

Universidade Federal De Minas Gerais

Instituto de Ciências Biológicas

Departamento de Farmacologia

Especialização em Farmacologia

**MODULAÇÃO DA INFLAMAÇÃO COMO POSSÍVEL ESTRATÉGIA PARA
PROFILAXIA E TRATAMENTO DAS EPILEPSIAS**

Belo Horizonte

2020

Rachel Mendes Limiro

**MODULAÇÃO DA INFLAMAÇÃO COMO POSSÍVEL ESTRATÉGIA PARA
PROFILAXIA E TRATAMENTO DAS EPILEPSIAS**

Trabalho de Conclusão de Curso como requisito parcial, para obter o título de Especialista em farmacologia apresentado ao Departamento de Farmacologia da Universidade Federal de Minas Gerais.

Orientador: Professor Dr. Antônio Carlos Pinheiro de Oliveira.

Belo Horizonte

2020

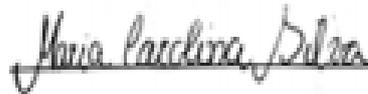
MODULAÇÃO DA INFLAMAÇÃO COMO POSSÍVEL ESTRATÉGIA PARA PROFILAXIA E TRATAMENTO DAS EPILEPSIAS

Rachel Mendes Limiro

Monografia de Especialização defendida e aprovada, no dia 21 de dezembro de 2020, pela Banca Examinadora constituída pelos seguintes professores:



PROF. WALTER LUIS GARRIDO CAVALCANTE
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



MA. MARIA CAROLINA MACHADO DA SILVA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



PROF. ANTÔNIO CARLOS PINHEIRO DE OLIVEIRA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
ORIENTADOR

Curso de Especialização em Farmacologia
Instituto de Ciências Biológicas - Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG

Belo Horizonte, 21 de dezembro de 2020

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, pela vida, por guiar e iluminar todos os meus passos e permitir todas as minhas conquistas.

Aos meus pais, que são os meus maiores e melhores exemplos e incentivadores. Eu amo vocês!

Ao Wagner, meu marido e meu melhor amigo que sempre me ajuda e apoia.

Ao meu orientador, professor doutor Antônio Carlos Pinheiro de Oliveira, obrigada pela oportunidade, atenção, dedicação e por contribuir muito para o nosso conhecimento.

Aos coordenadores e professores da especialização em farmacologia, por proporcionar uma excelente formação para todos os discentes.

Aos colegas do curso pelo respeito, companheirismo e incentivo durante todo esse período. Vocês são demais, uma amizade que vou levar para vida toda!

Queira! Basta ser sincero e desejar profundo. Você será capaz de sacudir o mundo. Vai! Tente outra vez! Tente! E não diga que a vitória está perdida. Se é de batalhas que se vive a vida. Tente outra vez! Veja! Não diga que a canção está perdida. Tenha fé em Deus. Tenha fé na vida. Tente outra vez!

(Raul Seixas)

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	8
OBJETIVOS	11
2.1 OBJETIVO GERAL	11
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	11
JUSTIFICATIVA	12
MATERIAIS E MÉTODOS	13
DESENVOLVIMENTO	14
5.1 FISIOPATOLOGIA DAS EPILEPSIAS	15
5.2 INFLAMAÇÃO	16
5.3 MEDIADORES INFLAMATÓRIOS	17
5.3.1 Ciclooxygenase	18
5.3.2 Prostaglandinas	20
5.3.3 Citocinas	20
5.3.4 Quimiocinas	22
5.3.5 HMGB1	23
TRATAMENTO	24
6.1 - Anakinra	26
6.2 - Dexametasona	26
6.3 - Nimesulida	27
CONCLUSÃO	28
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	29

RESUMO

A epilepsia é uma doença neurológica crônica, com elevados índices de incapacitação e prejuízo funcional. Dentre os mecanismos fisiopatológicos a desregulação da ativação de células e produção de moléculas inflamatórias no tecido neuronal lesado é um fator crítico para o desenvolvimento da epilepsia. Moléculas inflamatórias têm atividade pró-convulsivante em vários modelos de convulsão, provavelmente pela diminuição do limiar convulsivo por meio de interações funcionais com sistemas clássicos de neurotransmissores. Esses achados revelam novas comunicações glioneuronais no tecido epilético que destacam possíveis novos alvos para a intervenção terapêutica. Dessa forma, o objetivo deste trabalho é revisar o papel de moléculas inflamatórias na fisiopatologia das epilepsias e o efeito dos fármacos antiinflamatórios usados para o tratamento. Ao longo desta revisão é possível observar como os efeitos da inflamação no cérebro contribuem para a geração de convulsões individuais e morte celular, o que, por sua vez, estabelece um ciclo vicioso de eventos que contribuem para o desenvolvimento da epilepsia.

Palavras-chaves: Cérebro; Epilepsia; Fármacos; Mediadores Inflamatórios; Neuroinflamação.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Classificação dos tipos de epilepsia.....	9
Figura 2 - Biomarcadores moleculares e alvos de abordagens terapêuticas para epilepsia.....	18
Figura 3 - Vias regulatórias que ligam COX-2 a cascatas pró-inflamatórias no cérebro.....	20
Figura 4 - Mecanismos de ação de drogas antiepiléticas.....	27

LISTA DE SIGLAS

AMPA	Alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico
BHE	Barreira Hematoencefálica
Cl ⁻	Cloreto
COX-2	Ciclo-oxigenase-2
eFSE	<i>status epilepticus</i> febril
EEG	Electroencefalograma
GABA	Ácido gama-aminobutírico
GAT-1	Sódio e cloreto dependente GABA 1 transportador
HMGB1	<i>High mobility group box 1</i> (do inglês)
IL	Interleucina
ILAE	Liga Internacional Contra Epilepsia
PB	Fenobarbital
PTZ	Pentilenotetrazol
SE	<i>Status Epilepticus</i> (do inglês)
SNC	Sistema Nervoso Central
SV2A	Vesícula sináptica da glicoproteína 2A
TNF- α	<i>Tumor Necrosis Factor-alpha</i> (do inglês)

1. INTRODUÇÃO

Com os avanços da ciência, foi durante o iluminismo que a epilepsia começou a ser considerada uma patologia. Na idade média, a epilepsia era considerada um castigo divino para os pecadores, e foi associada a fenômenos paranormais e bruxarias. Acreditava-se que as pessoas epiléticas estavam possuídas por deuses ou demônios, eram perseguidas e evitadas por medo de contágio (GOMES, 2006). Porém, ainda existem muitas pessoas que mantêm crenças e estigmas tradicionais contra a epilepsia. Essas crenças podem causar problemas no fornecimento de educação e tratamento adequados ao paciente (JEON et al., 2020).

A epilepsia é uma doença neurológica crônica de alta prevalência. De acordo com estudos epidemiológicos, 0,5% a 1% da população sofrem com epilepsia no mundo todo. Os sintomas comuns da epilepsia podem variar de acordo com as regiões afetadas do encéfalo, mas geralmente incluem sentimentos incomuns repentinos, espasmos incontroláveis, crises epiléticas e em alguns casos leva à inconsciência. Dessa forma, acomete a qualidade de vida dos pacientes e familiares (CLOSSEN e REDDY, 2017).

A classificação dessa condição segundo a Liga Internacional Contra Epilepsia (ILAE) é definida por uma das seguintes situações: indivíduo que apresente pelo menos duas crises epiléticas espontâneas em um intervalo superior a 24 horas; uma crise epilética não provocada com recorrência de 60% após dois episódios de crises dentro de 10 anos, ou na condição da pessoa ser diagnosticada com algum tipo de síndrome epilética. A classificação das epilepsias (figura 1) é um instrumento fundamental na avaliação de um indivíduo que apresenta crises epiléticas (FISHER et al., 2017).



