

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina
Programa de pós-graduação em Neurociências

Ana Paula Gonçalves

**ANÁLISE DO TRAÇADO ELETROENCEFALOGRÁFICO DE PESSOAS COM EPILEPSIA DO LOBO
TEMPORAL REFRACTÁRIA E SUA POSSÍVEL ASSOCIAÇÃO COM BIOMARCADORES
INFLAMATÓRIOS PERIFÉRICOS**

Belo Horizonte

2023

Ana Paula Gonçalves

**ANÁLISE DO TRAÇADO ELETROENCEFALOGRAMA DE PESSOAS COM EPILEPSIA DO LOBO
TEMPORAL REFRATÁRIA E SUA POSSÍVEL ASSOCIAÇÃO COM BIOMARCADORES
INFLAMATÓRIOS PERIFÉRICOS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurociência da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutora em Neurociências.

Orientador: Prof. Dr. Antônio Lúcio Teixeira

Coorientadores: Profa. Dra. Érica Leandro Marciano Vieira e Prof. Dr. Antônio Carlos Pinheiro de Oliveira

Belo Horizonte

2023

043

Gonçalves, Ana Paula.

Análise do traçado eletroencefalográfico de pessoas com epilepsia do lobo temporal refratária e sua possível associação com biomarcadores inflamatórios periféricos [manuscrito] / Ana Paula Gonçalves. – 2023.

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

Orientador: Prof. Dr. Antônio Lúcio Teixeira. Coorientadora: Profa. Dra. Érica Leandro Marciano Vieira. Coorientador: Prof. Dr. Antônio Carlos Pinheiro de Oliveira.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Neurociências.

1. Neurociências. 2. Epilepsia Resistente a Medicamentos. 3. Inflamação. 4. Eletroencefalografia. I. Teixeira, Antônio Lúcio. II. Vieira, Érica Leandro Marciano. III. Oliveira, Antônio Carlos Pinheiro de. IV. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. V. Título.

CDU: 612.8



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

FOLHA DE APROVAÇÃO

Análise do traçado eletroencefalográfico de pessoas com epilepsia do lobo temporal refratária e sua possível associação com biomarcadores inflamatórios periféricos.

ANA PAULA GONÇALVES

Tese submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em NEUROCIÊNCIAS, como requisito para obtenção do grau de Doutor em NEUROCIÊNCIAS, área de concentração NEUROCIÊNCIAS CLÍNICAS.

Aprovada em 31 de julho de 2023, pela banca constituída pelos membros:

Profa. Vera Cristiana Terra

Centro de Atendimento Integral das Epilepsias - Epicentro

Prof. Carlos Eduardo Soares Silvado

UFPR

Prof. Leonardo Cruz de Souza

UFMG

Prof. Paulo Pereira Christo

UFMG

Profa. Érica Leandro Vieira Marclano – Coorientadora

Presidente da Banca

UFMG

Belo Horizonte, 31 de julho de 2023.



Documento assinado eletronicamente por **vera cristina terra, Usuário Externo**, em 08/08/2023, às 20:13, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Leonardo Cruz de Souza, Professor do Magistério Superior**, em 09/08/2023, às 11:02, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Érica Leandro Marciano Vieira, Usuária Externa**, em 09/08/2023, às 11:03, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Paulo Pereira Christo, Professor do Magistério Superior**, em 09/08/2023, às 14:05, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Carlos Eduardo Soares Silvado, Usuário Externo**, em 30/08/2023, às 23:56, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **2500531** e o código CRC **E3F83E6E**.

Dedico esse trabalho às pessoas com epilepsia com quem tanto aprendo ao longo de tantos anos de caminhada.

Agradecimentos

Agradeço aos meus orientadores professores Dr. Antônio Lúcio Teixeira, Dra. Érica Leandro Marciano Vieira e Dr. Antônio Carlos Pinheiro de Oliveira pelo apoio nesse e em tantos outros projetos, além da inspiração para a vida acadêmica. Agradeço à toda equipe do NATE – Núcleo Avançado do Tratamento das Epilepsias – do Hospital Felício Rocho, aos colegas, à equipe de técnicos de EEG, técnicos do laboratório de análises clínicas e a equipe de tecnologia da informação pelo apoio diário e por me auxiliarem na execução desse estudo. À equipe do Laboratório Interdisciplinar de Investigação Médica – LIIM – pelos ensinamentos, às agências de fomento e a Fundação de Amparo a Pesquisa de Minas Gerais – FAPEMIG – através do incentivo ao projeto APQ-02559-17, coordenado pelos professores Antônio Carlos e Érica, por viabilizarem essa pesquisa.

À toda equipe do Hospital das Clínicas da UFMG, professores, colegas, residentes e amigos por manterem vivos o desejo de aprender sempre e de buscarmos o melhor para os pacientes, para o próximo e para o SUS. Agradeço aos pacientes pela colaboração e confiança.

Ao meu esposo Cristiano pelo caminho que construímos nos últimos vinte anos, a minha mãe Regina e irmãos Flávia, Carolina e Alexandre, e todos os meus familiares, pela compreensão da privação do convívio e pelo apoio nessa jornada. À Valentina e Antônio por fazerem dos dias mais coloridos.

“O segredo da existência humana reside não só em viver, mas também em saber para que se vive”

Fiódor Dostoiévski

RESUMO

Introdução: epilepsia é uma das doenças neurológicas crônicas mais comuns. Vinte a trinta por cento dos pacientes são resistentes ao tratamento com fármacos anticrises. Pacientes com epilepsia refratária têm o perfil inflamatório basal ativado com aumento dos biomarcadores pró-inflamatórios. O eletroencefalograma é a ferramenta pela qual a atividade neuronal é mensurada de forma dinâmica gerando assinaturas gráficas e é fundamental na investigação das epilepsias. Não há estudos correlacionando essas duas importantes variáveis.

Objetivo: avaliar possíveis associações entre parâmetros eletrográficos qualitativos e quantitativos e marcadores inflamatórios periféricos na epilepsia do lobo temporal refratária.

Métodos: selecionados 23 pacientes com epilepsia do lobo temporal refratária, em realização de videoeletroencefalograma, colhido sangue periférico, à admissão. Quantificados os níveis de citocinas, quimiocinas e fatores neurotróficos. Os valores encontrados foram correlacionados com dados da análise qualitativa como organização da atividade de base, incidência de paroxismos epileptiformes, padrão de início ictal e supressão pós-ictal, análise quantitativa, além de características semiológicas das crises. **Resultado:** dos 23 pacientes selecionados, 20 apresentaram crises durante a monitorização. Encontramos correlação negativa entre o tempo de doença e os níveis de IL-1 β . Quando corrigido para sexo e idade, a frequência absoluta de início das crises mostrou correlação negativa com os níveis de NGF. Houve correlação positiva entre os níveis de caspase-1 e de NGF e o índice delta-power da atividade de base e dos paroxismos epileptiformes. Correlação positiva também foi encontrada entre os níveis de ST2 e NT3 e o índice delta-power dos três primeiros segundos da atividade ictal. Houve correlação negativa entre os níveis de IL-6 e índice delta-power da atividade de base em vigília e entre os níveis de BDNF e o índice delta-power dos dez segundos de supressão pós-ictais. **Conclusões:** o aumento da proporção de ritmos lentos da atividade de base em vigília está associada com aumento de caspase-1. O aumento da proporção de ondas lentas nos paroxismos epileptiformes interictais está associado a aumento do NGF. Enquanto o aumento da proporção de ondas lentas nos primeiros segundos da atividade ictal está associado com o aumento do receptor de IL-33, ST2 e NT3. O aumento de ritmos lentos no EEG frequentemente reflete algum grau de encefalopatia e nosso estudo sugere que, nos pacientes com ELT, esse aumento de ritmos lentos está associado a inflamação e fatores neurotróficos.

Palavras chaves: epilepsia; inflamação; eletroencefalograma.

ABSTRACT

Introduction: epilepsy is one of the most common chronic neurological diseases. Twenty to thirty percent of patients are resistant to treatment with anti-seizure medication. Patients with refractory epilepsy have an activated basal inflammatory profile. The electroencephalogram is the tool by which neuronal activity is measured dynamically and is fundamental in the investigation of epilepsy. There are no studies correlating these two important variables. **Objective:** to evaluate possible associations between qualitative and quantitative electrographic parameters and peripheral inflammatory markers in patients with refractory temporal lobe epilepsy. **Methods:** patients with refractory temporal lobe epilepsy were selected, who underwent videoelectroencephalography and peripheral blood was collected on admission. It was made the quantification of cytokines, chemokines and neurotrophic factors, progranulin, IL-33, ST-2, caspase-1, IL-18, TWEAK, TREM-1, BDNF, NGF, GDNF, NT3, NT4/5, inflammatory proteins IL-6, IL-10, IL-12p70, TNF, IL-1 β , and IL-8/CXCL8. The values found were correlated with data from qualitative analysis such as organization of background activity, incidence of epileptiform paroxysms, pattern of ictal onset and post-ictal suppression, quantitative analysis, in addition to semiological characteristics of seizures. **Result:** 23 patients were selected, 20 of them had seizures during monitoring. We found a negative correlation between disease duration and IL1- β levels. When corrected for sex and age, the absolute frequency of seizure onset showed a negative correlation with NGF levels. There was a positive correlation between caspase-1 and NGF levels and the delta-power index of baseline activity and epileptiform paroxysms. A positive correlation was also found between ST2 and NT3 levels and the delta-power index of the first three seconds of ictal activity. There was a negative correlation between IL-6 levels and the delta-power index of wakeful background activity and between BDNF levels and the delta-power index of the ten seconds of post-ictal suppression. **Conclusion:** The increase in the proportion of slow rhythms of the background activity during wakefulness is associated with the activation of pro-inflammatory pathways through caspase-1, the increase in the proportion of slow waves in interictal epileptiform paroxysms is associated with an increase in the peripheral neurotrophic factor NGF, the increase in the proportion of slow waves in the first seconds of ictal activity is associated with an increase in pro-inflammatory activity expressed by an increase in ST2 and an increase in molecules related to neuronal repair, NT3. The increase in slow rhythms on the EEG often reflects some degree of encephalopathy and our study suggests that, in patients with TLE, this increase in slow rhythms is associated with the activation of pro-inflammatory pathways.

Keywords: epilepsy; inflammation; electroencephalogram.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 A – Sistema Internacional 10-20.	Figura 2 B - Sistema Internacional 10-10.	197
Figura 2 – Representação dos paroxismos epileptiformes interictais, em um indivíduo com epilepsia do lobo temporal direito.		18
Figura 3 – Exemplo de atividade ictal de uma crise do lobo temporal esquerdo...21.....		19
Figura 4 – Cascata fisiopatológica dos mecanismos inflamatórios nas Epilepsias. Adaptado 8		253
Figura 5 – Representação gráfica do estado de repouso em vigília do paciente – análise quantitativa.		343
Figura 6 – Representação numérica da análise espectral dos TIRDAs de um indivíduo com epilepsia do lobo temporal.....		354
Figura 7 – Fluxograma detalhando o recrutamento dos pacientes no NATE do Hospital Felício Rocho em Belo Horizonte.....		38
Figura 8 – A - Figura ilustrativa do traçado com PE temporal anterior esquerdo de um indivíduo com ELT submetido ao VEEG. B – Ampliação da aferição da descarga. C – Ampliação da aferição da descarga associada a onda lenta de repolarização. PE = paroxismo epileptiforme.		445
Figura 9 - Figura ilustrativa de uma crise de início na região temporal D, na faixa beta, de um paciente com ELT submetido ao EEG.		45
Figura 11 - Correlação entre tempo de doença e níveis IL-1 β em indivíduos com ELT submetidos ao VEEG.....		49
Figura 12 – Faixas de frequência eletroencefalográfica do início da primeira crise em relação ao aumento de TNF (A), IL-6 (B), e IL-1b (C) em indivíduos com ELT submetidos ao VEEG.		49

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Características sociodemográficas dos indivíduos com epilepsia do lobo temporal submetidos a análise de EEG	39
Tabela 2- Caracterização clínica dos pacientes com epilepsia do lobo temporal submetidos ao EEG.....	421
Tabela 3 – Frequência da atividade eletroencefalográfica ictal no início da crise	454
Tabela 4 – Marcadores inflamatórios periféricos em relação aos controles.....	45
Tabela 5 - Correlações simples entre o tempo de doença e marcadores inflamatório em indivíduos com ELT submetidos ao VEEG	47
Tabela 6- Correlações entre a frequência absoluta e duração das crises com os marcadores inflamatórios em indivíduos com ELT submetidos ao VEEG	50
Tabela 7- Covariância ANOVA - Correlação entre a frequência absoluta do traçado nos primeiros três segundos de início da crise epiléptica e os biomarcadores inflamatórios em indivíduos com ELT submetidos ao EEG	51
Tabela 8- Correlações parciais entre as frequências absoluta e média e os marcadores inflamatórios em indivíduos com ELT submetidos ao VEEG	52
Tabela 9 – Correlação entre delta-power da atividade de base em vigília e os marcadores inflamatórios em indivíduos com ELT submetidos ao VEEG	53
Tabela 10 - Correlação entre análise quantitativa dos paroxismos epileptiformes e os marcadores inflamatórios em indivíduos com ELT submetidos ao VEEG.....	55
Tabela 11 – Correlação entre análise quantitativa dos três primeiros segundos da primeira crise e os marcadores inflamatórios em indivíduos com ELT submetidos ao VEEG.....	57
Tabela 12 – Correlação entre análise quantitativa dos dez segundos pós-ictais da primeira crise e os marcadores inflamatórios em indivíduos com ELT submetidos ao VEEG	57

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMPA	Alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico
BDNF	Fator neurotrófico cerebral – <i>Brain-derived neurotrophic factor</i>
ELT	Epilepsia do lobo temporal
ELTM	Epilepsia do lobo temporal mesial
EMT	Esclerose mesial temporal
FFT	Transformada Rápida de Fourier – <i>Fast Fourier transform</i>
GABA	Ácido gama-aminobutírico – <i>Gama-amynobutyric acid</i>
IFN	Interferon
IL	Interleucina
NGF	Fator de crescimento neural – <i>Nerve growth factor</i>
NMDA	N-metil-D-aspartato
NT	Neurotrofinas
PET	Tomografia por emissão de pósitrons - <i>Positron emission tomography</i>
POST	Transientes occipitais positivos do sono <i>Positive occipital sleep transients</i>
SNC	Sistema nervoso central
SUDEP	Morte súbita em epilepsia - <i>Sudden unexpected death in epilepsy</i>
TNF	Fator de necrose tumoral – <i>Tumor necrosis factor</i>
TGF- β	Fator de necrose tumoral beta – <i>Transforming growth factor beta</i>
TIRDA <i>activity</i>	Atividade delta rítmica intermitente – <i>Temporal intermitente rhythmic</i>
TRL4	Receptor tipo toll – 4 – <i>Toll-like receptor 4</i>
HMGB1	Proteína de alta mobilidade tipo 1 - <i>High mobility group box</i>

Sumário

1. INTRODUÇÃO	14
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	16
2.1. A epilepsia do lobo temporal	16
2.2. Eletroencefalograma	17
2.2.1 - <i>Análise qualitativa</i>	17
2.2.2 - <i>Análise quantitativa</i>	22
2.3. Epilepsia e inflamação	24
3. OBJETIVOS	30
3.1. Objetivo principal	30
3.2. Objetivos específicos	30
4. POPULAÇÃO E MÉTODOS	31
4.1. População estudada	31
4.2. Avaliação clínica	31
4.3. Análise semiológica das crises	32
4.4. Análise gráfica da atividade elétrica cerebral	32
4.5. Quantificação dos biomarcadores plasmáticos	35
4.5.1. <i>Separação do plasma</i>	35
4.5.2. <i>Análise dos níveis de citocinas, quimiocinas e fatores neurotróficos no plasma</i>	35
4.5.3. <i>Quantificação das citocinas por microesferas (Cytometric Bead Array – CBA)</i>	36
4.6. Análise Estatística	36
4.7. Aprovação no Comitê de Ética	37
5. RESULTADOS	38
5.1. Recrutamento	38
5.2. Características sociodemográficas	38
5.3. Características clínicas	41
5.3.1. <i>Achados clínicos ictais</i>	42
5.4. Análise do eletroencefalograma	43
5.4.1. <i>Atividade de base</i>	43
5.4.2. <i>Achados interictais</i>	43
5.4.4. <i>Análises dos marcadores plasmáticos</i>	46
5.5. Correlação entre Características Clínicas e Marcadores Periféricos	47
5.6. Correlação entre características eletrográficas qualitativas e marcadores inflamatórios periféricos	48

5.7. Análise de variância	50
5.8. Correlação entre análise quantitativa do EEG e marcadores inflamatórios	54
<i>5.8.1. Correlação entre a análise quantitativa da atividade de base e marcadores inflamatórios</i>	54
6. DISCUSSÃO	59
7. CONCLUSÃO	64
REFERÊNCIAS	65
APÊNDICES	73

1. INTRODUÇÃO

A epilepsia é terceira doença neurológica crônica mais comum¹. Abrange um grupo heterogêneo de desordens cerebrais de base que leva a uma redução do limiar de crises epiléticas². Acomete em torno de 80 milhões de pessoas em todo o mundo, sendo que 80% vivem em países de baixa e média renda. Três quartos destes indivíduos não recebem o tratamento adequado e estima-se que 70% poderiam viver livre de crises epiléticas, se devidamente diagnosticados e tratados. O risco de morte prematura em pessoas com epilepsia é três vezes maior que na população geral³.

Epilepsia é definida como a capacidade intrínseca cerebral de gerar crises epiléticas e suas consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais desta condição⁴. Por sua vez, crises epiléticas são a ocorrência de sinais e sintomas resultantes de uma hiperatividade neuronal sincrônica anormal⁴. Operacionalmente, consideramos epilepsia quando há a ocorrência de duas crises epiléticas não provocadas ou reflexas em um intervalo maior que 24h, ou na ocorrência de uma crise, também não provocada ou reflexa, com chance de recorrência igual ou maior a 60%, nos próximos 10 anos, ou ainda diante de síndrome epilética⁵.

Apesar da prevalência, do impacto individual e social, os mecanismos envolvidos no processo pelo qual um tecido torna-se capaz de gerar crises recorrentes não estão completamente elucidados. A compreensão destes mecanismos é um importante passo em direção ao desenvolvimento de tratamentos mais eficazes. Sabe-se que há mecanismos inflamatórios, estresse oxidativo e apoptose celular envolvidos^{6,7}. Está estabelecido na literatura que pessoas com epilepsias refratárias têm um perfil pró-inflamatório basal ativado⁸.

O eletroencefalograma é a ferramenta que permite o registro dinâmico da assinatura gráfica da atividade elétrica cerebral e, sendo as crises epiléticas e as epilepsias um transtorno dessa atividade, esta ferramenta é fundamental na avaliação dessa condição⁹.

Em torno de 60% dos casos de epilepsia cursam com crises focais¹⁰. Um terço deste grupo é de epilepsias do lobo temporal (ELT), a epilepsia focal mais comum no adulto e uma causa frequente de crises refratárias ao tratamento medicamentoso¹¹.

O tratamento de escolha para esses pacientes é cirúrgico, contudo, a chance do paciente permanecer livre crises epiléticas no pós-operatório é de 51%, dois anos após o procedimento, 36% após 10 anos e 32% após 20 anos¹².

Um dos fatores que tem sido implicados na gravidade e pior prognóstico nos pacientes refratários é a persistente inflamação que esse grupo apresenta. Apesar dos avanços nos estudos que correlacionam aspectos inflamatórios com as epilepsias, pouco se sabe como esses fatores realmente contribuem para o agravamento dessa doença¹³. Foi realizada uma escolha racional dos biomarcadores circulantes de forma englobar amplamente os processos inflamatórios que possam estar envolvidos com a epilepsia, tanto da resposta imunológica inata quanto adaptativa, processos pró-inflamatórios e imunomoduladores. Analisamos ainda fatores neurotróficos e nossa hipótese é de que haja ritmos específicos no EEG relacionados às alterações séricas dos biomarcadores.

Estudar a correlação entre a assinatura eletrográfica da epilepsia do lobo temporal refratária e alterações inflamatórias destes pacientes, pode permitir determinar o prognóstico e o desenvolvimento de terapias específicas mais eficazes.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1. A epilepsia do lobo temporal

A epilepsia refratária mais comum do adulto é a ELT. Define-se epilepsia refratária, fármaco resistente ou intratável aquela que não responde a dois fármacos anticrises adequadamente testados, ou seja, indicados para o tipo específico de crise e em doses terapêuticas, em monoterapia ou em associação¹⁴.

As ELT se dividem em dois principais grupos: no primeiro, e mais comum, as crises são originadas das estruturas mesiais, como hipocampo, córtex entorrinal, amígdala e giro parahipocampal. No segundo grupo, a zona de início ictal encontra-se no neocórtex do lobo temporal¹⁵.

A semiologia das crises epilépticas é peça fundamental no diagnóstico das ELT. A crise clássica do lobo temporal mesial cursa com fenômenos iniciais autonômicos, tipicamente mal-estar epigástrico ascendente, anteriormente referido como aura, seguido de parada comportamental, automatismos mastigatórios e gestuais, postura distônica na mão contralateral ao hemisfério de origem da crise e, raramente, evolução para crises tônico-clônicas bilaterais. ^{16,17}. As crises com envolvimento do neocórtex frequentemente manifestam-se com fenômenos experienciais como *déjà vu*, *jamais vu*, despersonalização e, mais raramente, ocorrem automatismos mastigatórios e gestuais¹⁸. Estudos com estereoeletroencefalografia (SEEG) e de exames de medicina nuclear como tomografia por emissão de positron - *positron emission tomography* (PET) - têm mostrado qual a parte da rede epileptogênica está envolvida na geração de determinado achado semiológico, como por exemplo os automatismos oroalimentares são expressão da ativação da conexão entre hipocampo e o opérculo¹⁹.

Além da semiologia das crises, achados de eletroencefalograma, vídeo-eletroencefalograma (VEEG) e exames de imagem, como ressonância magnética (RM) cerebral suportam o diagnóstico. Em alguns casos, exames funcionais, tais como PET e *single-photon emission computed tomography* (SPECT) podem ser úteis¹⁷.

A esclerose mesial temporal (EMT) é o achado histopatológico mais comum em adultos com ELT refratárias, submetidos ao tratamento cirúrgico, e é a causa mais frequente de epilepsia do lobo temporal mesial (ELTM)¹⁶. Tem como marco a perda de células piramidais nos cornos

de Amon (CA), sub-regiões do hipocampo. São classificadas em três tipos: tipo 1, a mais comum, responsável por 60-80% dos casos, onde a perda neuronal acomete todas as regiões do hipocampo e predomina nos segmentos CA1 e CA4; tipo 2, onde a perda neuronal é marcada em CA1, em comparação às outras regiões e a tipo 3, com perda neuronal acentuada em CA4. Essa perda está sempre associada a severa astrogliose²⁰. Apesar com avanços em ferramentas que auxiliem o diagnóstico nas epilepsias, o EEG ainda é o mais utilizado, e o pilar da investigação para o diagnóstico e investigação dos diferentes tipos de epilepsias²¹.

2.2. Eletroencefalograma

A realização do primeiro eletroencefalograma em humanos, por Hans Berger, em 1930, foi um marco para o diagnóstico e compreensão das epilepsias. Em meados de 1950, começaram a ser desenvolvidas as tecnologias para conversão analógico-digital e, em 1990, os aparelhos de eletroencefalograma digitais passaram a ser comercialmente possíveis. A conversão do sinal contínuo analógico em variáveis numéricas permitiu melhorias na qualidade da análise qualitativa e processamentos quantitativos do sinal²².

