de 21 pacientes (letra A), ou de acordo com o tipo de epilepsia: Temporal (letra B) ou Extra-temporal (letra C).

Na análise da IL1- β observamos uma diferença estatisticamente significativa quando comparamos os valores encontrados no grupo total de pacientes em relação ao grupo controle, nos períodos pré-ictal, ictal e pós ictal. Quando separamos o grupo total de pacientes em portadores de ELT e EET, essa diferença se mantém (Figura 4).

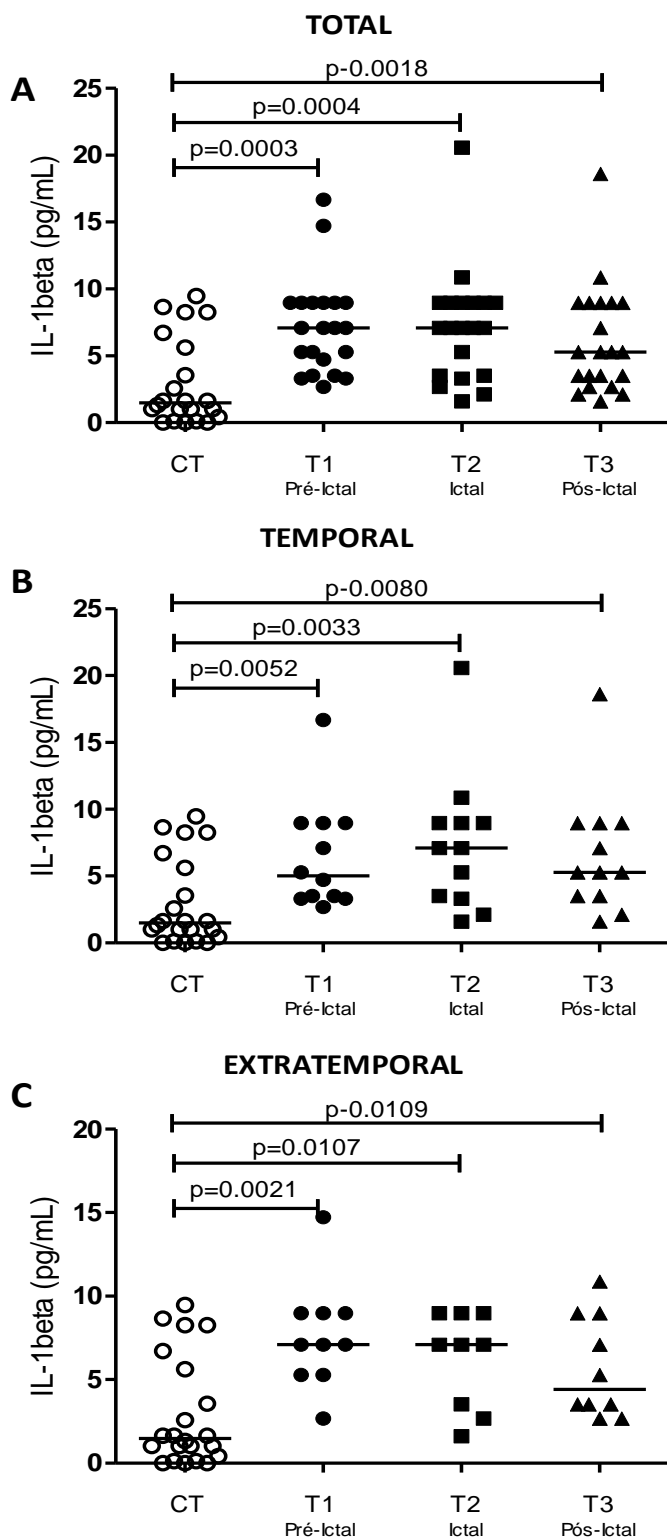


Figura 4 - Avaliação do nível sérico de IL-1 β em pacientes com diferentes tipos de epilepsia e indivíduos controles. Foram avaliados por ELISA a concentração de IL- 1 β (pg/ml) em 21 pacientes com epilepsia e 22 indivíduos controles. CT-Control, T1 = Período Pré-ictal, T2= Ictal e T3= Pós-ictal (24 horas após a 1ª crise). Barras representam a diferença estatística entre os grupos. p=0,05. Teste de Mann-Whitney.

A avaliação da IL6 também mostrou aumento estatisticamente significativo de seus níveis séricos, nos três tempos, nos dois diferentes grupos, em relação ao controle. (Figura 5).

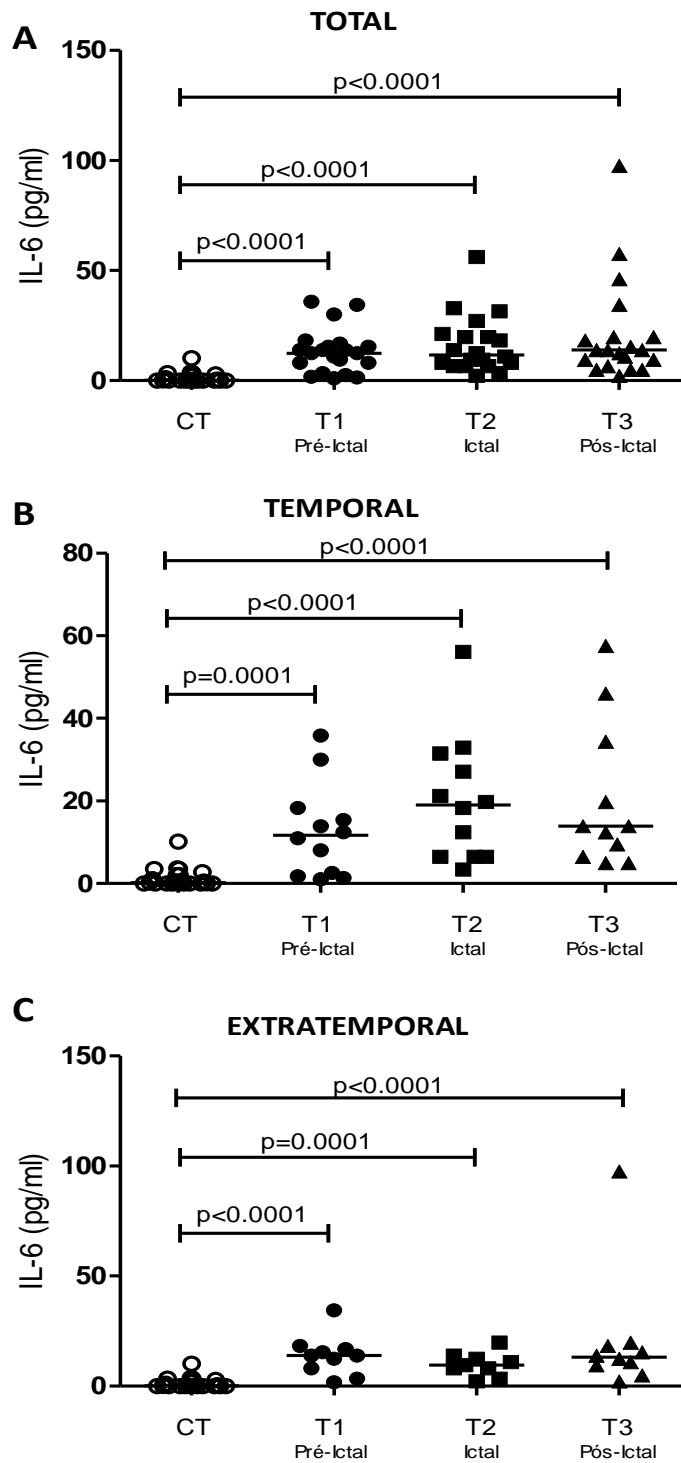


Figura 5 - Avaliação do nível sérico de IL6 em pacientes com diferentes tipos de epilepsia e indivíduos controles. Foram avaliados por ELISA a concentração de IL6 (pg/ml) em 21 pacientes com epilepsia e 22 indivíduos controles. CT-Controle, T1 = Período Pré-ictal, T2= Ictal e T3= Pós-ictal (24 horas após a 1ª crise). Barras representam a diferença estatística entra os grupos. $p=0,05$. Teste de Mann-Whitney.

Em seguida, avaliamos os níveis séricos do receptor solúvel de TNF tipo I (STNFR1), também nos três tempos, e observamos uma diferença estatisticamente significativa no nível sérico pré-ictal, entre o grupo controle e o grupo total de portadores de epilepsia. Essa diferença também foi vista no grupo de portadores de epilepsia extratemporal, mas não houve diferença nos níveis pré-ictais dos portadores de epilepsia do lobo temporal em relação ao controle, bem como dos níveis ictais e pós-ictais dos três grupos em relação ao controle (Figura 6).

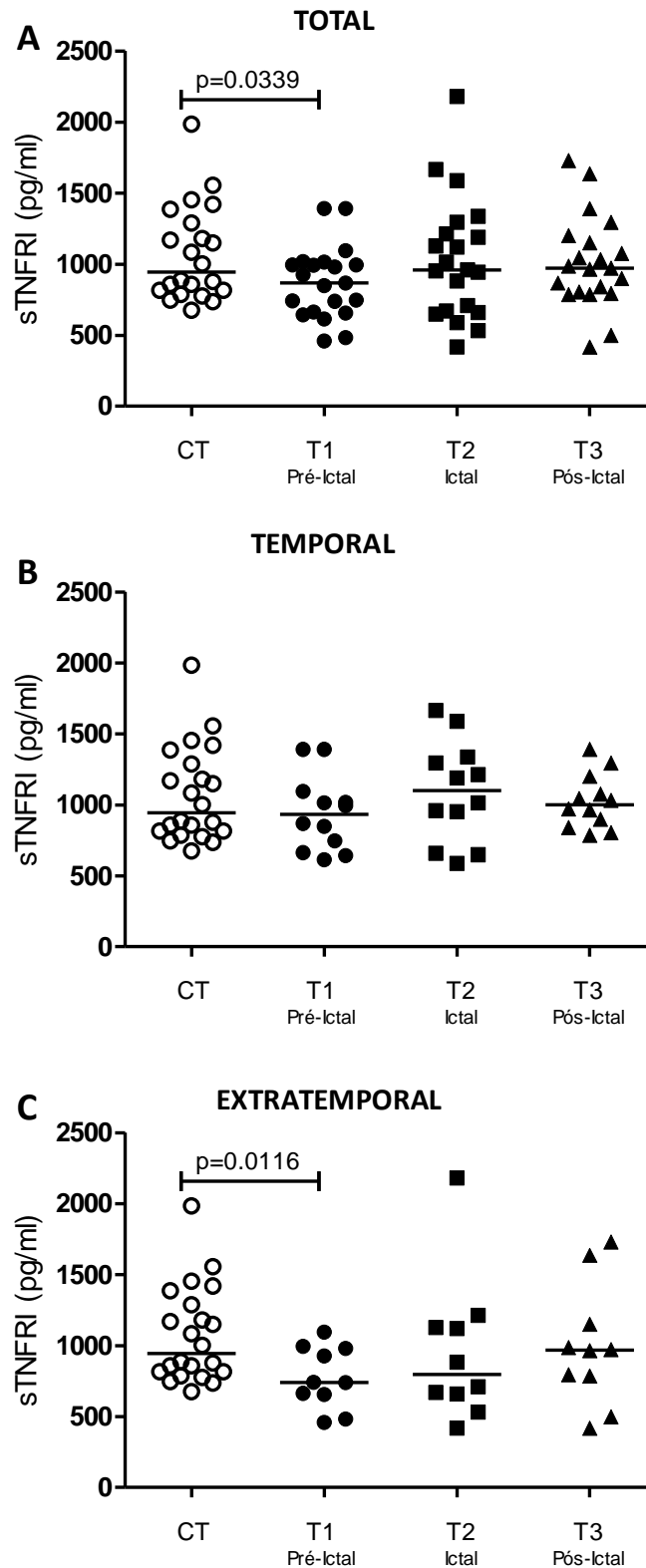


Figura 6 - Avaliação do nível sérico de sTNFRI em pacientes com diferentes tipos de epilepsia e indivíduos controles. Foram avaliados por ELISA a concentração de sTNFRI (pg/ml) em 21 pacientes com epilepsia e 22 indivíduos controles. CT=Controle, T1 = Período Pré-ictal, T2= Ictal e T3= Pós-ictal (24 horas após a 1ª crise). Barras representam a diferença estatística entre os grupos. $p=0,05$. Teste de Mann-Whitney.