Fonte: Fisher et al., 2017 (adaptado).

Figura 1: Classificação atualizada dos tipos de crises epiléticas. Um mesmo paciente pode apresentar diferentes tipos de crises.

Segundo Rang et al. (2011, p. 768), as crises focais são limitadas a um hemisfério do cérebro e podem ser discretamente localizadas ou mais amplamente distribuídas, e as crises generalizadas envolvem hemisférios e estruturas múltiplas, pode envolver principalmente fenômenos motores, sensitivos ou comportamentais. Já os fatores de risco para epilepsia são muitos, podem ser genéticos, estrutural / metabólico ou desconhecido. É de suma importância identificar e classificar corretamente a etiologia da epilepsia, pois permite um diagnóstico rápido e tratamento adequado (VEZZANI et al., 2016).

De acordo com MAROSO (2011), foi evidenciado por estudos clínicos e experimentais, que a inflamação cerebral é um fator importante na epilepsia. Nos últimos anos, células imunes produtoras de moléculas inflamatórias foram detectadas em tecido cerebral ressecado cirurgicamente de pacientes com epilepsias resistentes a fármacos sem uma etiologia autoimune. Dentre os fatores de

risco as epilepsias resultantes de inflamações pertencem a categoria estrutural/metabólico (VEZZANI et al., 2016).

Para o tratamento dessa patologia, existem várias drogas disponíveis no mercado atualmente e a escolha depende do tipo de crise, frequência com que ocorre, idade e estilo de vida do paciente (FERNANDES, 2013). Cerca de 70% dos pacientes obtêm um bom controle das crises com o tratamento medicamentoso. O referido autor relata ainda que a doença pode ser tratada com drogas antiepilépticas e, em casos de resistência ao tratamento medicamentoso, a cirurgia para remoção do foco epiléptico é uma alternativa (FERNANDES, 2013).

Nesse contexto, o presente trabalho de revisão que trata dos possíveis alvos de ação para os fármacos anti-inflamatórios na profilaxia e tratamento da epilepsia se torna importante, pois na medida que se descobrem novos alvos é ampliada a possibilidade de controle e tratamento da doença. Por conseguinte, o benefício das novas descobertas poderá atingir uma parcela relativamente considerável da sociedade, visto que milhares de pessoas podem ter crises durante a vida.

O presente estudo busca na literatura científica conhecer o mecanismo dos processos inflamatórios bem como os novos alvos de ação para o efeito de medicamentos anti-inflamatórios na epilepsia.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Revisar o papel da inflamação na fisiopatologia das epilepsias e a possibilidade do uso de anti-inflamatórios para o tratamento dessas condições.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever o papel da inflamação na epilepsia.
- Descrever o efeito de medicamentos anti-inflamatórios na epilepsia.
- Descrever as vias inflamatórias que podem desenvolver a progressão da doença.
- Sugerir possíveis novos alvos terapêuticos para a profilaxia e tratamento da epilepsia.

3. JUSTIFICATIVA

O desequilíbrio da ativação, tipo de células e mediadores inflamatórios no tecido neuronal lesado é um fator crítico para o desenvolvimento da epilepsia. Entretanto, ainda não está claro o mecanismo pelo qual essa desregulação afeta o desenvolvimento da doença. Portanto, a compreensão desse(s) mecanismo(s) contribuirá para o desenvolvimento de novos alvos terapêuticos para a profilaxia e tratamento da epilepsia e o efeito de medicamentos anti-inflamatórios na doença.

Sendo assim, o presente estudo pode trazer benefícios para a comunidade, visto que esta revisão bibliográfica relata avanços na pesquisa científica, que por sua vez, visa assegurar ao paciente com epilepsia, uma melhor qualidade de vida.

Por fim, é necessário que continuem as pesquisas para a descoberta e desenvolvimento de novos alvos terapêuticos para a profilaxia e tratamento da epilepsia.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo é um trabalho de revisão bibliográfica, que visa compreender o processo inflamatório na epilepsia, bem como as medidas farmacológicas usadas no tratamento da inflamação, abordando, deste modo, a importância no desenvolvimento de novos alvos terapêuticos para a profilaxia e tratamento desta condição.

O levantamento bibliográfico decorreu entre Outubro de 2018 e Outubro de 2020. A seleção do material ocorreu pela leitura informativa, que consistiu no estudo dos artigos e livros, discriminação do material quanto à sua pertinência ao estudo, ou não, através das palavras chaves como *brain, epilepsy, drugs, inflammatory mediators, neuroinflammation*.

A busca pelos artigos foi efetuada nas bases de dados: *US National Library of Medicine National Institutes of Health (Pubmed), ScienceDirect, Scientific Electronic Library Online (Scielo)* como também, em livros pertinentes ao assunto.

Os artigos e livros selecionados a partir dessa análise contém os dados analisados e serão utilizados para compor o TCC.

5. DESENVOLVIMENTO

A epilepsia é considerada um distúrbio neurológico crônico grave, caracterizado por crises recorrentes e que geralmente surge de uma série de fatores neuronais, além de estarem associadas a um histórico de lesões no sistema nervoso. Uma lesão induz reorganização dos circuitos cerebrais gerando, um desequilíbrio dos neurotransmissores e excitabilidade neuronal que produz descargas elétricas. Esse processo em que um cérebro muda de um estado fisiológico normal para uma condição epilética é chamado epileptogênese (CLOSSEN e REDDY et al., 2017).

Entretanto, pouco se sabe sobre os processos que levam à epileptogênese e sobre os mecanismos pelos quais um cérebro saudável se torna epilético, apesar dos avanços nos tratamentos farmacológicos e cirúrgicos da epilepsia. Porém sabe-se que os mecanismos responsáveis pelo desenvolvimento de epilepsias e pela geração de crises recorrentes espontâneas são multifatoriais. Nesse sentido, MCNAMARA (2012) discutiu a importância do estudo dos mecanismos tanto celulares quanto moleculares da epileptogênese, o que constitui uma base para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas (VEZZANI et al., 2011; MCNAMARA et al., 2012).

O desenvolvimento da epilepsia através da inflamação tem sido um dos mecanismos mais estudado e evidenciado tanto em estudos clínicos como nos experimentais, assim como a participação da resposta dos mediadores inflamatórios no cérebro. Sabe-se que a atividade convulsiva desencadeia a síntese e liberação de moléculas pró-inflamatórias. Esse mecanismo é uma característica comum, por exemplo, das epilepsias resistentes aos medicamentos com diferentes etiologias (VEZZANI et al., 2014).

De acordo com VEZZANI et al. (2011), cerca de um terço dos indivíduos com epilepsia não respondem ao tratamento farmacológico com as drogas antiepilépticas, o que leva a necessidade de se desenvolver novas terapias, que podem além de inibir os sintomas desse distúrbio, também prevenir ou revogar a patogênese da doença (VEZZANI et al., 2011).

De fato, todas as drogas antiepilépticas conhecidas apenas minimizam os sintomas e não se mostram capazes de prevenir ou curar a doença, fazendo-se necessárias novas estratégias para profilaxia e tratamento das epilepsias. Nesse sentido, a busca por novos alvos concentrou-se recentemente na inflamação do cérebro, pois esse fenômeno parece ser parte integrante do tecido cerebral hiperexcitável do qual originam crises epiléticas (SIMONATO et al., 2012; SILVEIRA et al., 2012; VEZZANI et al., 2011).

5.1 FISIOPATOLOGIA DAS EPILEPSIAS

A ocorrência de crises epiléticas tem sido associada à disfunção de diferentes mecanismos. As epilepsias resultam de alterações funcionais duradouras no cérebro, afetando a liberação de neurotransmissores, as propriedades dos receptores e canais, a reorganização sináptica e a atividade dos astrócitos. A fisiopatologia da epilepsia envolve um desequilíbrio entre excitação (neurotransmissão glutamatérgica) e inibição (neurotransmissão gabaérgica) do SNC (SIERRA-PAREDES et al., 2007).

