

# *Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology*

*Revista de Epilepsia e Neurofisiologia Clínica*

[www.epilepsia.org.br/jecn](http://www.epilepsia.org.br/jecn)

[jecnpoa@terra.com.br](mailto:jecnpoa@terra.com.br)

Volume 17 – Number 2

June, 2011

- Hemispheric Asymmetry of Abnormal Focal EEG Findings

---

- Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy

---

- Role of the Ketogenic Diet on Oxidative Stress

---

- Behavioral and Psychiatric Effects of Antiepileptic Drugs

---

- Social Interaction Group

---

- Magnesium and Sudden Unexpected Death in Epilepsy

---

# Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology

Revista de Epilepsia e Neurofisiologia Clínica

Órgão Oficial Trimestral da Liga Brasileira de Epilepsia

## Editor

Luciano De Paola – Programa de Cirurgia de Epilepsia, Hospital de Clínicas, UFPR, Curitiba/PR

## Editor Executivo

Magda Lahorgue Nunes – Divisão de Neurologia, Departamento de Medicina Interna e Pediatria, Faculdade de Medicina, PUCRS, Porto Alegre/RS

## Editores Associados

André Palmieri – Divisão de Neurologia, Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, PUCRS, Porto Alegre/RS

Elza Marcia Yacubian – Unidade de Pesquisa e Tratamento das Epilepsias, UNIFESP, São Paulo/SP

Fulvio Alexandre Scorza – Neurologia Experimental, UNIFESP, São Paulo/SP

Lauro Wichert Ana – FMUSP, Ribeirão Preto/SP

## Conselho Editorial

Áurea Nogueira de Melo – Departamento de Medicina Clínica, Centro de Ciências da Saúde, UFRN, Natal/RN

Bernardo Dalla Bernardina – Università de Verona, Verona/Itália

Carlos Eduardo Silvado – Setor de Epilepsia e Eletroencefalografia, Hospital de Clínicas, UFPR, Curitiba/PR

Cesare Lombroso – Harvard Medical School, Boston/USA

Esper A. Cavalheiro – Departamento de Neurologia e Neurocirurgia, UNIFESP, São Paulo/SP

Fernando Tenório Gameleira – Programa de Cirurgia de Epilepsia do Hospital Universitário, UFAL, Maceió/AL

Francisco José Martins Arruda – Departamento de Neurofisiologia Clínica, Instituto de Neurologia de Goiânia, Goiânia/GO

Frederick Anderman – Montreal Neurological Institute, McGill University, Montreal/Canadá

Gilson Edmar Gonçalves e Silva – Departamento de Neurologia, Faculdade de Medicina, UFPE, Recife/PE

Íscia Lopes-Cendes – Departamento de Genética Médica, Faculdade de Ciências Médicas, UNICAMP, Campinas/SP

J. W. A. S. Sander – National Hospital for Neurology and Neurosurgery, London/UK

Júlio Velluti – Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable, Montevideo/Uruguai

Kazuie Iinuma – Tohoko University, School of Medicine, Seiryomochi/Japan

Mariela Fernandez Veiga – Hospital Universitário “Edgard dos Santos”, UFBA, Salvador/BA

Marilisa Mantovani Guerreiro – Departamento de Neurologia, Faculdade de Ciências Médicas, UNICAMP, Campinas/SP

Maria Carolina Doretto – Departamento de Fisiologia e Biofísica, ICB-UFMG, Belo Horizonte/MG

Mirna Wetters Portuguez – Divisão de Neurologia, Departamento de Medicina Interna e Pediatria, Faculdade de Medicina, PUCRS, Porto Alegre/RS

Natalio Fejerman – Hospital de Pediatria “Juan P. Garrahan”, Buenos Aires/Argentina

Norberto Garcia Cairasco – Departamento de Fisiologia, Faculdade de Medicina, USP, Ribeirão Preto/SP

Raul Ruggia – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Montevideo/Uruguai

Roger Walz – Departamento de Clínica Médica, Hospital Universitário da UFSC; Centro de Cirurgia de Epilepsia de Santa Catarina (CEPESC), Hospital Governador Celso Ramos, Florianópolis/SC

Shlomo Shinnar – Albert Einstein College of Medicine, New York/USA

Solomon L. Moshé – Albert Einstein College of Medicine, New York/USA

Wagner Afonso Teixeira – Serviço de Epilepsia e Eletroencefalografia, Hospital de Base de Brasília, Brasília/DF

## Contato:

Dr. Luciano De Paola (Editor)