Assim como a IL-6, o receptor solúvel de TNF tipo II (sTNFRII) mostrou uma diferença estatisticamente significativa no nível sérico deste biomarcador nos três tempos, pré-ictal, ictal e pós ictal, quando comparamos o grupo total de portadores de epilepsia em relação ao controle. A diferença estatística se manteve no grupo de portadores de Epilepsia do Lobo Temporal (ELT) nos três tempos, bem como no grupo de portadores de Epilepsia Extratemporal (Figura 7).

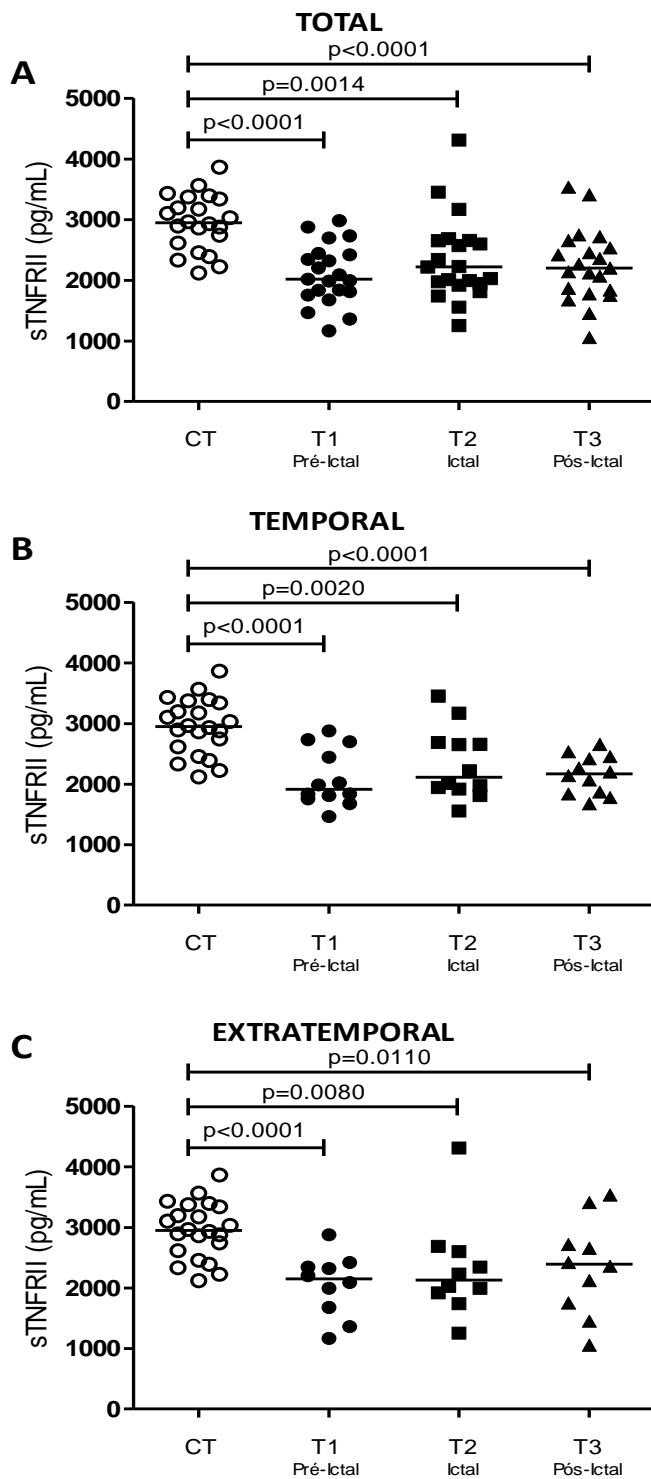


Figura 7 - Avaliação do nível sérico de sTNFRII em pacientes com diferentes tipos de epilepsia e indivíduos controles. Foi avaliada por ELISA a concentração de sTNFRII (pg/ml) em 21 pacientes com epilepsia e 22 indivíduos controles. CT-Controle, T1 = Período Pré-ictal, T2= Ictal e T3= Pós-ictal (24 horas após a 1ª crise). Barras representam a diferença estatística entra os grupos. $p=0,05$. Teste de Mann-Whitney.

Na avaliação do fator neurotrófico BDNF, observamos uma diferença estatisticamente significativa quando comparamos os níveis plasmáticos ictais dos portadores de epilepsia, em relação aos controles. Quando estratificamos o grupo de portadores de epilepsia entre Temporal e Extra-temporal, mantém-se uma diferença estatisticamente significativa no nível sérico ictal entre os portadores de ELT e os controles, mas não há diferença entre o grupo de portadores de EET e os controles. (Figura 8)

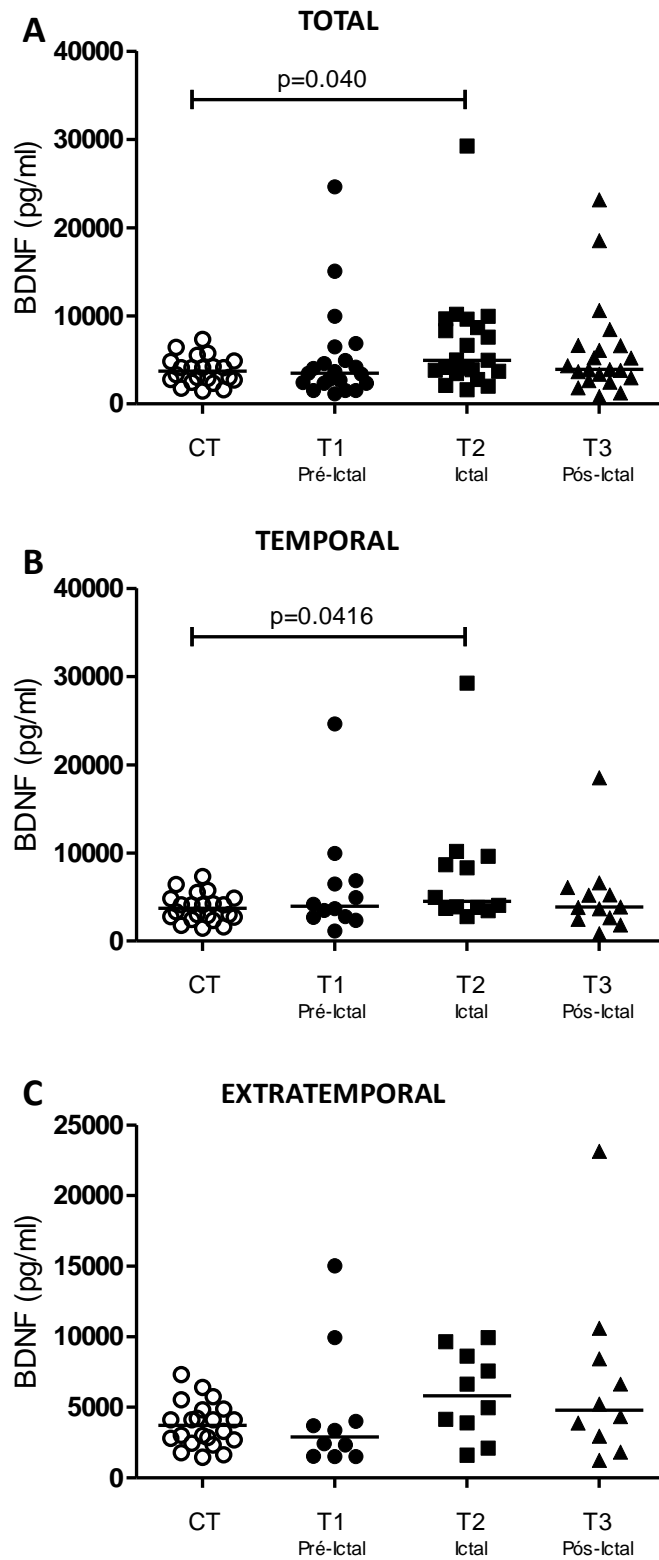


Figura 8- Avaliação do BDNF sérico em pacientes com diferentes tipos de epilepsia e indivíduos controles. Foi avaliada por ELISA a concentração de BDNF (pg/ml) em 21 pacientes com epilepsia e 22 indivíduos controles. CT=Controle, T1 = Período Pré-ictal, T2= Ictal e T3= Pós-ictal (24 horas após a 1ª crise). Barras representam a diferença estatística entre os grupos. $p=0,05$. Teste de Mann-Whitney.

Não observamos diferença estatística, quando comparamos os valores encontrados nos períodos ictais e pós ictais, em comparação aos valores basais do próprio paciente, em nenhum dos biomarcadores (dados não mostrados).

Encontramos uma correlação positiva entre a escala HAD-A e IDTN-E (Figura 9). Não encontramos nenhuma correlação entre essas escalas e as proteínas avaliadas (dados não mostrados).

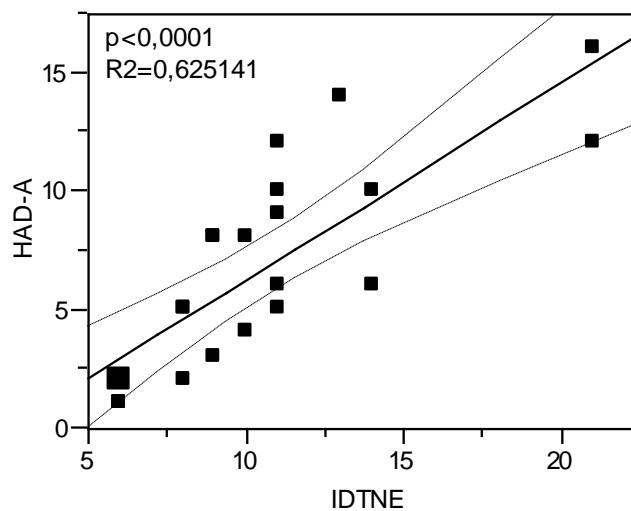


Figura 9 - Análise de correlação entre a escala de sintomas ansiosos HAD-A e a escala de sintomas depressivos IDTN-E. Teste de Spearman. $p = 0,05$.