2.2.1 - Análise qualitativa

O EEG registrado no escalpo é um sinal eletrofisiológico complexo gerado pelos potenciais excitatórios pós-sinápticos (PEPS) e potenciais inibitórios pós-sinápticos (PIPS) de grupos neuronais. A atividade elétrica captada é decorrente da excitação sináptica entre neurônios piramidais, dispostos em paliçadas, sobretudo das camadas III, V e VI ²³. Essa atividade é captada, amplificada e transformada em um sinal com variações de amplitude, frequência e morfologia passíveis de leitura e interpretação. Os sinais comuns captados em diferentes eletrodos são subtraídos. Desta forma, apenas sinais diferentes nas diversas topografias cerebrais são amplificados – amplificação de modo diferencial. A capacidade de rejeitar sinais comuns e amplificar sinais diferentes recebe o nome de rejeição de modo comum, geralmente expressa em decibéis (dB). Para que um exame reflita de forma confiável a atividade elétrica cerebral captada a impedância entre os eletrodos deve ser semelhante. Na impossibilidade de impedâncias exatamente iguais preconiza-se que sejam as menores possíveis, no máximo 10.000 ohms², de forma a reduzir a diferença entre as impedâncias dos diversos eletrodos²⁴.

Após a captação e amplificação, o sinal passa por filtros de forma a minimizar sinais diferentes da atividade neuronal (artefatos) que prejudiquem a análise do exame. Os aparelhos

analógicos possuem três filtros. O filtro de 60 Hz, ou *notch filter*, atenua os artefatos oriundos da fonte elétrica que no Brasil e no continente americano oscila nesta frequência, diferentemente da Europa, onde a corrente oscila em 50Hz. Este filtro não deve ser usado rotineiramente, pois embora tenha como objetivo a atenuação específica dessa frequência, tem algum efeito em sinais acima e abaixo de 60 Hz. Os outros dois filtros são de baixa frequência, que atenuam a atividade abaixo de 0,5 a 1 Hz e filtros de alta frequência, que atenuam atividade acima de 70Hz²².

Um outro conceito importante em eletroencefalografia é a taxa de amostragem que se refere, no EEG analógico, a frequência por segundo que o sinal é subtraído para formar a resultante dos potenciais captados no eletrodo fonte, comumente denominado G1, em relação ao eletrodo referência, G2. A American Clinical Neurophysiology Society preconiza que a taxa de amostragem mínima deve ser três vezes o filtro de alta frequência, ou seja, 66% da frequência de Nyquist²⁵. O Teorema de Nyquist diz que uma acurada representação digital de um sinal EEG requer que a taxa de amostragem seja pelo menos duas vezes a maior frequência do sinal, ou seja, um componente de frequência de 30 Hz requer pelo menos uma taxa de amostragem de 60 Hz. Uma amostragem duas vezes maior que a frequência de Nyquist apenas garante uma representação precisa da frequência do sinal. A reprodução tolerável das formas das ondas requer pelo menos uma taxa de amostragem cinco vezes acima dos componentes de frequência mais rápidos²⁶.

A conversão analógico digital na década de 80 permitiu melhor análise qualitativa dos traçados, o processamento quantitativo, além do armazenamento de grande volume de dados. Facilitou enormemente a análise dos dados por permitir modificação de filtros, sensibilidade e montagens, durante a análise do exame^{27,28}.

A captação dessa atividade é realizada no EEG através de eletrodos posicionados no couro cabeludo, dispostos segundo o sistema internacional 10-20 (SI 10-20). A figura 1A mostra a topografia de posicionamento dos eletrodos no escalpo, segundo o SI 10-20. Quando desejar-se maior detalhamento da atividade elétrica cerebral, pode-se acrescentar eletrodos intermediários, dispostos de acordo com o Sistema Internacional 10-10 (SI 10-10)²⁹, representado pela figura 1B. Durante anos, a inspeção visual das formas das ondas captadas ao escalpo tem sido interpretadas como a representatividade da atividade do córtex e

subcortical. Contudo, o advento do EEG digital permite atualmente uma análise avançada, quantitativa do sinal captado ³⁰.

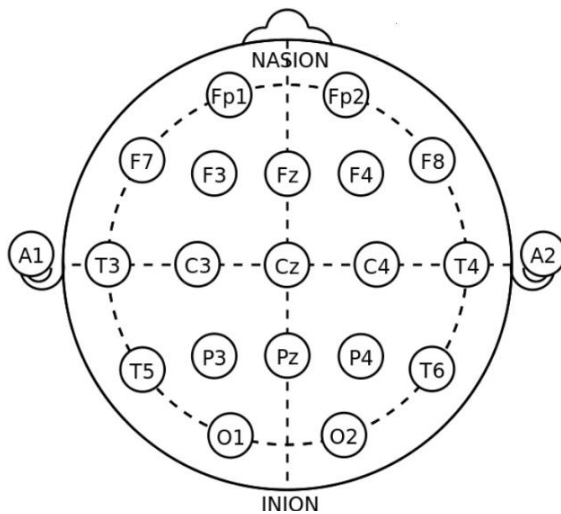


Figura 1A – Sistema Internacional 10-20.

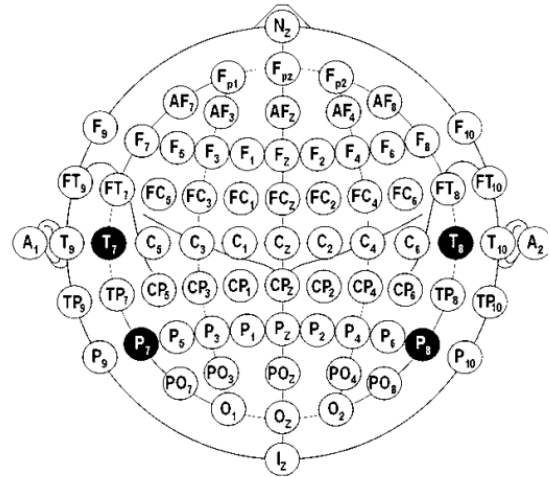


Figura 1B - Sistema Internacional 10-20.

O tipo de análise que atualmente tem aplicabilidade clínica é a qualitativa. Quando se analisa um EEG, o primeiro parâmetro a ser avaliado é a atividade de base. A Federação Internacional de Neurofisiologia Clínica define atividade de base como qualquer atividade eletroencefalográfica subjacente da qual se distinguem alterações focais ou transitórias, normais ou anormais³¹. Tal atividade, através de assinaturas gráficas específicas, reflete o funcionamento cerebral nos estágios de vigília e sono, bem como fisiológico e patológico gerando padrões específicos para cada uma dessas situações. Uma atividade de base alentecida, por exemplo, pode refletir uma encefalopatia²⁹.

A atividade eletrofisiológica anormal das pessoas com Epilepsia resulta de processos neurobioquímicos iniciados nos neurônios e são representados principalmente pelos paroxismos epileptiformes, lentificações e atividade ictal. Os paroxismos epileptiformes são uma atividade gráfica interictal que se destaca da atividade de base pela sua amplitude, morfologia e duração, são considerados biomarcadores da propensão em gerar crises epiléticas. A figura 3 representa paroxismos epileptiformes, do tipo ondas agudas, acometendo o lobo temporal direito, em um paciente com epilepsia do lobo temporal ²¹.

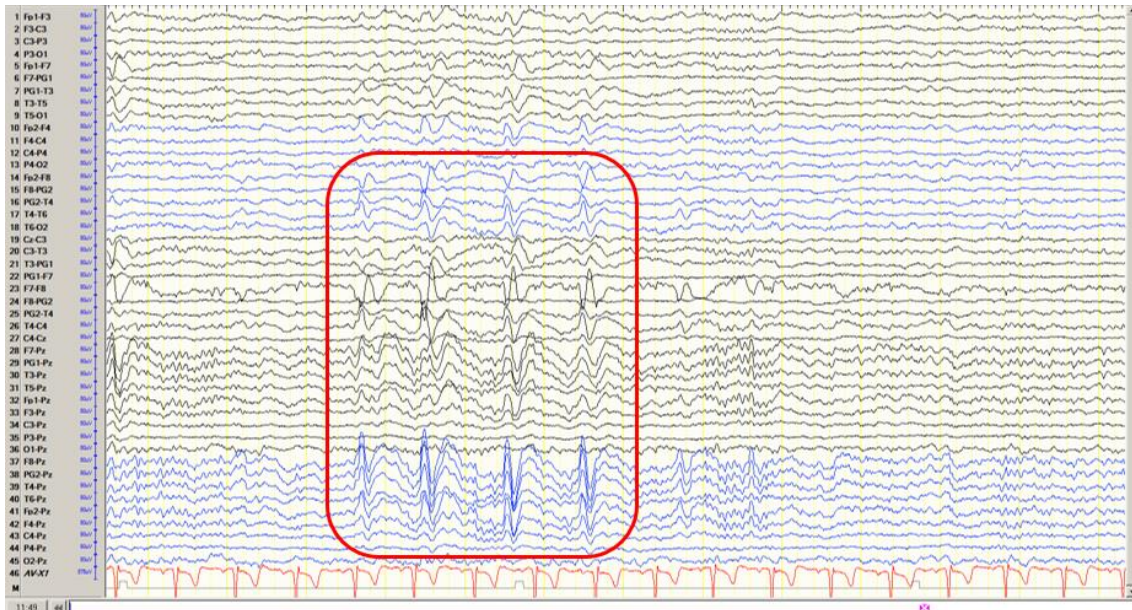


Figura 2 – Representação dos paroxismos epileptiformes interictais, em um indivíduo com epilepsia do lobo temporal direito.

Supõem-se que os paroxismos epileptiformes são assinaturas gráficas decorrentes da excitação sináptica neuronal. A hiperexcitabilidade e a hipersincronia neuronal fundamenta o limiar das crises epilépticas. A expressão de ictogênese e epileptogênese requer recrutamento de grandes redes neuronais. Fenômenos neurobioquímicos envolvendo correntes e canais iônicos dependentes de voltagem dão origem a manifestações eletrofisiológicas da atividade epileptiforme⁹, representadas na figura 3.

Os paroxismos epileptiformes (PE) interictais típicos, espícula-onda, onda aguda e onda aguda-onda lenta são encontrados em 96% dos pacientes com EMT³². Apresentam maior eletronegatividade na região temporal anterior, cuja atividade é captada pelos eletrodos temporais anteriores à esquerda e à direita (F7 e F8), do SI 10-20, e pelos eletrodos adicionais, do SI 10-10, temporais à esquerda e direita (T1, T2) e esfenoidais (Pg1 e Pg2), também à esquerda e direita, respectivamente, mas não são restritos a esses, podendo ser encontrados em eletrodos adjacentes, como da região temporal média (T3, T4). Análises computacionais avaliando mapas de amplitude dos PE com avaliação de seus dipolos têm demonstrados que PE com pico polar têm maior probabilidade de estarem associados a EMT³³. Além dos PE, achados interictais como lentificações rítmicas na faixa delta, *Temporal Intermittent Rhythmic Delta Activity (TIRDA)*, são acurados indicadores de ELT^{34,35}. A atividade delta rítmica consiste em

ondas de elevada amplitude, maiores que $200 \mu\text{V}$, de morfologia regular e em uma frequência menor que 3,5 Hz. Quando acontecem no contexto das epilepsias do lobo temporal são ipsilaterais ao hemisfério de início da crise. Sua presença no traçado eletroencefalográfico é altamente sugestiva da presença de crises do lobo temporal^{34,35}.

Quando a crise epiléptica é captada pelo eletroencefalograma, essa atividade é denominada atividade ictal, ou seja, é a expressão gráfica da crise epiléptica. A manifestação eletrográfica inicial da atividade ictal é uma atenuação difusa da atividade de base, mas é encontrada apenas em 11-25% dos casos, a seguir ocorre uma atividade rítmica em diferentes faixas de frequências. Há três tipos bem descritos de padrões ictais na ELTM. O primeiro e mais típico consiste em uma atividade sinusoidal alfa-teta, em crescendo, envolvendo a região temporal anterior. Esse padrão está altamente associado às crises temporais mesiais, sobretudo hipocampais, quando é visto nos primeiros 30 segundos de início da crise. O segundo padrão é caracterizado por uma atividade irregular na frequência de 2-5 Hz, lateralizada, mas somente eventualmente envolvendo eletrodos específicos. A figura 4 representa uma crise do lobo temporal esquerdo, caracterizada por uma atividade delta rítmica. Esse padrão, ocasionalmente está associado a EMT. No terceiro tipo, há uma lentificação difusa ou a atividade ictal não é captável ao escalpe³².

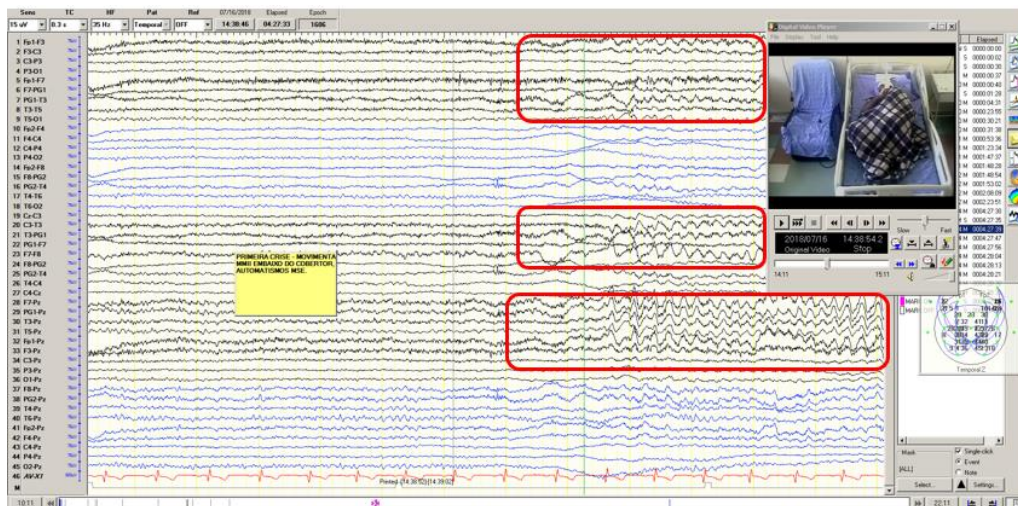


Figura 3 – Exemplo de atividade ictal de uma crise do lobo temporal esquerdo.

Há evidências na literatura de associação entre a frequência das ondas ao EEG durante a crise epiléptica, a duração da epilepsia e grau de perda neuronal no hipocampo, na camada CA4³⁶. Outro achado eletroencefalográfico que vem mostrando importância clínica e prognóstica é a

supressão pós-ictal, que tem sido correlacionado com um risco aumentado de morte súbita (*SUDEP – sudden unexpected death in epilepsy*)³⁷. Entende-se por supressão pós-ictal a redução da amplitude da atividade eletrográfica abaixo de $10 \mu\text{V}$ ²⁹.

2.2.2 - Análise quantitativa

A partir de 1997, com o surgimento do EEG digital, novas formas de análise da atividade elétrica cerebral tornaram-se possíveis, entre elas a análise quantitativa dos potenciais elétricos cerebrais - *quantitative EEG (qEEG)*. O qEEG é um exame funcional topográfico, até o momento, com pouca aplicabilidade clínica e usado mais frequentemente em pesquisas³⁸.

A forma mais utilizada de realização da análise quantitativa é aplicação da transformada rápida de Fourier – *fast Fourier transform (FFT)*. O teorema de Fourier garante que qualquer sinal periódico pode ser decomposto em um conjunto de funções senoides e cossenóides, denominadas bases ortogonais, de várias frequências múltiplas da frequência fundamental, que da mesma forma, em operação reversa, somando-se todos os seus componentes resulta no sinal original. O espectro do sinal EEG é subdividido em diferentes faixas de frequência: delta até 3,5 Hz (δ), teta (θ) de 4 a 7,5 Hz, alfa (α) de 8 a 13 Hz, beta de 13 a 30 Hz (β) e gama (γ) acima de 30 Hz. Através da análise espectral os sinais são decompostos nestas principais faixas de frequência³⁸.

Tendo em vista a não estacionariedade dos sinais de EEG, o ensino do processamento deste sinal é focado nas transformadas de frequências, através de filtragem digital. Sinais obtidos de eletroencefalografia são sinais estocásticos ou aleatórios, que não podem ser descritos por uma função matemática explícita. Nesta etapa do trabalho utiliza-se a aproximação por série de Fourier, que consiste em considerar o EEG como uma soma de funções periódicas. A análise do sinal de EEG no domínio do tempo considera a amplitude como um dos 6 parâmetros mais relevantes e ela pode ser medida de várias maneiras, como por exemplo, amplitude de pico, amplitude pico a pico, amplitude média, valor RMS – raiz quadrática média. A transformada de Fourier é uma ferramenta que decompõe um determinado sinal determinístico nas suas componentes frequenciais²⁹.

Segundo o teorema de Fourier qualquer forma de onda de série temporal pode ser modelada como a soma de um conjunto de formas de onda senoidais, cada uma com frequência

diferente, amplitude e fase. A transformada de Fourier é calculada para obter o sinal original do EEG original excluindo-se as frequências indesejadas³⁹.

Sendo a FFT uma ferramenta que decompõe um determinado sinal determinístico nas suas componentes frequenciais, para que a transformada seja aplicada a uma função, esta deve ser periódica, ou seja, possuir um padrão que se repete periodicamente. Entretanto, muitos sinais trabalhados na prática não são periódicos, contudo, estes sinais podem, muitas das vezes, serem considerados periódicos (ou estacionários) em curtos períodos de amostragem. Partindo-se, então, dessa concepção, e definindo-se um sinal qualquer $X(t)$ no tempo, a função $X(f)$ é a transformada direta de Fourier de $X(t)$, e representa as amplitudes das várias componentes de frequência que constituem o sinal³⁹.

Assim sendo, $X(f)$ é uma representação do grau de participação das componentes frequenciais da função $X(t)$ no domínio da frequência, conforme se pode observar na equação abaixo:

$$X(f) = \int_{-\infty}^{\infty} X(t)e^{-2j\pi ft} dt$$

A representação no domínio do tempo da função $X(t)$ especifica um valor do sinal em cada instante de tempo t , enquanto a representação no domínio da frequência da transformada de Fourier $X(f)$ especifica as amplitudes relativas das componentes de frequência do sinal⁴⁰.

Qualquer uma das representações define univocamente a informação contida em $X(t)$, entretanto, a função $X(f)$ é, em geral, complexa, e necessita de dois gráficos para a sua representação gráfica. O espectro de amplitude $X(f)$ (lê-se “módulo da transformada $X(f)$ ”) é uma função par de f , já o espectro de fase $\theta(f)$ é uma função ímpar de f ⁴⁰.

A transformada de Fourier de $X(t)$ é uma função $X(f)$ cuja imagem está no conjunto dos números complexos, logo ela pode ser decomposta em suas partes real e imaginária, mas também pode ser escrita em sua forma polar⁴⁰.

A amplitude da transformada de Fourier $X(f) = X_r(f) + jX_i(f)$, ou espectro de amplitude do sinal $X(t)$ é definida como: $|X(f)| = \sqrt{X_r(f)^2 + X_i(f)^2}$. O ângulo de fase da transformada de Fourier

$$X(f) = X_r(f) + jX_i(f), \text{ ou espectro de fase do sinal } X(t) \text{ é definido por: } \theta(x) = \arctan\left(\frac{X_i(f)}{X_r(f)}\right)_{40}.$$

O espectro de potência do sinal $x(t)$ é definido como $P(f) = |X(f)|^2 = X_r(f)^2 + X_i(f)^2$.

O índice delta-power faz a proporção de ondas lentas na faixa delta, em relação a ritmos rápidos na frequência alfa e tem sido usado para quantificar a lentificação da atividade de base. Embora não haja estudos empregando esse índice para estudo das epilepsias ele é bastante usado para avaliação de transtornos de déficit de atenção e hiperatividade, além de comprometimento de memória⁴¹.

Não há nenhum estudo correlacionando análise quantitativa de EEG em epilepsia e marcadores inflamatórios periféricos.

O eletroencefalograma, tanto análise qualitativa quanto quantitativa é uma ferramenta de baixo custo, amplamente disponível na prática clínica. O uso desse exame aliado com outras alterações biológicas, como o aumento da atividade inflamatória poderia ser útil na identificação de pacientes que apresentam maior resistência medicamentosa e consequente pior prognóstico para a ELT, indivíduos esses mais propensos a indicação de intervenção cirúrgica.

2.3. Epilepsia e inflamação

Nos últimos 20 anos, é crescente o número de estudos clínicos e pré-clínicos que suportam a importante participação dos processos inflamatórios na fisiopatologia das crises epiléticas e das epilepsias, como consequência, mas também causa desta condição.

A figura 5, adaptada de Vezzani e colaboradores (2011), representa a cascata fisiopatológica dos eventos inflamatórios nas epilepsias⁷. Essas cascatas podem iniciar no SNC, como no acidente vascular cerebral, traumatismo cranioencefálico, ou na periferia, por infecções e doenças autoimunes, ativando células da glia ou leucócitos, respectivamente. Essas células iniciam o processo inflamatório com a liberação de quimiocinas e citocinas. Como consequência, há um aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica, que pode induzir a aumento da neuro inflamação, geração de crises epiléticas e morte celular. Esse mecanismo de “*feedback*” exacerba ainda mais os processos inflamatórios que contribuem para o desenvolvimento da epilepsia, como representado na figura 5.

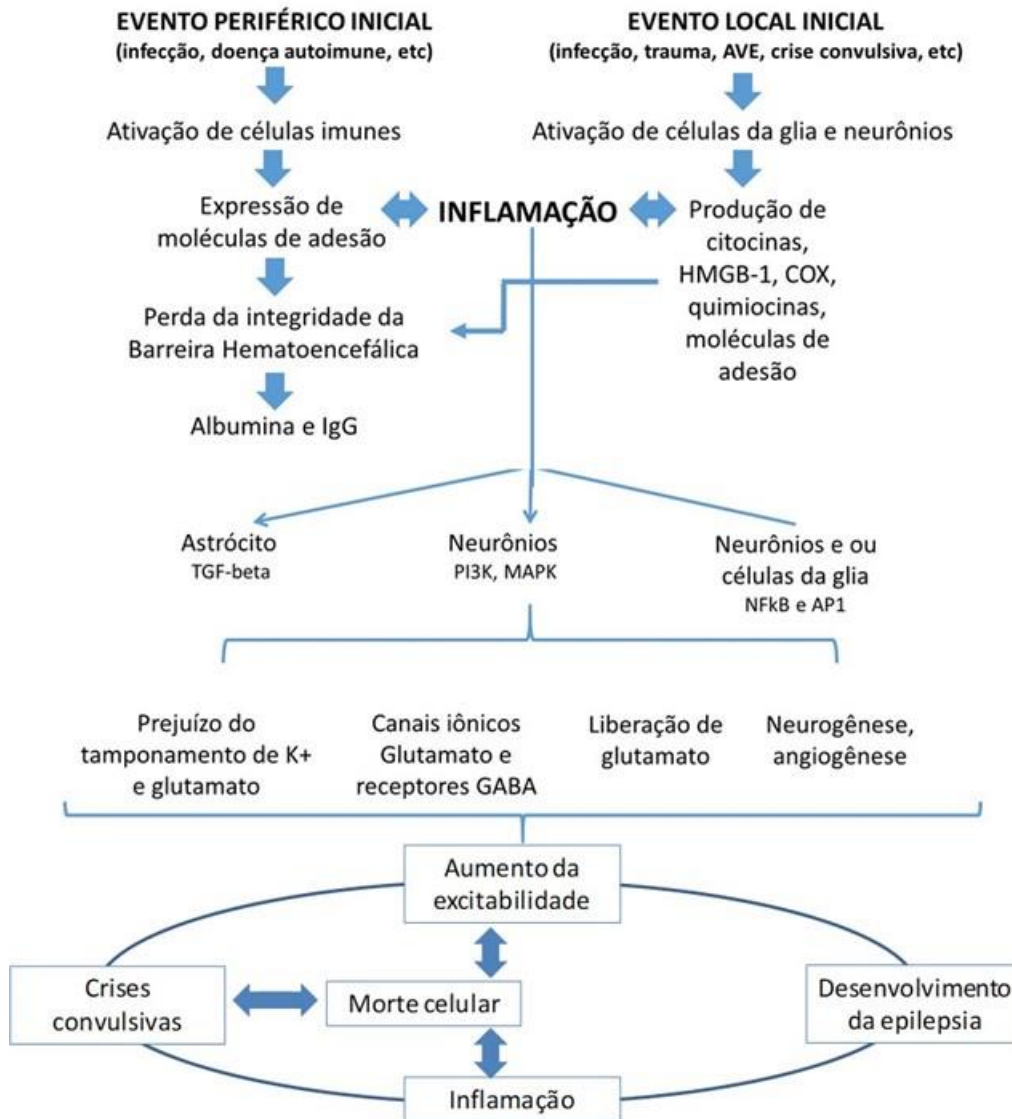


Figura 4 – Cascata fisiopatológica dos mecanismos inflamatórios nas Epilepsias. Adaptado⁷

Micróglia, astrócitos e neurônios participam da resposta inflamatória no SNC⁴². No entanto, dados clínicos e pré-clínicos reportam evidências sólidas de que não apenas a neuroinflamação, como também a inflamação periférica podem desencadear ou sustentar crises epiléticas^{43,44}.