As crises epiléticas podem incluir distúrbios de cognição ou consciência, movimentos involuntários, automatismos de comportamento ou manifestações autonômicas, sensoriais e psíquicos, ou seja, um desequilíbrio da excitação e da inibição sináptica do encéfalo ou interconexões excitatórias excessivamente intensas ou densas (SILVA et al., 2015).

O glutamato é o neurotransmissor excitatório predominante do cérebro e é essencial para a execução normal de inúmeros mecanismos. Ele medeia seus efeitos excitatórios por meio de várias subclasses de receptores ionotrópicos e metabotrópicos. Já o ácido γ -aminobutírico (GABA) é o neurotransmissor inibitório mais importante no SNC. Ele se liga nos receptores ionotrópicos GABA_A e nos receptores metabotrópicos GABA_B pós-sinápticos. O aumento da inibição mediada por GABA é um mecanismo chave de muitos antiepilépticos (BARKER et al., 2015; BÖHME et al., 2007).

Esses neurotransmissores mantêm-se envolvidos diretamente quando ocorre indução ou elevação de mediadores inflamatórios durante a inflamação no cérebro. Tanto na epilepsia como em outras doenças neurológicas há evidência de elevada

quantidade de mediadores inflamatórios em tecidos cerebrais, mostrando o papel da inflamação na fisiopatologia de tais injúrias (CRUVINEL et al., 2010).

5.2 INFLAMAÇÃO

O papel da inflamação tem atraído grande atenção na fisiopatologia da epileptogênese. O seu envolvimento na epilepsia deve ser considerado quando a extensão ou duração dos processos inflamatórios no tecido cerebral exceder o limiar homeostático. A inflamação representa uma resposta homeostática de defesa contra infecções ou outras ameaças patológicas e possui importante função nos distúrbios convulsivos, seja por autoimunidade, epilepsia, ou crises farmacorresistentes (RAMOS et al., 2019; SILVEIRA et al., 2012; KIM et al., 2012).

Os processos inflamatórios podem originar-se no sistema nervoso central ou serem adquiridos através da circulação sistêmica por meio de uma alteração da permeabilidade na BHE. Podem atuar tanto no início de uma crise como na manutenção de um processo epileptogênico, através da liberação de diversos mediadores inflamatórios pelos tecidos danificados, os quais são capazes de provocar alterações nos tecidos adjacentes não lesionados (RANA e MUSTO, 2018).

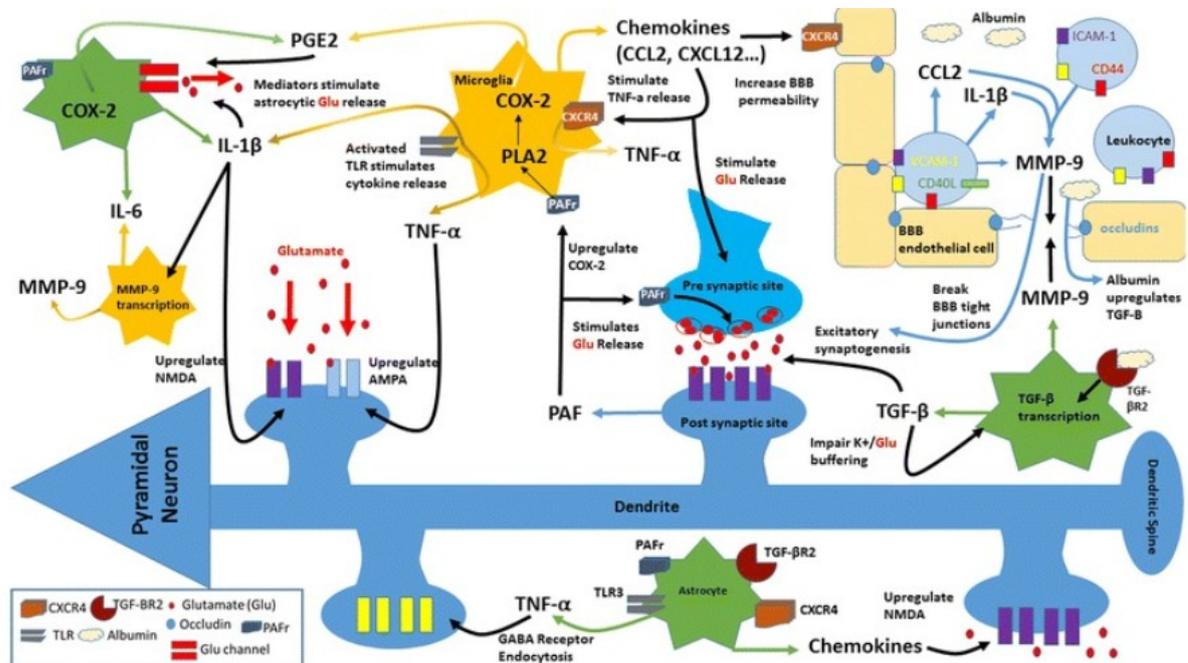
Uma inflamação cerebral (neuroinflamação) contribui significativamente para determinar o limiar convulsivo em regiões cerebrais suscetíveis, desempenhando um papel na precipitação convulsiva e sua recorrência. Ela pode estar envolvida na geração de convulsões (ictogênese), como também no desenvolvimento do fenótipo resistente a medicamentos. Esse fenômeno pode representar um novo alvo farmacológico para o tratamento das epilepsias (VEZZANI et al., 2013; WALKER et al., 2016).

Na neuroinflamação ocorre à ativação de células cerebrais como: micróglia, astrócitos, células endoteliais da BHE e células imunes periféricas circulantes; com a produção de mediadores inflamatórios, iniciados em resposta a uma variedade de estímulos, do tipo: lesão cerebral traumática, infecção cerebral e autoimunidade. Inicialmente, a neuroinflamação, componente crucial da imunidade inata do cérebro, contribui para o reparo e manutenção do tecido neuronal (RAWAT et al., 2019; DEY et al., 2016).

5.3 MEDIADORES INFLAMATÓRIOS

Alguns mediadores inflamatórios desempenham um papel tanto na geração, como também na manutenção de convulsões, o que pode contribuir para a farmacoresistência (RAMOS et al., 2019). De fato, VEZZANI et al. (2015) relata que o papel dos mediadores inflamatórios na geração de convulsões começou a ser considerado quando selecionados tratamentos com anti-inflamatórios, especificamente, os esteróides, imunoglobulinas e hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), mostraram controlar convulsões em epilepsias pediátricas refratárias a drogas anticonvulsivantes convencionais (VEZZANI et al., 2015).

São vários os mecanismos estabelecidos e novos que podem mediar os efeitos de mediadores inflamatórios na excitabilidade neuronal e nas epilepsias (figura 2). Alguns desses mecanismos podem estar envolvidos na precipitação e recorrência de convulsões, enquanto outros estão implicados no desenvolvimento da epileptogênese (VEZZANI et al., 2011; RANA e MUSTO, 2018).



Fonte: Rana e Musto 2018

Figura 2: Biomarcadores moleculares e alvos de abordagens terapêuticas para epilepsia. Esses mecanismos constituem alvos moleculares potenciais para o planejamento de medicamentos.

Segundo VEZZANI et al. (2015), o desequilíbrio de moléculas inflamatórias no tecido lesionado é um fator importante no desenvolvimento da epilepsia. As moléculas pró-inflamatórias, do tipo: citocinas, quimiocinas e prostaglandinas, exercem um papel "neuromodulador", mediado pela ativação direta de seus receptores nos neurônios ou, indiretamente, pela estimulação do receptor autócrino na glia, levando a alterações da fisiologia dessas células, que, por sua vez, perturba as comunicações glioneuronal (VEZZANI et al., 2015).