Serviço de EEG – Hospital de Clínicas da UFPR

Rua Gen. Carneiro, 181

80060-900, Curitiba, PR, Brasil

<[luciano.depaola@gmail.com](mailto:luciano.depaola@gmail.com)>

<[jecnpoa@terra.com.br](mailto:jecnpoa@terra.com.br)>

## Editoração eletrônica:

Supernova Editora

Porto Alegre, RS

## Ficha Catalográfica

Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology (Revista de Epilepsia e Neurofisiologia Clínica) / Liga Brasileira de Epilepsia. – Vol. 1, n. 1 (1995)- . – Porto Alegre: Serviço de Neurologia do Hospital São Lucas da PUCRS, 1995-

v.; 28 cm; trimestral.

v. 1, 1995 – JLBE: Jornal da Liga Brasileira de Epilepsia

v. 2 a 7 (n. 2, jun. 2001) – Brazilian Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology (Jornal Brasileiro de Epilepsia e Neurofisiologia Clínica)

ISSN 1676-2649

CDD: 616.8

CDU: 616.853(05)

616.8-092(05)

616.8-073(05)

## Índice para Catálogo Sistemático:

Epilepsia – Periódicos – 616.853(05);

Neurofisiologia – Periódicos – 616.8-092(05);

Eletroencefalografia – Periódicos – 616.8-073(05);

Eletroencefalografia – Periódicos – 616.8-073(05);

Neurologia – Fisiologia – Periódicos – 616.8-092(05)

(Bibliotecária responsável: Rosária Maria Lúcia Geremia – CRB 10/196)

# Summary

*Journal of  
Epilepsy and  
Clinical  
Neurophysiology*

J Epilepsy Clin Neurophysiol 2011;17(2):37-80

ISSN 1676-2649

<b>Editorial / Editorial</b> .....	41
<b>Message of the President of the Brazilian League of Epilepsy / Mensagem do Presidente da LBE</b> .....	42
<b>Original Article / Artigo Original</b>	
Hemispheric asymmetry of abnormal focal EEG findings / Assimetria hemisférica de anormalidades eletrencefalo- gráficas focais .....	43
<i>FG Dantas, AP Cavalcanti, BDR Maciel, CD Ribeiro, GCN Charara, JM Lopes, PF Martins Filho, L Ataíde Júnior</i>	
Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy (NDDI-E): Brazilian version of a screening instrument / Inventário de Depressão em Transtornos Neurológicos para a Epilepsia (IDTN-E): versão brasileira de um instru- mento de rastreamento .....	49
<i>GNM Oliveira, GM Araújo Filho, A Kummer, JV Salgado, EJ Portela, SR Sousa-Pereira, AL Teixeira</i>	
<b>Review Article / Artigos de Revisão</b>	
The role of the ketogenic diet on oxidative stress present in experimental epilepsy / O papel da dieta cetogênica no estresse oxidativo presente na epilepsia experimental .....	54
<i>TKC Gomes, SL Oliveira, TR Ataíde, EM Trindade Filho</i>	
Behavioral and psychiatric effects of antiepileptic drugs and their action as modulators of humor / Efeitos psiquiá- tricos e comportamentais das drogas antiepilépticas e sua ação como moduladores de humor .....	65
<i>GM Araújo Filho, L Mazetto, EMT Yacubian</i>	
Social Interaction Group (GIS): a strategy of empowerment for people with epilepsy / Grupos de Interação Social (GIS): estratégia de <i>empowerment</i> para pessoas com epilepsia .....	70
<i>PT Fernandes, LS Min, LH Ling, C Correa, NF Barros, LM Li</i>	
<b>Case Discussion / Discussão de Caso</b>	
Serum magnesium: a clinical biomarker for sudden unexpected death in epilepsy? / Magnésio sérico: um biomar- cador cerebral para morte súbita em epilepsia? .....	75
<i>VC Terra, M Albuquerque, CA Scorza, RM Arida, FA Scorza</i>	
<b>Courses, Symposia &amp; Seminars / Cursos, Simpósios &amp; Seminários</b> .....	78
<b>Guidance for Authors / Normas para Autores</b> .....	79

# Liga Brasileira de Epilepsia – 2010-2012

## **Presidente**

Veriano Alexandre Jr., Ribeirão Preto/SP

## **Secretária**

Vera Cristina Terra, Ribeirão Preto/SP

## **Tesoureiro**

Fúlvio Alexandre Scorza, São Paulo/SP

## **Secretária Permanente**

Carmen Lisa Jorge, Santo André/SP

## **Endereço (Diretoria Executiva)**

Liga Brasileira de Epilepsia  
Rua Teodoro Sampaio, 741 cj. 94 – Fone/Fax: (11)3085-6574  
CEP 05405-050 – São Paulo – SP

## **Conselho Fiscal**

Elza Márcia Yacubian, São Paulo/SP  
Wagner Afonso Teixeira, Brasília/DF  
Lauro Wichert-Ana, Ribeirão Preto/SP  
Luiz Athaide Jr., Recife/PE  
Carlos Silvado, Curitiba/PR