A ativação de células da imunidade inata como células da glia, células dendríticas, macrófagos e granulócitos extravasados, e consequente recrutamento de linfócitos, são mediadas por muitos marcadores inflamatórios periféricos. Estudos utilizando modelos pré-clínicos ressaltam a importância das células da glia na biossíntese e liberação de moléculas inflamatórias no sistema nervoso central^{45,46}.

As citocinas, mediadores solúveis da inflamação, são um grupo de proteínas que incluem as Interleucinas (IL), os Interferons (IFN), o Fator de Necrose Tumoral – *Tumor Necrosis Factors (TNF)* e fatores de crescimento, como o fator de crescimento transformante *Transforming Growth Factor (TGF)*. A ação das citocinas depende de receptores de membrana específicos e atuam como moduladores dos processos inflamatórios em diversas situações⁴⁷. Estes polipéptidos são liberados por células imunocompetentes, endoteliais, linfócitos, astrócitos, micróglia e neurônios e atuam como agente efetor causando injúria tecidual. A ação da IL-1 β , IL-6 e *TNF* foi extensivamente estudada no SNC⁴⁷. Todos os tipos de células do SNC são capazes de produzir citocinas e expressar seus receptores na membrana, que pode ser rapidamente aumentado em condições de insulto ou estresse celular. No SNC, as citocinas regulam a motilidade microglial, a migração das células neurais não diferenciadas, fornece orientação aos axônios durante o desenvolvimento cerebral, promove angiogênese, neurogênese e sinaptogênese⁴⁸.

Uma importante família de citocinas é a família da IL-1, que compreende onze delas, sendo as principais IL-1 α , IL-1 β , o antagonista do receptor IL-1 (IL-1ra) e IL-18. As IL-1 α e IL-1 β apresentam estruturas homólogas e ambas estão em suas formas inativas até serem clivadas pela calpaina e caspase-1, respectivamente⁴⁹. A IL-Ra, um antagonista do receptor de IL-1, têm baixa expressão no SNC, mas são ativados pelas crises epiléticas⁵⁰.

Em tecidos removidos de tratamento cirúrgico de epilepsias refratárias, com em ELT e em mal formações do desenvolvimento cortical é descrito aumento de IL-1 β , IL-1R e caspase^{51,52}.

Estudos clínicos demonstraram que não há alteração nos níveis séricos ou líquóricos de IL-1 β logo após uma crise, seja ela focal ou tônico-clônica generalizada⁵³⁻⁵⁵. Contudo, uma coorte na população brasileira revelou que as pessoas com epilepsia têm o nível sérico de IL-1 β , entre outros marcadores pró-inflamatórios, aumentados em relação aos indivíduos controles⁵⁶. Várias citocinas inflamatórias estão aumentadas no sangue periférico de pacientes com epilepsia ativa, tanto no período ictal quanto interictal e o aumento de IL-17A e IFN- γ está relacionados a severidade da doença⁵⁷. Tecidos de peças obtidas de tratamento cirúrgico de pacientes com ELT e EMT revelam um aumento da expressão de IL-1 β na micróglia, astrócitos e neurônios⁵⁸.

Outra importante interleucina avaliada nos estudos com inflamação e epilepsia é a IL-6 que é uma citocina multifuncional e primariamente produzida por astrócitos e, em menor grau, por

micróglia e neurônios no SNC. A IL-6 exerce seus efeitos biológicos através de um receptor hexamérico, receptor (IL-6R) e de um conversor e transdutor de sinal (gp130). O receptor de IL-6 existe como uma forma solúvel (sIL-6R), que ao contrário da maioria dos outros receptores de citocinas solúveis, funciona como um agonista. Esta forma solúvel pode ativar a sinalização respostas em células que não possuem o IL-6R de superfície, mas expressam gp130 através da ligação direta do complexo IL-6 e sIL-6R com gp130⁵⁹.

Vários estudos revelam aumento de IL-6 tanto sérico quanto liquorico após crises tônico-clônica generalizadas, mas não após crises focais^{54,60,61}. Outros estudos revelam um aumento de IL-6 em pacientes com ELT, mas não em epilepsias extra temporais, no período interictal⁶². Nos pacientes com epilepsias refratárias, o nível sérico basal de IL-6 está aumentado⁶³. Os níveis dos receptores de IL-6 plasmáticos permanecem inalterados ou apresentam leve declínio^{61,64}. A síntese de IL-6 ocorre predominantemente no SNC. Entretanto, as crises ativam o sistema nervoso simpático sistêmico e induzem a liberação de catecolaminas que media a liberação de citocinas pelas células sanguíneas monocleares⁶⁵. Além disso, células de mononucleares de pessoas com epilepsia revelam elevada produção *in vitro* e IL-6 quando estimuladas com estímulos miogênicos, em relação aos controles. Desta forma, os níveis séricos de IL-6 não refletem de forma fidedigna a concentração no SNC⁶⁶.

O processo inflamatório também apresenta como importantes componentes as citocinas anti-inflamatórias e imunomoduladoras como IL-10 e IL-33. A IL-10 tem propriedades anti-inflamatórias atuando na função das células apresentadoras de antígenos, inibindo a secreção de citocinas e quimiocinas^{67,68}. A IL-33 é uma citocina nuclear da família da IL-1 expressa abundantemente nas células endoteliais, epiteliais e fibroblastos-like durante os processos de homeostase e inflamação. Está relacionada a estresse oxidativo. Sua função é de alarme em caso de dano e injúria tecidual, para que as células imunes expressem receptores ST2 (IL-1RL1). Os alvos da IL-33 são tecidos relacionados a resposta imune de defesa como células linfoides, células *Helper* (Th2), eosinófilos, basófilos, células dendríticas, células Th1, CD8, *Natural-Killer* (NK), neutrófilos e macrófagos⁶⁹. Poucos são os estudos que avaliaram a produção de IL-10 e IL-33 em ELT. Pessoas com ELT apresentaram expressão aumentada de IL-10 em células Treg e células T CD8+. As células Treg inibem os efetores Th1 e Th2 células, e inflamação mediada por Th17 e autoimunidade⁷⁰. Comparando os níveis periféricos de IL-33 de indivíduos com epilepsia em relação a um grupo controle de pessoas saudáveis, foi

identificado um aumento significativo de IL-33 nas pessoas com epilepsia⁷¹ e foi visto que crises epilépticas induzem estresse oxidativo⁷². O nível sérico de IL-6 e estresse oxidativo é maior nos indivíduos com epilepsia refratária que naqueles com crises epilépticas controladas⁷³

Um estudo com peças de cirurgia do lobo temporal descreveu cinco padrões de citocinas e quimiocinas encontrados em epilepsias do lobo temporal refratárias. Os padrões denominados IA e IB foram típicos de pacientes com epilepsia do lobo temporal com esclerose mesial, os tipos IIA e IIB foram encontrados em epilepsia do lobo temporal sem esclerose. O grupo A apresentou aumento das concentrações de citocinas apenas no hipocampo, enquanto o grupo B revelou aumento de citocinas no hipocampo e neocórtex. No padrão IA houve aumento de IL-10, IFN- γ e ICAM1 e no padrão IB aumento de IL-25 e IL-27. O padrão IIA foi caracterizado por predomínio de diferentes quimiocinas como CCL2 e CCL4, enquanto o padrão IIB por CCL5, CCL22, CXCL9, CCL3, CCL19, IL-5, IL-7, IL-13, IL-22, IL-1 α , HGF, VCAM e VEGF. O padrão III, por outro lado, destacou-se por revelar IL-1Ra apenas no córtex, talvez como uma resposta a convulsões originadas no hipocampo⁷⁴.

Citocinas e fatores neurotróficos têm ação local no sistema nervoso periférico e central e são produzidas em baixas concentrações. Em condições patológicas os níveis séricos se alteram e alguns estudos apontam para uma correlação entre os níveis séricos e a concentração cerebral

75

Dados da literatura reportam que os pessoas com epilepsia têm um estado pró-inflamatório basal ativado em relação à indivíduos controle, mas que os níveis séricos dos biomarcadores não sofrem significativa flutuação temporalmente relacionado ao ictus em si^{76,77}. Esse estado pró-inflamatório favorece, através do aumento da excitabilidade neuronal, quebra da barreira hematoencefálica, recrutamento de leucócitos e redução do limiar convulsivo, levando a crises epilépticas. As crises por sua vez podem levar a dano neuronal e gliose, além de retroalimentarem este sistema através da liberação de fatores inflamatórios⁷⁸.

Um estudo de coorte realizado em na população brasileira avaliou dezesseis biomarcadores - BDNF, NT3, NGF, sTNFr2, IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, IFN γ , TNF α , CNTF, GDNF, NT4/5 - e verificou que os indivíduos com epilepsia apresentam níveis séricos anormais desses fatores, contudo eles não são diferentes entre os tipos de epilepsia ou entre as etiologias. Este estudo revelou que o aumento do sTNFR2 tem uma correlação direta com a frequência das crises⁷⁹.

As principais evidências da relação entre a inflamação e as epilepsias são provenientes de estudos pré-clínicos. No entanto, as pesquisas em humanos estão em desenvolvimento mas apresentam coortes bastante heterogêneas (tipo de epilepsia, tempo de doença, acesso a assistência médica, etc). Os resultados ainda são controversos e uma maior compreensão do papel da inflamação no contexto das epilepsias é de extrema importância para o estudo dos processos envolvidos na epileptogênese e, curso e prognóstico dessa doença⁸⁰.

A epilepsia é uma doença resultante de uma desordem da atividade elétrica cerebral com preponderância dos mecanismos neuronais excitatórios em relação aos inibitórios. O eletroencefalograma é a ferramenta que permite o registro dinâmico da atividade elétrica neuronal e tem papel central na avaliação clínica das epilepsias, revelando alterações específicas tanto no período interictal quanto durante as crises epiléticas. Aliado a isso, estudos reportam que processos pró-inflamatórios estão associados às epilepsias e podem estar envolvidos na sua gravidade, resistência ao tratamento medicamentoso e prognóstico. Desta forma nossa hipótese é que alterações eletrográficas específicas estão associadas às alterações inflamatórias, principalmente ao aumento de biomarcadores periféricos pró-inflamatórios, em pessoas com epilepsia do lobo temporal refratárias ao tratamento medicamentoso. Esse trabalho pode contribuir para a identificação de padrões eletrográficos associados a alterações de marcadores periféricos que podem ser utilizados como possíveis ferramentas preditoras de gravidade e prognóstico das epilepsias do lobo temporal, além de identificação de pacientes que potencialmente se beneficiariam de terapias alternativas, incluindo alvos específicos com papel anti-inflamatório.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo principal

Identificar alterações eletrográficas específicas em pacientes com epilepsia do lobo temporal refratária e associá-las a marcadores inflamatórios periféricos.

3.2. Objetivos específicos

2.2.1. Realizar a dosagem de marcadores inflamatórios (pró-inflamação, imunomoduladores, proteínas do inflamassoma, fatores neurotróficos e neurotrofinas) em indivíduos com ELT refratária e compará-los ao grupo controle.

3.2.2. Descrever os achados semiológicos das crises e correlacioná-las aos marcadores inflamatórios periféricos.

3.2.3 Correlacionar a duração da supressão pós-ictal com os níveis plasmáticos dos biomarcadores inflamatórios.

4. POPULAÇÃO E MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional transversal.

4.1. População estudada

Foram avaliados os pacientes portadores de ELTM refratárias, acompanhados no Núcleo Avançado do Tratamento das Epilepsias (NATE), do Hospital Felício Rocho em Belo Horizonte, Minas Gerais. A amostra usada é de conveniência, com inclusão de todos os pacientes que aceitaram participar do projeto, assinaram o Termo de Consentimento Informado e preencheram aos critérios de elegibilidade.

Os critérios de inclusão foram idade maior de 18 anos e o diagnóstico clínico de ELT, baseado na semiologia das crises, traçados eletroencefalográficos ictais/interictais e exames de neuroimagem (RM).

Foram excluídos os portadores de outras doenças neurológicas (tais como demência ou acidente vascular encefálico), doenças inflamatórias ou neoplasias malignas, além dos indivíduos com relato de uso de medicações imunossupressoras ou imunomoduladoras (anti-inflamatórios esteroidais e não esteroidais), nas últimas 6 semanas, ou cirurgias e traumas extensos, no último mês. Também foram critérios de exclusão, insuficiência renal ou hepática e gestação. Para participação foi imprescindível assinatura o Termo de Consentimento Livre Informado (TCLI) (Anexo 1).

O grupo controle foi constituído por um indivíduos não portadores de epilepsia ou doença neuropsiquiátrica, recrutados entre participantes do nosso grupo de pesquisa, alunos da pós-graduação e seus familiares. O sangue destes participantes foi coletado e submetido aos mesmos processos do indivíduos com epilepsia.

4.2. Avaliação clínica

Todos os pacientes foram submetidos a avaliação clínica, quando foram coletados dados sobre as características sociodemográficas (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 (doses, efeitos colaterais e farmacoresistência) Anexo 2.

4.3. Análise semiológica das crises

A semiologia das crises é fundamental na caracterização da ELT e através das imagens de vídeo captadas das crises e dos dados da semiologia das crises coletados na anamnese, descreveremos a presença de achados semiológicos característicos de crises do lobo temporal, tais como presença de sinais e sintomas autonômicos iniciais, desvio óculo-cefálico, parada comportamental, automatismos mastigatórios e gestuais, postura distônica, versão cefálica contralateral e evolução para crises tônico-clônicas bilaterais.

4.4. Análise gráfica da atividade elétrica cerebral

O traçado eletroencefalográfico foi analisado qualitativa e quantitativamente. A atividade foi adquirida com eletrodos de superfície dispostos segundo o SI 10-20, acrescidos de eletrodos zigomáticos. O filtro de alta frequência usado foi de 70 Hz, com constante de tempo de 0,3 e taxa de amostragem de 248 a 500 Hz, em aparelhos das marcas Stellate, Neuromap e Nihon. Foram selecionadas amostras do primeiro dia de exame, quando os fármacos anticrises (FAC) ainda não estavam suspensos, para que essa suspensão não interferisse no traçado. Selecionamos 3 horas de traçado de vigília e sono não REM, 1 hora de sono REM.

A análise da atividade de base é o primeiro passo na avaliação do EEG e atividades de base desorganizadas podem refletir algum grau de encefalopatia e epilepsias mais graves e avançadas. Caracterizamos se há ou não desorganização e presença de grafoelementos fisiológicos. Em vigília, a presença de ritmo μ , que reflete a atividade eletrográfica das áreas centrais relacionadas a atividade motora, e está ausente nas epilepsias rolândicas a presença de ondas lambda, que são obtidas à exploração visual e sua presença indica que os ritmos do córtex posterior estão preservados. Em sono, avaliamos a incidência de fusos do sono, que vêm sendo associados a processos cognitivos e de memória, além dos POST – *positive occipital sleep transients*. Esses transientes são fisiológicos e aventa-se que sejam o *play back* das imagens captadas durante o dia e participem da consolidação da memória.

Sendo os paroxismos epileptiformes interictais os marcadores biológicos de propensão às crises epiléticas e sinalizadores topográficos do início das crises, avaliamos a frequência de PE, em números por hora, nos três estágios (vigília, sono de ondas lentas e sono REM), a amplitude e duração média destas descargas, considerando sua duração isolada e em associação com a onda lenta de repolarização. Ainda no período interictal foi avaliada

presença de surtos de ondas lentas rítmicas temporais – TIRDA, um achado frequente nas epilepsias do lobo temporal.

No traçado ictal foi considerado o padrão de início da crise, duração, evolução para envolvimento hemisférico bilateral, presença de supressão pós-ictal e latência entre manifestação clínica e início da atividade eletrográfica ictal.

A análise quantitativa, através do processamento matemático pela FFT, permite a quantificação do sinal em suas principais faixas de frequência, delta, teta, alfa e beta, em relação às regiões cerebrais.

A análise quantitativa de repouso em vigília dos indivíduos com epilepsia do lobo temporal revela um aumento no teor de ondas delta amplas em região temporal ipsilateral ao foco epiléptico, o que sugere uma disfunção nesta topografia. Essa lentificação pode estar presente em vigília, mas é ativada pela sonolência e sono (Figuras 6 e 7). Foram selecionados cinco minutos de vigília, excluindo os trechos de artefatos detectados visualmente. Não há na literatura uma padronização do tamanho da amostra de traçado que deve ser selecionada para processamento da análise quantitativa. A maioria dos estudos sobre transtornos de déficit de atenção e desenvolvimento ou estudos de cognição, utilizam poucos segundos. Optamos por selecionar cinco minutos para que um amostra maior que a habitual mitigasse possíveis artefatos não claramente identificáveis pela análise visual.

Na avaliação quantitativa interictal, selecionamos todos os paroxismos epileptiformes das três primeiras horas do sono não REM e este trecho foi escolhido por ser o momento em que há ativação das descargas nas ELT.

Para a análise espectral ictal foram realizados os 3 primeiros segundos da crise eletrográfica e os 10 segundos pós-ictais. O início da atividade eletrográfica ictal traz informações importantes sobre a crise do paciente. Quando restrita a região temporal e na faixa alfa, tem melhor prognóstico no tratamento cirúrgico, enquanto se envolver uma região mais ampla e apresentar-se na faixa delta, o prognóstico para tratamento cirúrgico é pior. Selecionamos os três primeiros segundos do início da primeira crise, realizados a análise espectral e calculamos o índice delta-power para avaliar de forma quantitativa a potência das principais faixas de frequências contidas nessa atividade. O período imediato pós-ictal pode revelar uma atividade lentificada, atenuada, ou seja, com potências entre 10 e 25 μV ou suprimida. Há estudos

Figura 6– Representação numérica da análise espectral dos TIRDAs de um indivíduo com epilepsia do lobo temporal.

4.5. Quantificação dos biomarcadores plasmáticos

4.5.1. Separação do plasma

Aproximadamente 10 mL de sangue de cada paciente com ELT foi coletada em tubos do tipo Vacuteiner® contendo EDTA. As amostras foram centrifugadas a 3000 rpm, 4 °C, por 10 minutos para separação do plasma, que foi coletado e congelado em freezer -80 °C até o momento das análises de ensaio imunoenzimático (ELISA) e quantificação das citocinas por microesferas (*Cytometric Bead Array – CBA*).

4.5.2. Análise dos níveis de citocinas, quimiocinas e fatores neurotróficos no plasma

As amostras de plasma foram descongeladas para avaliação dos níveis de citocinas, quimiocinas e fatores neurotróficos por meio do ensaio imunoenzimático (ELISA) sanduíche, utilizando-se kits R&D Systems.

Brevemente, a cada poço da placa de ELISA foram adicionados 100 µL de solução contendo anticorpo monoclonal contra a citocina a ser mensurada diluídos em PBS (anticorpo de captura). As placas foram incubadas por, pelo menos, 12 horas a 4º C. Os anticorpos não aderidos nas placas foram descartados por inversão e lavagem em PBS–Tween 0,1%. Em seguida, as placas foram bloqueadas com 200 µL/poço de uma solução contendo albumina de soro bovino (BSA) 1%, durante 2 horas à temperatura ambiente. Após nova lavagem das placas, em cada poço foram adicionados 100 µL da amostra ou padrão. As placas foram novamente incubadas por pelo menos 12 horas a 4ºC e em seguida lavadas. Anticorpos conjugados com biotina e diluídos em BSA 0,1%, foram incubados por duas horas à temperatura ambiente.

Em seguida, após nova lavagem, foi acrescido 100 µL/poço de estreptavidina conjugada com peroxidase às placas, que foram incubadas por 30 minutos à temperatura ambiente. Finalmente, após nova lavagem, o cromógeno Ø-fenileno-diamina (OPD) foi aplicado às placas, incubadas 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). As moléculas inflamatórias (Progranulina, IL-33, ST-2, Caspase-1, IL-18, TWEAK, TREM-1, BDNF, NGF, GDNF, NT3, a NT4/5) foram analisadas no

plasma. Essa análise foi realizada no Laboratório Interdisciplinar de Investigação Médica-FM/UFMG.

4.5.3. Quantificação das citocinas por microesferas (Cytometric Bead Array – CBA)

As dosagens de citocinas do plasma dos indivíduos com ELT foram realizadas pelo método de CBA, conforme instruções do fabricante (BD Bioscience, San Diego, CA, EUA). Utilizaram-se os kits para quantificação de proteínas inflamatórias (*Human Inflammatory*- IL-6, IL-10, IL-12p70, TNF, IL-1 β , e IL-8/CXCL8). Brevemente, as amostras de plasma 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. Análise Estatística

Foi realizada análise descritiva de todas as variáveis. 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. 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 5.0 para Windows. Um valor de *p* menor que 0,05 será adotado como nível de significância estatística para todos os testes.

As correlações simples entre os parâmetros eletroencefalográficos e os marcadores inflamatórios foram feitas com o teste de correlação de Spearman. Os resultados da correlação foram interpretados pelo coeficiente de Spearman (ρ) que representa a força e a direção da associação. O coeficiente pode variar entre -1 e +1, sendo que o zero representa ausência de associação. Valores negativos representam associações inversas e os valores maiores que zero indicam que há uma associação positiva e no mesmo sentido. Quanto maior

o valor, maior a força da correlação entre as variáveis de interesse. Além disso, nós verificamos a correlação entre os parâmetros eletroenceflográficos e os marcadores inflamatórios controlando para a idade e sexo usando o teste de correlação parcial de Spearman. Todas as análises foram feitas usando R versão 4.0.3, e consideramos um nível alfa de 5% em testes bicaudais.

4.7. Aprovação no Comitê de Ética

O projeto foi aprovado nos Comitês de Ética do Hospital Felício Rocho e do Hospital das Clínicas da UFMG e encontra-se devidamente registrado na Plataforma Brasil (CAAE-07509812.0.0000.5149).