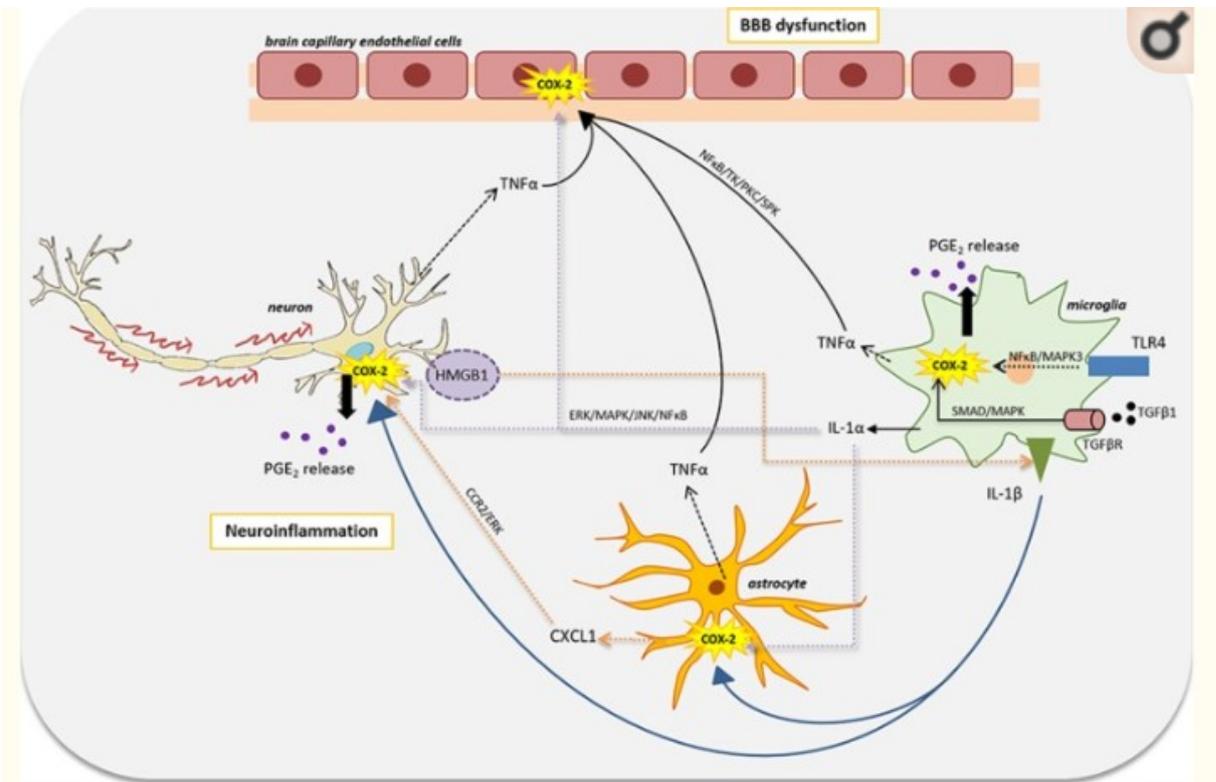
5.3.1 Ciclooxygenase

Existem duas formas de COX: COX-1, expressa de maneira constitutiva na maioria dos tecidos, sendo a maior fonte de prostanóides para funções de manutenção, como a citoproteção epitelial gástrica e hemostasia. Já a COX-2, enzima induzível localizada principalmente em células do sistema imunológico, é a fonte mais importante de formação de prostanóides na inflamação (RANG et al., 2011). Ambas são responsáveis pela síntese dos mediadores inflamatórios, como as prostaglandinas (PGs). A isoforma COX-2 é induzida na maioria dos tecidos durante uma resposta inflamatória, contribuindo não só para o reparo da lesão como também para o desenvolvimento da lesão crônica (RAWAT et al., 2019; SANG et al., 2005).

Devido sua importante expressão em resposta a estímulos inflamatórios, RAWAT et al. (2019) relata que nos últimos anos, têm sido realizadas pesquisas sobre o papel da COX-2 em diversas doenças neuro inflamatórias, incluindo epilepsia e sua aplicabilidade como alvo terapêutico, pois ela atua como uma molécula central de sinalização para vários processos inflamatórios (RAWAT et al., 2019).

A epilepsia induz um processo de neuroinflamação, o que pode agravar a doença. Essa inflamação cerebral ocorre pela ruptura da BHE, gerando a liberação de vários mediadores inflamatórios que, ao serem expostos induz a enzima COX-2 em diferentes tipos de células (figura 3), aumentam a produção de mediadores lipídicos. A indução da COX-2 nas células endoteliais capilares do cérebro pode gerar uma alteração na BHE diminuindo o efeito esperado das drogas antiepilépticas. O extravasamento das micróglia e dos astrócitos para o parênquima cerebral também pode aumentar a indução de COX-2, acumulando a PG_2 e outros

mediadores inflamatórios, contribuindo para a neuroinflamação (RAWAT et al., 2019).



Fonte: Rawat et al. 2019

Figura 3: Vias regulatórias que ligam COX-2 a cascatas pró-inflamatórias no cérebro.

A PGE₂, produto da COX-2, liga-se a receptores acoplados à proteína G (EP₁, EP₂, EP₃ e EP₄), com maior afinidade para o receptor EP₁ que ao se acoplar na proteína G através do G α q modifica a sinalização celular de Ca²⁺. A ativação dos receptores EP resulta em aumento do influxo de íons cálcio, o que, por sua vez, aumenta a liberação de glutamato pré-sináptica e gera hiperexcitabilidade (SANG et al., 2005).

Dessa forma, o mecanismo da COX e das prostaglandinas juntos funcionam patologicamente na promoção de lesões neuronais, nos insultos excitotóxicos agudos onde a inflamação é um componente patológico importante para desencadear epilepsia (ANDREASSON, 2010).

5.3.2 Prostaglandinas

Além das citocinas inflamatórias, as prostaglandinas são fatores importantes para estímulo de processos inflamatórios. Sua produção se faz pela conversão do ácido araquidônico (AA) através da enzima COX. Essa modificação da enzima ciclooxigenase promove o aumento de prostaglandinas que facilita a liberação de glutamato dos terminais nervosos e astrócitos, no SNC são identificados nove receptores de prostaglandinas (ANDREASSON, 2010).

Nesse sentido, a metabolização do araquidonato pelas ciclooxigenases são gerados cinco prostanóides primários: PGE₂, PGF_{2α}, PGI₂, TxA₂ e PGD₂. Estas prostaglandinas sinalizam por meio dos receptores prostanóides acoplados à proteína G, designados EP (1, 2, 3 e 4), FP, IP, TP e DP (1 e 2), respectivamente. Após a sinalização das prostaglandinas é que ocorrem os efeitos tóxicos e protetores nas doenças neurológicas como a epilepsia (ANDREASSON, 2010).

5.3.3 Citocinas

Conforme ALYU et al. (2017), as citocinas são polipeptídeos que atuam nos processos inflamatórios, são produzidas e liberadas principalmente por células da glia durante a inflamação do sistema nervoso central. Quando liberadas, as citocinas contribuem para a disfunção da BHE na epilepsia (VEZZANI et al., 2011).

As citocinas pró-inflamatórias, como interleucina-1 β (IL-1 β), IL-2 e IL-6, que são normalmente concentradas em pequenas quantidades no cérebro, aumentam após convulsões. Essas citocinas são capazes de induzir convulsões via modulação da transmissão glutamatérgica, afetar viabilidade neuronal, ativação e proliferação glial, participar do aprimoramento da permeabilidade da BHE, além de poder também inibir a neurogênese (SILVEIRA et al., 2012; ALYU e DIKMEN, 2017).