## **Conselho Consultivo**

Wagner Afonso Teixeira (Presidente LBE 2008-2010)  
Fernando Cendes (Presidente LBE 2006-2008)  
Magda Lahorgue Nunes (Presidente LBE 2004-2006)  
Américo C. Sakamoto (Presidente LBE 2002-2004)  
Carlos Silvado (Presidente LBE 2000-2002)

## **Comissão Aspectos Legais**

Carlos Silvado, Curitiba/PR (Coordenador)  
Kette Valente, São Paulo/SP  
Carlos Campos, São Paulo/SP  
Luiz Athaide Jr., Recife/PE  
Lauro Wichert-Ana, Ribeirão Preto/SP

## **Comissão Científica**

João Pereira Leite, São Paulo (Coordenador)  
Jaderson Costa da Costa, Porto Alegre/RS  
Norberto Garcia Cairasco, Ribeirão Preto/SP  
Luis Eugênio Mello, São Paulo/SP  
Fernando Cendes, Campinas/SP

## **Comissão de Neuropsicologia**

Mirna Portuguez, Porto Alegre/RS (Coordenadora)  
Sabine Marroni, Porto Alegre/RS  
Daniel Fuentes, São Paulo/SP  
Maria Joana Mader, Curitiba/PR  
Andréa Alessio, Campinas/SP

## **Comissão Tratamento Cirúrgico da Epilepsia**

Carlos Silvado, Curitiba/PR (Coordenador)  
Américo Sakamoto, Ribeirão Preto/SP  
André Palmieri, Porto Alegre/RS  
Luciano de Paola, Curitiba/PR  
Luis Henrique Martins Castro, São Paulo/SP  
Eliana Garzon, São Paulo/SP

## **Comissão de Drogas Antiepilépticas (DAES)**

Veriano Alexandre Jr., Ribeirão Preto/SP (Coordenador)  
Carlos Guerreiro, Campinas/SP  
Elza Márcia Yacubian, São Paulo/SP  
Maria Luiza Manreza, São Paulo/SP

## **Comissão Epidemiologia Clínica**

Marleide da Mota Gomes, Rio de Janeiro (Coordenadora)  
Li Li Min, Campinas/SP  
Moacir Alves Borges, São José do Rio Preto/SP  
Valentina Carvalho, Recife/PE

## **Comissão Epilepsia na Infância**

Magda Lahorgue Nunes, Porto Alegre/RS (Coordenadora)  
Rosa Valério, São Paulo/SP  
Áurea Nogueira de Mello, Natal/RN  
Marilisa Guerreiro, Campinas/SP  
Kette Valente, São Paulo/SP

## **Comissão de Neurofisiologia Clínica**

Regina Maria Fernandes, Ribeirão Preto/SP (Coordenadora)  
Andrea Julião de Oliveira, Belo Horizonte/MG  
Vera Cristina Terra, Ribeirão Preto/SP  
Carlos Silvado, Curitiba/PR  
Jaderson Costa da Costa, Porto Alegre/RS

## **Comissão de Ensino**

Li Li Min, Campinas/SP (Coordenador)  
Lucas Vilas Boas Magalhães  
Paula T. Fernandes, Campinas/SP

## **Comissão Revista de Epilepsia e Neurofisiologia Clínica**

Luciano De Paola, Curitiba/PR (Editor)  
Magda Lahorgue Nunes, Porto Alegre/RS (Editora Executiva)

## Capítulos da LBE – Biênio 2010-2012

### **Capítulo da Bahia**

*Presidente:* Marielza Fernández Veiga  
*Secretária:* Camila Souza Alves Cosmo  
*Tesoureiro:* Francisco Monteiro Meneses

### **Capítulo do Distrito Federal/Goiás**

*Presidente:* Wagner Afonso Teixeira  
*Secretário:* Francisco Arruda  
*Tesoureiro:* Paulo Ragazzo

### **Capítulo de Minas Gerais**

*Presidente:* Maria Carolina Doretto  
*Secretaria:* Andréa Julião de Oliveira  
*Tesoureiro:* Luiz Fernando Fonseca

### **Capítulo de Paraná**

*Presidente:* Luciano De Paola  
*Secretário:* Carlos Silvado  
*Tesoureiro:* Ana Crippa

### **Capítulo de Pernambuco**

*Presidente:* Adélia Henriques Souza  
*Secretária:* Valentina Nicole Carvalho  
*Tesoureiro:* Ricardo Amorim

### **Capítulo do Rio de Janeiro**

*Presidente:* Eduardo de Sá Campello Faveret  
*Secretaria:* Heloisa Viscaíno F. S. Pereira  
*Tesoureira:* Rosiane da Silva Fontana

### **Capítulo do Rio Grande do Sul**

*Presidente:* Marta Hemb  
*Secretária:* Alessandra Marques Pereira  
*Tesoureira:* Danielle Irigoyen da Costa