5. RESULTADOS

5.1. Recrutamento

Foram selecionados pacientes monitorados no NATE – Núcleo Avançado do Tratamento das Epilepsias - do Hospital Felício Rocho, em Belo Horizonte, Minas Gerais, no período de dois anos. Houve neste período 347 monitoramentos, sendo 23 pacientes com ELT, que preencheram os critérios de inclusão, como mostra a figura 8.

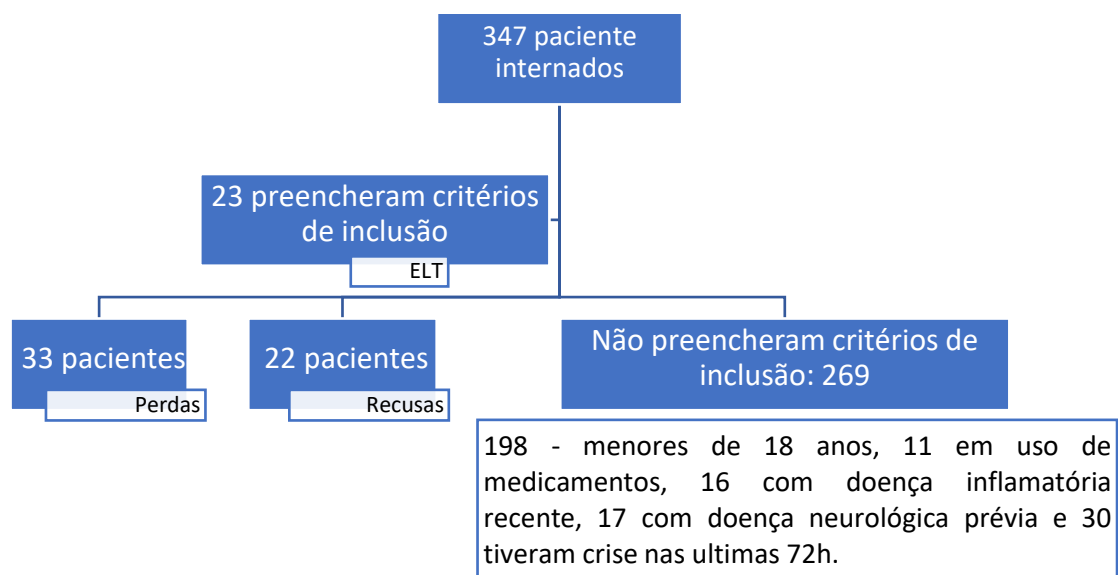


Figura 7 – Fluxograma detalhando o recrutamento dos pacientes no NATE do Hospital Felício Rocho em Belo Horizonte.

Trinta e três pacientes preencheram os critérios para participação do estudo, contudo 12 não apresentaram crises durante o VEEG, 8 tiveram suas amostras de plasma extraviadas e, em 13 deles a coleta de sangue não foi adequada.

O grupo controle foi constituído de 22 participantes livres de doença clínicas ou psiquiátricas.

5.2. Características sociodemográficas

Entre os participantes houve predomínio do sexo feminino (69%), a maioria das pacientes era casada e jovem, com idade inferior a 50 anos, e com mais de 10 anos de escolaridade (Tabela 1). Em torno de um terço dessa população (29,4%) estava com vínculo empregatício formal, por Consolidação das Leis do Trabalho (CLT) ou concurso público, e 21,7% trabalhavam como

autônomo (Tabela 1). A maioria dos indivíduos era adepto a religião católica (69,5%), eram destros (95%) e com índice de massa corporal (IMC) menor que 30kg/m². A tabela 1 revela estas características dos pacientes e do grupo controle.

Tabela 1- Características sociodemográficas dos indivíduos com epilepsia do lobo temporal submetidos a análise de EEG e do grupo controle.

	N=23 - pacientes	N=22 - controles
Sexo		
Feminino	16 (69%)	10 (45,45%)
Estado civil		
Casados	14 (60%)	7 (31,81%)
Solteiros	10 (41,5%)	13 (59,09%)
Idade		
Média	42,3	36,27
Mediana	44	38
Escolaridade em anos		
Média		36,27
Mediana		
Estado ocupacional		
Do lar	7 (23%)	-
Autônomo	5 (21,7%)	1 (4,45%)
Vínculo CLT	5 (21,7%)	12 (54,54%)
Funcionário público	2 (8,7%)	8 (36,36%)
Desempregado, nunca trabalhou ou aposentado	3 (13%)	1 (4,45%)
Religião		
Católico	16 (69,5%)	5 (68,18%)
Evangélico	6 (26%)	4 (18,18%)
Espiritualista	1 (0,43%)	2 (9,09%)
Não tem religião	-	1(4,45%)
Dominância manual		
Destros	22(95%)	18 (81,81%)
IMC		
Média	25	23,99
Mediana	25,7	25

CLT = Consolidação das Leis do Trabalho; IMC = Índice de Massa Corporal.

5.3. Características clínicas

Onze pacientes (47,82%) apresentam crises do lobo temporal mesial à direita e um paciente apresentou crises bilaterais. A idade média da primeira crise foi de 15,62 anos, com mediana de 13. O tempo médio de doença ativa foi de 25,99 anos, com mediana de 25 (Tabela 2). Dezenove pacientes (82,6%) apresentam EMT evidente na ressonância magnética cerebral, enquanto quatro pacientes apresentam crises do lobo temporal mesial típicas, com EMT provável na ressonância magnética (RM). Nove pacientes (39%) apresentavam mais de dez crises mensais e, dois deles, 60 e 90 crises ao mês (tabela 2). Cinquenta por cento (n=8) das mulheres referiram crises catameniais. Apenas 4 pacientes (17,39%) reportaram crises febris e, 5 (21,7%) pacientes tiveram um período silente, com duração média de 16,6 anos (Tabela 2). Nenhum participante relatou passado de *status epilepticus*. Dois participantes apresentaram comorbidades associadas (hipotireoidismo e dislipidemia), e outros três relataram passado de tratamento de câncer de mama e cirurgia para correção de tetralogia de Fallot (Dados não demonstrados). Três pacientes (13%) referiram comorbidades psiquiátricas diagnosticadas (dados não demonstrados). A maioria dos pacientes, 19 (82,6%) estavam em politerapia, como mostra a tabela 2. Todos os pacientes em uso de mais de um medicamento, estava em uso de benzodiazepínico. O Índice de Massa Corporal (IMC) não apresentou distribuição normal com média de 25,3 e desvio padrão (DP) de 4,5. A tabela 2 detalha os dados clínicos e de imagem.

Tabela 2- Caracterização clínica dos pacientes com epilepsia do lobo temporal submetidos ao VEEG

N = 23	
Frequência de crises	
Média	13,3
Mediana	4
Idade da primeira crise	
Média	15,62
Mediana	13
Tempo de doença ativa	
Média	25,99
Mediana	25
Etiologia	
EMT	19 (82,6%)
ELT – não lesional	4 (17,3%)
Lateralidade das crises	
Direita	11 (47,8%)
Esquerda	11 (47,8%)
Bilaterais	1 (4,34%)
Número de MAC em uso:	
Monoterapia	4 (17,4%)
Dois medicamentos	9 (39,1%)
Três medicamentos	9 (39,1%)
Quatro medicamentos	1 (4,3%)
IMC (Kg/m ²), Média ± DP	25.3 ± 4.5

ELT = Epilepsia do Lobo Temporal; EMT = Esclerose Mesial Temporal; MAC = Medicamentos Anticrise; IMC=Índice de Massa Corporal.

5.3.1. Achados clínicos ictais

Em quatorze dos 20 pacientes (70%) que apresentaram crises durante a monitorização foi registrado aumento da frequência cardíaca no início da crise. Seis pacientes (30%) apresentam parada comportamental, 11 pacientes (55%) desvio óculo-cefálico ipsilateral ao foco epileptogênico, 18 pacientes (90%) automatismos mastigatórios, 16 (80%) automatismos

gestuais, 13 pacientes (65%) postura distônica com a mão contralateral e 8 pacientes (40%) crises a mão contralateral ficou apenas imóvel. A versão cefálica contralateral foi observada em 9 pacientes (45%) (Dados não demonstrados).

5.4. Análise do eletroencefalograma

Foi realizada análise qualitativa dos traçados dos 23 participantes. Avaliada a atividade de base, achados interictais e ictais, além da análise semiológica das crises.

5.4.1. Atividade de base

Um primeiro e importante passo na análise do EEG é a avaliação da atividade de base, uma vez que quando desorganizada reflete uma encefalopatia difusa, embora inespecífica. Sete pacientes (30,43%) apresentaram atividade de base desorganizada e dez pacientes (43,47%) apresentaram alfa menor que 10 Hz. A frequência normal do ritmo alfa de um adulto varia entre 8,5 e 12 Hz.

O ritmo μ é fisiológico e expressa a atividade eletrográfica na área motora. É visto em torno de 8% dos adultos jovens²². Na população do nosso estudo, estava presente em 5 (21,73%) dos pacientes. As ondas lambda são elementos bifásicos, agudizados, também fisiológicos, vistos nas regiões posteriores à exploração visual, presente em 72% dos indivíduos entre 18 e 30 anos e 36,4% entre 31 e 50 anos. Uma vez identificada, implica na presença de um ritmo posterior de vigília normal⁸¹. As ondas lambdas foram vistas em 3 (13,04%) pacientes.

Os transientes occipitais positivos do sono - *positive occipital transients of sleep (POST)* são vistos em sono fase N1 e N2, têm morfologia semelhante às ondas lambdas e aventa-se que seja um *play back* das imagens vistas durante o dia e estejam implicados na consolidação da memória⁸¹. Oito participantes (34,78%) revelaram POST. Os fusos do sono são grafoelementos fisiológicos e marcam a fase N2 do sono não REM. Houve grande variabilidade na incidência de fusos do sono, com média de 146,44 e mediana de 102.

5.4.2. Achados interictais

Dez pacientes (40,43%) apresentaram PE somente em sono e dois (8,9%) não apresentaram descargas durante as horas selecionadas do primeiro dia de monitorização. Dezesesseis pacientes (69,56%) apresentaram PE apenas ipsilateral às crises epiléticas. A incidência média de PE, no sono de ondas lentas foi de 91,01/hora, com mediana de 14,5. Nove pacientes

(43,47%) apresentaram mais de 10 descargas/hora e 2 (8,9%), mais de 100 descargas/hora. A amplitude média dos paroxismos foi de 244,61 μV (elevada amplitude), com mediana de 148,40 μV (média amplitude), duração média da base de 144,16 ms (onda aguda), com mediana de 156,62 ms (Figura 9-A). Associada à onda lenta de repolarização, a duração média foi de 233,29, com mediana 260,03 ms. A figura 9 ilustra o paroxismo epileptiforme da análise de um indivíduo com epilepsia do lobo temporal.

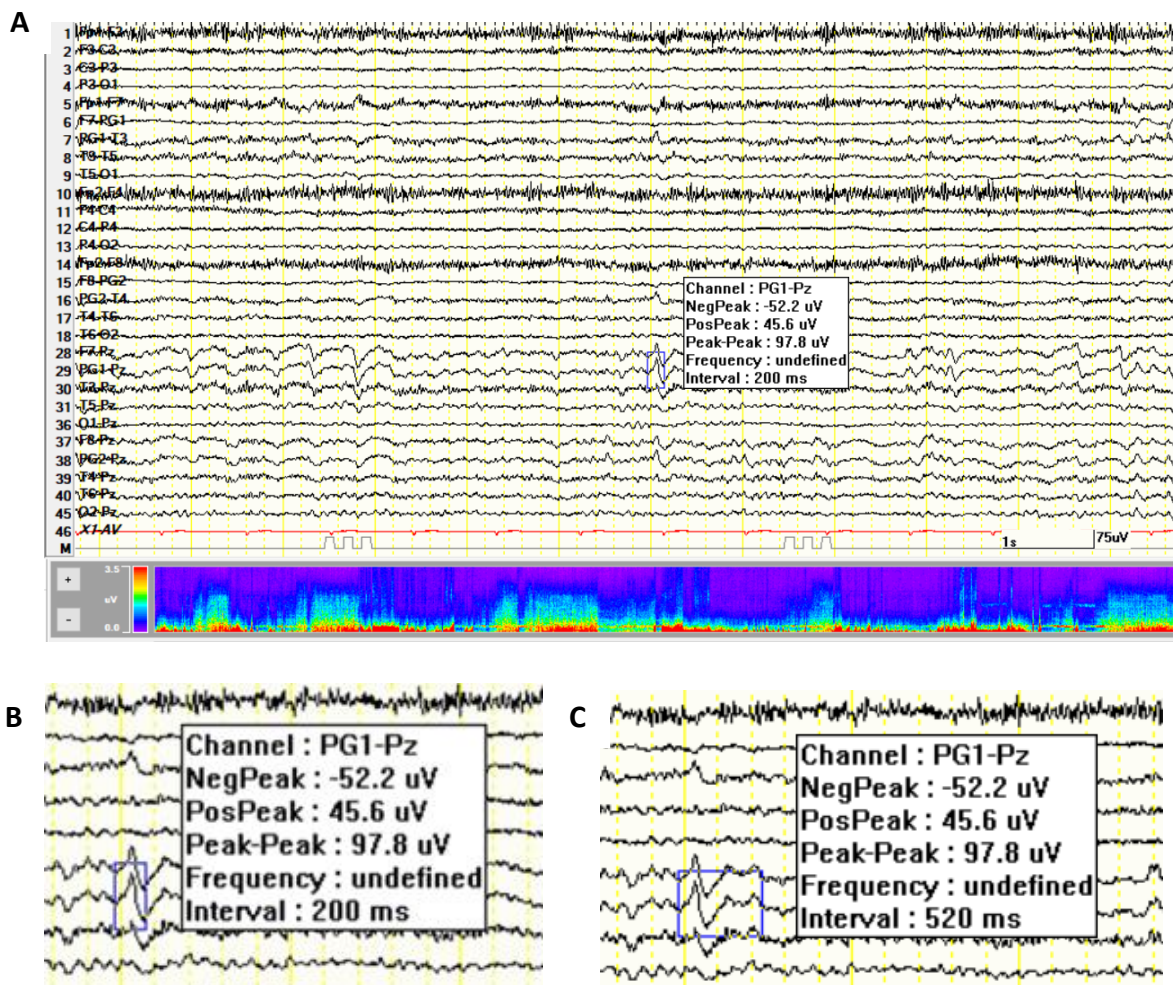


Figura 8 – A - Figura ilustrativa do traçado com PE temporal anterior esquerdo um indivíduo com ELT submetido ao VEEG. B – Ampliação da aferição da descarga. C – Ampliação da aferição da descarga associada a onda lenta de repolarização. PE = paroxismo epileptiforme.

A partir da aferição individual de cada paroxismo dos participantes, foi criada uma tabela com o valor médio calculando a frequência das descargas e padrões métricos (tabela 4).

Ainda na análise dos achados interictais, sete pacientes (30,43%) apresentaram atividade

delta rítmica intermitente - *temporal intermittent rhythmic delta activity* (TIRDA) ipsilateral.

5.4.3. Achados eletrográficos ictais

Foram analisadas 47 crises de 20 pacientes, três pacientes (13%) não apresentaram crises durante a monitorização. Apenas um paciente (4,3%) apresentou crise bilateral dados não demonstrados). O início da atividade ictal foi na faixa teta em 10 (50%) dos 20 pacientes que apresentaram crises, alfa em 4 pacientes (20%), delta em 5 (25%) e beta, em 1 paciente (5%). A tabela 3 mostra o número de participantes e as respectivas faixas de frequência da atividade eletrográfica no início das suas crises. A figura 14 ilustra o início de uma crise em lobo temporal direito um participante do estudo. Quinze pacientes (75%) apresentaram crises de classificação eletrográfica tipo 1 de Ebersole e 5 (25%), do tipo 2. A duração média e a mediana das crises foram: primeira crise média 132,1, mediana 75,5, segunda crise média 97,69, mediana 100, terceira crise média 139,45, mediana 110. As crises foram focais disceptivas e 10 (21,27%) evoluíram para tônico-clônica bilateral. Três (15%) dos 20 pacientes apresentaram supressão do traçado no pós-ictal.

Tabela 3- Faixas de frequência da atividade eletroencefalográfica ictal no início da crise

Frequência de início das crises, n (%)	N = 23
Não teve crise	3 (13.0)
Delta (até 3,5 Hz)	5 (21.7)
Teta (entre 4 e 7,5 Hz)	10 (43.5)
Alfa (entre 8 e 13Hz)	4 (17.4)
Beta (> 13 Hz)	1 (4.3)
Frequência absoluta (Hz), Média ± DP	5.6 ± 5.1
Frequência absoluta (Hz), Median (min-máx)	5 (0-24)

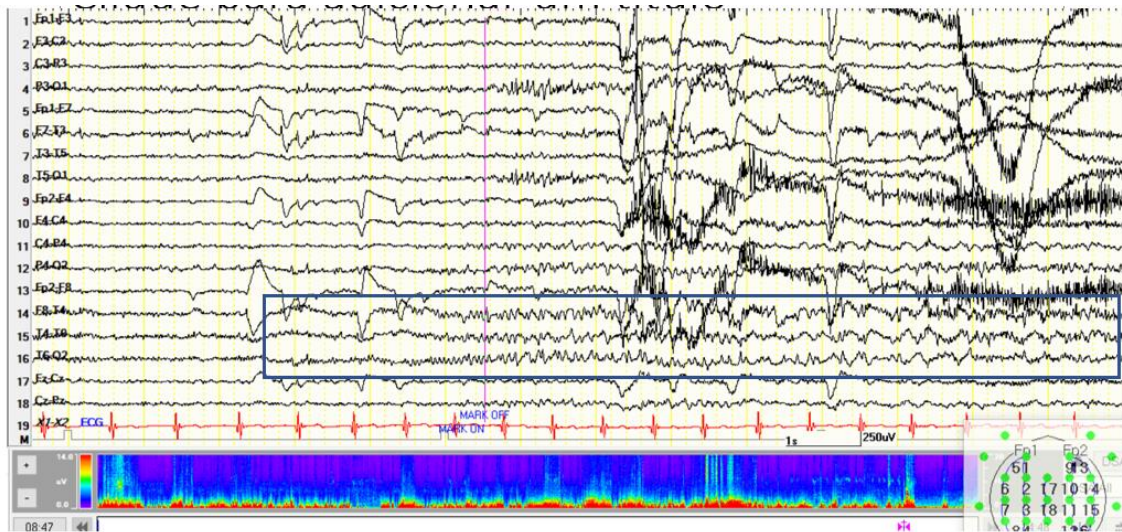


Figura 9 – Figura ilustrativa de uma crise de início na região temporal D, na faixa beta, de um paciente com ELT submetido ao EEG.

5.4.4. Análises dos marcadores plasmáticos

Foram analisados os níveis plasmáticos de 18 proteínas, agrupadas em 4 grupos: citocinas pró-inflamatórias, IL-6, IL8, TNF, IL2p70 e TREM (apêndice-6); citocinas imunomoduladoras, progranulin, IL10, IL33 e ST2 (apêndice-7); proteínas da via do inflamassoma, IL1b, caspase-1 e IL-18 (apêndice-8); e fatores neurotróficos e neurotrofinas, BDNF, NGF, GDNF, NT3 e NT4-5 (apêndice-9).

Quando comparados aos controles, os participantes apresentaram aumento significativo dos níveis séricos de IL1- β , IL-6, BDNF, como mostra a tabela 4.

Tabela 4 – Marcadores inflamatórios ativados em relação ao grupo controle.

	p-value
IL1- β	0,0052
IL-6	<0,001
BDNF	0,0416

5.5. Correlação entre Características Clínicas e Marcadores Periféricos

Foram correlacionados o tempo de duração da doença (figura 15, tabela 5) e a frequência das crises com os marcadores inflamatórios.

O tempo de doença foi escolhido por ser uma variável clínica que expressa há quanto tempo o cérebro está exposto às crises epiléticas. Encontramos uma correlação negativa entre os níveis sérios de IL-1 β e o tempo de doença, como demonstra a figura 15. Não foram encontradas correlações com outros marcadores periféricos e essa variável. Em relação a frequência da crise, outro indicativo de gravidade da doença, não foram encontradas correlação entre essa variável e os marcadores periféricos (dados não demonstrados).

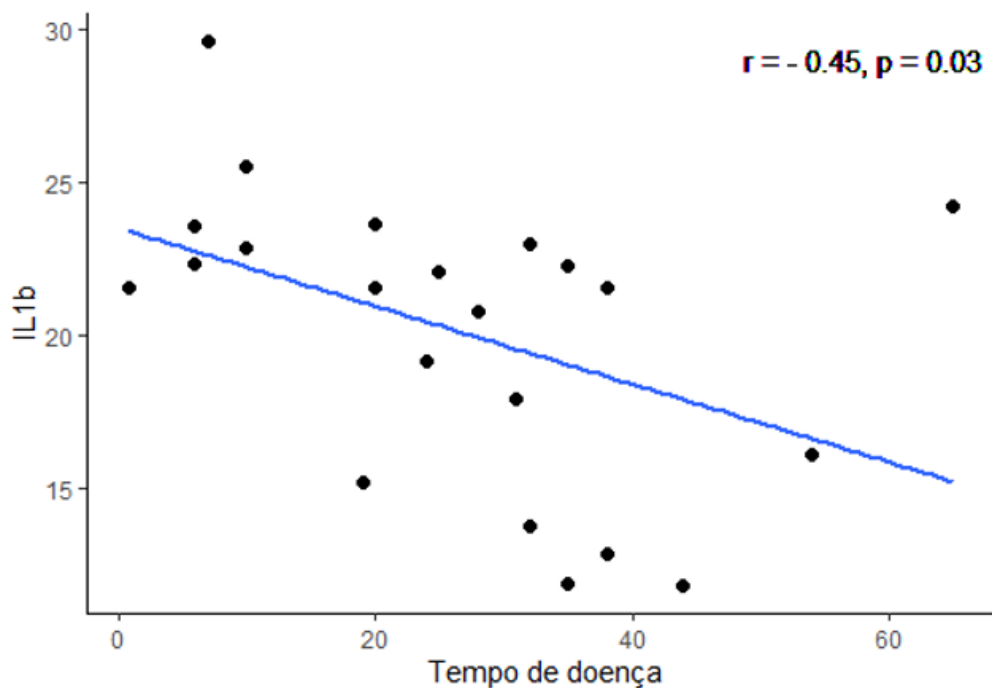


Figura 10- Correlação entre tempo de doença e níveis IL-1 β em indivíduos com ELT submetidos ao EEG.

Tabela 5- Correlações simples entre o tempo de doença e marcadores inflamatórios em indivíduos com ELT submetidos ao VEEG.

	ρ	Tempo de doença p-value
IL6	-0.34	0.12
TNF	-0.08	0.74
IL1b	-0.45	0.03
IL.8	0.32	0.14
IL12p70	-0.26	0.24
TREM.1	-0.01	0.95
TWEAK	0.30	0.17
PROGRANULIN	0.02	0.93
IL10	-0.40	0.07
IL33	-0.06	0.78
ST2	0.01	0.97
Caspase.1	0.14	0.53
IL.18	-0.28	0.21
BDNF	0.36	0.10
NGF	-0.23	0.30
NT3	-0.15	0.51
NT4_5	-0.17	0.46

ρ : coeficiente de correlação de Spearman.

*n=22.

**n=19.

5.6. Correlação entre características eletrográficas qualitativas e marcadores inflamatórios periféricos

Para as análises da associação das variáveis qualitativas do EEG e os marcadores periféricos, foi utilizado o tempo de duração das primeiras crises de cada paciente, registradas no videoeletroencefalograma (VEEG) e as faixas de frequência da atividade eletrográfica nos três primeiros segundos de início das crises.