A citocina pró-inflamatória IL-1 β é a primeira citocina liberada em condições patológicas. Ela aumenta a função dos receptores NMDA e uma vez ativados, a liberação de glutamato pelos astrócitos é aumentada nas sinapses neuronais gerando a hiperexcitabilidade neuronal, conseqüentemente convulsões. Um desequilíbrio nos níveis de IL-1 β prejudica fisiologicamente a plasticidade sináptica e pode causar possível disfunção neuronal (VEZZANI et al., 2008; RANA et al., 2018).

Diante do exposto, no estudo de Viviani e colaboradores (2003) foi observado que o aumento da função dos receptores NMDA é consequência do aumento da entrada de Ca^{2+} através do canal iônico associado ao receptor, que acontece através da ligação do MK-801, um bloqueador dos receptores NMDA ativos (VIVIANI et al., 2003).

Além disso, várias citocinas pró-inflamatórias possuem ação pirogênica. A IL-1 β , por exemplo, produz inflamação através da ativação da COX-2, com a formação da PGE₂ no hipotálamo, que vai induzir a febre. Após sua liberação, a IL-1 β se liga ao receptor do tipo 1 (IL-1R1) localizado nos neurônios do hipocampo e em outras regiões suscetíveis às convulsões, ocasionando melhora da excitabilidade neuronal e da diminuição do limiar convulsivo (DUBÉ et al., 2005).

TERRONE *et al.* (2019) expõe que, em roedores imaturos, a IL-1 β desempenha um papel significativo em *status epilepticus* (SE) (estado emergencial em que o paciente tem crise convulsiva com duração maior ou igual a 30 minutos sem que recupere a consciência), já que o limiar para convulsões depende dos níveis hipocampais de sua citocina. Devido a uma maior expressão da citocina no cérebro imaturo, a neuroinflamação causa efeitos mais rápidos se comparada com a inflamação em um cérebro adulto (TERRONE et al., 2019; VARVEL et al., 2016).

Em relação a IL-2, foram demonstrados efeitos moduladores na atividade dos neurônios dopaminérgicos e efeitos indiretos na neurotransmissão glutamatérgica, colinérgica, serotoninérgica e noradrenérgica (ALYU e DIKMEN, 2017).

ALYU e DIKMEN (2017) relatam também que outra citocina pró-inflamatória, a IL-6, é tipicamente encontrada em baixas quantidades no sistema nervoso central, mas a estimulação de astrócitos e micróglias, através de crises convulsivas recentes pode levar ao aumento de sua produção. De forma interessante, é sugerido que os níveis séricos desta citocina são maiores nas epilepsias do lobo temporal (ALYU et al., 2017; ULUDAG et al., 2015).

Dessa forma, o nível dessa citocina no cérebro e a célula em que ela vai ser produzida é que determina se a IL-6 terá efeitos excitotóxicos e gerar convulsões ou terá efeitos neuroprotetores. No estudo de RANA e MUSTO (2018), foi relatado que estudos indicam que o controle positivo da IL-6 diminui a neurogênese no hipocampo e a potenciação a longo prazo, enquanto aumenta a gliose criando

condições que podem contribuir para a epileptogênese. Contudo, as citocinas pró-inflamatórias como IL-1 β , IL-6 e TNF- α comentada posteriormente podem aumentar na transmissão sináptica excitatória e reduzir a transmissão sináptica inibitória na medula espinhal (ALYU e DIKMEN, 2017).

O TNF- α é uma citocina predominantemente pró-inflamatória, que é liberada após ativação da microglia e astrócitos. Possui dois importantes receptores, que exercem ações tanto neuroprotetoras quanto neurotóxicas. Quando as células da glia detectam baixos níveis de glutamato, o TNF- α é liberado por essas células, e é responsável pela regulação positiva da sinapse e equilíbrio dos estímulos excitatórios (PICKERING et al., 2005).

Conforme citado nos mediadores acima, o TNF- α também atua através de uma via ligante-receptor. Esse mediador faz interações com receptores TNF-R1 e TNF-R2 conhecidos respectivamente como p55 e p75. Estudos demonstraram que essas interações desencadeiam diferentes respostas de acordo com o receptor que o TNF- α se liga, mostrando papéis diferentes do TNF- α na epileptogênese pois, o receptor p55 desempenha um papel pró-convulsivante e o receptor p75 exerce um papel anticonvulsivo (RANA et al., 2018; SHARMA et al., 2019).

5.3.4 Quimiocinas

As quimiocinas compõem uma grande família de citocinas, responsáveis pela movimentação dos leucócitos, incluindo sua migração para locais de inflamação tecidual a partir do sangue. Os receptores das quimiocinas possuem sete domínios transmembrana acoplados a proteínas G, presentes na superfície celular (CRUVINEL et al., 2010).

Dessa forma, as quimiocinas exercem maior parte das suas funções através da ativação de seus receptores acoplados à proteína G. Dentro do cérebro, células sanguíneas, juntamente com micróglia e astrócitos, contribuem para a ativação das células endoteliais e para a secreção adicional de quimiocinas (ARONICA et al., 2017).

As quimiocinas e seus receptores têm sido implicados na patogênese da epilepsia, exemplo disso é o que ocorre com o CCR5 membro da família de

receptores da quimiocina CC, expresso também por microglia. Ele liga várias quimiocinas (incluindo CCL3, CCL4 e CCL5) e é claramente aumentado em epilepsia, assim como seus ligantes. A inibição do receptor CCR5 pode gerar diminuição da interação entre as células mononucleares do sangue com as células endoteliais levando a redução da migração de leucócitos através da BHE, contribuindo para a neuroinflamação e eventos deletérios relacionados (CRUVINEL et al., 2010; ARONICA et al., 2017).

5.3.5 HMGB1

A proteína 1 da caixa do grupo de alta mobilidade (HMGB1) tem sido apontada como um mediador chave da neuroinflamação e neurodegeneração em várias condições neurológicas, incluindo a epilepsia (WEBSTER et al., 2019).

WALKER et al. (2017) mostraram que durante um *SE* decorrente de uma epilepsia resistente a medicamentos observou-se que em humanos e nos modelos animais, ocorre aumento nos neurônios e na glia de HMGB1 total e sua translocação do núcleo para o citoplasma. Além disso, ressaltam que o dissulfeto HMGB1 é a isoforma que promove convulsões e perda de células.