### **Capítulo de Santa Catarina**

*Presidente:* Katia Lin  
*Secretária:* Lucia Sukys Claudino  
*Tesoureira:* Maria Alice Horta Bicalho

### **Capítulo de São Paulo**

*Presidente:* Regina Maria França Fernandes  
*Secretária:* Vera Cristina Terra  
*Tesoureiro:* Lauro Wichert-Ana

WEBSITE:

<http://www.epilepsia.org.br/epi2002/capitulos.asp>

## Editorial

---

Epilepsia é uma condição neurológica associada a crises epiléticas recorrentes, diferentes níveis de envolvimento cognitivo e alterações comportamentais. Mais do que nunca: crises, cognição e comportamento. E não necessariamente nesta ordem. Um crescente número de publicações tem ora sugerido, ora enfaticamente apontado um contínuo, onde déficits cognitivos sutis ou evidentes e alterações do humor podem preceder em vários anos a ocorrência de crises, para depois imiscuir-se às mesmas, produzindo então os contornos mais notórios à epilepsia.

É também mais clara a percepção destes conceitos além dos laboratórios, passando a ocupar a rotina dos atendimentos a estes pacientes. Quando não convincentes em um primeiro momento, uma busca ativa, uma anamnese dirigida, permite ao clínico reconhecer e mais adequadamente abordar as comorbidades cognitivas e psiquiátricas associadas às crises.

Ainda existe um longo caminho a percorrer neste particular. Talvez uma das mais pungentes questões impostas, de forma quase natural, refere-se a própria apresentação destas comorbidades. Seria, por exemplo, a comorbidade psiquiátrica em pessoas com epilepsia semelhante aquela observada em outras condições não neurológica ou mesmo em pessoas com alterações comportamentais mais puras ou isoladas? Há óbvias implicações diagnósticas e terapêuticas.

Não surpreendentemente, Guilherme de Nogueira Mendes de Oliveira e Gerardo Maria de Araújo Filho, psiquiatras, emprestam suas contribuições a este número do JECN, discutindo respectivamente a instrumentalização dos diagnósticos e os ajustes terapêuticos associados às comorbidades psiquiátricas em epilepsia. Nossa expectativa é de que esta revivida e bem vinda associação entre neurologistas e psiquiatras possa ser perpetuada em nosso e outros periódicos e efetivamente divulgada entre os interessados, no melhor benefício aos nossos pacientes.

Boa leitura!

*Luciano De Paola*

Editor, JECN

## Message of the President of the Brazilian League of Epilepsy

**E**m junho completamos um ano da nossa gestão. Em nome da LBE, gostaríamos de agradecer a todos porque estamos pouco a pouco alcançando as nossas metas programadas quando assumimos a diretoria.

Neste segundo semestre de 2011 ocorrerão vários eventos em epilepsia. Pode-se acessar a lista no espaço eventos do nosso website. Vale conferir e se programar para participar deles. Ganha destaque neste terceiro trimestre o 29º Congresso Internacional de Epilepsia, que será em Roma, de 28 de agosto a 1º de setembro. Lá, representaremos a LBE participando da Convenção dos Capítulos e da Assembleia Geral da ILAE. Além de aproveitar a programação científica que está excelente.

No dia 30 de julho será realizado um dos nossos cursos itinerantes na bela Salvador, contando com a participação do Capítulo da Bahia da LBE, que tem como Presidente a Dra. Marielza Fernández Veiga. Abordaremos temas sobre o tratamento das epilepsias.

Finalmente, espero que todos desfrutem da leitura deste número do JECN.

Atenciosamente,

*Veriano Alexandre Jr*

Presidente da Liga Brasileira de Epilepsia  
Gestão 2010-2012

## Hemispheric Assymetry of Abnormal Focal EEG Findings

Fábio Galvão Dantas<sup>a</sup>, André Pinto Cavalcanti<sup>b</sup>, Bruno Diego Rodrigues Maciel<sup>b</sup>,  
Clarissa Dantas Ribeiro<sup>c</sup>, Gabriella Carvalho Napy Charara<sup>b</sup>, Johnnatas Mikael Lopes<sup>c</sup>,  
Paulo Fernando Martins Filho<sup>b</sup>, Luiz Ataíde Júnior<sup>d</sup>