A primeira crise registrada em um exame de VEEG frequentemente reflete as crises apresentada pelo paciente habitualmente. Desta forma, correlacionar a duração da primeira crise e os níveis periféricos dos marcadores inflamatórios pode nos indicar se o tempo de duração da primeira crise tem associação com algum marcador inflamatório.

A frequência absoluta do início das crises no eletroencefalograma em Hz traz informações importantes. Crises que têm início na faixa alfa e teta são mais localizadas e têm melhor prognóstico no tratamento cirúrgico, enquanto aqueles pacientes que têm crises iniciadas na faixa delta têm menor chance de ficarem livres de crises, após a cirurgia.

No entanto, não encontramos correlação entre a frequência do início das crises ou sua duração com nenhum dos marcadores avaliados (tabela 6).

Tabela 6- Correlações entre a frequência absoluta e duração da crise com os marcadores inflamatórios em indivíduos com ELT submetidos ao VEEG.

	Frequência absoluta*		Duração das crises*	
	ρ	p-value	ρ	p-value
IL6	0.18	0.42	0.02	0.91
TNF	0.09	0.71	0.21	0.35
IL1b	-0.16	0.48	0.09	0.68
IL.8	0.17	0.46	0.12	0.59
IL12p70	0.06	0.79	-0.11	0.61
TREM.1	-0.23	0.30	-0.01	0.98
TWEAK	-0.19	0.39	-0.26	0.25
PROGRANULIN	-0.22	0.31	-0.29	0.20
IL10	0.12	0.58	0.03	0.90
IL33	-0.42	0.05	-0.15	0.50
ST2	-0.21	0.35	0.21	0.35
Caspase.1	-0.38	0.08	0.05	0.81
IL.18	-0.19	0.40	0.01	0.95
BDNF	0.30	0.17	-0.05	0.83
NGF	-0.38	0.09	-0.32	0.15
NT3	-0.17	0.46	0.15	0.51
NT4_5	-0.19	0.39	-0.14	0.53

ρ : coeficiente de correlação de Spearman.

*n=22.

**n=19.

A frequência dos três primeiros segundos da primeira crise registrada no VEEG, categorizadas nas principais faixas de frequência do EEG (beta, alfa, teta, delta), foram correlacionados os

marcadores inflamatórios (dados não demonstrados). A figura 12 ilustra a correlação das faixas de frequência com três principais marcadores pró-inflamatórios periféricos: TNF, IL-6 e IL-1B. No entanto, não houve associação entre nenhum dos marcadores analisados com principais faixas de frequência do EEG.

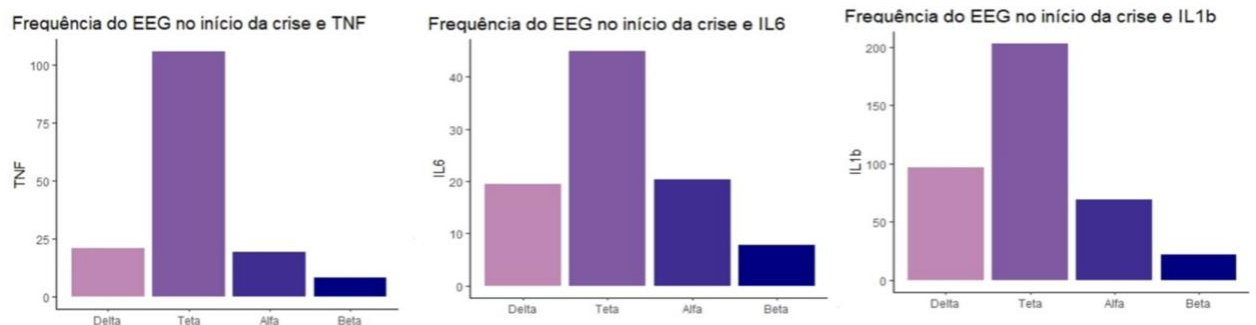


Figura 11– Faixas de frequência eletroencefalográfica do início da primeira crise em relação ao aumento de TNF (A), IL-6 (B), e IL-1b (C) em indivíduos com ELT submetidos ao EEG.

5.7. Análise de variância

Ainda considerando a importância da frequência de oscilação do traçado no início das crises, realizamos a análise de covariância Anova entre a frequência absoluta em Hz encontrada nos três primeiros segundos da primeira crise registrada dos pacientes submetidos ao VEEG e os biomarcadores inflamatórios, como demonstra a tabela 6, e as correlações parciais entre as frequências absoluta em Hz e distribuídas nas faixas de frequência corrigidas para idade e sexo e para idade, sexo e tempo de doença, como pode ser visto na tabela 7. Observamos uma significativa correlação negativa entre os níveis séricos de NGF e a frequência absoluta do traçado nos três primeiros segundos da primeira crise, quando corrigidos para idade e sexo.

Tabela 6- Covariância ANOVA - Correlação entre as faixas de frequência do traçado nos primeiros três segundos de início da crise epiléptica e os biomarcadores inflamatórios em indivíduos com ELT submetidos ao VEEG.

Marcadores inflamatórios (Média ± DP)	Delta (n = 5)	Teta (n = 10)	Alfa_Beta (n = 5)	P
IL6	3.90 ± 2.75	4.49 ± 2.37	5.65 ± 2.92	0,56
TNF	4.14 ± 3.04	10.6 ± 11.7	5.50 ± 3.07	0,35
IL-1β	19.3 ± 3.44	20.3 ± 4.37	18.3 ± 5.87	0,71
I-8	2.83 ± 0.60	10.4 ± 9.10	7.78 ± 6.01	0,19
IL12p70	3.9 ± 3.57	5.48 ± 3.36	4.95 ± 3.27	0,70
TREM-1	210.0 ± 191	200.0 ± 252	256.0 ± 310	0,92
TWEAK	6204 ± 8211	2861 ± 1930	3612 ± 2488	0,40
PROGRANULIN	2258 ± 555	2129 ± 731	2017 ± 1129	0,90
IL10	3.95 ± 3.22	5.38 ± 3.13	5.15 ± 3.36	0,72
IL33	94.3 ± 73.8	49.0 ± 21.7	49.6 ± 33.9	0,15
ST2	569 ± 653	244 ± 202	336. ± 377	0,34
Caspase-1	132 ± 116	255 ± 270	44.0 ± 28.2	0,18
IL-18	193 ± 67.6	177 ± 79.5	180. ± 94.8	0,93
BDNF	6369 ± 10261	3962 ± 4045	7564. ± 4945	0,55
NGF	276 ± 566	19.9 ± 11.4	24.5 ± 21.7	0,23
NT3	1986 ± 2173	830 ± 1070	1233. ± 2226	0,48
NT4-5	65.3 ± 103	21.9 ± 28.6	40.3 ± 48.4	0,42

Tabela 7- Correlações parciais entre as frequências absoluta e nas faixas de frequência nos três primeiros segundos da crise e os marcadores inflamatórios em indivíduos com ELT submetidos ao VEEG

Peripheral biomarkers	Frequência absoluta*				Faixas de frequência **			
	Model 1		Model 2		Model 1		Model 2	
	Estimate	p-value	Estimate	p-value	Estimate	p-value	Estimate	p-value
IL6	0.01	0.95	0.13	0.6	0.01	0.97	0.2	0.47
TNF	-0.06	0.8	-0.07	0.77	-0.27	0.3	-0.28	0.29
IL1b	-0.24	0.3	-0.09	0.71	-0.15	0.55	0.13	0.64
IL.8	0.19	0.42	0.08	0.75	0.37	0.15	0.33	0.2
IL12p70	-0.003	0.99	0.11	0.67	-0.29	0.26	-0.11	0.69
TREM.1	-0.24	0.31	-0.25	0.3	-0.04	0.87	0.04	0.89
TWEAK	-0.17	0.48	-0.31	0.2	0.02	0.95	-0.13	0.63
PROGRANULIN	-0.18	0.46	-0.18	0.47	-0.07	0.8	0.06	0.82
IL10	0.02	0.94	0.18	0.46	-0.1	0.7	0.26	0.34
IL33	-0.39	0.09	-0.37	0.12	-0.38	0.13	-0.35	0.19
ST2	-0.16	0.5	-0.16	0.52	0.01	0.96	0.02	0.94
Caspase.1	-0.27	0.25	-0.3	0.21	-0.23	0.37	-0.34	0.2
IL.18	-0.2	0.4	-0.1	0.69	-0.25	0.33	-0.05	0.86
BDNF	0.3	0.2	0.17	0.48	0.46	0.06	0.38	0.15
NGF	-0.46	0.04	-0.41	0.08	-0.32	0.21	-0.16	0.56
NT3	-0.16	0.49	-0.11	0.64	-0.19	0.44	-0.06	0.83
NT4_5	-0.23	0.33	-0.17	0.48	-0.13	0.62	0.09	0.75

Model 1: ajustado para idade e sexo.

Model 2: ajustado para idade, sexo e tempo de doença.

*n=22.

**n=19.

Considerando a importância do início da eletrográfico da crise como marcador topográfico de seu início focal temporal e mesmo do seu valor prognóstico pós-cirúrgico, realizamos a análise regressão linear entre a frequência absoluta dos três primeiros segundos do início da primeira crise ajustada para idade, sexo e tempo de doença, contudo, esse parâmetro não mostrou associação entre os três importantes parâmetros relacionados a epilepsia – idade, sexo e tempo de doença.

Tabela 8. Associação entre frequência absoluta dos três primeiros segundos ictais da primeira crise e marcadores inflamatórios (n=22)

	Frequência absoluta		
	β	IC de 95%	P-value
IL6	0.12	-0.16; 0.40	0.37
TNF	-0.08	-1.08; 0.92	0.87
IL1b	-0.06	-0.59; 0.47	0.81
IL.8	-0.1	-0.90; 0.69	0.79
IL12p70	0.09	-0.26; 0.45	0.58
TREM.1	-12.28	-42.30; 17.72	0.40
TWEAK	-216.56	-668.6; 235.5	0.33
PROGRANULIN	35.11	-65.01; 135.25	0.47
IL10	0.12	-0.20; 0.44	0.44
IL33	-1.78	-8.12; 4.55	0.56
ST2	-8.47	-53.7; 36.7	0.70
Caspase.1	-3.61	-24.4; 17.2	0.72
IL.18	1.86	-8.1; 11.8	0.70
BDNF	-46.02	-728.2; 636.1	0.89
NGF	-8.4	-39.1; 22.3	0.57
NT3	-44.2;	-234.9; 146.6	0.63
NT4_5	-6.62	-18.2; 4.9	0.24

Análise de regressão linear ajustada para idade, sexo e tempo de doença.

IC: intervalo de confiança.

5.8. Correlação entre análise quantitativa do EEG e marcadores inflamatórios

5.8.1. Correlação entre a análise quantitativa da atividade de base e marcadores inflamatórios

O índice delta-power aumentado reflete um aumento na proporção de ondas lentas delta em relação aos ritmos rápidos na faixa alfa. A correlação do índice delta-power da atividade de base em vigília, tanto da região temporal, quanto do hemisfério ipsilateral à crise, com os marcadores inflamatórios foi realizada no intuito de verificar se pacientes com maior teor de ritmos lentos, tinham aumento destes marcadores. Houve uma correlação negativa entre o aumento do índice delta-power hemisférico e IL-6 e uma correlação positiva entre o aumento deste índice hemisférico e também da região temporal e os níveis periféricos de caspase 1 (tabela 8).

Tabela 9 – Correlação entre delta-power da atividade de base em vigília e os marcadores inflamatórios em indivíduos com ELT submetidos ao EEG.

Peripheral biomarkers	Delta-power hemisférico - vigília*		Delta-power temporal - vigília*	
	ρ	p-value	ρ	p-value
IL6	-0.560	0.040	-0.420	0.130
TNF	-0.270	0.360	-0.230	0.440
IL1b	-0.440	0.110	-0.430	0.120
IL.8	0.130	0.670	0.130	0.660
IL12p70	-0.380	0.170	-0.260	0.370
TREM.1	-0.190	0.510	-0.270	0.350
TWEAK	0.330	0.250	0.280	0.330
PROGRANULIN	0.270	0.360	0.180	0.520
IL10	-0.460	0.100	-0.390	0.170
IL33	0.500	0.070	0.300	0.290
ST2	-0.300	0.300	-0.260	0.370
Caspase.1	0.670	0.010	0.710	0.005
IL.18	-0.160	0.570	0.390	0.160
BDNF	-0.240	0.420	-0.120	0.690
NGF	0.110	0.710	0.050	0.860
NT3	-0.070	0.820	-0.070	0.800
NT4_5	-0.150	0.620	-0.130	0.660

ρ : coeficiente de correlação de Spearman.

*n=14. **n=12. †n=13. ‡n=15.

Avaliamos a correlação da análise quantitativa dos paroxismos epileptiformes, também através do índice delta-power hemisférico e da região temporal ipsilaterais ao início das crises e os marcadores periféricos. Houve uma correlação positiva entre o fator neurotróficos NGF e aqueles pacientes com maior proporção de ondas lentas delta no hemisfério ipsilateral à crise (tabela 10).

Tabela 10 - Correlação entre análise quantitativa dos paroxismos epileptiformes e os marcadores inflamatórios em indivíduos com ELT submetidos ao VEEG

Peripheral biomarkers	Delta-power hemisférico - PE**		Delta-power temporal - PE**	
	ρ	p-value	ρ	p-value
IL6	0.25	0.43	-0.08	0.81
TNF	0.37	0.24	0.1	0.75
IL1b	0.13	0.69	-0.22	0.49
IL.8	-0.38	0.23	-0.03	0.93
IL12p70	0.36	0.26	0.17	0.61
TREM.1	0.35	0.27	0.17	0.59
TWEAK	0.28	0.38	0.56	0.06
PROGRANULIN	-0.33	0.30	-0.31	0.32
IL10	0.18	0.57	-0.04	0.90
IL33	0.18	0.58	0.02	0.95
ST2	0.04	0.91	-0.36	0.24
Caspase.1	0	1.00	0.25	0.43
IL.18	0.36	0.26	0.1	0.76
BDNF	-0.27	0.40	0.09	0.78
NGF	0.66	0.02	0.48	0.12
NT3	0.13	0.69	-0.22	0.50
NT4_5	0.48	0.11	0.46	0.13

ρ : coeficiente de correlação de Spearman.

*n=14. **n=12. †n=13. ‡n=15.

Realizamos a análise de correlação entre o índice delta-power da atividade eletrográfica dos três segundos iniciais da primeira crise e os marcadores inflamatórios e identificamos uma correlação positiva significativa entre um aumento da potência e ondas delta na atividade da região temporal ipsilateral à crise e aumentos do fator neurotróficos NT3 e o receptor de IL-33, ST2, como podemos observar na tabela 11.

Tabela 11 – Correlação entre análise quantitativa dos três primeiros segundos da primeira crise e os marcadores inflamatórios em indivíduos com ELT submetidos ao EEG

Peripheral biomarkers	Delta-power hemisférico - 3" Sz†		Delta-power temporal - 3" Sz†	
	ρ	p-value	ρ	p-value
IL6	-0.31	0.31	-0.13	0.67
TNF	-0.26	0.38	-0.24	0.43
IL1b	-0.09	0.78	0.08	0.79
IL.8	-0.31	0.31	-0.45	0.12
IL12p70	0.31	0.31	0.4	0.17
TREM.1	0.03	0.93	-0.02	0.94
TWEAK	-0.08	0.8	-0.15	0.62
PROGRANULIN	-0.35	0.24	-0.21	0.48
IL10	-0.09	0.78	0.03	0.91
IL33	0.39	0.19	0.29	0.34
ST2	0.45	0.13	0.67	0.01
Caspase.1	0.47	0.11	0.37	0.21
IL.18	-0.15	0.63	-0.26	0.38
BDNF	-0.17	0.58	-0.07	0.82
NGF	0.08	0.79	0.04	0.87
NT3	0.5	0.08	0.65	0.02
NT4_5	0.06	0.86	0.18	0.56

ρ : coeficiente de correlação de Spearman.

*n=14. **n=12. †n=13. ‡n=15.

Além da atividade eletrográfica ictal do início da crise, que expressa a atividade do grupo neuronal hiperexcitável capaz de gerar crises, os dez segundos pós-ictais também têm importância por revelar o atordoamento neuronal gerado pelas crises e presença de supressão pós-ictal tem sido relacionada ao risco de morte súbita em epilepsia – SUDEP. Alguns estudos revelam que duração da supressão pós-ictal está relacionada ao risco de morte súbita, mas os mecanismos pelos quais isso acontece ainda não são compreendidos. No intuito de verificar se há correlação entre os marcadores inflamatórios séricos e a quantidade de ritmos lentos na análise quantitativa dos 10 segundos pós-ictais, realizamos a correlação da análise espectral do índice delta-power dos dez segundos pós-ictais imediatos e os marcadores inflamatórios periféricos (Tabela 12). Identificamos uma correlação negativa

entre o fator neurotróficos periférico BDNF e a proporção de ondas delta na região temporal ipsilateral ao início das crises.

Tabela 12 – Correlação entre análise quantitativa dos dez segundos pós-ictais da primeira crise e os marcadores inflamatórios em indivíduos com ELT submetidos ao EEG.

Peripheral biomarkers	Delta-power global - 10" pós-ictais‡		Delta-power temporal - 10" pós-ictais‡	
	ρ	p-value	P	p-value
IL6	-0.05	0.85	0.08	0.76
TNF	-0.13	0.66	0.03	0.92
IL1b	0.12	0.67	0.09	0.74
IL.8	0.09	0.76	-0.12	0.67
IL12p70	0.05	0.85	-0.08	0.77
TREM.1	0.07	0.81	-0.05	0.85
TWEAK	-0.05	0.85	-0.21	0.45
PROGRANULIN	-0.07	0.81	-0.15	0.59
IL10	0.07	0.81	-0.02	0.95
IL33	0.25	0.37	-0.18	0.52
ST2	-0.17	0.54	0.47	0.08
Caspase.1	0.12	0.67	-0.21	0.46
IL.18	-0.08	0.78	-0.15	0.59
BDNF	-0.53	0.04	-0.24	0.38
NGF	0.3	0.28	-0.18	0.53
NT3	0.07	0.78	0.2	0.47
NT4_5	0.03	0.9	0.1	0.71

ρ : coeficiente de correlação de Spearman.

*n=14. **n=12. †n=13. ‡n=15.

6. DISCUSSÃO

Nosso estudo encontrou correlações entre os parâmetros da análise espectral, avaliados através do índice delta-power, e alguns marcadores inflamatórios periféricos. Houve uma correlação positiva entre os níveis de caspase-1 e o índice delta-power da atividade de base em vigília, tanto hemisférico quanto da região temporal ipsilaterais à crise, correlação positiva entre o índice delta-power hemisférico dos paroxismos interictais e os níveis séricos de NGF, além de correlação positiva entre o delta-power da região temporal da atividade captada nos três primeiros segundos da crise e os níveis periféricos de ST2 e NT3. Correlação negativa foi identificada entre o índice delta-power hemisférico da atividade de base em vigília e os níveis de IL-6 e os níveis de BDNF e o delta-power hemisférico da análise dos 10 segundos pós-ictais. Quando ajustado para idade e sexo, houve também uma correlação negativa entre a frequência absoluta em Hz dos três segundos iniciais da crise os níveis de NGF.

O perfil sociodemográfico da população estudada apresenta discretas diferenças em relação ao que a literatura revela sobre as pessoas com epilepsia por diversas causas. Nossa amostra possui um predomínio do sexo feminino, de indivíduos jovens e casados, enquanto a literatura nos revela um predomínio do sexo masculino e nos extremos das faixas etárias⁸². Provavelmente isso está relacionado a nossa seleção de um grupo específico, de epilepsias refratárias do lobo temporal.

A média da frequência de crises apresentada pela população do nosso estudo foi de 13,3 crises focais disceptivas mensais, mesmo 78,2% dos pacientes estando em uso de dois ou três FAC, o que é comumente observado em epilepsias refratárias, vista em um terço das pessoas com epilepsia⁸³. A lateralidade das crises foi de igual distribuição e um paciente apresentou crises bilaterais e o tempo médio de doença ativa foi de 25,99 anos, o que reflete a reconhecida demora em encaminhamento dos pacientes com epilepsia refratária aos centros especializados em tratamento de epilepsias, para avaliação cirúrgica⁸⁴.

As faixas de frequência do início da atividade ictal das crises do lobo temporal varia consideravelmente nos diferentes estudos⁸⁵. Semelhante ao reportado por Liu e colaboradores (2019), o padrão ictal inicial que encontramos foi delta em 21,7% dos participantes, teta em 43,5% e alfa/beta em 21,7%. Na análise de 192 crises registradas em 27

pacientes com crises do lobo temporal, realizada por Liu, 65% apresentaram padrão teta/alfa e 35% o padrão delta⁸⁶. Quando fizemos a correlação entre a frequência absoluta dos três segundos iniciais da crise e os biomarcadores, observamos que se as crises têm início por ritmos rápidos os níveis periféricos de NGF são menores.

Realizamos a análise quantitativa do traçado, decompondo o sinal da atividade elétrica cerebral nas principais faixas de frequências – delta, teta, alfa e beta. Este processo foi realizado para amostras da atividade de base em vigília, para os paroxismos epileptiformes interictais, para os três primeiros segundos ictais e para os dez primeiros segundos pós-ictais. Não há valores de referência estabelecidos para considerarmos a análise espectral dentro ou fora das variações de normalidade, seja para indivíduos normais ou para quaisquer doenças neurológicas. Nosso objetivo com a análise quantitativa foi o cálculo do índice delta-power e através deste índice avaliar se pacientes com maior quantidade de ritmos lentos nas amostras interictais ou com aumento de ritmos rápidos no início da crise estariam relacionados ao aumento biomarcadores inflamatórios ou fatores neurotróficos. Está estabelecido na literatura que pessoas com epilepsia, sobretudo refratárias tem um perfil inflamatório basal ativado, mas não se sabe qual o papel da inflamação nas epilepsias^{73,87}. A comparação dos biomarcadores periféricos dos nossos pacientes com o grupo controle, reforçou a presença dessa ativação inflamatória.

Até a presente data a análise qualitativa do EEG é o método usado para estudos das epilepsias, seja a atividade elétrica cerebral captada no escalpo ou intracraniana através de eletodos profundos. Todavia, a análise espectral vem ganhando espaço como ferramenta para criação de paradigmas e softwares através de inteligência artificial. É possível que futuramente a análise do EEG seja parcial ou completamente automatizada. A análise espectral vem sendo usada para estudo de várias doenças, tais como as insônias⁸⁸ e outros transtornos do sono⁸⁹, em várias doenças psiquiátricas⁹⁰, em reações a estresse psicossocial⁹¹ mas para estudo das epilepsias, em que o EEG é ferramenta fundamental de estudo e compreensão da doenças, os dados da literatura são escassos. Um estudo com análise quantitativa dos achados interictais de trinta e nove pacientes com epilepsia do lobo temporal encontrou uma redução do índice alfa/delta e alfa/teta nos pacientes com ELT em relação aos controles, mostrando um aumento na proporção de ritmos lentos nestes pacientes⁹². Outro estudo realizado com 41 pacientes da Mayo Clinic e 23 pacientes da Cleveland Clinic com epilepsia do lobo temporal,

revelou que a análise espectral da atividade interictal revela alterações que podem prever o prognóstico cirúrgico⁹³.