Em relação à bateria de avaliação frontal (FAB), encontramos uma correlação positiva com a produção de BDNF apenas no tempo 1 (BDNF-T1), como demonstrado na figura 10. Não foram encontradas outras correlações com essa escala (dados não mostrados).

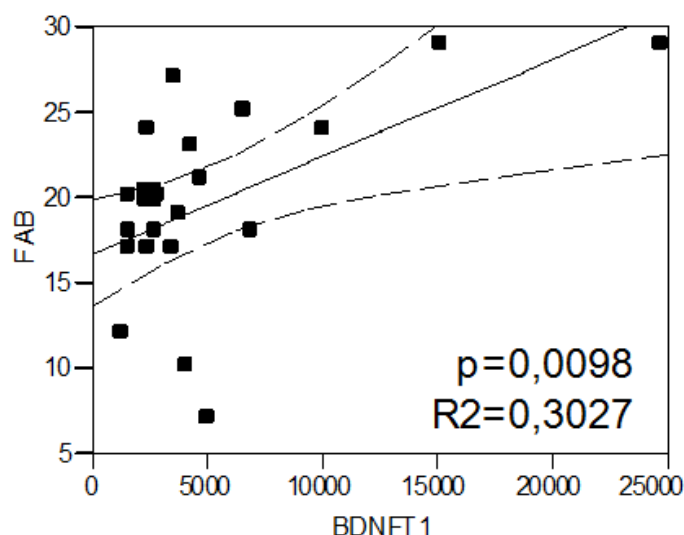


Figura 10 - Análise de correlação entre a escala FAB e o BDNF sérico pré-ictal (T1). Teste de Spearman. $p=0,05$.

Com o intuito de compreender quais correlações poderiam ser encontradas entre as variáveis clínicas e séricas, realizamos análises de correlação entre os biomarcadores, nos diferentes tempos, e a seguintes variáveis clínicas: idade da primeira crise (idade 1ª crise), tempo de doença, frequência de crise, IMC e das escalas FAB, HAD-A e IDTNE, como demonstrado na figura 11. Encontramos associação positiva entre a idade precoce da primeira crise e o nível sérico pré-ictal de sTNFRI, sTNFRII e IL-6 e entre o nível sérico pós ictal de IL-6 e IL1- β . Não encontramos correlação entre idade da 1ª crise e os níveis BDNF (Dado não mostrado). Não encontramos correlação entre tempo de doença e frequência de crise com nenhum outro marcador sérico ou escala clínica.

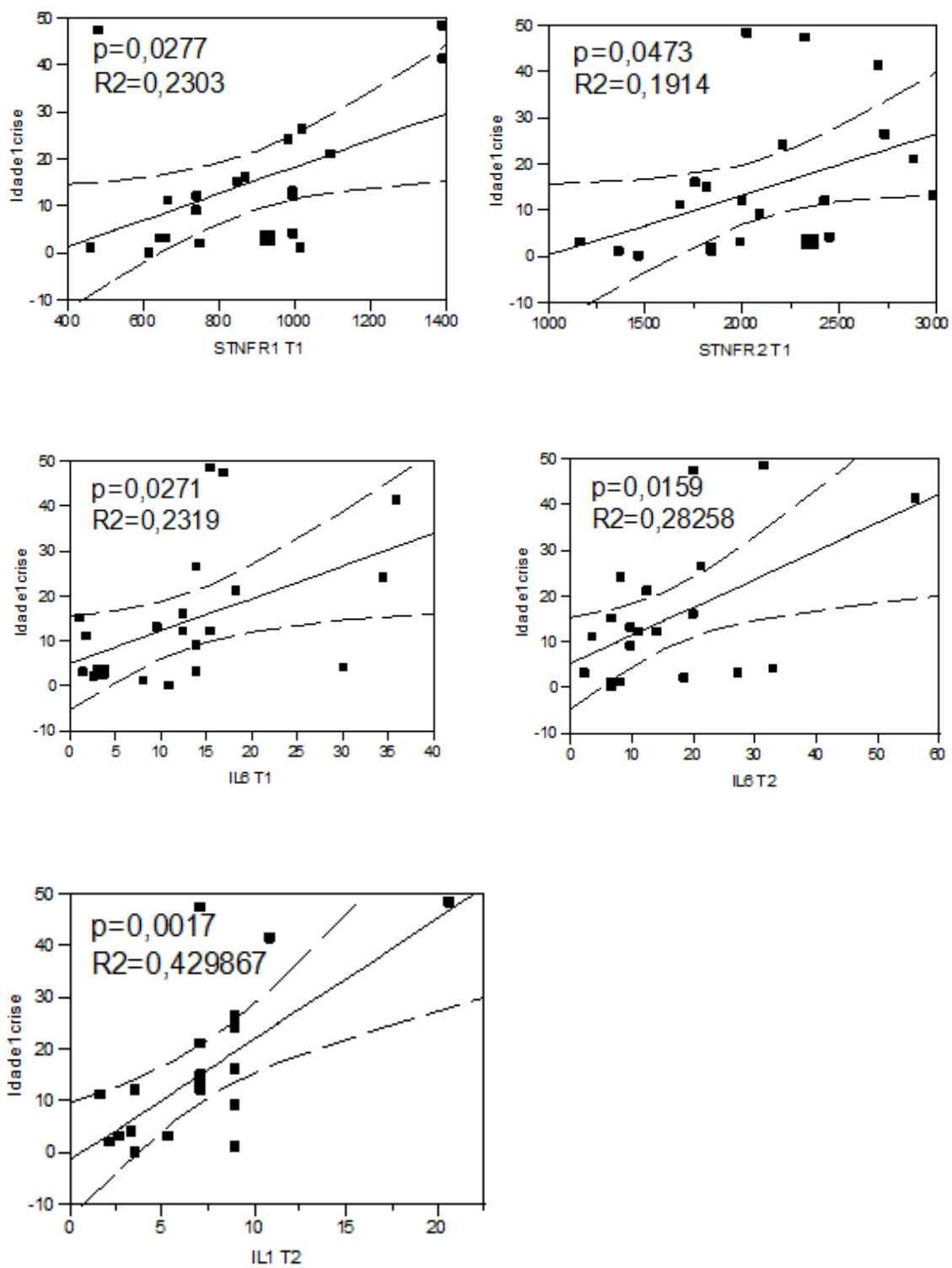


Figura 11 - Análise de correlação entre a idade da 1ª crise com os biomarcadores séricos sTNFR1, sTNFR2, IL6, IL1beta em diferentes tempos. Teste de Spearman. $p=0,05$.

6 – DISCUSSÃO

Observamos em nossa amostra um predomínio do sexo feminino, que constitui 72% dos participantes. A literatura nos coloca que, de uma forma geral, não há predominância de gênero, mas que pode haver maior prevalência do sexo feminino ou masculino a depender da etiologia da epilepsia. Nas epilepsias estruturais há predomínio do sexo masculino e, nas generalizadas e idiopáticas, do sexo feminino. Essa distribuição provavelmente está relacionada a uma maior exposição a traumas e insultos ao SNC no sexo masculino (CHRISTENSEN et al., 2005) (“Epilepsy: Statistics, Facts and You”, [s.d.]). Quando dividimos nossa amostra em portadores de ELT, EET e CNEP, o maior grupo é de portadores de ELT, também observamos neste grupo um predomínio do sexo feminino, que está de acordo com a literatura (JANSZKY et al., 2004).

Um estudo brasileiro publicado em 2013 por Tedrus e colaboradores (2013), envolvendo 132 pacientes, mostrou nas variáveis demográficas um predomínio de casados entre os estados civis (53%) e que, 43,3% dos seus pacientes estavam trabalhando, enquanto 20% eram estudantes ou exerciam trabalhos domésticos e 15% estavam desempregados (TEDRUS et al., 2013). Houve uma diferença em relação ao estado civil, predominando solteiros em nossa amostra (51,7%), mas o objetivo do nosso estudo não é avaliação de variáveis demográficas e nossa amostra é bastante restrita. Fizemos apenas uma descrição do perfil epidemiológico no intuito de conhecer melhor a população estudada.

Observamos grande variabilidade na idade da primeira crise, com uma mediana de 12, e variação mínima de zero e máxima de 48 anos.

Em nosso estudo, a frequência de crises ao mês também foi bastante variável, com uma mediana de 4 crises ao mês, e extremos de 0,3 a 80 crises. Um estudo semelhante, realizado em uma unidade de monitorização de VEEG e investigação de epilepsia de difícil controle na Turquia, também com o objetivo principal de avaliar marcadores inflamatórios associados ao processo ictal, mostrou uma média de frequência de crises de $13 \pm 16,27$ por mês (ULUDAG et al., 2013). A grande variabilidade na frequência de crises está relacionada tanto a heterogeneidade da epilepsia, quanto da amostra o que dificulta a estratificação em grupos para estudo e a comparação com a literatura.

Durante muito tempo, foi considerado que os transtornos psiquiátricos em portadores de epilepsia eram uma complicação das crises recorrentes, mas estudos populacionais têm mostrado que não só portadores de epilepsia têm uma maior propensão a desenvolver transtornos psiquiátricos, como portadores de transtornos psiquiátricos estão mais propensos a desenvolverem epilepsia (KANNER; MAZARATI; KOEPP, 2014). Em torno de 30% dos portadores de ELT referenciados aos centros especializados no tratamento das epilepsias são portadores de transtorno depressivo maior (DE OLIVEIRA et al., 2010b). Consonante com vários estudos que mostram uma elevada incidência de transtornos psiquiátricos em portadores de epilepsia, encontramos em nosso estudo uma pontuação na escala HAD-A, indicando presença de sintomas ansiosos em nossos pacientes, bem como sintomas depressivos, segundo IDTN-E. Oliveira e colaboradores (2011) confirmaram que a escala IDTN-E é de fácil aplicação e é importante ferramenta para o rastreamento de depressão, além de contemplar as particularidades clínicas da epilepsia (NOGUEIRA et al., 2011). A idade da primeira crise foi associada a uma maior pontuação tanto na HAD-A quanto na IDTN-E. A presença dessas comorbidades tem importante impacto, com prejuízo à funcionalidade e qualidade de vida do portador de epilepsia (DEVINSKY, 2003). Oliveira e colaboradores (2011) destacaram a importância da atenção de neurologistas e psiquiatras quanto a sintomas depressivos nos portadores de epilepsia, pela sua alta prevalência, sobretudo nos serviços de atenção terciária a portadores de epilepsia (OLIVEIRA et al., 2011).

Nas últimas décadas, evidências em estudos clínicos e experimentais indicam que a inflamação cerebral é uma característica intrínseca da hiperexcitabilidade patológica do tecido cerebral nas epilepsias farmacoressistentes de diversas etiologias. As citocinas mais extensivamente estudadas nos processos inflamatórios do SNC foram IL1- β , IL-6 e TNF, que também foram foco do nosso estudo, além do fator neurotrófico BDNF (VEZZANI et al., 2011).