Federal University of Pernambuco – Recife PE, Brazil

### ABSTRACT

Left and right cerebral hemispheres are morphologically similar, although they are functionally different. Focal EEG abnormalities should appear with an equal frequency in both of them, but the literature has reported a left predominance. We presented the first Latin American study on lateralization of focal EEG abnormalities. **Method:** We retrospectively studied 10,408 EEGs from April 2001 to April 2010. They were separated by age and gender to estimate the frequency of left-sided versus right-sided focal abnormalities (discharges or slow waves). Associated clinical features were also accessed. **Results:** Discharges were more prevalent in left cerebral hemisphere, in temporal lobe, and a stronger lateralization was found among adults. Right-sided discharges occurred more in frontal lobe. Slow waves were also more prevalent in the left cerebral hemisphere and among adults. Among left-sided slow waves group, women were more prevalent. Contrarily, men were more observed among right-sided slow waves EEGs. Left-sided slow waves were more prevalent in temporal and parietal lobes. Contrarily, right-sided slow waves occurred more in frontal and occipital lobes. Epilepsy was the most frequent disease among the patients with focal discharges in both cerebral hemispheres. Right-sided slow waves were more associated to epilepsy, and left-sided slow waves were more associated to headache. **Conclusion:** There were significant differences between cerebral hemispheres on focal EEG abnormalities, considering lateralization, gender, age and clinical features. These results suggest a neurofunctional asymmetry between cerebral hemispheres which may be explained by different specificities, as well as by cerebral neuroplasticity.

**Keywords:** lateralization, interictal EEG, spikes, sharp waves, slow waves.

### RESUMO

#### *Assimetria hemisférica de anormalidades eletrencefalográficas focais*

Embora sejam morfológicamente semelhantes, os hemisférios cerebrais apresentam diferenças funcionais geneticamente determinadas. Ainda assim, anormalidades eletrencefalográficas focais deveriam ocorrer simetricamente numa população geral, embora a literatura tenha referido um predomínio à esquerda. Nosso objetivo é relatar o primeiro estudo latino-americano sobre uma grande série de EEGs, no intuito de observar se há lateralização de anormalidades focais. **Método:** Foram estudados retrospectivamente 10.408 EEGs, realizados de abril de 2001 a abril de 2010, os quais foram classificados de acordo com a presença de anormalidades focais específicas (descargas) e inespecíficas (ondas lentas focais). Os EEGs foram divididos de acordo com o gênero e a idade, e foram analisados achados clínicos associados. **Resultados:** As descargas foram mais prevalentes no hemisfério cerebral esquerdo, no lobo temporal, observando-se uma lateralização mais forte entre os adultos. À direita, elas prevaleceram no lobo frontal. Ondas lentas focais prevaleceram também à esquerda e no lobo temporal, especialmente entre os adultos. Entre os que apresentaram ondas lentas à esquerda, observou-se maior prevalência entre as mulheres. Os homens prevaleceram entre os que apresentaram ondas lentas à direita. À esquerda, ondas lentas prevaleceram nos lobos temporal e parietal. À direita, nos lobos frontal e occipital. Epilepsia foi o achado clínico mais associado à presença de descargas em ambos os hemisférios cerebrais. Ondas lentas à direita foram mais associadas a epilepsia, enquanto que, à esquerda, elas foram mais associadas a cefaleia. **Conclusão:** Houve diferenças entre os hemisférios cerebrais quanto à lateralização das anormalidades focais, assim como entre os gêneros, faixas etárias analisadas e quadro clínico associado.

**Unitermos:** lateralização, eletrencefalograma, atividade epileptiforme, ondas lentas.

<sup>a</sup> Neurologist, PhD student of Department of Neurosciences and Behavior Sciences, Federal University of Pernambuco, Recife-PE.

<sup>b</sup> Medical student, Federal University of Campina Grande PB.

<sup>c</sup> Physiotherapist.

<sup>d</sup> Associate Professor of Department of Neurosciences and Behavior Sciences, Federal University of Pernambuco, Recife-PE.

Received Apr. 25, 2011; accepted May 16, 2011.

Left and right cerebral hemispheres have a well documented functional asymmetry, even being morphologically similar.<sup>1</sup> Genetically determined events probably lead to anatomical differences that result in functional specializations, although the human brain plasticity can also override them in order to preserve higher cognitive functions.<sup>29</sup> Nevertheless, because of cytoarchitectural similarities, it might be expected that the focal electroencephalographic (EEG) findings should appear with an equal frequency in each cerebral hemisphere. Contrarily, the literature has reported a predominance of left focal (epileptiform or not) EEG abnormalities in adults.<sup>6,8,12,17,23,27</sup> Nevertheless, some different results may occur in children.<sup>9</sup> The aim of our study was to find out if there is an asymmetry for focal EEG abnormalities in a retrospective study of a series of EEGs. Presumably, half of focal abnormalities (specific and non-specific) should have a right brain origin. The other half should be recorded from left hemisphere, as both of them are equally exposed to injuries and genetic disorders in a general population. We also did not expected differences in focal abnormalities considering gender, age, brain localization and associated clinical features.