Nosso estudo é o primeiro a correlacionar a análise qualitativa e quantitativa do eletroencefalograma de escalpo e biomarcadores inflamatórios periféricos. Na análise qualitativa não encontramos alteração eletrográfica relacionada a alguma alteração inflamatória específica.

Na análise espectral da atividade de base em vigília, identificamos uma correlação negativa significativa, valor de p igual a 0,04, entre os níveis de IL-6 e o índice delta-power, ou seja, quanto maior o teor de ondas lentas, menores os níveis periféricos de IL-6, uma citocina pró-inflamatória. Ainda na análise espectral de vigília, observamos que quanto maior o índice delta-power, tanto no hemisfério ipsilateral quanto na região temporal ipsilateral à crise, maiores os níveis de caspase-1 periféricos. A atividade enzimática da caspase-1 está relacionada a processos pró-inflamatórios envolvidos em morte celular por piroptose e liberação de IL1- β ⁹⁴. Estudos pré-clínicos suportam a hipótese de que o aumento da caspase-1 no subiculum está relacionado a farmacorresistência e a dano neuronal^{95,96}. Estudos de análise espectral da atividade de base de pacientes com epilepsia do lobo temporal revelam que essa ferramenta pode ser útil não só no diagnóstico da doença mas também traz informações úteis quanto a sua duração. Um baixo índice alfa-delta ou alfa-teta da linha de base está presente nos pacientes com ELT e um índice teta-power contralateral alto indica doença com de longa duração⁹⁷, ou seja os pacientes com ELT têm maior teor de ondas lentas em sua atividade de base e isso está relacionado a duração da doença. Estudo publicado por nosso grupo de pesquisa em tecido cerebral removido de peças cirúrgicas revelou um aumento da expressão de NLRP1 e NLRP3 em hipocampos escleróticos, o que pode ser responsável, pelo menos em parte, pelo aumento da expressão hipocampal de caspase-1 e IL-1 β . Estes achados sugerem um papel para a ativação do inflamassoma na inflamação central e periférica na ELT⁹⁸. Na análise dos nossos dados identificamos que pacientes com maior teor de ondas lentas, apresentam a via pró-inflamatória ativada através da caspase-1, ou seja, maior quantidade de ritmos lentos na atividade de base dos pacientes com ELT farmacorresistente está associada a ativação da via do inflamassoma através da caspase-1.

Na análise espectral dos paroxismos epileptiformes, houve uma correlação entre os maiores índices delta-power e o aumento de NGF sérico, com p igual a 0,02, ou seja, quando os

paroxismos epileptiformes interictais têm maior teor de ondas lentas, há maiores níveis séricos de NGF. As NTs são moléculas de baixo peso molecular e atuam como ligantes extracelulares que afetam a diferenciação, manutenção e sobrevivência das células⁹⁹. O NGF derivado do cérebro mostrou promover proliferação de células musgosas e perda neuronal em estudos com tecidos extraídos de pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico de ELT¹⁰⁰. As neurotrofinas são reguladas positivamente no giro denteado de pacientes com ELT, e em modelos animais, os resultados da atividade ictal promoveram aumento transitório de NGF no hipocampo e em neurônios neocorticais¹⁰¹. O aumento do teor de ondas lentas nos paroxismos epileptiformes interictais associado ao aumento de NGF sérico pode ser a expressão da proliferação das células musgosas vistas nos pacientes com ELT, que ocorre com a morte neuronal nas camadas do hipocampo, ou seja, uma ativação das vias de reparo neuronal em resposta ao dano.

A análise espectral dos três primeiros segundos da crise revelou uma associação significativa com os aumentos dos níveis séricos de NT3 e ST2 e maiores índices delta-power, com valores de p de 0,02 e 0,01 respectivamente. São reportados aumentos tardios do NT3 sérico, em média 45 dias após uma crise. O ST2 é o receptor solúvel de IL-33, uma citocina nuclear da família da IL-1. Altas concentrações de IL-33 são encontrados no corpo caloso, hipocampo (giro denteado) e cerebelo¹⁰². A IL-33 tem se apresentado como uma possível estratégia terapêutica de tratamento e prevenção das Epilepsias¹⁰³ e expressa o processo pró-inflamatório crônico encontrado nas epilepsias¹⁰⁴. O aumento do teor de ondas lentas nos três primeiros segundos da crise associado ao aumento de NT3 pode indicar uma maior ativação das vias envolvidas no reparo de dano neuronal e o aumento de ST2 a maior ativação das vias pró-inflamatórias.

O aumento do índices delta-power nos dez segundos pós-ictais imediatos esteve associado a redução dos níveis séricos de BDNF. A supressão do traçado no período pós-ictal tem sido relacionado ao maior risco de SUDEP¹⁰⁵. O aumento do teor de ondas lentas na análise espectral não mostrou associação com aumento dos níveis de moléculas pró-inflamatórias, mas sim com consumo de fatores de reparo neuronal periférico, o BDNF.

Estudos com análise eletrográfica espectral são escassos em várias doenças, sobretudo no estudo das epilepsias, como mencionado acima. Identificamos na literatura apenas um estudo de análise espectral da atividade elétrica cerebral em pacientes com epilepsia do lobo

temporal. Muito há o que ser explorado no que concerne aos fatores que influenciam quantitativamente no teor de ritmos rápidos e lentos no traçado. Um dos fatores sabidamente associado à aumento dos ritmos rápidos é o uso de benzodiazepínicos, contudo, a maioria dos nossos pacientes fazia uso dessa classe de fármacos, não permitindo determinar uma diferença entre esses dois grupos, sobretudo, com o pequeno número de participantes. Além disso, não há na literatura parametrização dos valores e citação de quais os fatores que influenciam na desproporção do índice delta-power, seja nos indivíduos saudáveis ou nas pessoas com epilepsia. Neste contexto, não foi realizada análise multivariada das análises quantitativas.

Nosso estudo apresenta limitações. Os exames de VEEG geram arquivos extensos e de difícil armazenamento a longo prazo. Além disso, foram realizados em equipamentos de três diferentes *softwares*, Stellate, Neuromap e Nihon. O sinal foi processado através do programa MATLAB na tentativa de minimizar o impacto da diferença dos equipamentos no processamento do sinal, mas houve perda de nove participantes devido à impossibilidade de transformação do sinal de todos os pacientes em EDF, formato passível de processamento pelo MATLAB. Um ponto forte do nosso estudo foi a rigorosa seleção dos participantes para que fosse possível uma população homogênea, contudo o número de participantes foi restrito em decorrência disso. O desenho do estudo possui várias etapas, desde a seleção dos pacientes dentro um perfil específico, coleta e armazenamento do material de análise dos biomarcadores e à aquisição do traçado. Todo este processo foi dificultado por mudanças na infraestrutura do hospital onde o estudo foi realizado, para atendimento aos pacientes infectados pelo corona vírus, além de outros impactos sofridos em decorrência da pandemia dos últimos anos. Essas dificuldades acabaram por nos propiciar um número pequeno de participantes, o que enfraquece o poder estatístico do estudo. A continuidade do projeto com melhores condições logísticas e mais recursos será necessária para que possamos confirmar os achados.

Apesar destas dificuldades, o trabalho traz informações inéditas na literatura abrindo perspectivas para novos estudos. Este é o primeiro trabalho avaliando associação entre alterações eletroencefalográficas e marcadores inflamatórios.

7. CONCLUSÃO

A análise qualitativa do traçado que é feita rotineiramente no estudo das epilepsias não mostrou associação com alteração dos níveis séricos dos biomarcadores, contudo, quando realizada a análise espectral, identificamos que aumento da proporção de ritmos lentos da atividade de base em vigília está associada a ativação de vias pró-inflamatórias através da caspase-1, o aumento da proporção de ondas lentas nos paroxismos epileptiformes interictais está associado a aumento do fator neurotróficos periférico NGF , bem como o aumento da proporção de ondas lentas nos primeiros segundos da atividade ictal está associado a aumento de atividade pró-inflamatória expressa pelo aumento de ST2 e de aumento de moléculas relacionadas a reparo neuronal, NT3. Frequentemente, o aumento de ritmos lentos no EEG reflete algum grau disfunção ou encefalopatia, seja local, regional ou difuso e nosso estudo sugere que nos pacientes com ELT esse aumento de ritmos lentos está associado também a vias pró-inflamatórias ativadas.

REFERÊNCIAS

1. Devinsky O, Vezzani A, O'Brien TJ, et al. Epilepsy. *Nat Rev Dis Prim.* 2018;4. doi:10.1038/nrdp.2018.24
2. Balestrini S, Arzimanoglou A, Blümcke I, et al. The aetiologies of epilepsy. *Epileptic Disord.* 2021;23(1):1–16. doi:10.1684/epd.2021.1255
3. Epilepsy. Acessado abril 5, 2021. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>
4. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia.* 2014;55(4):475–482. doi:10.1111/epi.12550
5. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017;58(4):512–521. doi:10.1111/epi.13709
6. Aguiar CCT, Almeida AB, Arajo PVP, et al. Oxidative stress and epilepsy: Literature review. *Oxid Med Cell Longev.* Published online 2012. doi:10.1155/2012/795259
7. Vezzani A, French J, Bartfai T, Baram TZ. The role of inflammation in epilepsy. *Nat Rev Neurol.* 2011;7(1):31–40. doi:10.1038/nrneurol.2010.178
8. Pitkänen A, Engel J. Past and present definitions of epileptogenesis and its biomarkers. *Neurotherapeutics.* 2014;11(2):231–241. doi:10.1007/S13311-014-0257-2
9. Olejniczak P. Neurophysiologic basis of EEG. In: *Journal of Clinical Neurophysiology.* Vol 23. J Clin Neurophysiol; 2006:186–189. doi:10.1097/01.wnp.0000220079.61973.6c
10. Mrcp MM, Hart YM, Sander JWAS, Shorvon SD. National general practice study of epilepsy (ngpse): Partial seizure patterns in a general population. *Neurology.* 1992;42(10):1911–1917. doi:10.1212/wnl.42.10.1911
11. Téllez-Zenteno JF, Hernández-Ronquillo L. A Review of the Epidemiology of Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsy Res Treat.* 2012;2012. doi:10.1155/2012/630853
12. Mcintosh AM, Wynd AW, Berkovic SF. Extended follow-up after anterior temporal lobectomy demonstrates seizure recurrence 20+ years postsurgery. *Epilepsia.* 2022;00:1–11. doi:10.1111/epi.17440
13. Ethemoglu O, Ay H, Koyuncu I, Gönel A. Comparison of cytokines and prooxidants/antioxidants markers among adults with refractory versus well-controlled epilepsy: A cross-sectional study. *Seizure.* 2018;60:105–109. doi:10.1016/J.SEIZURE.2018.06.009
14. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia.* 2010;51(6):1069–1077. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x
15. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy.

- Proposal for Revised Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes. *Epilepsia*. 1989;30(4):389–399. doi:10.1111/j.1528-1157.1989.tb05316.x
16. Baulac M. MTLE with hippocampal sclerosis in adult as a syndrome. *Rev Neurol (Paris)*. 2015;171(3):259–266. doi:10.1016/j.neurol.2015.02.004
 17. Querol Pascual MR. Temporal Lobe Epilepsy: Clinical Semiology and Neurophysiological Studies. *Semin Ultrasound, CT MRI*. 2007;28(6):416–423. doi:10.1053/j.sult.2007.09.004
 18. Maizuliana H, Usui N, Terada K, Kondo A, Inoue Y. Clinical, semiological, electroencephalographic, and neuropsychological features of “pure” neocortical temporal lobe epilepsy. *Epileptic Disord*. 2020;22(1):55–65. doi:10.1684/epd.2020.1132
 19. Wang Y, Wang X, Mo J jie, et al. Symptomatogenic zone and network of oroalimentary automatisms in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2019;60(6):1150–1159. doi:10.1111/EPI.15457
 20. Bl I, Thom M, Aronica E, et al. International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: A Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods. Published online 2013. doi:10.1111/epi.12220
 21. Tatum WO, Rubboli G, Kaplan PW, et al. Clinical utility of EEG in diagnosing and monitoring epilepsy in adults. *Clin Neurophysiol*. 2018;129(5):1056–1082. doi:10.1016/j.clinph.2018.01.019
 22. Schomer DL, Lopes da Silva FH. *Niedermeyer’s electroencephalography: basic principles, clinical applications, and related fields*.
 23. Merricks EM, Smith EH, McKhann GM, et al. Single unit action potentials in humans and the effect of seizure activity. *Brain*. 2015;138(10):2891–2906. doi:10.1093/brain/aww208
 24. Tatum WO, Rubboli G, Kaplan PW, et al. Clinical utility of EEG in diagnosing and monitoring epilepsy in adults. *Clin Neurophysiol*. 2018;129(5):1056–1082. doi:10.1016/j.clinph.2018.01.019
 25. Schomer DL, Epstein CM, Herman ST, Maus D, Fisch BJ. C5Recording Principles: Analog and Digital Principles; Polarity and Field Determinations; Multimodal Monitoring; Polygraphy (EOG, EMG, ECG, SAO2). *Case Stud Clin Psychol Sci Bridg Gap from Sci to Pract*. 2017;(August):1–7. doi:10.1093/MED/9780190228484.003.0005
 26. N K, J A, S B, et al. A revised glossary of terms most commonly used by clinical electroencephalographers and updated proposal for the report format of the EEG findings. Revision 2017. *Clin Neurophysiol Pract*. 2017;2:170–185. doi:10.1016/J.CNP.2017.07.002
 27. WO T, S O, JG O, et al. American Clinical Neurophysiology Society Guideline 7: Guidelines for EEG Reporting. *J Clin Neurophysiol*. 2016;33(4):328–332. doi:10.1097/WNP.0000000000000319
 28. Halford JJ, Sabau D, Drislane FW, Tsuchida TN, Sinha SR. American Clinical Neurophysiology Society Guideline 4: Recording Clinical EEG on Digital Media. *J Clin Neurophysiol*. 2016;33(4):317–319. doi:10.1097/WNP.0000000000000318
 29. Schomer DL, Lopes da Silva FH. *Niedermeyer’s electroencephalography: basic principles, clinical applications, and related fields*.

30. Rose S, Ebersole JS. Advances in spike localization with EEG dipole modeling. *Clin EEG Neurosci.* 2009;40(4):281–287. doi:10.1177/155005940904000410
31. Kane N, Acharya J, Beniczky S, et al. A revised glossary of terms most commonly used by clinical electroencephalographers and updated proposal for the report format of the EEG findings. Revision 2017. *Clin Neurophysiol Pract.* 2017;2:170–185. doi:10.1016/J.CNP.2017.07.002
32. Landazuri P. Mesial temporal lobe epilepsy: A distinct electroclinical subtype of temporal lobe epilepsy. *Neurodiagn J.* 2014;54(3):274–288. doi:10.1080/21646821.2014.11106809
33. Asadi-Pooya AA, Asadollahi M, Shimamoto S, Lorenzo M, Sperling MR. Spike voltage topography in temporal lobe epilepsy. *J Neurol Sci.* 2016;366:209–212. doi:10.1016/j.jns.2016.05.032
34. Sadler M, Desbiens R. Scalp EEG in temporal lobe epilepsy surgery. In: *Canadian Journal of Neurological Sciences.* Vol 27. Canadian Journal of Neurological Sciences; 2000:S22–S28. doi:10.1017/s0317167100000603
35. Tao JX, Chen XJ, Baldwin M, et al. Interictal regional delta slowing is an EEG marker of epileptic network in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia.* 2011;52(3):467–476. doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02918.x
36. Jin K, Nakasato N. Ictal pattern on scalp EEG at onset of seizure in temporal lobe epilepsy: Old and new problems for epileptologists. *Clin Neurophysiol.* 2016;127(2):987–988. doi:10.1016/j.clinph.2015.07.023
37. Seyal M, Hardin KA, Bateman LM. Postictal generalized EEG suppression is linked to seizure-associated respiratory dysfunction but not postictal apnea. *Epilepsia.* 2012;53(5):825–831. doi:10.1111/j.1528-1167.2012.03443.x
38. Budzynski T, Budzynski H, Evans J, Abarbanel A. *Introduction to Quantitative EEG and Neurofeedback.* Elsevier Inc.; 2009. doi:10.1016/B978-0-12-374534-7.X0001-9
39. Anghinah R. Análise da coerência do espectro do eletrencefalograma EEG spectral coherence. 2005;2005. http://www.revistaneurociencias.com.br/edicoes/2005/RN_13_01/Pages_from_RN_13_01-8.pdf
40. Dumermuth G, Molinari L. Spectral analysis of the EEG. Some fundamentals revisited and some open problems. *Neuropsychobiology.* 1987;17(1–2):85–99. doi:10.1159/000118345
41. Kiiski H, Bennett M, Rueda-Delgado LM, et al. EEG spectral power, but not theta/beta ratio, is a neuromarker for adult ADHD. *Eur J Neurosci.* 2020;51(10):2095–2109. doi:10.1111/ejn.14645
42. Glass CK, Saijo K, Winner B, Marchetto MC, Gage FH. Mechanisms Underlying Inflammation in Neurodegeneration. *Cell.* 2010;140(6):918–934. doi:10.1016/j.cell.2010.02.016
43. Cross JH. Fever and fever-related epilepsies. *Epilepsia.* 2012;53 Suppl 4(SUPPL. 4):3–8. doi:10.1111/J.1528-1167.2012.03608.X
44. Marchi N, Granata T, Janigro D. Inflammatory pathways of seizure disorders. *Trends Neurosci.* 2014;37(2):55–65. doi:10.1016/j.tins.2013.11.002
45. Devinsky O, Vezzani A, Najjar S, De Lanerolle NC, Rogawski MA. Glia and epilepsy: excitability

- and inflammation. *Trends Neurosci.* 2013;36(3):174–184. doi:10.1016/J.TINS.2012.11.008
46. Aronica E, Crino PB. Inflammation in epilepsy: clinical observations. *Epilepsia.* 2011;52 Suppl 3(SUPPL. 3):26–32. doi:10.1111/J.1528-1167.2011.03033.X
 47. Wood EJ. Cellular and molecular immunology (5th ed.): Abbas A. K., and Lichtman, A. H. *Biochem Mol Biol Educ.* 2004;32(1):65–66. doi:10.1002/BMB.2004.494032019997
 48. Vezzani A, Lang B, Aronica E. Immunity and inflammation in epilepsy. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2016;6(2). doi:10.1101/cshperspect.a022699
 49. Schneider H, Pitossi F, Balschun D, Wagner A, del Rey A, Besedovsky HO. A neuromodulatory role of interleukin-1beta in the hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95(13):7778–7783. Acessado fevereiro 7, 2017. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9636227>
 50. Sayyah M, Beheshti S, Shokrgozar MA, et al. Antiepileptogenic and anticonvulsant activity of interleukin-1 β in amygdala-kindled rats. *Exp Neurol.* 2005;191(1):145–153. doi:10.1016/j.expneurol.2004.08.032
 51. Ravizza T, Boer K, Redeker S, et al. The IL-1beta system in epilepsy-associated malformations of cortical development. *Neurobiol Dis.* 2006;24(1):128–143. doi:10.1016/J.NBD.2006.06.003
 52. Crespel A, Coubes P, Rousset MC, et al. Inflammatory reactions in human medial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Brain Res.* 2002;952(2):159–169. doi:10.1016/S0006-8993(02)03050-0
 53. Bauer S, Cepok S, Todorova-Rudolph A, et al. Etiology and site of temporal lobe epilepsy influence postictal cytokine release. *Epilepsy Res.* 2009;86(1):82–88. doi:10.1016/J.EPILEPSYRES.2009.05.009
 54. Alapirtti T, Rinta S, Hulkkonen J, Mäkinen R, Keränen T, Peltola J. Interleukin-6, interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-1beta production in patients with focal epilepsy: A video-EEG study. *J Neurol Sci.* 2009;280(1–2):94–97. doi:10.1016/J.JNS.2009.02.355
 55. Peltola J, Palmio J, Korhonen L, et al. Interleukin-6 and interleukin-1 receptor antagonist in cerebrospinal fluid from patients with recent tonic-clonic seizures. *Epilepsy Res.* 2000;41(3):205–211. doi:10.1016/S0920-1211(00)00140-6
 56. Alvim MKM, Morita-Sherman ME, Yasuda CL, et al. Inflammatory and neurotrophic factor plasma levels are related to epilepsy independently of etiology. *Epilepsia.* 2021;62(10):2385–2394. doi:10.1111/EPI.17023
 57. Gao F, Gao Y, Zhang SJ, et al. Alteration of plasma cytokines in patients with active epilepsy. *Acta Neurol Scand.* 2017;135(6):663–669. doi:10.1111/ANE.12665
 58. Ravizza T, Gagliardi B, Noé F, Boer K, Aronica E, Vezzani A. Innate and adaptive immunity during epileptogenesis and spontaneous seizures: Evidence from experimental models and human temporal lobe epilepsy. *Neurobiol Dis.* 2008;29(1):142–160. doi:10.1016/j.nbd.2007.08.012
 59. High affinity interleukin-6 receptor is a hexameric complex consisting of two molecules each of interleukin-6, interleukin-6 receptor, and gp-130 - PubMed. Acessado outubro 9, 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8083235/>

60. Lehtimäki KA, Keränen T, Palmio J, et al. Increased plasma levels of cytokines after seizures in localization-related epilepsy. *Acta Neurol Scand.* 2007;116(4):226–230. doi:10.1111/j.1600-0404.2007.00882.x
61. Lehtimäki KA, Keränen T, Palmio J, et al. Increased plasma levels of cytokines after seizures in localization-related epilepsy. *Acta Neurol Scand.* 2007;116(4):226–230. doi:10.1111/J.1600-0404.2007.00882.X
62. Liimatainen S, Fallah M, Kharazmi E, Peltola M, Peltola J. Interleukin-6 levels are increased in temporal lobe epilepsy but not in extra-temporal lobe epilepsy. *J Neurol.* 2009;256(5):796–802. doi:10.1007/s00415-009-5021-x
63. Ethemoglu O, Ay H, Koyuncu I, Gönel A. Comparison of cytokines and prooxidants/antioxidants markers among adults with refractory versus well-controlled epilepsy: A cross-sectional study. *Seizure.* 2018;60:105–109. doi:10.1016/J.SEIZURE.2018.06.009
64. Li G, Bauer S, Nowak M, et al. Cytokines and epilepsy. *Seizure.* 2011;20(3):249–256. doi:10.1016/j.seizure.2010.12.005
65. Meisel C, Schwab JM, Prass K, Meisel A, Dirnagl U. Central nervous system injury-induced immune deficiency syndrome. *Nat Rev Neurosci.* 2005;6(10):775–786. doi:10.1038/NRN1765
66. Pacifici R, Paris L, Di Carlo S, Bacosi A, Pichini S, Zuccaro P. Cytokine production in blood mononuclear cells from epileptic patients. *Epilepsia.* 1995;36(4):384–387. doi:10.1111/J.1528-1157.1995.TB01013.X
67. O’Garra A, Barrat FJ, Castro AG, Vicari A, Hawrylowicz C. Strategies for use of IL-10 or its antagonists in human disease. *Immunol Rev.* 2008;223(1):114–131. doi:10.1111/J.1600-065X.2008.00635.X
68. Keystone E, Wherry J, Grint P. IL-10 as a therapeutic strategy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 1998;24(3):629–639. doi:10.1016/S0889-857X(05)70030-2
69. Cayrol C, Girard JP. Interleukin-33 (IL-33): A nuclear cytokine from the IL-1 family. *Immunol Rev.* 2018;281(1):154–168. doi:10.1111/IMR.12619
70. Vieira ÉLM, de Oliveira GNM, Lessa JMK, et al. Peripheral leukocyte profile in people with temporal lobe epilepsy reflects the associated proinflammatory state. *Brain Behav Immun.* 2016;53:123–130. doi:10.1016/J.BBI.2015.11.016
71. Martinez-Marcos A, Mattar Cunha T, Milovanovic M, et al. IL-33 Alleviated Brain Damage via Anti-apoptosis, Endoplasmic Reticulum Stress, and Inflammation After Epilepsy. Published online 2020. doi:10.3389/fnins.2020.00898
72. Menon B, Ramalingam K, Kumar RV. Low plasma antioxidant status in patients with epilepsy and the role of antiepileptic drugs on oxidative stress. *Ann Indian Acad Neurol.* 2014;17(4):398. doi:10.4103/0972-2327.144008
73. Ethemoglu O, Ay H, Koyuncu I, Gönel A. Comparison of cytokines and prooxidants/antioxidants markers among adults with refractory versus well-controlled epilepsy: A cross-sectional study. *Seizure.* 2018;60(June):105–109.