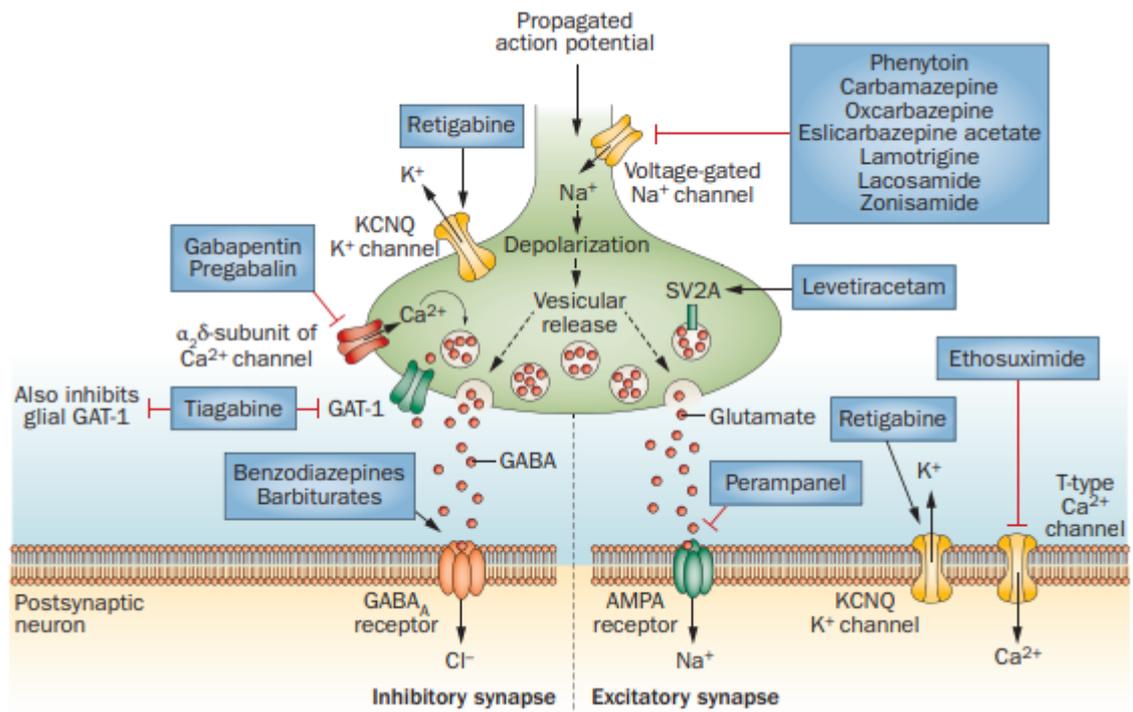
Essa proteína, HMGB1, é o ligante endógeno do TLR4. Esse mediador pode ser liberado no SNC após dano celular ou hiperexcitabilidade neuronal. O bloqueio da via TLR4 atrasa consideravelmente o início das crises (BOISON et al., 2013; MAROSO et al., 2010).

Posteriormente, foi levantada a hipótese de que a HMGB1 pode estar envolvida na epileptogênese, principalmente pela interrupção da BHE e indução de processos inflamatórios, embora o mecanismo não seja totalmente conhecido. A HMGB1 desempenha um papel central no declínio cognitivo, onde se supõe que a HMGB1 causou a interrupção da BHE levando a déficits cognitivos em ratos idosos (PAUDEL et al., 2018).

6. TRATAMENTO

A abordagem inicial ao tratamento das epilepsias baseia-se na administração de drogas antiepilépticas (DEAs). Os medicamentos anticonvulsivantes atuais aumentam o limiar de convulsão e, conseqüentemente, reduzem a possibilidade para a ocorrência de crises epilépticas (ENGEL et al., 2013). Portanto é fundamental reduzir a excitabilidade do tecido neuronal, elevando o tônus inibitório para se obter uma resposta positiva no tratamento inicial das convulsões (MATOS et al., 2017).

Os principais mecanismos de ação dos anticonvulsivantes (figura 4) existentes no mercado são: os processos de bloqueio dos canais de Na^+ dependentes de voltagem e dos canais de Ca^{2+} , potencialização da inibição do GABA (estimulando a abertura dos canais de cloreto) e antagonismo dos receptores glutamatérgicos (MATOS et al., 2017).



Fonte: Löscher et al,2012

Figura 4: Mecanismos de ação de drogas antiepilépticas. Abreviações: AMPA, α -amino-3-ácido hidroxil-5-metil-4-isoxazol propiônico; GABA, ácido gama-aminobutírico; GAT-1, sódio e transportador GABA 1 dependente de cloreto; SV2A, glicoproteína 2A da vesícula sináptica.

O fármaco fenobarbital (PB) se tornou o tratamento de escolha para as epilepsias, no final de 1910. Esse barbitúrico aumenta a inibição do GABA, eleva o limiar e estimula a abertura dos canais de Cl^- . A fenitoína (PTH) é um dos fármacos mais utilizados para controle da epilepsia. Sua ação se dá pelo bloqueio dos canais de Na^+ dependentes de voltagem, e bloqueio do recrutamento de células neuronais vizinhas à zona epileptogênica, evitando a propagação das descargas. Já o principal mecanismo de ação do levetiracetam é reduzir a liberação de neurotransmissores por sua ligação à proteína 2A das vesículas sinápticas (YACUBIAN et al., 2014).

O perampanel é um antagonista do receptor AMPA não competitivo, os receptores AMPA, são uma classe de receptores ionotrópicos de glutamato, localizados nas sinapses excitatórias no SNC, atuam como os principais mediadores da neurotransmissão pós-sináptica excitatória rápida e são essenciais para a geração e disseminação da atividade epiléptica. O mecanismo preciso pelo qual o perampanel exerce os seus efeitos antiepilépticos no ser humano ainda não foi completamente esclarecido (FRENCH et al., 2012).

A retigabina é um fármaco modulador dos canais iônicos, mais especificamente o receptor KNCQ do canal de K^+ , eficaz no tratamento da epilepsia porque causa hiperpolarização do potencial de membrana em repouso nos neurônios (DUPONT et al., 2019). Já as drogas como gabapentina e pregabalina atuam nos canais de cálcio voltagem-dependentes reduzindo a atividade excitatória. A etossuximida pode diminuir o limiar das correntes de cálcio do tipo T e interromper a atividade oscilatória do circuito talamocortical ao bloquear os canais de cálcio do tipo T (Hanrahan et al., 2020).

Considerando uma parcela significativa de pacientes que sofrem epilepsia e não respondem ao tratamento com os medicamentos convencionais, se faz necessária a investigação de novos tratamentos farmacológicos para a epilepsia. As evidências do papel da inflamação no desenvolvimento da doença mostram que a modulação da resposta inflamatória pode ser um alvo de abordagem terapêutica para tratamento da epilepsia. Nesse sentido, alguns fármacos antiinflamatórios conforme os citados a seguir têm apresentado efeitos positivos no tratamento da doença, além de seus efeitos anticonvulsivantes já serem reconhecidos.

6.1 - Anakinra

O medicamento Anakinra, um antagonista do receptor de IL-1, é indicado para distúrbios auto-inflamatórios e auto-imunes. Injeções contínuas intracerebroventriculares de Anakinra após indução elétrica do SE em ratos provocou uma diminuição na frequência de pico e redução das crises generalizadas durante o SE (TERRONE et al., 2019).

Em seu estudo, DESENA *et al.* 2018 demonstrou que, uma paciente do sexo feminino, 14 anos, diagnosticada com epilepsia generalizada incontrolável e com sinais de inflamação sistêmica, não responsiva ao tratamento com as drogas antiepilépticas após iniciar o tratamento com Anakinra recombinante, na dose de 100 mg por dia, apresentou uma rápida redução de aproximadamente 80% na frequência de crises para cerca de quatro por semana. Essa paciente teve rápida normalização em seus marcadores inflamatórios. Em seguida, a dose de Anakinra foi aumentada para 100 mg duas vezes ao dia, resultando em 2 meses sem convulsões clinicamente evidentes (DESENA et al., 2018).

6.2 - Dexametasona

A dexametasona é um glicocorticoide, que possui importante efeito antiinflamatório e imunossupressor (agindo sobre os vasos sanguíneos, células e mediadores inflamatórios). As pesquisas em animais mostraram que a administração de dexametasona durante ou após o SE reduziu a gravidade da epilepsia. No estudo de Garcia e colaboradores, o uso da dexametasona foi avaliado em animais. Para compreender como o *status epilepticus* febril (eFSE) promove epilepsia, realizou-se o experimento clínico em ratos imaturos. Foi criado um modelo de *status epilepticus* febril experimental que provocou epilepsia em torno de 40% dos ratos (RAMOS et al., 2019).

Nos ratos que se tornaram epiléticos observou-se aumento de vários mediadores inflamatórios como COX2, TNF- α e o receptor IL-1R1 após o eFSE. Nestes ratos foi administrado doses de dexametasona por um determinado período, pois sabe-se que este fármaco inibe a expressão de muitos genes de citocina através do receptor glicocorticóide. O resultado foi significativo pois, a administração de dexametasona diminuiu a hiperexcitabilidade hipocampal, atenuou a produção de

citocinas e conseqüentemente reduziu a inflamação (GARCIA-CURRAN et al., 2019).