Várias condições neurológicas, como AVC, trauma ou doença de Alzheimer estão associadas a aumento da produção de IL1- β no SNC. A IL1- β em baixos níveis tem efeito neuroprotetor e, em altas concentrações, tem efeito neurotóxico, advindo daí seu papel na epileptogênese.

Em nosso estudo, quando comparamos o nível de IL1- β no grupo total de portadores de epilepsia, e mesmo quando subdividimos esse grupo em portadores de ELT e EET, e avaliamos os momentos pré-ictal, ictal e pós ictal, comparando ao grupo controle, observamos um aumento estatisticamente significativo, confirmando esse estado pró-inflamatório relatado na literatura.

Apesar desse aumento basal de IL1- β , um aumento sérico relacionado ao ictus não é observado em nossa amostra, assim como não é visto na literatura. Estudos não mostram um aumento da IL1- β no período pós ictal em relação ao nível basal (ULUDAG et al., 2013) (ALAPIRTTI et al., 2009). Isso pode se justificar pela produção de IL1- β ser local e em baixa quantidade (SCHNEIDER et al., 1998). Uludag e colaboradores (2013) encontraram aumento importante de IL1- β no grupo total de pacientes em relação a população geral. No entanto, essa diferença não foi vista no grupo de portadores de ELT, diferente do nosso estudo em que essa diferença se manteve tanto nos portadores de ELT quanto nos portadores de EET (ULUDAG et al., 2013). Vieira e colaboradores (2015) encontraram um aumento de IL1- β , em relação ao grupo controle, nos portadores de ELT com depressão associada, mas não nos portadores de ELT sem depressão. Neste estudo, houve correlação entre os níveis de IL1- β e a pontuação na escala Hamilton para depressão (VIEIRA et al., 2015). Nosso trabalho mostrou certa diferença em relação a esses outros dois, com aumento da IL1- β no período pré-ictal em portadores de ELT, mesmo na ausência de pontuação para sintomas depressivos. Este fato pode ser atribuído pelo pequeno número amostral, de apenas 11 indivíduos.

Congruente com diversos artigos, encontramos uma IL-6 aumentada em relação ao grupo controle (LEHTIMÄKI et al., 2007) (LEHTIMÄKI et al., 2011) (LIIMATAINEN et al., 2009) (HULKKONEN et al., 2004). A IL-6, da mesma forma que a IL1- β , esteve aumentada de forma estatisticamente significativa nos três tempos, no grupo total de pacientes, e também quando estratificados entre portadores de ELT e EET, em relação ao controle. O primeiro relato de aumento de IL-6 após crise epiléptica foi realizado por Peltola e colaboradores (1998), que reportou uma elevação tanto sérico quanto no líquido em relação ao pacientes livres de crises e controles (PELTOLA et al., 1998). Bauer e colaboradores (2009) em um estudo prospectivo envolvendo 25 pacientes portadores de ELT submetidos à VEEG, publicado em 2009, verificou um aumento de IL-6 imediatamente após o ictus, uma hora e 24

horas após a crise em relação a linha de base do próprio paciente. Um outro achado curioso encontrado neste estudo foi um aumento de IL-6 em portadores de ELT direito e não em casos de ELT esquerdo (BAUER et al., 2009). Uludag e colaboradores (2013), embora não tenham identificado esse aumento basal de IL6, também encontraram aumento desta IL 12h após a crise (ULUDAG et al., 2013). Em nosso estudo não observamos alteração dos níveis pós ictais em relação a linha de base do paciente, mas houve alteração nos níveis basais, uma hora e 24 horas após a crise em relação aos controles, confirmando um estado pró-inflamatório basal.

O TNF, como dito acima, age principalmente através de dois receptores solúveis, chamados de tipo I e tipo II, mediando ações pró-ictogênicas quando age no receptor tipo I e anti-ictogênica quando age no receptor tipo II. O sTNFRII mostrou um aumento estatisticamente significativo nos três momentos de aferição – pré-ictal, ictal e pós ictal – tanto no grupo total de portadores de epilepsia quanto nos grupos de portadores de ELT e EET em relação aos controles. Inferimos, portanto, que haja um mecanismo contra regulatório ativo, na tentativa de conter as crises.

O sTNFRI esteve aumentado de forma significativa no pré ictal, no grupo total de pacientes e no grupo de ELT, sendo mais um elemento a confirmar que os pacientes portadores de epilepsia refratária têm um estado basal pró-convulsivante.

Os estudos dos níveis séricos de BDNF comparando indivíduos portadores de epilepsia e controles são controversos. Um estudo publicado em 2016 por Chen e colaboradores, confirmou que um baixo nível sérico basal de BDNF está associado a maior frequência de crises e a um pior desempenho cognitivo (CHEN et al., 2016). Outros estudos não mostraram diferença entre controles e portadores de epilepsia, e colocaram ainda uma correlação negativa entre o nível basal de BDNF e a frequência das crises (HONG et al., 2014). Em nossa amostra os níveis pré-ictais dos portadores de epilepsia não se diferiu dos controles. O que observamos foi um aumento dos níveis séricos no período ictal no grupo total de pacientes e no grupo dos portadores de ELT, em relação ao grupo controle. Supomos que esse aumento seja uma tentativa de reparo de danos após a crise. Quando avaliamos a correlação dos níveis de BDNF e as variáveis clínicas, observamos uma correlação positiva entre os níveis séricos basais e uma maior pontuação na escala FAB. Aventamos a

hipótese que o aumento do BDNF esteja envolvido num processo de reestabelecimento das funções cerebrais frontais.

Quando correlacionamos as variáveis clínicas como idade da primeira crise, tempo de doença, frequência das crises, IMC, pontuação nas escalas HAD, IDNT-E e FAB, com os biomarcadores, encontramos associação apenas da idade da primeira crise com aumento de IL-6, sTNFRI e sTNFRII no período pré-ictal e aumento de IL1- β e IL-6 no período ictal. A literatura é carente de correlação entre essas variáveis. Apenas Uludag e colaboradores (2015) fizeram correlação dos biomarcadores com a frequência das crises e também não encontraram associação. Estes autores, avaliaram ainda lateralidade das crises, etiologia da epilepsia e uso de drogas anti-convulsivantes, não encontrando correlação (ULUDAG et al., 2015).

Em nosso estudo, verificamos nos portadores de epilepsia um estado pró-inflamatório basal, mas não encontramos uma diferença estatisticamente significativa comparando os níveis séricos basais em relação aos encontrados nos períodos ictais e pós-ictais, em nenhum dos biomarcadores avaliados nos pacientes com diferentes tipos epilepsias. Não houve, portanto, alterações dos níveis séricos desses marcadores inflamatórios temporalmente associados a crise em si. Confirmamos também uma maior incidência de sintomas psiquiátricos nestes pacientes. Esse estado pró-inflamatório basal é congruente com a literatura disponível até o momento, mas, novos estudos, com uma amostra mais ampla, ainda são necessários para melhor compreensão entre a interface dos processos inflamatórios e a epilepsia. Além disso é importante explorar detalhadamente a correlação entre as variáveis clínicas e os marcadores inflamatórios na tentativa de elucidar os complexos mecanismos que levam a crises recorrentes.

A complexidade da doença estudada que envolve uma diversidade de expressões clínicas considerando o tipo de crise apresentada, a idade de início, o contexto síndrômico, a etiologia, a resposta ao tratamento, o prognóstico e as comorbidades associadas, dificulta a estratificação em grupos e a análise das variáveis.

A proposta inicial era comparação das variáveis clínicas e dos biomarcadores em quatro diferentes grupos: Epilepsias do Lobo Temporal (ELT), Epilepsias Extra-temporais (EET), Crises de Origem não Epiléptica Psicogênicas (CNEP) e o grupo controle. O grupo das CNEP foi reduzido, com apenas 4 participantes, e por esse

motivo foi excluído da análise. O pequeno grupo de portadores de ELT também não nos permitiu comparações de lateralidade, como o desejado.

É importante ressaltar que a epilepsia é uma doença muito prevalente e com grande impacto social. Os portadores de epilepsia têm importante comprometimento da qualidade de vida e de sua capacidade laboral, e ainda geram um ônus significativo para os serviços de assistência à saúde em todo o mundo. Além disso, os portadores de epilepsia têm frequentemente comorbidades psiquiátricas associadas, muitas vezes subdiagnosticadas, o que prejudica ainda mais sua funcionalidade. Apesar dos grandes avanços no tratamento medicamentoso, 20-30% dos casos são refratários a essa modalidade terapêutica, tornando a condução desses casos um desafio. Faz-se necessário, portanto, uma melhor compreensão dos mecanismos fisiopatológicos da doença para que terapias eficazes sejam possíveis.

Como continuidade do projeto, propomos a ampliação da amostra, recrutando pacientes com ELT e com CNEP, com intuito de estudar as diferenças tanto clínicas quanto inflamatórias entre esses dois grupos, e ainda em comparação a indivíduos do grupo controle. Com um maior número de portadores de ELT, teremos uma amostra mais homogênea de portadores de epilepsia e será possível ainda a divisão deste grupo em lateralidade e a comparação das características clínicas e dos biomarcadores de acordo com lado da lesão. Isso nos permitirá, além de averiguar alguns dados da literatura, estudar melhor a influência da atividade ictal nas diversas regiões cerebrais envolvidas diretamente nas crises ou nas regiões adjacentes.

Incluiremos também um número maior de biomarcadores a serem analisados, com ampliação do painel de interleucinas e fatores neurotróficos, além de acrescentar a dosagem de Grelina e da proteína HMGB1.

Outras variáveis serão acrescentadas, como os padrões eletrográficos ictais e os achados de imagem.

7 – CONCLUSÕES

Não observamos uma alteração dos marcadores inflamatórios relacionada a ocorrência da crise. Os níveis séricos não alteraram uma hora ou 24 horas após a crise em relação aos níveis basais.

Porém os portadores de epilepsia possuem um estado pró-inflamatório basal, com aumento dos níveis séricos basais dos marcadores inflamatórios em relação ao controle.

Entre as variáveis clínicas, a idade da primeira crise esteve relacionada ao aumento de IL-6, sTNFR1 e sTNFR2 no período pré-ictal e aumento de IL-1 β e IL-6 no período ictal.

Os perfis inflamatórios não se diferiram entre os portadores de epilepsia do lobo temporal e extra-temporal.

Observamos ainda uma correlação entre os níveis de BDNF e a pontuação na FAB. Confirmamos portanto que os portadores de epilepsia apresentam um estado pró-inflamatório basal e uma maior associação com sintomas ansiosos e depressivos, todavia, não observamos alterações inflamatórias associadas ao evento ictal em sí.