doi:10.1016/j.seizure.2018.06.009

74. Kan AA, de Jager W, de Wit M, et al. Protein expression profiling of inflammatory mediators in human temporal lobe epilepsy reveals co-activation of multiple chemokines and cytokines. *J Neuroinflammation*. 2012;9. doi:10.1186/1742-2094-9-207
75. Iughetti L, Lucaccioni L, Fugetto F, Predieri B, Berardi A, Ferrari F. Brain-derived neurotrophic factor and epilepsy: a systematic review. *Neuropeptides*. 2018;72:23–29. doi:10.1016/J.NPEP.2018.09.005
76. Bauer S, Cepok S, Todorova-Rudolph A, et al. Etiology and site of temporal lobe epilepsy influence postictal cytokine release. *Epilepsy Res*. 2009;86(1):82–88. doi:10.1016/j.eplepsyres.2009.05.009
77. Alapirtti T, Rinta S, Hulkkonen J, Mäkinen R, Keränen T, Peltola J. Interleukin-6, interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-1beta production in patients with focal epilepsy: A video-EEG study. *J Neurol Sci*. 2009;280(1–2):94–97. doi:10.1016/j.jns.2009.02.355
78. Silveira G, de Oliveira ACP, Teixeira AL. Insights into inflammation and epilepsy from the basic and clinical sciences. *J Clin Neurosci*. 2012;19(8):1071–1075. doi:10.1016/j.jocn.2011.10.011
79. Dedeurwaerdere S, Friedman A, Fabene PF, et al. Finding a better drug for epilepsy: Antiinflammatory targets. *Epilepsia*. 2012;53(7):1113–1118. doi:10.1111/j.1528-1167.2012.03520.x
80. Vezzani A. Brain Inflammation and Seizures: Evolving Concepts and New Findings in the Last 2 Decades. *Epilepsy Curr*. 2020;20(6_suppl):40S-43S. doi:10.1177/1535759720948900
81. Amin U, Sullivan L, Trudeau P, Benbadis SR. Association Between Positive Occipital Sharp Transients of Sleep and Lambda Waves. *Clin EEG Neurosci*. 2019;50(3):219–221. doi:10.1177/1550059418813020
82. Beghi E. The Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology*. 2020;54(2):185–191. doi:10.1159/000503831
83. Mezjan I, Brissart H, Masson D, et al. Epilepsy surgery for drug-resistant temporal lobe epilepsy in over-50 year-olds: Seizure outcome, surgical complications and neuropsychological outcome DRE drug-resistant epilepsy HS hippocampal sclerosis NPA neuropsychological assessment RES resective epilepsy surgery sEEG stereoelectroencephalography TLE temporal-lobe epilepsy VEM verbal episodic memory * Corresponding author. *Neurochirurgie*. 2022;68:510–517. doi:10.1016/j.neuchi.2022.04.001
84. Jehi L, Jette N, Kwon CS, et al. Timing of referral to evaluate for epilepsy surgery: Expert Consensus Recommendations from the Surgical Therapies Commission of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 2022;63(10):2491–2506. doi:10.1111/EPI.17350
85. Jin K, Nakasato N. Ictal pattern on scalp EEG at onset of seizure in temporal lobe epilepsy: Old and new problems for epileptologists. *Clin Neurophysiol*. 2016;127(2):987–988. doi:10.1016/J.CLINPH.2015.07.023
86. Liu X, Wu S, Daif A, et al. Clinical implications of scalp ictal EEG pattern in patients with temporal lobe epilepsy. *Clin Neurophysiol*. 2019;130(9):1604–1610. doi:10.1016/J.CLINPH.2019.05.028

87. Alvim MKM, Morita-Sherman ME, Yasuda CL, et al. Inflammatory and neurotrophic factor plasma levels are related to epilepsy independently of etiology. *Epilepsia*. 2021;62(10):2385–2394. doi:10.1111/EPI.17023
88. Zhao W, Van Someren EJW, Li C, et al. EEG spectral analysis in insomnia disorder: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2021;59. doi:10.1016/J.SMRV.2021.101457
89. Campbell IG. EEG recording and analysis for sleep research. *Curr Protoc Neurosci*. 2009;Chapter 10(SUPPL.49). doi:10.1002/0471142301.NS1002S49
90. Newson JJ, Thiagarajan TC. EEG Frequency Bands in Psychiatric Disorders: A Review of Resting State Studies. *Front Hum Neurosci*. 2019;12. doi:10.3389/FNHUM.2018.00521
91. Vanhollebeke G, De Smet S, De Raedt R, Baeken C, van Mierlo P, Vanderhasselt MA. The neural correlates of psychosocial stress: A systematic review and meta-analysis of spectral analysis EEG studies. *Neurobiol Stress*. 2022;18. doi:10.1016/J.YNSTR.2022.100452
92. Fonseca E, Quintana M, Seijo-Raposo I, et al. Interictal brain activity changes in temporal lobe epilepsy: A quantitative electroencephalogram analysis. *Acta Neurol Scand*. 2022;145(2):239–248. doi:10.1111/ANE.13543
93. Varatharajah Y, Joseph B, Brinkmann B, et al. Quantitative analysis of visually reviewed normal scalp EEG predicts seizure freedom following anterior temporal lobectomy. *Epilepsia*. 2022;63(7):1630–1642. doi:10.1111/EPI.17257
94. Sun Q, Scott MJ. Caspase-1 as a multifunctional inflammatory mediator: noncytokine maturation roles. Published online 2016. doi:10.1189/jlb.3MR0516-224R
95. Xu C, Zhang S, Gong Y, et al. Subicular Caspase-1 Contributes to Pharmacoresistance in Temporal Lobe Epilepsy. *Ann Neurol*. 2021;90(3):377–390. doi:10.1002/ANA.26173
96. Jiang Q, Tang G, Zhong XM, Ding DR, Wang H, Li JN. Role of Stat3 in NLRP3/caspase-1-mediated hippocampal neuronal pyroptosis in epileptic mice. *Synapse*. 2021;75(12). doi:10.1002/SYN.22221
97. Fonseca E, Quintana M, Seijo-Raposo I, et al. Interictal brain activity changes in temporal lobe epilepsy: A quantitative electroencephalogram analysis. *Acta Neurol Scand*. 2022;145(2):239–248. doi:10.1111/ANE.13543
98. Cristina de Brito Toscano E, Leandro Marciano Vieira É, Boni Rocha Dias B, et al. NLRP3 and NLRP1 inflammasomes are up-regulated in patients with mesial temporal lobe epilepsy and may contribute to overexpression of caspase-1 and IL- β in sclerotic hippocampi. *Brain Res*. 2021;1752. doi:10.1016/J.BRAINRES.2020.147230
99. Bracci-Laudiero L, De Stefano ME. NGF in Early Embryogenesis, Differentiation, and Pathology in the Nervous and Immune Systems. *Curr Top Behav Neurosci*. 2016;29:125–152. doi:10.1007/7854_2015_420
100. Mathern GW, Babb TL, Micevych PE, Blanco CE, Pretorius JK. Granule cell mRNA levels for BDNF, NGF, and NT-3 correlate with neuron losses or supragranular mossy fiber sprouting in the chronically damaged and epileptic human hippocampus. *Mol Chem Neuropathol*. 1997;30(1–2):53–76. doi:10.1007/BF02815150
101. Kandratavicius L, Monteiro MR, Assirati JA, Carlotti CG, Hallak JE, Leite JP. Neurotrophins in

- mesial temporal lobe epilepsy with and without psychiatric comorbidities. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2013;72(11):1029–1042. doi:10.1097/NEN.0000000000000002
102. Cayrol C, Girard JP. Interleukin-33 (IL-33): A nuclear cytokine from the IL-1 family. *Immunol Rev.* 2018;281(1):154–168. doi:10.1111/IMR.12619
103. Ethemoglu O, Calik M, Koyuncu I, et al. Interleukin-33 and oxidative stress in epilepsy patients. *Epilepsy Res.* 2021;176. doi:10.1016/J.EPLEPSYRES.2021.106738
104. Toscano EC de B, Lessa JMK, de Oliveira GN, et al. Peripheral levels of sST2 are increased in patients with temporal lobe epilepsy: Additional evidence of low-grade inflammation. *Epilepsy Behav.* 2020;112. doi:10.1016/J.YEBEH.2020.107351
105. Rajakulendran S, Nashef L. Postictal generalized EEG suppression and SUDEP: a review. *J Clin Neurophysiol.* 2015;32(1):14–20. doi:10.1097/WNP.0000000000000147

APÊNDICES

Apêndice 1: Correlação entre a frequência de crises e tempo de doença com os marcadores inflamatórios.

Coeficientes de Spearman		
	Frequência absoluta	Duração das crises
IL6	0,42	0,91
TNF	0,71	0,35
IL1b	0,48	0,68
IL.8	0,46	0,59
IL12p70	0,79	0,61
TREM.1	0,30	0,98
TWEAK	0,39	0,25
PROGRANULIN	0,31	0,20
IL10	0,58	0,90
IL33	0,05	0,50
ST2	0,35	0,35
Caspase.1	0,08	0,81
IL.18	0,40	0,95
BDNF	0,17	0,83
NGF	0,09	0,15
NT3	0,46	0,51
NT4_5	0,39	0,53

Apêndice 2 – Índice Delta-Power em vigília a região temporal hemisfério ipsilateral à crise

N= 16	Delta-Power hemisfério - vigília	Delta-Power temporal - vigília
P1	-0,216580686	-0,306655942
P2	-0,007660167	0,04524263
P3	-0,149351876	-0,1566427
P4	-0,016329164	-0,035183095
P5	-0,105960669	-0,099595989
P6	-0,029134705	0,004147286
P7	-0,2858953	-0,306655942
P8	1,57256287	0,967674255
P9	-0,167243198	-0,156750149
P10	-0,042508519	-0,138865751
P11	-0,167334993	-0,202851171
P12	0,153353938	0,56099773
P13	0,252977363	-0,097830441
P14	0,026315923	0,192129649
P16	0,770779417	1,875244291
P17	0,784213367	1,39841327

Apêndice 3 – Índice Delta-Power dos paroxismos epileptiformes

N = 14	Delta-Power global - PE	Delta-Power temporal - PE
P1	0,045529147	-0,00814055
P2	0,061857185	0,096306425
P3	0,026006	0,08768369
P4	0,282527319	0,883555057
P5	-0,148488952	-0,190655144
P6	3,571828382	4,14191759
P7	-0,096159964	-0,111082826
P8	-0,08265398	0,04629888
P9	-0,076401712	-0,092855672
P10	-0,087173346	0,790760232
P11	-0,060735205	-0,080381165
P12	-0,018399122	-0,080749041
P13	0,106753386	0,226720285
P14	-0,174013159	-0,154250083

Apêndice 4 – Índice Delta-Power dos três segundos iniciais da primeira crise

N = 14	Delta-Power global – início da primeira crise	Delta-Power temporal – início da primeira crise
P1	0,499260285	0,749078291
P2	1,176385488	1,485105049
P3	-0,126636747	-0,185806344
P4	2,714802043	2,076867331
P5	-0,052053396	0,400207393
P6	-0,103331255	-0,112809207
P7	12,26984876	5,176796886
P8	2,475995954	2,899782083
P9	-0,090761208	-0,120202117
P10	0,408189967	1,251696364
P11	0,106983888	0,112279469
P12	-0,081509258	-0,155175056
P13	8,946739703	8,459027078
P14	0,448928903	0,294555374

Apêndice 5 – Índice Delta-Power dos dez segundos pós-ictais da primeira crise

N = 14	Delta-Power global – dez segundos pós-ictais	Delta-Power temporal – dez segundos pós-ictais
P1	21,21633363	-2,391711289
P2	-4,199558086	-4,333676885
P3	0,574761023	0,566004351
P4	0,749504809	0,526831754
P5	-0,115205917	-2,481578265
P6	-0,17761517	-0,068630951
P7	1,82031359	2,995688606
P8	1,377491345	1,569485503
P9	8,733656584	4,917716112
P10	-117,0829141	21,10492791
P11	-9,489009072	-16,96816307
P12	-5,174800198	85,90340793
P13	6,529231058	-42,82980079
P14	2,33781217	3,039325336

Apêndice 6 - Níveis plasmáticos de citocinas pró-inflamatórias em pacientes com epilepsia do lobo temporal.

	Citocinas Pró-Inflamatórias				
	IL6	IL-8	TNF	IL12p70	TREM-1
P1	6,01	4,29	7,18	8,28	744,36
P2	7,84	2,44	7,69	7,85	23,18
P3	7,84	3,27	8,19	7,34	59,54
P4	5,88	10,32	6,50	8,63	81,16
P5	7,65	4,70	8,70	8,90	39,92

P6	7,59	9,26	7,69	7,85	685,31
P7	6,51	6,96	5,84	7,34	20,08
P8	8,62	2,85	8,36	8,20	773,77
P9	6,13	0,62	6,18	8,20	21,33
P10	5,09	12,04	6,18	6,34	0,00
P11	6,76	15,99	6,84	7,34	6,53
P12	5,64	3,68	7,18	7,76	51,12
P13	1,15	4,53	1,30	1,56	156,31
P14	5,55	16,21	3,48	1,33	290,65
P15	1,40	18,35	1,56	1,42	131,22
P16	0,75	1,62	1,24	1,33	140,61
P17	1,67	2,61	2,65	0,99	279,28
P18	2,13	3,34	1,99	1,33	302,05
P19	2,81	3,19	1,36	1,66	493,94
P20	1,53	2,21	1,84	1,24	203,77
P21	1,49	16,60	38,00	2,03	243,75
P22	5,82	1,35	7,18	8,55	51,12
P23	4,17	27,96	25,04	1,66	556,70
Mediana	5,64	4,29	6,50	7,34	140,61
SD	2,58	7,11	8,26	3,31	248,97

P: Paciente; IL: Interleucina; TREM-1: *triggering receptor expressed on myeloid cells-1*.

Apêndice 7- Níveis plasmáticos de citocinas imunomoduladoras em pacientes com epilepsia do lobo temporal

	PROGRANULIN	IL10	IL33	ST2
P1	1589,18	7,98	60,20	343,54
P2	1737,03	7,30	43,70	155,83
P3	3492,73	7,98	43,70	138,25
P4	2568,68	8,45	43,70	162,68
P5	3575,90	8,24	39,90	183,25
P6	1626,15	7,30	43,70	515,98
P7	3446,53	7,61	36,20	172,47
P8	1718,55	8,08	32,60	429,83
P9	1330,45	7,77	36,20	703,41
P10	1043,99	6,63	55,90	58,60
P11	2189,82	7,30	39,90	138,25
P12	2023,49	7,66	32,60	419,76
P13	2879,95	1,40	103,28	97,92
P14	950,63	1,64	12,68	957,07
P15	1762,48	1,81	32,37	88,85
P16	1906,04	1,43	18,46	88,85
P17	3177,64	1,68	185,35	530,95
P18	3735,91	2,08	229,70	177,06
P19	2327,26	1,58	163,70	1685,35
P20	2023,21	1,55	46,31	54,72
P21	1128,61	1,68	66,12	91,11
P22	2411,59	7,66	64,60	187,17
P23	2954,39	2,15	92,75	467,53
Mediana	2023,49	7,30	43,70	177,06
SD	850,35	3,06	55,11	374,01

P: Paciente; IL: Interleucina; ST2: Ligante Solúvel-2 para IL33; TWEAK: *TNF-related weak inducer of apoptosis*.

Apêndice 8- Níveis plasmáticos de citocinas da via do inflamassoma em pacientes com epilepsia do lobo temporal

	IL1b	Caspase-1	IL-18
P1	23,64	31,59	331,54
P2	20,77	146,53	221,17
P3	22,03	9,35	227,60
P4	21,57	71,71	142,65
P5	26,52	24,19	174,89
P6	29,62	46,19	276,52
P7	22,95	45,74	79,79
P8	25,48	84,85	183,66
P9	23,53	109,20	144,59
P10	19,16	53,50	36,35
P11	21,57	15,28	214,79
P12	21,57	59,83	163,56
P13	11,84	29,34	292,34
P14	12,84	42,95	159,70
P15	11,79	562,45	89,33
P16	17,90	539,38	173,73
P17	22,87	57,22	287,27
P18	22,34	68,60	392,16
P19	16,07	329,67	105,08
P20	15,20	68,60	188,66
P21	13,77	655,39	215,04
P22	22,26	24,95	115,96
P23	24,19	499,00	260,86
Mediana	21,57	59,83	183,66
SD	4,82	203,71	85,68

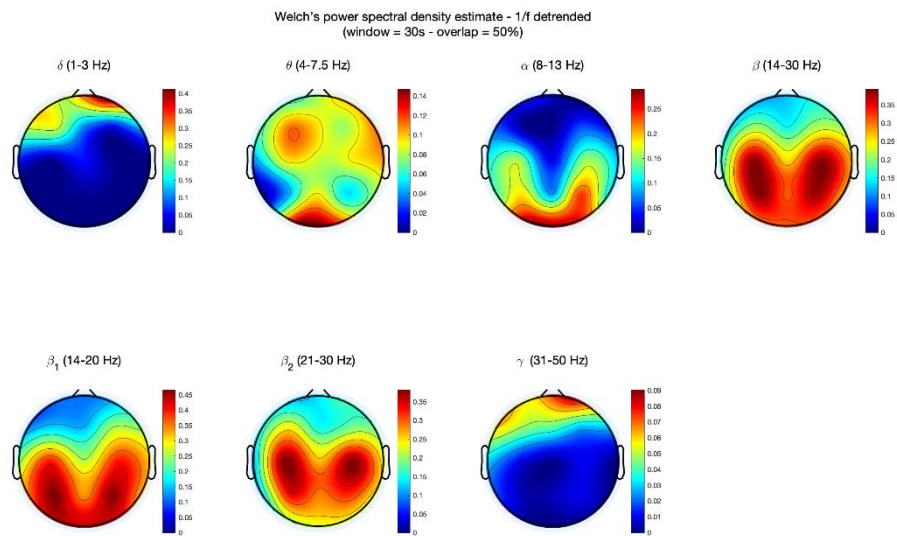
P: Paciente; IL: Interleucina.

Apêndice 9- Níveis plasmáticos de fatores neurotróficos e neurotrofinas em pacientes com epilepsia do lobo temporal.

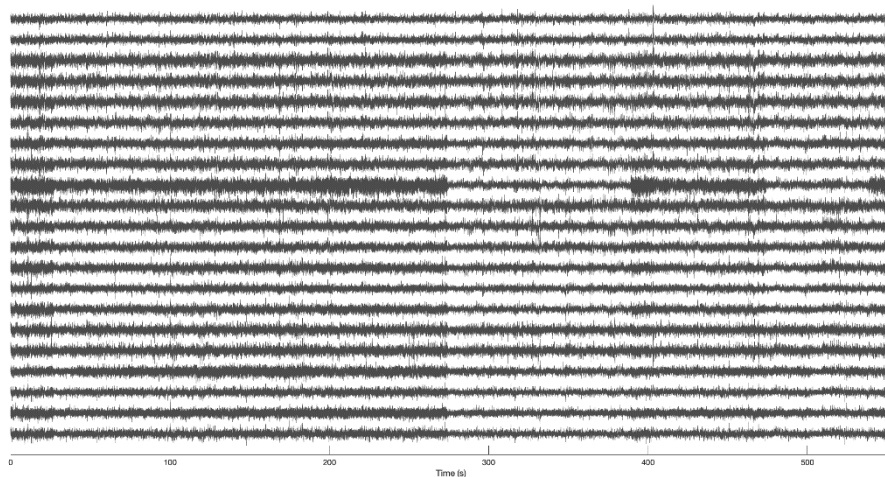
	BDNF	NGF	GDNF	NT3	NT4_5
P1	3489,60	43,39	121,13	2640,57	65,82
P2	3693,08	12,34	0,00	2368,91	0,00
P3	1897,63	53,90	32,54	120,32	108,97
P4	6493,97	28,65	14,82	1720,40	66,71
P5	2424,30	5,74	1,52	0,83	10,39
P6	2699,60	47,87	163,58	88,21	426,35
P7	4590,80	9,03	49,32	77,58	0,00
P8	4016,26	38,44	177,21	883,35	72,10
P9	1526,58	14,24	5,48	1168,12	22,97
P10	6865,03	7,15	24,98	5160,00	0,00
P11	1155,52	3,86	0,00	123,91	0,00
P12	24616,00	13,76	0,00	5315,52	66,26
P13	13846,11	20,69	12,61	0,00	20,25
P14	11194,24	2,09	2,08	0,00	0,00
P15	14202,44	15,53	5,97	0,00	10,91
P16	879,72	12,26	5,19	0,19	0,00
P17	1152,91	45,55	68,42	69,82	17,66
P18	1269,72	40,22	33,18	158,61	15,08
P19	1532,63	1288,04	1087,87	2177,15	242,72
P20	848,46	20,69	9,75	0,75	0,00
P21	952,88	23,04	33,01	20,94	0,00
P22	4088,08	24,77	24,30	2422,84	0,00
P23	2243,96	23,99	49,17	129,05	52,18
Mediana	2699,60	20,69	24,30	123,91	15,08
SD	5819,49	264,20	224,64	1607,63	98,38

P: Paciente; BDNF: *Brain-derived neurotrophic factor*; NGF: *Nerve growth factor*; GDNF: *Glial cell line-derived neurotrophic factor*; NT: *Neurotrophin*.