Já para Ramos e colaboradores, quatro pacientes com diferentes tipos de epilepsia foram acompanhados ao utilizar dexametasona. A droga foi introduzida na terapia anticonvulsiva convencional e reduziu as crises dos pacientes (RAMOS et al., 2019). A dexametasona foi escolhida quando as tentativas de cessar as crises somente com as drogas convencionais falharam.

6.3 - Nimesulida

A nimesulida, um inibidor preferencial de COX-2, tem mostrado efeitos anti-epilépticos. Embora seu mecanismo ainda não esteja esclarecido, alguns estudos acreditam que esse efeito se dá pela ação da nimesulida no aumento da neurotransmissão do GABA (Temp FR et al. 2017).

No estudo de (Temp FR et al. 2017) foi investigado se diferentes inibidores de COX-2 alteram as convulsões induzidas por pentilenotetrazol (PTZ) e observado se há aumento dos mediadores inflamatórios: IL-1 β , IL-6, interferon- γ (INF- γ), níveis de TNF- α e IL-10 no hipocampo e córtex cerebral de camundongos.

Foi testado a nimesulida em um modelo de epilepsia conhecido como *Kindling* e foi observado que a nimesulida reverteu as crises dessa síndrome através da inibição da COX-2. A nimesulida diminuiu os níveis de IL-6 e TNF- α no córtex cerebral de animais que receberam PTZ. Observou-se também que a nimesulida aumenta os níveis de IL-10 e que provavelmente seu efeito anticonvulsivante é derivado desse aumento, pois é conhecido as propriedades anti inflamatórias da IL-10 (Temp FR et al. 2017).

7. CONCLUSÃO

Diante do exposto foi possível compreender melhor o importante papel da inflamação no desencadeamento da epilepsia. O mecanismo pelo qual a inflamação desencadeia a doença ainda não está totalmente esclarecido, o que se faz necessário a continuação dos estudos, porém, é promissor que alguns fármacos anti-inflamatórios são eficazes para profilaxia e tratamento da doença.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDREASSON, Katrin. **“Emerging roles of PGE2 receptors in models of neurological disease.”** *Prostaglandins & other lipid mediators* vol. 91,3-4 (2010): 104-12. doi:10.1016/j.prostaglandins.2009.04.003.

ARONICA, Eleonora et al., **Neuroinflammatory targets and treatments for epilepsy validated in experimental models.** *Epilepsia*. 2017;58 Suppl 3(Suppl 3):27–38. doi:10.1111/epi.13783.

ARONICA, Eleonora et al., **Inflammation in epilepsy: clinical observations.** *Epilepsia*, v. 52, p. 26-32, 2011.

ALYU, Feyza et al., **Inflammatory aspects of epileptogenesis: contribution of molecular inflammatory mechanisms.** *Acta neuropsychiatrica*, v. 29, n. 1, p. 1-16, 2017.

BARKER-HALISKI, Melissa et al., **“Glutamatergic Mechanisms Associated with Seizures and Epilepsy.”** *Cold Spring Harbor perspectives in medicine* vol. 5,8 a022863. 22 Jun. 2015, doi:10.1101/cshperspect.a022863.

BÖHME I, Lüddens H. **Zielstrukturen für Antiepileptika: Molekulare Neurobiologie der Epilepsie [Molecular structures of anticonvulsants: molecular neurobiology of epilepsy].** *Pharm Unserer Zeit*. 2007;36(4):262-268. doi:10.1002/pauz.200600224.

BOISON, Detlev et al. **“Homeostatic control of brain function - new approaches to understand epileptogenesis.”** *Frontiers in cellular neuroscience* vol. 7 109. 16 Jul. 2013, doi:10.3389/fncel.2013.00109.

CHOI J, Koh S. **Role of Brain Inflammation in Epileptogenesis.** *Yonsei Med J*. 2008 Feb;49(1):1-18.

CLOSSEN, Bryan L. et al., **Novel therapeutic approaches for disease-modification of epileptogenesis for curing epilepsy.** *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, v. 1863, n. 6, p. 1519-1538, 2017.

CRUVINEL, Wilson de Melo et al., **Sistema imunitário: Parte I. Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória.** *Rev. Bras. Reumatol.*, São Paulo , v. 50, n. 4, p. 434-447, Aug. 2010 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042010000400008&lng=en&nrm=iso>.

DEY, A. et al., (2016). **Anti-Inflammatory Small Molecules To Treat Seizures and Epilepsy: From Bench to Bedside.** *Trends in pharmacological sciences*, 37(6), 463–484. doi:10.1016/j.tips.2016.03.001.

DESENA, Allen D. et al., **"Systemic autoinflammation with intractable epilepsy managed with interleukin-1 blockade."** *Journal of neuroinflammation* 15.1 (2018): 38.

DUBÉ, C. et al., **Interleukin-1beta contributes to the generation of experimental febrile seizures [published correction appears in *Ann Neurol.* 2005 Apr;57(4):609].** *Ann Neurol.* 2005;57(1):152- 155. doi:10.1002/ana.20358

DUPONT, C. et al., **Treatment of myotonia congenita with retigabine in mice.** *Exp Neurol.* 2019 May;315:52-59.

ENGEL J Jr, et al., **Epilepsy biomarkers.** *Epilepsia.* 2013;54 Suppl 4(0 4):61- 69. doi:10.1111/epi.12299.

FERNANDES, Maria José da Silva. **Epilepsia do lobo temporal: mecanismos e perspectivas.** *Estud. av.*, São Paulo , v. 27, n. 77, p. 85-98, 2013 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-40142013000100007&lng=en&nrm=iso>.

FISHER, R. S., et al., 2014. **Relato oficial da ILAE: Uma definição prática de epilepsia.** *Epilepsia*, 55(4), 475-82.

FISHER, Robert S., et al. **Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types.** *Epilepsia*, 2017, 58.4: 531-542.

French, Jacqueline A et al. **“Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures: randomized phase III study 304.”** *Neurology* vol. 79,6 (2012): 589-96.

GARCIA-CURRAN, Megan M et al. **“Dexamethasone Attenuates Hyperexcitability Provoked by Experimental Febrile Status Epilepticus.”** *eNeuro* vol. 6,6 ENEURO.0430-19.2019. 15 de novembro de 2019, doi: 10.1523 / ENEURO.0430-19.2019.

GOMES, Marleide da Mota. **História da epilepsia: um ponto de vista epistemológico.** *J. epilepsy clin. neurophysiol.*, Porto Alegre , v. 12, n. 3, p. 161-167, Sept. 2006 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-26492006000500009&lng=en&nrm=iso>. access on 19 May 2020.

JEON, Ji Ye et al. **“Pregnancy and Epilepsy: a Korean Tertiary Epilepsy Center Review.”** *Journal of Korean medical science* vol. 35,19 e119. 18 May. 2020, doi:10.3346/jkms.2020.35.e119.

KIM, Soo Young et al. **Blood–brain barrier dysfunction–induced inflammatory signaling in brain pathology and epileptogenesis.** *Epilepsia*, v. 53, p. 37-44, 2012.

LÖSCHER, W., Schmidt, D. **Perampanel—new promise for refractory epilepsy?.** *Nat Rev Neurol* 8, 661–662 (2012). <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.222>

MAROSO, M. et al. **Toll-like receptor 4 and high-mobility group box-1 are involved in ictogenesis and can be targeted to reduce seizures.** *Nat Med* 16, 413–419 (2010). <https://doi.org/10.1038/nm.2127>.

MAROSO, M. et al. **Interleukin- 1 type 1 receptor/Toll- like receptor signalling in epilepsy: the importance of IL- 1beta and high- mobility group box 1.** Journal of internal medicine, v. 270, n. 4, p. 319-326, 2011.