10 – REFERÊNCIAS

- ADAMS, S. J. et al. Neuropsychiatric morbidity in focal epilepsy. **The British Journal of Psychiatry**, v. 192, n. 6, p. 464–469, 1 jun. 2008.
- ALAPIRTTI, T. et al. Interleukin-6, interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-1beta production in patients with focal epilepsy: A video–EEG study. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 280, n. 1–2, p. 94–97, 15 maio 2009.
- ALESSI, R.; VALENTE, K. D. Psychogenic non-epileptic seizures at a tertiary care center in Brazil. **Epilepsy & Behavior**, v. 26, n. 1, p. 91–95, 2013.
- ALLAN, S. M.; TYRRELL, P. J.; ROTHWELL, N. J. Interleukin-1 and neuronal injury. **Nature Reviews Immunology**, v. 5, n. 8, p. 629–640, 20 ago. 2005.
- ANGELES, D. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. **Epilepsia**, 1981.
- BALOSSO, S. et al. Tumor necrosis factor- α inhibits seizures in mice via p75 receptors. **Annals of Neurology**, v. 57, n. 6, p. 804–812, jun. 2005.
- BALOSSO, S. et al. The dual role of TNF- α and its receptors in seizures. **Experimental neurology**, v. 247, p. 267–71, set. 2013a.
- BALOSSO, S. et al. The dual role of TNF- α and its receptors in seizures. **Experimental neurology**, v. 247, p. 267–71, set. 2013b.
- BANERJEE, P. N.; FILIPPI, D.; ALLEN HAUSER, W. The descriptive epidemiology of epilepsy—A review. **Epilepsy Research**, v. 85, n. 1, p. 31–45, 2009.
- BAUER, S. et al. Etiology and site of temporal lobe epilepsy influence postictal cytokine release. **Epilepsy Research**, v. 86, n. 1, p. 82–88, set. 2009.
- BEATO, R. et al. Frontal assessment battery in a Brazilian sample of healthy controls: normative data. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 70, n. 4, p. 278–80, abr. 2012.
- BEGHI, M. et al. Psychogenic non-epileptic seizures: So-called psychiatric comorbidity and underlying defense mechanisms. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, v. 11, p. 2519–2527, 2015.
- BELL, G. S.; SANDER, J. W. Suicide and epilepsy. **Current Opinion in Neurology**, v. 22, n. 2, p. 174–178, abr. 2009.
- BERG, A. T. et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. **Epilepsia**, v. 51, n. 4, p. 676–685, abr. 2010.
- BINDER, D. K. et al. BDNF and epilepsy: too much of a good thing? **Trends in neurosciences**, v. 24, n. 1, p. 47–53, jan. 2001.
- BLUME, W. T. et al. Glossary of Descriptive Terminology for Ictal Semiology: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. **Epilepsia**, v. 42, n. 9, p. 1212–1218, 12 jan. 2002.
- BORGES, M. A. et al. Urban prevalence of epilepsy: populational study in São José do Rio Preto, a medium-sized city in Brazil. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 62, n. 2a, p. 199–204, jun. 2004.
- BRANDT, C.; MULA, M. Anxiety disorders in people with epilepsy. **Epilepsy & Behavior**, v. 59, p. 87–91, jun. 2016.

- BRIQUET, P. (1796-1881). *Traité clinique et thérapeutique de l'hystérie* ([Reprod.] / par le D P. Briquet,... 1859.
- BRUCKI, S. M. D. et al. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 61, n. 3B, p. 777–781, set. 2003.
- CHEN, N.-C. et al. Interictal serum brain-derived neurotrophic factor level reflects white matter integrity, epilepsy severity, and cognitive dysfunction in chronic temporal lobe epilepsy. **Epilepsy & Behavior**, v. 59, p. 147–154, jun. 2016.
- CHRISTENSEN, J. et al. Gender Differences in Epilepsy. **Epilepsia**, v. 46, n. 6, p. 956–960, jun. 2005.
- COMMISSION ON CLASSIFICATION AND TERMINOLOGY OF THE INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY. Proposal for Revised Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes. **Epilepsia**, v. 30, n. 4, p. 389–399, 1989.
- CULE, J. *The Falling Sickness: A History of Epilepsy from the Greeks to the Beginnings of Modern Neurology*. **Medical History**, 1973.
- DE OLIVEIRA, G. N. M. et al. Crises não-epilépticas: clínica e terapêutica. **J Bras Psiquiatr**, v. 57, n. 1, p. 52–56, 2008.
- DE OLIVEIRA, G. N. M. et al. Psychiatric disorders in temporal lobe epilepsy: An overview from a tertiary service in Brazil. **Seizure**, v. 19, n. 8, p. 479–484, out. 2010a.
- DE OLIVEIRA, G. N. M. et al. Psychiatric disorders in temporal lobe epilepsy: An overview from a tertiary service in Brazil. **Seizure**, v. 19, n. 8, p. 479–484, out. 2010b.
- DE OLIVEIRA, G. N. M. et al. Suicidality in temporal lobe epilepsy: Measuring the weight of impulsivity and depression. **Epilepsy & Behavior**, v. 22, n. 4, p. 745–749, dez. 2011.
- DE SIMONI, M. G. et al. Inflammatory cytokines and related genes are induced in the rat hippocampus by limbic status epilepticus. **The European journal of neuroscience**, v. 12, n. 7, p. 2623–33, jul. 2000.
- DE VRIES, E. E. et al. Inflammatory mediators in human epilepsy: A systematic review and meta-analysis. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 63, p. 177–190, abr. 2016.
- DEDEURWAERDERE, S. et al. Finding a better drug for epilepsy: Antiinflammatory targets. **Epilepsia**, v. 53, n. 7, p. 1113–1118, jul. 2012.
- DEVINSKY, O. Psychiatric comorbidity in patients with epilepsy: implications for diagnosis and treatment. **Epilepsy & behavior: E&B**, v. 4 Suppl 4, p. S2-10, dez. 2003.
- DINARELLO, C. A. et al. Overview of interleukin-18: more than an interferon-gamma inducing factor. **Journal of leukocyte biology**, v. 63, n. 6, p. 658–64, jun. 1998.
- ENGEL, JR., J. **Seizures and Epilepsy**. [s.l.] Oxford University Press, 2013.
- ENGEL, J. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. **Epilepsia**, 2001.
- ENGEL, J. Mechanisms of Neuronal Excitation and Synchronization. In: **Seizures and Epilepsy**. [s.l.] Oxford University Press, 2013. p. 55–98.

ENGEL, J.; INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY (ILAE). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. **Epilepsia**, v. 42, n. 6, p. 796–803, jun. 2001.

Epilepsy: Statistics, Facts and You. Disponível em: <<http://www.healthline.com/health/epilepsy/facts-statistics-infographic>>. Acesso em: 19 jan. 2017.

FISHER, R. Operational Classification of Seizure Types by the International League Against Epilepsy. **Journal of Chemical Information and Modeling**, v. 53, n. 9, p. 1689–1699, 2013.

FISHER, R. S. et al. Operational Classification of Seizure Types by the International League Against Epilepsy Running title: Operational classification of seizure types. [s.d.].

FISHER, R. S. et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. **Epilepsia**, v. 55, n. 4, p. 475–482, abr. 2014.

GILLIAM, F. G. et al. Rapid detection of major depression in epilepsy: a multicentre study. **The Lancet Neurology**, v. 5, n. 5, p. 399–405, maio 2006.

GRELL, M. et al. The type 1 receptor (CD120a) is the high-affinity receptor for soluble tumor necrosis factor. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 95, n. 2, p. 570–5, 20 jan. 1998.

HECIMOVIĆ, H. et al. Depression but not seizure factors or quality of life predicts suicidality in epilepsy. **Epilepsy & Behavior**, v. 24, n. 4, p. 426–429, ago. 2012.

HEINRICH, C. et al. Increase in BDNF-mediated TrkB signaling promotes epileptogenesis in a mouse model of mesial temporal lobe epilepsy. **Neurobiology of Disease**, v. 42, n. 1, p. 35–47, abr. 2011.

HONG, Z. et al. Serum brain-derived neurotrophic factor levels in epilepsy. **European Journal of Neurology**, v. 21, n. 1, p. 57–64, jan. 2014.

HULKKONEN, J. et al. The balance of inhibitory and excitatory cytokines is differently regulated in vivo and in vitro among therapy resistant epilepsy patients. **Epilepsy Research**, v. 59, n. 2–3, p. 199–205, abr. 2004.

JANSZKY, J. et al. Medial temporal lobe epilepsy: gender differences. **Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry**, v. 75, n. 5, p. 773–5, maio 2004.

KALININ, V. V.; POLYANSKIY, D. A. Gender differences in risk factors of suicidal behavior in epilepsy. **Epilepsy & Behavior**, v. 6, n. 3, p. 424–429, maio 2005.

KANNER, A. M. Psychosis of Epilepsy: A Neurologist's Perspective. **Epilepsy & Behavior**, v. 1, n. 4, p. 219–227, ago. 2000.

KANNER, A. M.; MAZARATI, A.; KOEPP, M. Biomarkers of epileptogenesis: psychiatric comorbidities (?). **Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental Neurotherapeutics**, v. 11, n. 2, p. 358–72, abr. 2014.

KAPCZINSKI, F. et al. Peripheral biomarkers and illness activity in bipolar disorder. **Journal of Psychiatric Research**, v. 45, n. 2, p. 156–161, fev. 2011.

KURCGANT, D.; AYRES, J. R. DE C. M. Crise não epiléptica psicogênica: história e crítica de um conceito. **História, Ciências, Saúde-Manguinhos**, v. 18, n. 3, p. 811–828, set. 2011.

KURTZKE, J. F. Epilepsy: Frequency, Causes and Consequences. **Archives of**

Neurology, v. 49, n. 4, p. 342–342, 1 abr. 1992.

LAFRANCE, W. C.; REUBER, M.; GOLDSTEIN, L. H. Management of psychogenic nonepileptic seizures. **Epilepsia**, v. 54 Suppl 1, n. s1, p. 53–67, mar. 2013.

LEHTIMÄKI, K. A. et al. Increased plasma levels of cytokines after seizures in localization-related epilepsy. **Acta Neurologica Scandinavica**, v. 116, n. 4, p. 226–230, out. 2007.

LEHTIMÄKI, K. A. et al. The serum level of interleukin-6 in patients with intellectual disability and refractory epilepsy. **Epilepsy Research**, v. 95, n. 1–2, p. 184–187, jun. 2011.

LI, G. et al. Cytokines and epilepsy. **Seizure**, v. 20, n. 3, p. 249–256, 2011a.

LI, G. et al. Cytokines and epilepsy. **Seizure**, v. 20, n. 3, p. 249–256, abr. 2011b.

LIIMATAINEN, S. et al. Interleukin-6 levels are increased in temporal lobe epilepsy but not in extra-temporal lobe epilepsy. **Journal of Neurology**, v. 256, n. 5, p. 796–802, 28 maio 2009.

LIU, Z.; HOLMES, G. L. Basic fibroblast growth factor-induced seizures in rats. **Neuroscience letters**, v. 233, n. 2–3, p. 85–88, 19 set. 1997.

MARCHI, N.; GRANATA, T.; JANIGRO, D. Inflammatory pathways of seizure disorders. **Trends in neurosciences**, v. 37, n. 2, p. 55–65, fev. 2014.

MARIE GILLIG, P. Psychogenic nonepileptic seizures. **Innovations in clinical neuroscience**, v. 10, n. 11–12, p. 15–8, nov. 2013.

MARINO JR., R.; CUKIERT, A.; PINHO, E. Epidemiological aspects of epilepsy in São Paulo, Brazil: a prevalence rate study. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 44, n. 3, p. 243–254, 1986.