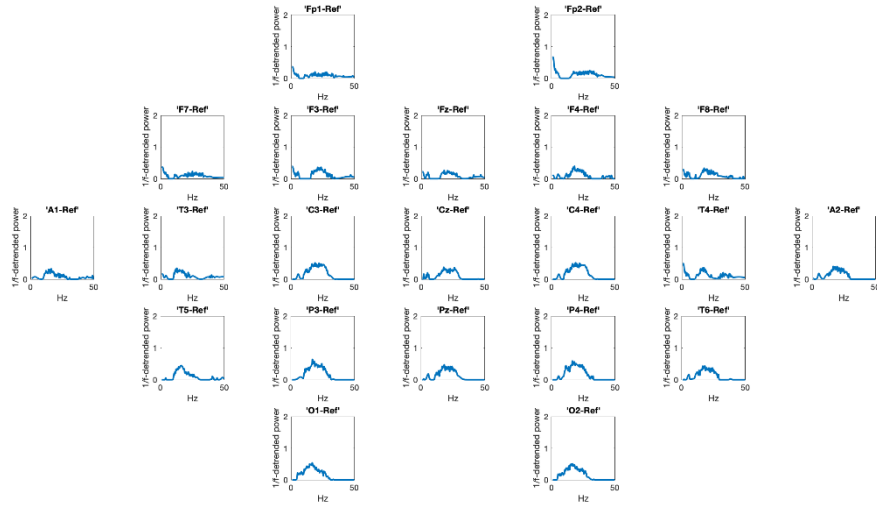
Apendice 10 – Gráfico ilustrativo da análise espectral da atividade de base de um:



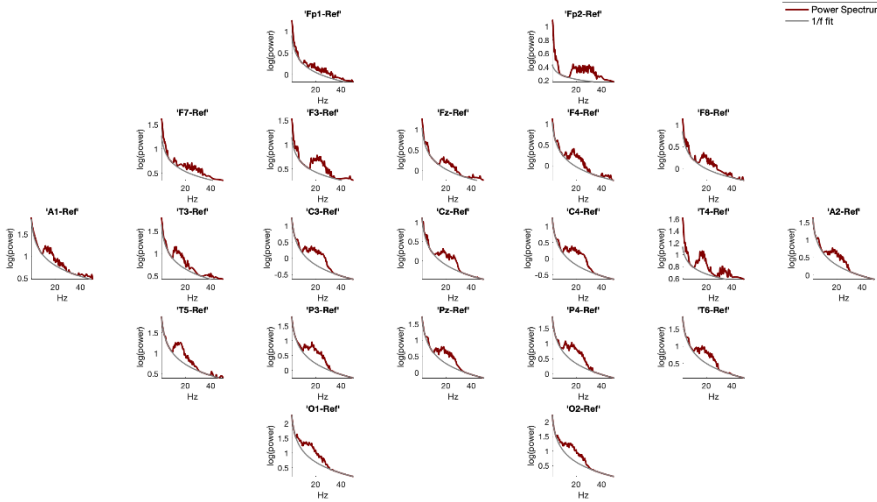
Raw Signal - Full record



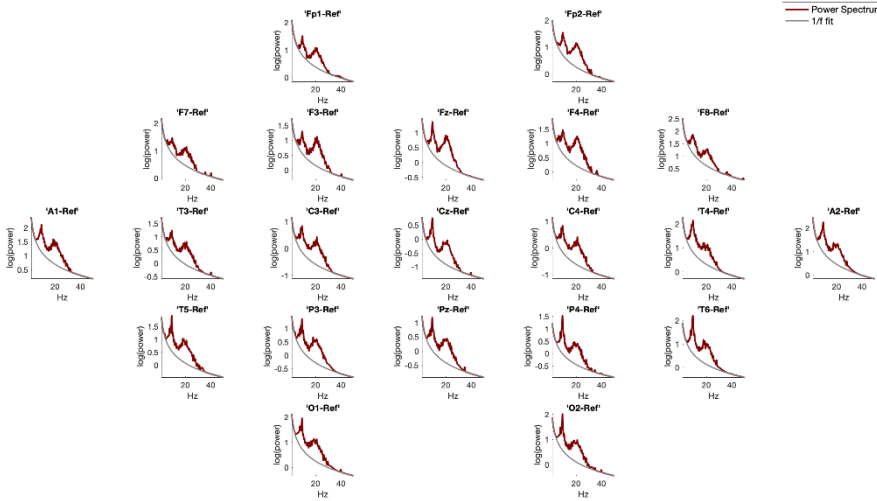
Welch's power spectral density estimate - 1/f detrended
(window = 30s - overlap = 50%)



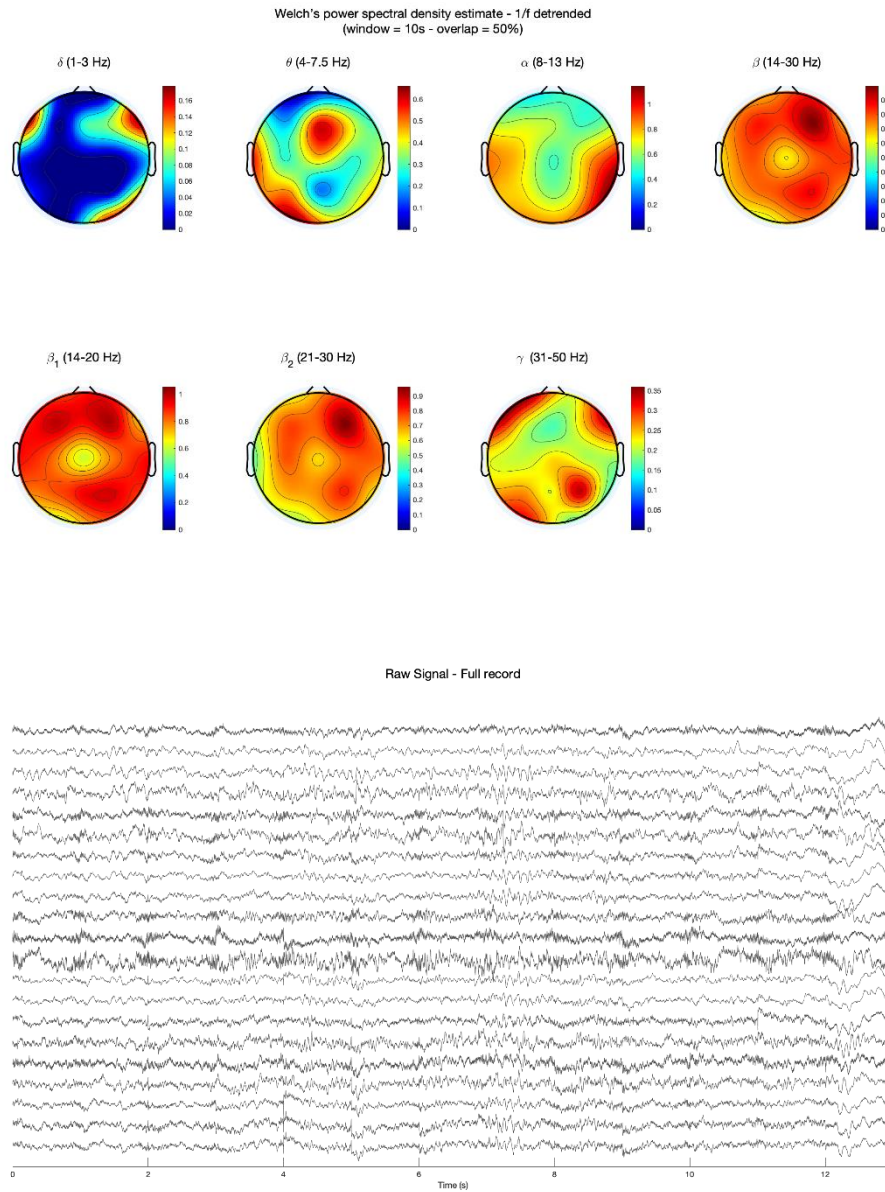
Welch's power spectral density estimate
(window = 30s - overlap = 50%)



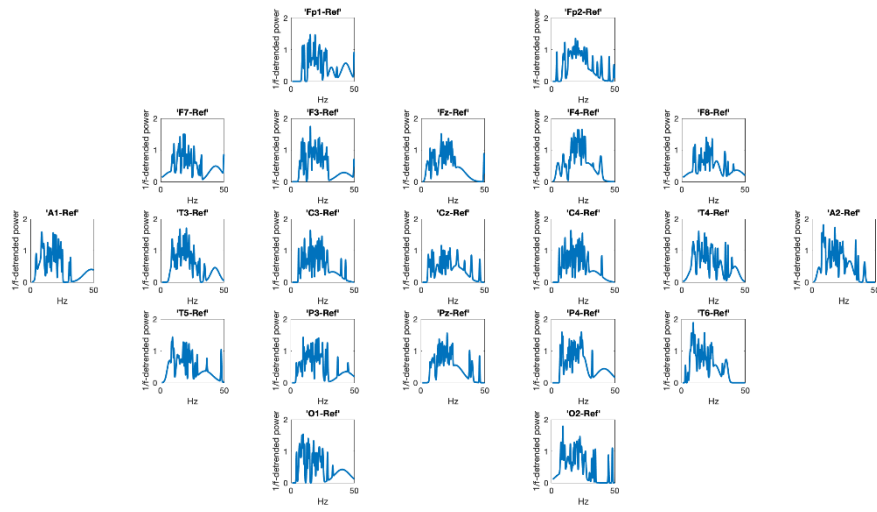
Welch's power spectral density estimate
(window = 30s - overlap = 50%)



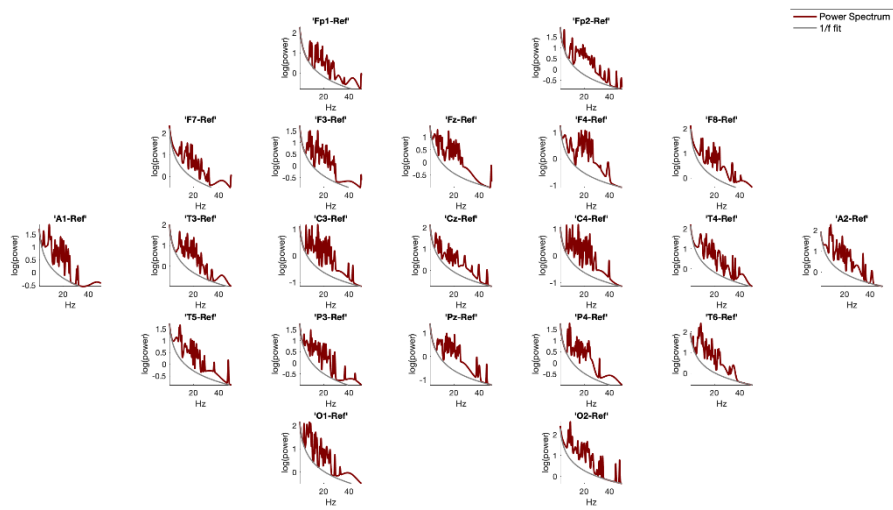
Anexo 11 – Gráfico da análises espectral dos paroxismos epileptiformes de um participante:



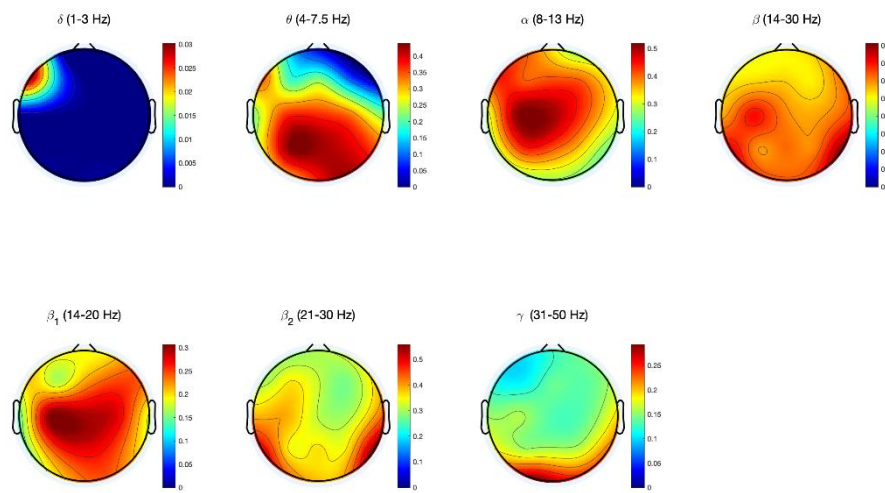
Weich's power spectral density estimate - 1/f detrended
(window = 10s - overlap = 50%)



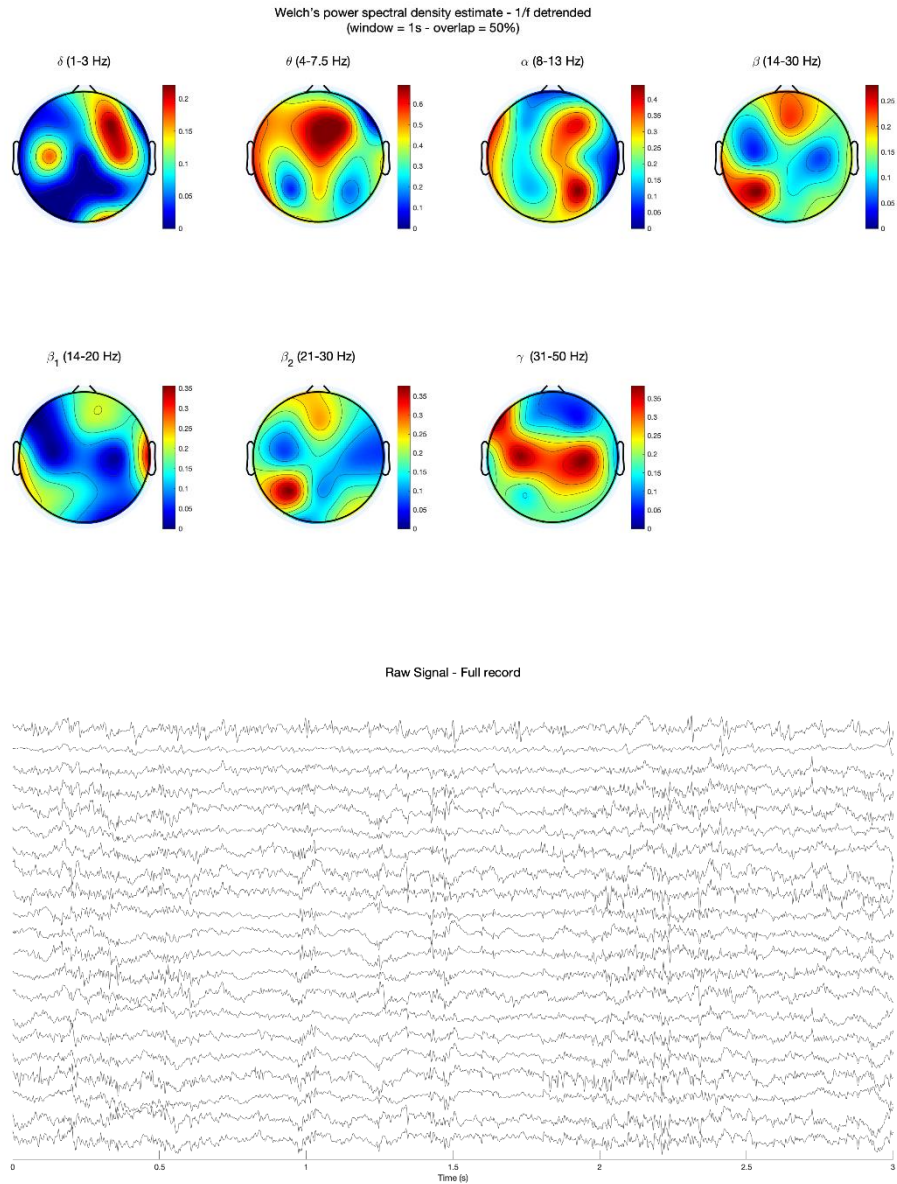
Weich's power spectral density estimate
(window = 10s - overlap = 50%)

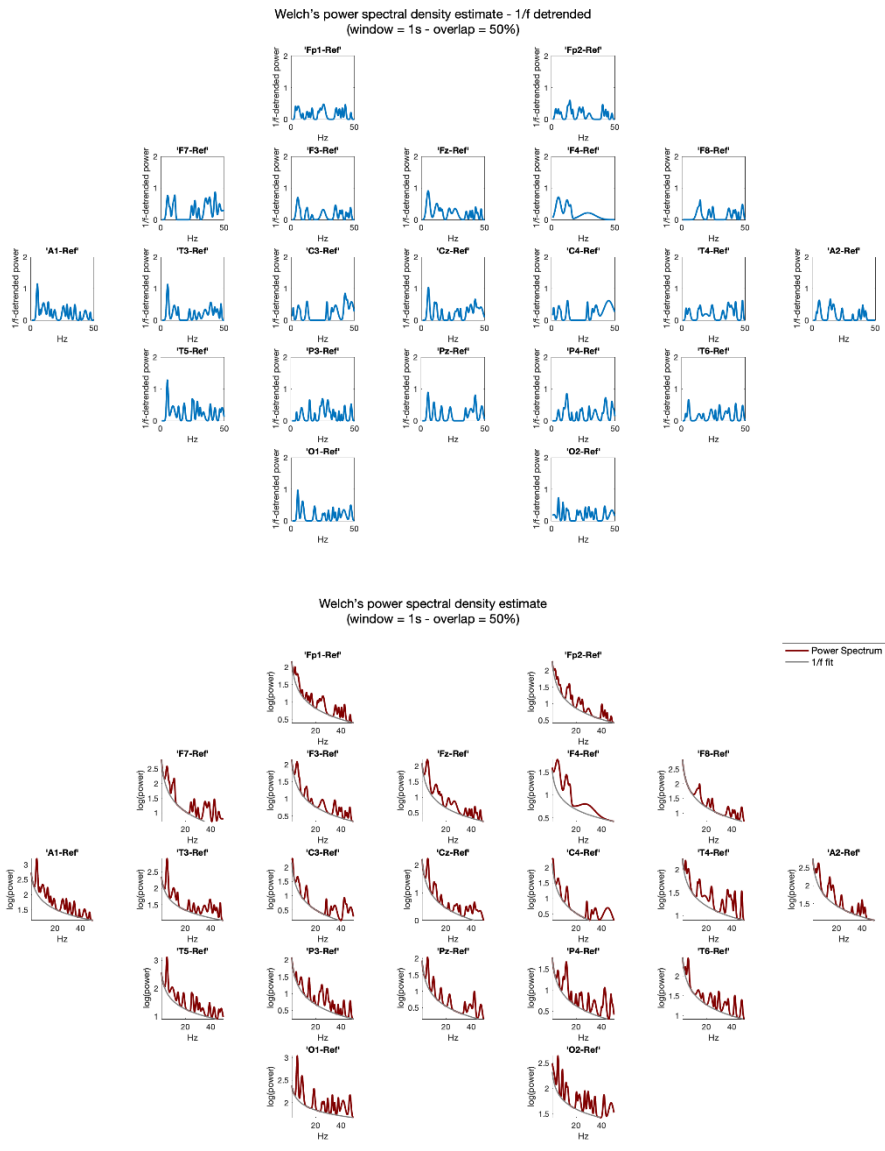


Weich's power spectral density estimate - 1/f detrended
(window = 10s - overlap = 50%)



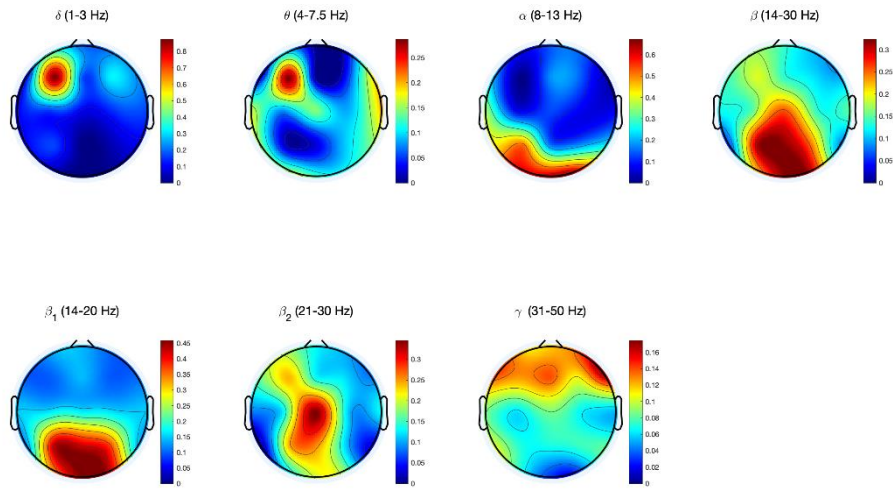
Anexo 12 – Gráfico da análise espectral dos três primeiros segundos da crise de um participante:



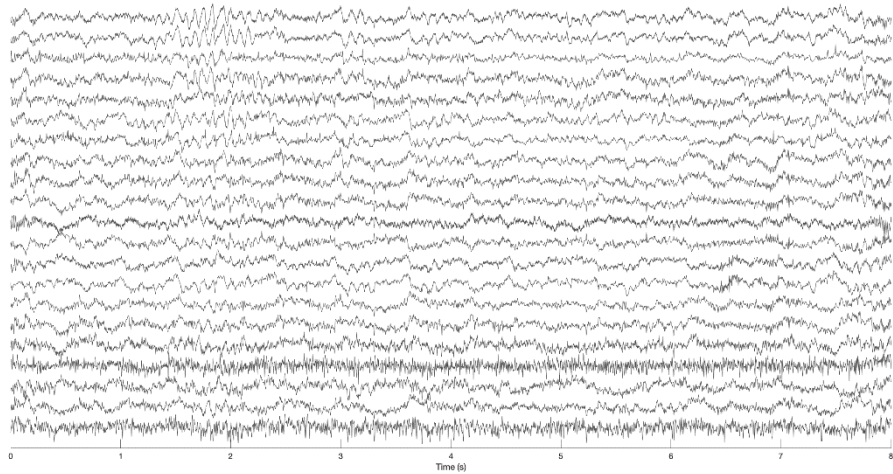


Anexo 13 – Gráficos das análises espectrais dos dez segundos pós-ictais imediatos de um participante:

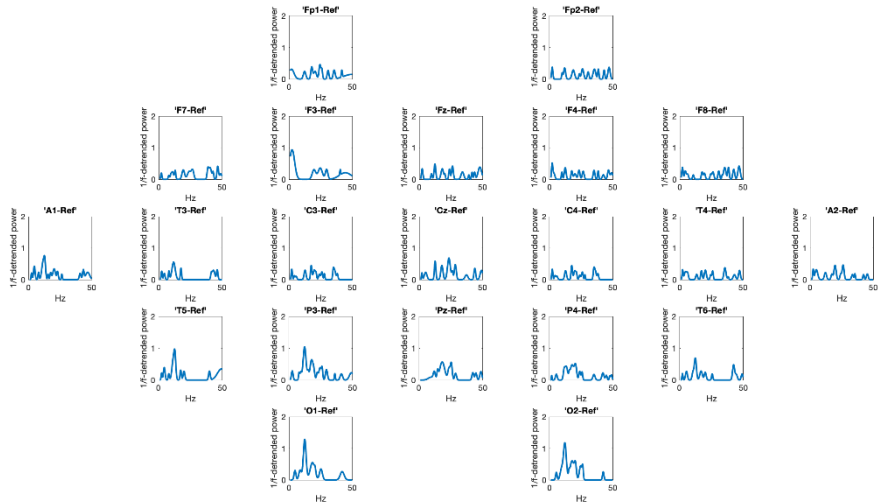
Welch's power spectral density estimate - 1/f detrended
(window = 1 s - overlap = 50%)



Raw Signal - Full record



Welch's power spectral density estimate - 1/f detrended
(window = 1 s - overlap = 50%)



ANEXOS

Anexo A- Termo de Consentimento Livre Informado (TCLI)

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 debaixo 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.

Critérios 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 compensação financeira pela sua participação, nem remuneração financeira do pesquisador, cujo interesse é apenas científico. O participante não terá nenhum benefício direto além de estar contribuindo para o desenvolvimento científico e a melhor compreensão das epilepsias. A participação no estudo também não implicará em ônus financeiro (despesas) para você.

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

Desligamento: A sua participação neste estudo é 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 participação a qualquer momento sem afetar seu acompanhamento médico em andamento.

Emergência / contato com a Comissão de Ética: É garantido seu direito a respostas a eventuais dúvidas que surgirem durante o estudo. Assim, se você tiver qualquer dúvida ou apresentar qualquer problema médico,

Contate o Dr Guilherme Nogueira Mendes de Oliveira pelo telefone (31) 91270110 ou o Comitê de Ética 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 informações precedentes. Tive a oportunidade de fazer perguntas e todas as minhas dúvidas 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 2 - 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):

- 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) Farmacos anticrises (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: _____