MATOS, R. L. et al., 2017. **O uso do canabidiol no tratamento da epilepsia.** Revista Virtual de Química, 9(2), 786-814.

MCNAMARA JO. Farmacoterapia das epilepsias. In: Bruton, LL; Chabner, BA; Knollmann, BC. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman.** Porto Alegre: AMGH, 2012. p.583-607.

PAUDEL YN, et al. **HMGB1: A Common Biomarker and Potential Target for TBI, Neuroinflammation, Epilepsy, and Cognitive Dysfunction.** Front Neurosci. 2018 Sep 11;12:628. doi: 10.3389/fnins.2018.00628. PubMed PMID: 30271319; PubMed Central PMCID: PMC6142787.

PICKERING M, et al. **Actions of TNF-alpha on glutamatergic synaptic transmission in the central nervous system.** *Exp Physiol.* 2005;90(5):663-670. doi:10.1113/expphysiol.2005.030734.

RAMOS, A. B., et al., 2019. **Dexamethasone as Abortive Treatment for Refractory Seizures or Status Epilepticus in the Inpatient Setting.** Journal of investigative medicine high impact case reports, 7, 2324709619848816. doi:10.1177/2324709619848816.

RANA, A., & Musto, A. E. (2018). **The role of inflammation in the development of epilepsy.** Journal of neuroinflammation, 15(1), 144. doi:10.1186/s12974-018-1192-7.

RANG H. P. *et al.* **RANG & DALE: Farmacologia.** Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. 768p.

RAWAT, C., et al., 2019. **Cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors: future therapeutic strategies for epilepsy management.** Journal of neuroinflammation, 16(1), 197. doi:10.1186/s12974-019-1592-3.

SANG N, et al. **Postsynaptically synthesized prostaglandin E2 (PGE2) modulates hippocampal synaptic transmission via a presynaptic PGE2 EP2 receptor.** *J Neurosci.* 2005;25(43):9858- 9870. doi:10.1523/JNEUROSCI.2392-05.2005.

SHARMA R, et al. **Neuroinflammation in Post-Traumatic Epilepsy: Pathophysiology and Tractable Therapeutic Targets.** *Brain Sci.* 2019;9(11):318. Published 2019 Nov 9. doi:10.3390/brainsci9110318.

SHEILABI, Mariam A et al. **“The Sodium Channel B4-Subunits are Dysregulated in Temporal Lobe Epilepsy Drug-Resistant Patients.”** *International journal of molecular sciences* vol. 21,8 2955. 22 Apr. 2020, doi:10.3390/ijms21082955.

SIERRA-PAREDES G, Sierra-Marcuño G. **Extrasynaptic GABA and glutamate receptors in epilepsy.** *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2007;6(4):288- 300. doi:10.2174/187152707781387251.

SILVA, D.V. **Papel do baço na resposta inflamatória cerebral em modelo experimental de epilepsia em ratos tratados com células mononucleares de medula óssea.** Dissertação de Mestrado - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul - PUCRS, 2015.

SILVEIRA, Gustavo; et al. **Insights into inflammation and epilepsy from the basic and clinical sciences.** *Journal of Clinical Neuroscience*, v. 19, n. 8, p. 1071-1075, 2012.

SIMONATO, Michele et al. **“Finding a better drug for epilepsy: preclinical screening strategies and experimental trial design.”** *Epilepsia* vol. 53,11 (2012): 1860-7. doi:10.1111/j.1528-1167.2012.03541.x.

TEMP FR, et al. **Cyclooxygenase-2 inhibitors differentially attenuate pentylentetrazol-induced seizures and increase of pro- and anti-inflammatory cytokine levels in the cerebral cortex and hippocampus of mice.** *Eur J Pharmacol.* 2017 Sep 5;810:15-25. doi: 10.1016/j.ejphar.2017.05.013. Epub 2017 Jun 3. PMID: 28583427.

TERRONE, G., et al (2019). **Inflammation and reactive oxygen species in status epilepticus: Biomarkers and implications for therapy.** *Epilepsy & Behavior*.

TERRONE G, et al. **Inflammation and reactive oxygen species as disease modifiers in epilepsy.** *Neuropharmacology*. 2020;167:107742. doi:10.1016/j.neuropharm.2019.107742.

ULUDAG IF, et al. **IL-1 β , IL-6 and IL1Ra levels in temporal lobe epilepsy.** *Seizure*. 2015;26:22-25. doi:10.1016/j.seizure.2015.01.009.

VARVEL, Nicholas H et al. **“Infiltrating monocytes promote brain inflammation and exacerbate neuronal damage after status epilepticus.”** *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* vol. 113,38 (2016): E5665-74. doi:10.1073/pnas.1604263113.

VEZZANI A, et al. **Glia as a source of cytokines: implications for neuronal excitability and survival.** *Epilepsia*. 2008;49 Suppl 2:24- 32. doi:10.1111/j.1528-1167.2008.01490.x.

VEZZANI, Annamaria, and Alon Friedman. **“Brain inflammation as a biomarker in epilepsy.”** *Biomarkers in medicine* vol. 5,5 (2011): 607-14. doi:10.2217/bmm.11.61.

VEZZANI A, et al. **Immunity and Inflammation in Epilepsy.** *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015 Dec 18;6(2):a022699. doi: 10.1101/cshperspect.a022699. PMID: 26684336; PMCID: PMC4743070.

VEZZANI, A. **Epilepsy and inflammation in the brain: overview and pathophysiology.** *Epilepsy Curr*. 2014 Jan-Feb;14(1 Suppl):3-7. doi: 10.5698/1535-7511-14.s2.3. PubMed PMID: 24955068; PubMed Central PMCID: PMC3966641.

VEZZANI, A., et al. (2011). **The role of inflammation in epilepsy.** *Nature reviews. Neurology*, 7(1), 31–40. doi:10.1038/nrneurol.2010.178.

VEZZANI, A., et al. (2013). **The role of inflammation in epileptogenesis.** *Neuropharmacology*, 69, 16–24. doi:10.1016/j.neuropharm.2012.04.004.

VEZZANI A, et al. **Immunity and inflammation in status epilepticus and its sequelae: possibilities for therapeutic application.** *Expert Rev Neurother.* 2015;15(9):1081-92. doi: 10.1586/14737175.2015.1079130. PMID: 26312647; PMCID: PMC4767891.

VEZZANI, A., et al. (2015). **Immunity and Inflammation in Epilepsy.** *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 6(2), a022699. doi:10.1101/cshperspect.a022699.

VEZZANI A, et al. **Infections, inflammation and epilepsy.** *Acta Neuropathol.* 2016;131(2):211- 234. doi:10.1007/s00401-015-1481-5.

VIRTA M, et al. **Increased frequency of interleukin-1beta (-511) allele 2 in febrile seizures.** *Pediatr Neurol.* 2002;26(3):192-195. doi:10.1016/s0887-8994(01)00380-0.

WALKER, Le; et al. **Wonoep appraisal: Molecular and cellular biomarkers for epilepsy.** *Epilepsia.* 2016 Sep;57(9):1354-62. doi: 10.1111/epi.13460. Epub 2016 Jul 4. PMID: 27374986; PMCID: PMC5515385.

WALKER, Lauren Elizabeth et al. **“Molecular isoforms of high-mobility group box 1 are mechanistic biomarkers for epilepsy.”** *The Journal of clinical investigation* vol. 127,6 (2017): 2118-2132. doi:10.1172/JCI92001.

WEBSTER, Kyria M. et al. **Targeting high-mobility group box protein 1 (HMGB1) in pediatric traumatic brain injury: Chronic neuroinflammatory, behavioral, and epileptogenic consequences.** *Experimental neurology*, v. 320, p. 112979, 2019.