MATHERN, G. W. et al. Hippocampal EEG excitability and chronic spontaneous seizures are associated with aberrant synaptic reorganization in the rat intrahippocampal kainate model. **Electroencephalography and clinical neurophysiology**, v. 87, n. 5, p. 326–39, nov. 1993.

MATHERN G W, BABB TL, A. A. **Epilepsy: A comprehensive Textbook**. [s.l: s.n.].

MCNAMARA, J. O.; SCHARFMAN, H. E. **Temporal Lobe Epilepsy and the BDNF Receptor, TrkB**. [s.l: s.n.].

MINAMI, M. et al. Convulsants induce interleukin-1 beta messenger RNA in rat brain. **Biochemical and biophysical research communications**, v. 171, n. 2, p. 832–7, 14 set. 1990.

NOGUEIRA, G. et al. Inventário de Depressão em Transtornos Neurológicos para a Epilepsia (IDTN-E): Versão Brasileira de um Instrumento de Rastreamento. **Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology J Epilepsy Clin Neurophysiol**, v. 17, n. 2, p. 49–53, 2011.

NORONHA, A. L. A. et al. Prevalence and Pattern of Epilepsy Treatment in Different Socioeconomic Classes in Brazil. **Epilepsia**, v. 48, n. 5, p. 880–885, maio 2007.

OLIVEIRA, G. N. M. DE et al. Beck Depression Inventory (BDI) and Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) in patients with epilepsy. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 60, n. 2, p. 131–134, 2011.

OSEHOBBO, P. et al. Brain-derived neurotrophic factor infusion delays amygdala and perforant path kindling without affecting paired-pulse measures of neuronal inhibition in adult rats. **Neuroscience**, v. 92, n. 4, p. 1367–75, 1999.

PACIELLO, N.; MAZZA, M.; MAZZA, S. [Depression in epilepsy: symptom or syndrome?]. **La Clinica terapeutica**, v. 153, n. 6, p. 397–402, [s.d.].

PANAYIOTOPOULOS, C. P. The new ILAE report on terminology and concepts for organization of epileptic seizures: A clinician's critical view and contribution. **Epilepsia**, v. 52, n. 12, p. 2155–2160, dez. 2011.

PELTOLA, J. et al. Elevated levels of interleukin-6 may occur in cerebrospinal fluid from patients with recent epileptic seizures. **Epilepsy research**, v. 31, n. 2, p. 129–33, jul. 1998.

PERUCCA, E.; FRENCH, J.; BIALER, M. Development of new antiepileptic drugs: challenges, incentives, and recent advances. **The Lancet Neurology**, v. 6, n. 9, p. 793–804, set. 2007.

RAVIZZA, T. et al. Innate and adaptive immunity during epileptogenesis and spontaneous seizures: Evidence from experimental models and human temporal lobe epilepsy. **Neurobiology of Disease**, v. 29, n. 1, p. 142–160, jan. 2008.

RAVIZZA, T.; VEZZANI, A. Status epilepticus induces time-dependent neuronal and astrocytic expression of interleukin-1 receptor type I in the rat limbic system. **Neuroscience**, v. 137, n. 1, p. 301–308, 2006.

REIBEL, S. et al. Brain-derived neurotrophic factor delays hippocampal kindling in the rat. **Neuroscience**, v. 100, n. 4, p. 777–88, 2000.

RICHARDSON, P. M. Neurotrophic factors in regeneration. **Current opinion in neurobiology**, v. 1, n. 3, p. 401–6, out. 1991.

ROBLES, L.; CHIANG, S.; HANEEF, Z. Review-of-systems questionnaire as a predictive tool for psychogenic nonepileptic seizures. **Epilepsy & behavior: E&B**, v. 45, p. 151–4, abr. 2015.

SAKAMOTO, AMÉRICO CEIKI, CARLOTTI JR. CARLOS GILBERTO, ASSIRATI, JOÃO ALBERTO, BUSTAMENTE, VERA CRISTINA TERRA. **Atualização no tratamento cirúrgico das epilepsias**. Primeira ed. São Paulo: [s.n.].

SCHNEIDER, H. et al. A neuromodulatory role of interleukin-1beta in the hippocampus. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 95, n. 13, p. 7778–83, 23 jun. 1998.

SILVEIRA, G.; OLIVEIRA, A. DE; TEIXEIRA, A. Insights into inflammation and epilepsy from the basic and clinical sciences. **Journal of Clinical Neuroscience**, 2012.

STELLWAGEN, D. et al. Differential Regulation of AMPA Receptor and GABA Receptor Trafficking by Tumor Necrosis Factor-. **Journal of Neuroscience**, v. 25, n. 12, p. 3219–3228, 23 mar. 2005.

SUE, W.; GRIFFIN, T. Inflammation and neurodegenerative diseases. [s.d.].

SWINKELS, W. A. M. et al. Psychiatric comorbidity in epilepsy. **Epilepsy & Behavior**, v. 7, n. 1, p. 37–50, ago. 2005.

TEDRUS, G. M. DE A. S. et al. Epilepsy and quality of life: socio-demographic and clinical aspects, and psychiatric co-morbidity. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 71, n. 6, p. 385–391, jun. 2013.

TELLEZ-ZENTENO, J. F. et al. Psychiatric Comorbidity in Epilepsy: A Population-Based Analysis. **Epilepsia**, v. 0, n. 0, p. 070728063136006–???, 28 jul. 2007.

ULUDAG, I. F. et al. Interleukin-6, interleukin-1 beta and interleukin-1 receptor

antagonist levels in epileptic seizures. **Seizure: European Journal of Epilepsy**, v. 22, p. 457–461, 2013.

ULUDAG, I. F. et al. IL-1 β , IL-6 and IL1Ra levels in temporal lobe epilepsy. **Seizure**, v. 26, p. 22–25, mar. 2015.

VEZZANI, A. et al. The role of inflammation in epilepsy. **Nature Reviews Neurology**, v. 7, n. 1, p. 31–40, 7 jan. 2011.

VEZZANI, A.; FRIEDMAN, A.; DINGLEDINE, R. J. The role of inflammation in epileptogenesis. **Neuropharmacology**, v. 69, p. 16–24, jun. 2013.

VEZZANI, A.; GRANATA, T. Brain Inflammation in Epilepsy: Experimental and Clinical Evidence. **Epilepsia**, v. 46, n. 11, p. 1724–1743, nov. 2005.

VIEIRA, É. L. M. et al. **Interleukin-1 β plasma levels are associated with depression in temporal lobe epilepsy** *Epilepsy & Behavior*. [s.l: s.n.].

WHO | Global disparities in the epilepsy treatment gap: a systematic review. **WHO**, 2011.

WITT, J.-A.; HELMSTAEDTER, C. Should cognition be screened in new-onset epilepsies? A study in 247 untreated patients. **Journal of Neurology**, v. 259, n. 8, p. 1727–1731, 12 ago. 2012.

WO, M. C. M. et al. Factors affecting the employability in people with epilepsy. **Epilepsy Research**, v. 128, p. 6–11, dez. 2016.

XU, D.; MILLER, S. D.; KOH, S. Immune mechanisms in epileptogenesis. **Frontiers in cellular neuroscience**, v. 7, p. 195, 2013.

YACUBIAN, ELZA MÁRCIA TARGAS, GARZON, ELIANA, SAKAMOTO, A. C. **Vídeo Eletroencefalografia - Fundamentos e Aplicação na Investigação das Epilepsias**. Primeira ed. São Paulo: [s.n.].

YOUN, Y.; SUNG, I. K.; LEE, I. G. The role of cytokines in seizures: interleukin (IL)-1 β , IL-1Ra, IL-8, and IL-10. **Korean journal of pediatrics**, v. 56, n. 7, p. 271–4, jul. 2013.

YUHAS, Y.; WEIZMAN, A.; ASHKENAZI, S. Bidirectional concentration-dependent effects of tumor necrosis factor alpha in Shigella dysenteriae-related seizures. **Infection and immunity**, v. 71, n. 4, p. 2288–91, abr. 2003.

Anexos

ANEXO A- Entrevista Clínica

ROTEIRO DE AVALIAÇÃO

Nome do paciente: _____ Nº do prontuário: _____
Sexo:.....Estado Civil.....Data de Nascimento:..... Idade:
Escolaridade:.....Profissão (estado previdenciário):.....
Religião (Igreja):.....() Destro () Canhoto
Altura (cm):.....Massa corporal (Kg):.....IMC:
Naturalidade:.....Procedência:.....
Telefones (mínimo 2, pelo menos 1 fixo):.....
Data da Avaliação:.....Examinador:.....Hora da coleta do sangue:.....
Indicação do VEEG (motivo):.....

Informações sobre a Epilepsia:

1) Síndrome epiléptica: _____

2) Semiologia das crises (tentar especificar número de crises/mês de cada tipo de crise):

- () Parcial simples _____
- () Parcial complexa _____
- () CPCx c/ generalização 2ária _____
- () Ausência _____
- () Mioclônica _____
- () Clônica _____
- () Tônica _____
- () Tônico-clônica _____
- () Atônica _____

3) a) Calendário das crises: _____

b) Data da última crise: _____

c) Crise nas últimas 24h?: () Sim () Não obs: _____

d) Crise nas últimas 72h? () Sim () Não obs: _____

e) Crises nos últimos 6 meses?: () Sim () Não obs: _____

4) a) Idade de Início (anotar sobre crises febris, número, idade e sobre reinício das crises): _____

b) Tempo de doença (anos desde início das crises espontâneas): _____

c) Crises febris?: () Sim () Não; idade (obs.): _____

d) Status epilepticus?: () Sim () Não; idade/episódios (obs.): _____

5) História familiar:

5.1) Epilepsia: _____

5.2) Doenças clínicas: _____

5.3) Transtornos psiquiátricos: _____

6) Medicamentos em uso relacionados (anotar se aumento de dose recente/data)

6.1) Drogas Antiepilépticas (em uso e farmacorresistências)

Droga: _____

Efeitos Colaterais: () Sim () Não Início do uso: _____

Obs.: _____

Droga: _____

Efeitos Colaterais: () Sim () Não Início do uso: _____

Obs.: _____

Droga: _____

Efeitos Colaterais: () Sim () Não Início do uso: _____

Obs.: _____

Droga: _____

Efeitos Colaterais: () Sim () Não Início do uso: _____

Obs.: _____

6.2) Outros medicamentos (anotar se aumento de dose recente/data): () Sim () Não

Droga: _____

Efeitos Colaterais: () Sim () Não Início do uso: _____

Obs.: _____

Droga: _____

Efeitos Colaterais: () Sim () Não Início do uso: _____

Obs.: _____

7) Quadros clínicos relevantes (anotar dados sobre menopausa): (...) Sim (...) Não
() HAS () Diabetes () Cardiopatia () Hipotireoidismo

8) Quadros psiquiátricos relevantes: () Sim () Não

9) Exames complementares e de Imagem:

TC: _____

RM: _____

EEG: _____

Vídeo EEG: _____

Avaliação Neuropsicológica: _____

Critérios de exclusão:

Uso atual (últimas 4 semanas) de antibióticos, medicação imunossupressora, imunomoduladora, anti-inflamatórios não esteróides ou corticóides: _____

Presença de doença inflamatória, auto-imune ou processo infeccioso em atividade nas últimas 4 semanas ou neoplasia: _____

Crises epilépticas nas últimas 72 horas: _____

Histórico de outra doença neurológica (tais como demência ou acidente vascular encefálico), doença inflamatória, neoplasia maligna, cirurgia ou trauma extenso no último mês, insuficiência renal ou hepática, doença psiquiátrica grave, gravidez: _____

ANEXO B - Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD)

Quadro I — Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão

Este questionário ajudará o seu médico a saber como você está se sentindo. Leia todas as frases. Marque com um "X" a resposta que melhor corresponder a como você tem se sentido na ÚLTIMA SEMANA. Não é preciso ficar pensando muito em cada questão. Neste questionário as respostas espontâneas têm mais valor do que aquelas em que se pensa muito.