## METHOD

We retrospectively examined EEG recording of 10,408 patients (aged 1-94 years) refereed to Santa Vitória EEG laboratory, in Campina Grande, state of Paraíba, Brazil, from April, 2001 to April, 2010. The records were scalp surface routine EEG, EEG following sleep deprivation and they were done with a 20-channel Med 420 Meditron EEG-recorder. Twenty-one electrodes were used according to the International 10-20 system. We analyzed only one EEG of each patient. EEGs lasted 20 to 30 minutes and included hyperventilation and photic stimulation. Bipolar longitudinal, transverse, referential and average montages were used. The EEGs were reported and reviewed by a board-certified neurologist and neurophysiologist. We classified the recordings according to the presence of unilateral focal abnormalities. Clear unilateral focal discharges were considered to be 'specific abnormal pattern' (SAP), including sharp waves, spikes, polyspikes and sharp wave complexes. Discharges that were generalized with a lateralized component were excluded. Focal unilateral slow waves were considered to be 'non-specific abnormal pattern' (NSAP), including intermittent, continuous or rhythmic slow waves. We excluded bilateral SAP and NSAP as well as benign epileptiform transients of sleep, 6 s/wave, 14 and 6 positive spikes and wicket spikes. The EEGs were separated according to the gender and localization of the focal abnormality. Because of possible different proportions of diseases across the ages we

examined 3 age-groups: children (C), age <13 years; young (Y), age 13-18 years and adults (A), age > 18 years. We also analyzed clinical features associated to the EEG requests. Data were tabulated in Statistical Package for Social Sciences (SPSS 13.0). They were divided in left and right brain hemisphere EEG focal abnormalities according to the age and gender. We used chi-squared tests. They were considered to be significant at 0.05. This research was approved by the Ethical Committee on Research of the State University of Paraíba (CEP-UEPB, CAAE – 0356.0.133.000-07).

## RESULTS

### General analysis

Out of 10,408 EEGs recorded, only 1,411 met the inclusion criteria (Table 1). Focal abnormalities were more prevalent in the left cerebral hemisphere.

Left-sided predominance of focal abnormalities was significant only among adults, when compared to teenagers and children ( $p < 0.001$ ).

### Discharges analysis

Left-sided discharges were more prevalent than right-sided ( $p < 0.001$ ), Table 1.

Left-sided discharges were more prevalent in all ages but a stronger left lateralization was found among adults, when compared to teenagers and children ( $p < 0.05$ ).

Focal discharges were observed in 212/625 (33.9%) of men and 239/786 (30.5%) of women. This difference was not significant.

### According to the localization

Focal discharges were more prevalent in temporal lobe (Table 2). Left-sided discharges occurred more in temporal and parietal lobes ( $p < 0.05$ ). Contrarily, right-sided discharges were more observed in frontal lobe ( $p < 0.05$ ).

### Slow waves analysis

*According to the lateralization:*

Slow waves were more prevalent in the left cerebral hemisphere, compared to the right ( $p < 0.05$ ), Table 1.

Left-sided slow waves were more prevalent among adults, when compared to teenagers and children ( $p < 0.05$ ).

Women were more frequent in left-sided slow waves group, while men were more observed in right-sided slow waves group ( $p < 0.001$ ).



**Table 1.** EEG focal abnormalities, according to the age and gender.

		FD			SW			Total
		C	Y	A	C	Y	A	
<b>LH</b>	Men	68	12	49	39	40	156	364
	Women	33	28	88	44	39	315	547
<b>RH</b>	Men	52	6	26	43	42	92	261
	Women	32	15	49	42	13	88	239
<b>Total</b>		185	61	212	168	134	651	1,411

FD = focal discharges; SW = focal slow waves; LBH = left brain hemisphere; RBH = right brain hemisphere; C=children; Y =teenagers; A = adults.  $p<0.001$ .

*According to the localization*

Focal slow waves were more prevalent in temporal lobe (Table 2). Left-sided slow waves occurred more in temporal and parietal lobes ( $p<0.001$ ). Contrarily, right-sided slow waves were more observed in frontal and occipital lobes ( $p<0.001$ ).

**Table 2.** EEG findings according to cerebral localization.

	FD			SW		
	LH	RH	MULTI	LH	RH	MULTI
Frontal	8	15		8	64	
Temporal	163	100	67	539	93	236
Parietal	26	9		6	0	
Occipital	31	32		0	14	
<b>Total</b>	228	156	67	553	171	236

FD = focal discharges; SW = focal slow waves; LH = left hemisphere; RH = right hemisphere; MULTI: multilobar findings.  $p<0.001$ .

*Clinical features*

Epilepsy was the most frequent disease associated with focal discharges in both cerebral hemispheres ( $p<0.05$ ), Table 3.

**Table 3.** Clinical features associated to focal EEG abnormalities.

	FD	SW	TOTAL
Epilepsy	399	386	785
Headache	17	393	410
Behavioural Change	15	-	15
Syncope	10	-	10
Stroke	-	58	58
Head Trauma	-	45	45
Cerebral Tumor	-	10	10
Aneurism	-	3	3
Other	17	58	75
<b>Total</b>	458	953	1,411

$p<0.001$ .

Among 633 patients with left-sided slow waves, headache was referred by 334 (52.7%) and 231 (36.5%) referred epilepsy. Among 320 patients with right-sided slow waves, 155 (48.4%) referred epilepsy and 59 (18.4%) complaint of headache.

In resume, epilepsy was the most frequent clinical association with right-sided slow waves, and headache was more referred by the patients with left-sided slow waves ( $p<0.001$ ).

**DISCUSSION**

**Summary**

We present the first Latin American analysis of lateralization of focal EEG abnormalities series so far, to our knowledge. It still seems to be impossible to answer to a question: does functional hemispheric lateralization result in or come from structural brain asymmetry? Genetically determined anatomic details may determine specific functions. Nevertheless, human brain dynamic plasticity can override those basic principles in order to preserve higher cognitive functions.<sup>29</sup>

Thereby, this discussion is far from a definitive conclusion at all. Our sample comprised epileptic patients and patients with other neurological or clinical disorders. We improved specificity of our results by eliminating EEGs with bilateral focal abnormalities. We also analyzed the results according to the age, gender and associated clinical complaints. In general, focal abnormalities were more prevalent in the left temporal hemisphere (64.6%). This result is similar to other in the literature.<sup>6,12,22,23</sup>

**Discharges analysis**

A strong left predominance was observed for focal discharges, i.e. 271/451 (60.1%) vs. 180/451 (39.9%). Earlier reports have confirmed this tendency,<sup>6,9,22</sup> although it has been suggested that this preponderance may result from different cerebral networks related to left and right

handedness<sup>17</sup>. Left-sided discharges were more prevalent in temporal lobe, similarly to other report.<sup>20</sup>

Left-sided discharges occurred more in temporal and parietal lobes, and right-sided discharges were more prevalent in frontal lobe. We shall speculate if left temporoparietal zone is more epileptogenic than the right because of the presence of more complex left neuronal networks, related to language and other important cognitive functions. Other research observed a posterior prevalence of right-sided discharges and slow waves in posterior regions.<sup>16,18</sup>

In our series, left-sided discharges were more prevalent in all ages with a stronger lateralization among adults. Other reports displayed similar results. Doherty et al. reviewed 1,579 pediatric EEG interpretations for evidence of hemispheric favoring of focal discharges.<sup>9</sup> They concluded that focal discharges displayed a discrete age-related favoring: left predominance of discharges only occurred upon 5 years-old children. Loddenkemper et al. pointed that left-sided lateralization of interictal findings also increased with age.<sup>23</sup> Age-related increase of left-sided discharges may be related to the maturation of cerebral tissue, probably reflecting the formation of more complex networks in the left cerebral hemisphere. Besides, a more prolonged exposition of the brain to potential injuries may also explain age-related increase of lateralized focal EEG findings, which reflects epileptic and non-epileptic neural tissue abnormalities.

### Slow waves analysis

A stronger left lateralization was found among adults in our series, similarly to other reports.<sup>12,23</sup> Nevertheless, Doherty et al. (2002) found that focal slowing occurred symmetrically.<sup>6</sup> Interestingly, slow waves were less frequent and more symmetric among children. Other similar reports are missing, but we speculate if children's cerebral tissue is more protected from lesions and epileptic phenomena because of a stronger activity of neuroplasticity and the presence of more redundant areas.<sup>12</sup>

Left-sided focal slow waves were more prevalent in temporal and parietal lobes and right-sided slow waves occurred more in frontal and occipital lobes, similarly to discharges distribution. It has been suggested that slow waves may sometimes represent incomplete sharp waves.<sup>23</sup> Other reports observed a central-posterior predominance of right-sided slow waves.<sup>16,18</sup>

We also speculate if 'central' left cerebral hemisphere is more likely to present injuries and epileptic phenomena than the right homonymous region. The same speculation may be applied to the 'polar' regions of the right hemisphere. Those differences may result from functional specificities. In other words, regions with more complex functions, as cognitive and language processes (as observed in left

temporal and parietal lobes) may be more affected by injuries or developmental alterations than more 'silent' regions (like the left frontal lobe). Besides, the right cerebral hemisphere play a special role on attention processes, which may lead to more complex frontal-occipital networks, when compared to the left. Consequently, those regions may be more affected by injuries and development alterations than the homonymous left regions. Other studies are missing to confirm these findings and speculations.

Women were more frequent in left-sided slow waves group, while men were more observed in right-sided slow waves group. This has not been pointed before, to our knowledge. We speculate if there could be more redundant networks in women's right hemisphere and in men's left hemisphere, which could play a protective role.<sup>12</sup> This difference may also play a role on different male-female cognitive and motor abilities. Other researches are needed to confirm those findings.