Marque apenas uma resposta para cada pergunta.

- | | |
|--|---|
| A (1) Eu me sinto tenso ou contraído:
3 () A maior parte do tempo
2 () Boa parte do tempo
1 () De vez em quando
0 () Nunca | D (8) Eu estou lento para pensar e fazer as coisas:
3 () Quase sempre
2 () Muitas vezes
1 () De vez em quando
0 () Nunca |
| D (2) Eu ainda sinto gosto pelas mesmas coisas de antes:
0 () Sim, do mesmo jeito que antes
1 () Não tanto quanto antes
2 () Só um pouco
3 () Já não sinto mais prazer em nada | A (9) Eu tenho uma sensação ruim de medo, como um frio na barriga ou um aperto no estômago:
0 () Nunca
1 () De vez em quando
2 () Muitas vezes
3 () Quase sempre |
| A (3) Eu sinto uma espécie de medo, como se alguma coisa ruim fosse acontecer:
3 () Sim, e de um jeito muito forte
2 () Sim, mas não tão forte
1 () Um pouco, mas isso não me preocupa
0 () Não sinto nada disso | D (10) Eu perdi o interesse em cuidar da minha aparência:
3 () Completamente
2 () Não estou mais me cuidando como deveria
1 () Talvez não tanto quanto antes
0 () Me cuido do mesmo jeito que antes |
| D (4) Dou risada e me divirto quando vejo coisas engraçadas:
0 () Do mesmo jeito que antes
1 () Atualmente um pouco menos
2 () Atualmente bem menos
3 () Não consigo mais | A (11) Eu me sinto inquieto, como se eu não pudesse ficar parado em lugar nenhum:
3 () Sim, demais
2 () Bastante
1 () Um pouco
0 () Não me sinto assim |
| A (5) Estou com a cabeça cheia de preocupações:
3 () A maior parte do tempo
2 () Boa parte do tempo
1 () De vez em quando
0 () Raramente | D (12) Fico esperando animado as coisas boas que estão por vir:
0 () Do mesmo jeito que antes
1 () Um pouco menos do que antes
2 () Bem menos do que antes
3 () Quase nunca |
| D (6) Eu me sinto alegre:
0 () A maior parte do tempo
1 () Muitas vezes
2 () Poucas vezes
3 () Nunca | A (13) De repente, tenho a sensação de entrar em pânico:
3 () A quase todo momento
2 () Várias vezes
1 () De vez em quando
0 () Não sinto isso |
| A (7) Consigo ficar sentado a vontade e me sentir relaxado:
0 () Sim, quase sempre
1 () Muitas vezes
2 () Poucas vezes
3 () Nunca | D (14) Consigo sentir prazer quando assisto a um bom programa de televisão, de rádio ou quando leio alguma coisa:
0 () Quase sempre
1 () Várias vezes
2 () Poucas vezes
3 () Quase nunca |

ANEXO C - Mini-Exame do Estado Mental (MMSE)

Mini-mental

(Folstein, Folstein & McHugh, 1975)

Orientação

- | | | | |
|------------------------------|-----|--|-----|
| 1) Dia da Semana (1 ponto) | () | 6) Local específico (andar ou setor) (1 ponto) | () |
| 2) Dia do Mês (1 ponto) | () | 7) Instituição (residência, hospital, clínica) (1 ponto) | () |
| 3) Mês (1 ponto) | () | 8) Bairro ou rua próxima (1 ponto) | () |
| 4) Ano (1 ponto) | () | 9) Cidade (1 ponto) | () |
| 5) Hora aproximada (1 ponto) | () | 10) Estado (1 ponto) | () |

Memória Imediata

Fale 3 palavras não-relacionadas. Posteriormente pergunte ao paciente pelas 3 palavras. Dê 1 ponto para cada resposta correta. ()

Depois repita as palavras e certifique-se de que o paciente as aprendeu, pois mais adiante você irá perguntá-las novamente.

Atenção e Cálculo

(100-7) sucessivos, 5 vezes sucessivamente (93,86,79,72,65) (1 ponto por cálculo correto) ()

Evocação

Pergunte pelas três palavras ditas anteriormente (1 ponto por palavra) ()

Linguagem

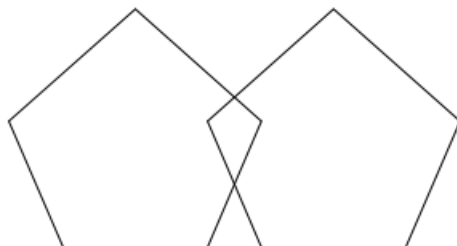
- | | | | |
|--|-----|---|-----|
| 1) Nomear um relógio e uma caneta (2 pontos) | () | 4) Ler e obedecer: "feche os olhos" (1 ponto) | () |
| 2) Repetir "nem aqui, nem ali, nem lá" (1 ponto) | () | 5) Escrever uma frase (1 ponto) | () |
| 3) Comando: "pegue este papel com a mão direita, dobre ao meio e coloque no chão" (3 pontos) | () | | |

Escreva uma frase

Praxia

Copiar um desenho (1 ponto) ()

Copie o desenho



Escore: (/ 30)

ANEXO D - Bateria de Avaliação Frontal (FAB)

Appendix. Frontal Assessment Battery (Brazilian version; Bateria de Avaliação Frontal – FAB).

1. Similaridades (conceituação)

“De que maneira eles são parecidos?”

“Uma banana e uma laranja”.

(Caso ocorra falha total: “eles não são parecidos” ou falha parcial: “ambas têm casca”, ajude o paciente dizendo: “tanto a banana quanto a laranja são...”; mas credite 0 para o item; não ajude o paciente nos dois itens seguintes).

“Uma mesa e uma cadeira”.

“Uma tulipa, uma rosa e uma margarida”.

Escore (apenas respostas de categorias [frutas, móveis, flores] são consideradas corretas).

- Três corretas: 3
- Duas corretas: 2
- Uma correta: 1
- Nenhuma correta: 0

2. Fluência lexical (flexibilidade mental)

“Diga quantas palavras você puder começando com a letra ‘S’, qualquer palavra exceto sobrenomes ou nomes próprios”.

Se o paciente não responder durante os primeiros 5 segundos, diga: “por exemplo, sapo”. Se o paciente fizer uma pausa de 10 segundos, estimule-o dizendo: “qualquer palavra começando com a letra ‘S’”. O tempo permitido é de 60 segundos.

Escore (repetições ou variações de palavras [sapato, sapateiro], sobrenomes ou nomes próprios não são contados como respostas corretas).

- Mais do que nove palavras: 3
- Seis a nove palavras: 2
- Três a cinco palavras: 1
- Menos de três palavras: 0

3. Série motora (programação)

“Olhe cuidadosamente para o que eu estou fazendo”.

O examinador, sentado em frente ao paciente, realiza sozinho, três vezes, com sua mão esquerda a série de Luria “punho-borda-palma”.

“Agora, com sua mão direita faça a mesma série, primeiro comigo, depois sozinho”.

O examinador realiza a série três vezes com o paciente, então diz a ele/ela: “Agora, faça sozinho”.

Escore

- Paciente realiza seis séries consecutivas corretas sozinho: 3
- Paciente realiza pelo menos três séries consecutivas corretas sozinho: 2
- Paciente fracassa sozinho, mas realiza três séries consecutivas corretas com o examinador: 1
- Paciente não consegue realizar três séries consecutivas corretas mesmo com o examinador: 0

4. Instruções conflitantes (sensibilidade a interferência)

“Bata duas vezes quando eu bater uma vez”.

Para ter certeza de que o paciente entendeu a instrução, uma série de três tentativas é executada: 1-1-1.

“Bata uma vez quando eu bater duas vezes”.

Para ter certeza de que o paciente entendeu a instrução, uma série de três tentativas é executada:

2-2-2.

O examinador executa a seguinte série: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2.

Escore

- Nenhum erro: 3
- Um ou dois erros: 2
- Mais de dois erros: 1
- Paciente bate como o examinador pelo menos quatro vezes consecutivas: 0

5. Vai-não vai (controle inibitório)

“Bata uma vez quando eu bater uma vez”.

Para ter certeza de que o paciente entendeu a instrução, uma série de três tentativas é executada: 1-1-1.

“Não bata quando eu bater duas vezes”.

Para ter certeza de que o paciente entendeu a instrução, uma série de três tentativas é executada: 2-2-2.

O examinador executa a seguinte série: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2.

Escore

- Nenhum erro: 3
- Um ou dois erros: 2
- Mais de dois erros: 1
- Paciente bate como o examinador pelo menos quatro vezes consecutivas: 0

6. Comportamento de preensão (autonomia ambiental)

“Não pegue minhas mãos”.

O examinador está sentado em frente ao paciente. Coloca as mãos do paciente, com as palmas para cima, sobre os joelhos dele/dela. Sem dizer nada ou olhar para o paciente, o examinador coloca suas mãos perto das mãos do paciente e toca as palmas de ambas as mãos do paciente, para ver se ele/ela pega-as espontaneamente. Se o paciente pegar as mãos, o examinador tentará novamente após pedir a ele/ela: “Agora, não pegue minhas mãos”.

Escore

- Paciente não pega as mãos do examinador: 3
- Paciente hesita e pergunta o que ele/ela deve fazer: 2
- Paciente pega as mãos sem hesitação: 1
- Paciente pega as mãos do examinador mesmo depois de ter sido avisado para não fazer isso: 0

ANEXO E- Inventário de Depressão em Transtornos Neurológicos para a Epilepsia (IDTN-E)

INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO EM TRANSTORNOS NEUROLÓGICOS PARA A EPILEPSIA (IDTN-E)

O questionário abaixo foi elaborado para auxiliar no rastreamento de depressão em pessoas com epilepsia. Para cada um dos enunciados da tabela, por favor, circule o número que melhor descreve a maneira como você tem se sentido nas duas últimas semanas, incluindo o dia de hoje.

	SEMPRE OU FREQUENTEMENTE	ALGUMAS VEZES	RARAMENTE	NUNCA
TUDO É UM GRANDE ESFORÇO PARA MIM.	4	3	2	1
NADA DO QUE EU FAÇO É CERTO.	4	3	2	1
EU ME SINTO CULPADO (A).	4	3	2	1
EU PREFERIRIA ESTAR MORTO (A).	4	3	2	1
EU ME SINTO FRUSTRADO (A).	4	3	2	1
EU TENHO DIFICULDADES EM ENCONTRAR PRAZER.	4	3	2	1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

PERFIL INFLAMATÓRIO E NEUROPSIQUIÁTRICO NAS EPILEPSIAS E EM CRISES NÃO EPILÉPTICAS PSICOGÊNICAS: AVALIAÇÃO PRÉ E POSICTAL DA LIBERAÇÃO DE CITOCINAS

Introdução: Você está sendo convidado a participar desta pesquisa clínica. É muito importante que você leia e compreenda a seguinte explicação sobre os procedimentos propostos antes de aceitar participar da mesma. Esta declaração descreve o objetivo, procedimentos, benefícios e riscos do estudo, e o seu direito de sair do estudo a qualquer momento. Nenhuma garantia ou promessa pode ser feita sobre o resultado do estudo. Estas informações estão sendo dadas para esclarecer quaisquer dúvidas sobre a pesquisa proposta, antes de obter o seu consentimento. Se ainda assim persistirem dúvidas a respeito do estudo, pergunte ao pesquisador responsável.

Objetivo: O objetivo deste estudo é avaliar os níveis de determinadas moléculas/substâncias no plasma (citocinas/quimiocinas) e nos leucócitos/glóbulos brancos do sangue de pacientes com crises epiléticas e crises não-epiléticas. Esse estudo buscará identificar variações na quantidade de expressão dessas moléculas entre os pacientes e indivíduos controles, o que poderá contribuir para a sua diferenciação e para o maior entendimento das epilepsias e crises não-epiléticas psicogênicas.

Resumo: A epilepsia é uma das desordens neurológicas mais comuns. A epilepsia é uma síndrome neurológica caracterizada pela recorrência de crises convulsivas não provocadas. A epilepsia é uma doença bastante complexa e resultante da combinação de fatores genéticos, ambientais e infecciosos. Recentemente, discute-se a possível contribuição de mecanismos inflamatórios nas epilepsias. Já nas crises não-epiléticas psicogênicas não há descargas neuronais epileptiformes, mas existe associação com processos cognitivos e emocionais disfuncionais.

Procedimentos: Este estudo irá consistir de uma avaliação clínica padronizada realizada por profissional capacitado. Este profissional aplicará alguns questionários e testes para investigar a presença de alterações cognitivas e do comportamento. Posteriormente, será realizada coleta de 20 mL de sangue com material descartável apropriado. Esse sangue será encaminhado para o estudo laboratorial. A coleta de sangue venoso implica em risco mínimo de acidente de punção, caracterizado por extravasamento sangüíneo para o tecido abaixo da pele, provocando uma pequena “mancha roxa” no local. Para minimizar este risco, a coleta de sangue será realizada por profissional treinado, com capacidade técnica e experiência que estará atento e tomará todas as providências necessárias.

Crêterios de inclusão: Serão incluídos pacientes de ambos os sexos com o diagnóstico estabelecido de epilepsia do lobo temporal ou epilepsia extratemporal ou crises não-epilépticas psicogênicas que pretendam participar do estudo.

Benefícios: Não haverá compensa o financeira pela sua participa o, nem remunera o financeira do pesquisador, cujo interesse   apenas científico. O participante não terá nenhum benefício direto além de estar contribuindo para o desenvolvimento científico e a melhor compreensão das epilepsias. A participa o no estudo também não implicará em ônus financeiro (despesas) para você.

Confidencialidade: Os registros de sua participa o neste estudo serão mantidos confidencialmente até onde   permitido por lei e todas as informa es estarão restritas   equipe responsável pelo projeto. No entanto, o pesquisador e, sob certas circunstâncias, o Comit  de  tica em Pesquisa/Hospital Felício Rocho, poderão verificar e ter acesso aos dados confidenciais que o identificam pelo nome. Qualquer publica o dos dados não o identificar . Ao assinar este formulário de consentimento, você autoriza o pesquisador a fornecer seus registros médicos para o Comit  de  tica em Pesquisa/Hospital Felício Rocho, além da divulga o dos dados desta para o meio científico desde que não haja quebra de confidencialidade.

Desligamento: A sua participa o neste estudo   voluntária e sua recusa em participar ou seu desligamento do estudo não envolverá penalidades ou perda de benefícios aos quais você tem direito. Você poderá cessar sua participa o a qualquer momento sem afetar seu acompanhamento médico em andamento.

Emergência / contato com a Comissão de  tica:   garantido seu direito a respostas a eventuais d vidas que surgirem durante o estudo. Assim, se você tiver qualquer d vida ou apresentar qualquer problema médico,

Contate o Dr Guilherme Nogueira Mendes de Oliveira pelo telefone (31) 91270110 ou o Comit  de  tica em Pesquisa (CEP/Hospital Felício Rocho) no telefone (31) 3514-7000. O CEP/Hospital Felício Rocho localiza-se na Av. do Contorno, 9530 Barro Preto, Belo Horizonte-MG.

Consentimento: Li e entendi as informa es precedentes. Tive a oportunidade de fazer perguntas e todas as minhas d vidas foram respondidas a contento. Este formulário está sendo assinado voluntariamente por mim, indicando o meu consentimento para participar do estudo, até que eu decida o contrário.

TERMO DE CONSENTIMENTO

Declaro que, após convenientemente esclarecido (a) pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, autorizo a coleta de 20 mL de sangue para ser utilizado na pesquisa descrita acima.

Nome do voluntário participante: _____

Data: ____/____/____

Assinatura do voluntário participante: _____

Nome médico responsável: _____

Data: ____/____/____

Assinatura do médico responsável: _____

ANEXO G –CORRELAÇÕES CLÍNICAS ANALISADAS

Avaliação de acordo com Ansiedade

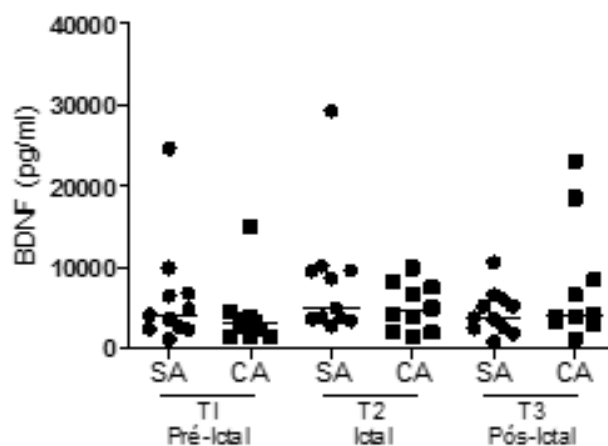


Figura 11 - Avaliação do BDNF sérico em pacientes com e sem pontuação para ansiedade na escala HAD-A. Pacientes foram separados em dois grupos, com e sem pontuação para ansiedade. A concentração de BDNF (pg/ml) foi avaliada pelo método ELISA. T1 = Período Pré-ictal, T2= Pós-ictal imediato e T3= Pós-ictal (24 horas após a 1ª crise). Barras representam a diferença estatística entre os grupos. $p=0,05$. Teste de Mann-Whitney.

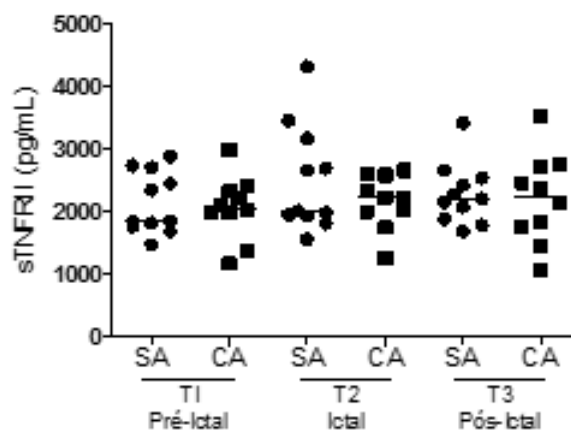


Figura 13 - Avaliação do sTNFRI sérico em pacientes com e sem pontuação para ansiedade na escala HAD-A. Pacientes foram separados em dois grupos, com e sem pontuação para ansiedade. A concentração de sTNFRI (pg/mL) foi avaliada pelo método ELISA. T1 = Período Pré-ictal, T2= Pós-ictal imediato e T3= Pós-ictal (24 horas após a 1ª crise). Barras representam a diferença estatística entre os grupos. $p=0,05$. Teste de Mann-Whitney.

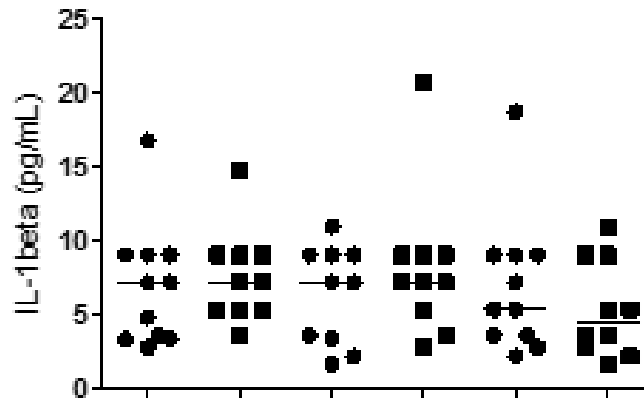


Figura 14 - Avaliação do IL1- β sérico em pacientes com e sem pontuação para ansiedade na escala HAD-A. Paciente foram separados em dois grupo, com e sem pontuação para ansiedade. A concentração de IL1- β (pg/ml) foi avaliado pelo método CBA. T1 = Período Pré-ictal, T2= Pós-ictal imediato e T3= Pós-ictal (24 horas após a 1ª crise). Barras representam a diferença estatística entra os grupos. $p=0,05$. Teste de Mann-Whitney.

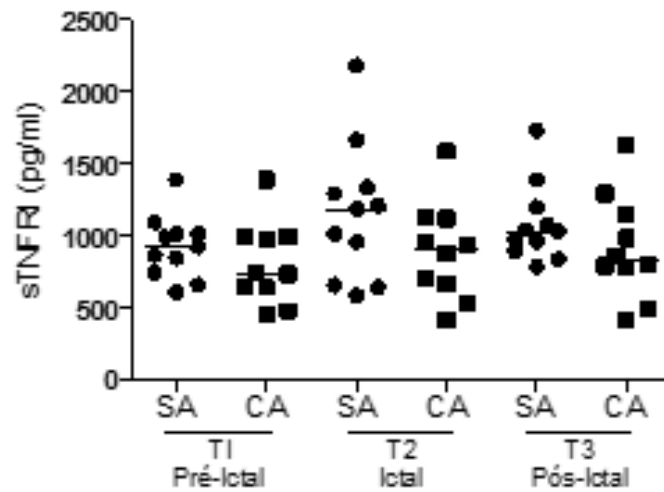


Figura 15 - Avaliação do sTNFR II sérico em pacientes com e sem pontuação para ansiedade na escala HAD-A. Paciente foram separados em dois grupo, com e sem pontuação para ansiedade. A concentração de sTNFR II (pg/ml) foi avaliado pelo método ELISA. T1 = Período Pré-ictal, T2= Pós-ictal imediato e T3= Pós-ictal (24 horas após a 1ª crise). Barras representam a diferença estatística entra os grupos. $p=0,05$. Teste de Mann-Whitney.

Avaliação de Acordo com Depressão