### Clinical features

As predictable, epilepsy was the most frequent clinical feature among all the patients with focal discharges. The value of interictal EEG in the diagnosis of epilepsy has already been reported: abnormal EEGs with discharges may occur in 42 to 69%.<sup>5,26</sup> Among the patients with focal slow waves, headache was the most frequent complaint. Interestingly, there was a significant difference between the patients with left and right-sided focal slow waves: left-sided slow waves were more related to headache, and right-sided, to epilepsy.

Headache is one of the most frequent complaints that lead to EEG, yet TC and MRI scans are preferable. Interestingly, right-sided slow waves were more associated to epilepsy, instead of left-sided. We speculate if some of the right-sided slow waves may correspond to 'incomplete discharges' as previously suggested.<sup>23</sup> If this is true, maybe the left cerebral hemisphere is more likely to exhibit more 'well-formed sharp waves' than the right. Other studies are needed to confirm those findings.

### Final discussion

Hemispheric lateralization of functional and anatomic aspects has already been established.<sup>2,14</sup> They result from specific hemispherical functional abilities, such as language, psychiatric, memory and other cognitive processes and the consequent different arrangement of cytoarchitecture and neurotransmission. Differences between left and right hemispheres, as well as differences between men and women have been pointed by recent researches.<sup>1,2,4,19,21</sup> Handedness seems to be related to representation of body space<sup>15</sup> and to creativity.<sup>28</sup>

There is also a hemispheric asymmetry on hypnosis susceptibility.<sup>25</sup> Prenatal testosterone levels may play a role on language lateralization processing.<sup>24</sup>

All these differences may lead to or come from different cytoarchitectural left-right brain arrangements and may be related to the presence and absence of specific redundant areas, which are less likely to present symptoms. This is probably the best hypothesis to explain the left predominance of abnormal EEG findings in a general population.<sup>12</sup> It has also been suggested that the presence of language function in the left hemisphere (in the majority of right-handed people) would lead affected patients to the attention of a physician earlier.<sup>6</sup> Contrarily, right-sided 'silent' lesions may cause a delay in diagnosis an EEG detection of brain diseases. However, it might be expected that a more prolonged time for diagnosis would also result in greater damage of brains tissues in right-sided lesions, which would lead to more extensive and obvious focal EEG findings in a general population, especially when a long-term research is done.<sup>12</sup>

Other explanation is that left cerebral hemisphere matures later than the right<sup>13</sup> being more exposed to potentially harmful agents during developmental processes. Left cerebral hemisphere has also more sophisticated and complex functions which result in more complicated neuronal networks. Consequently, left cerebral hemisphere is more vulnerable to injuries.<sup>13</sup> As a consequence, for instance, cerebral palsy is more related to left cerebral hemisphere injuries.<sup>21</sup> This also seems to be a reasonable explanation for left-predominance of focal EEG findings.

There have also been described left-right differences on GABA, dopamine and choline acetyltransferase expression on the human brain, resulting on a greater neuronal excitability in the left hemisphere<sup>5,13,26</sup> as well as a predominance of left-sided brain tumors likelihood to provoke seizures related to tumors.<sup>10</sup>

Defazio et al. reported side-related differences on the efficacy of antiepileptic drugs to prevent secondarily generalized tonic-clonic seizures in patients with complex partial seizures.<sup>7</sup> All these reports reinforce the discrepancies between left and right hemisphere, and the consequent lateralization of EEG focal findings (which may result from epileptic and non-epileptic injuries).

A possible referral bias has been pointed by other reports because of a selection of patients with left-sided epileptic focus, as the EEGs were recorded in epilepsy center services.<sup>23</sup> We virtually eliminated this bias, because our EEG service is a general one and the patients are referred for many other clinical or neurological diseases.

We conclude that focal abnormalities (discharges and slow waves) were more prevalent in left cerebral hemisphere. A stronger left-sided lateralization was observed among adults, when compared to teenagers and children.

Focal discharges were more prevalent in temporal lobe. Left-sided discharges occurred more in temporal and parietal lobes and right-sided discharges were more observed in frontal lobe. Women were more observed among left-sided slow waves group, while men were more prevalent among right-sided slow waves EEGs.

Focal slow waves were more prevalent in temporal lobe. Left-sided slow waves occurred more in temporal and parietal lobes and right-sided slow waves were more observed in frontal and occipital lobes.

The most prevalent clinical feature associated to focal discharges was epilepsy, in both cerebral hemispheres. Headache was the most frequent clinical complaint associated to focal slow waves. Epilepsy was the most frequent clinical association with right-sided slow waves, and left-sided, to headache.

## REFERENCES

1. Adamo DE, Martin BJ. Position sense asymmetry. *Exp Brain Res* 2009;192(1):87-95.
2. Amanducci L, Sorbi D, Albanese A, Gainotti G. Choline acetyltransferase differs in right and left human temporal lobes. *Neurology* 1981;31:799-805.
3. Blanton RE, Levitt JG, Peterson JR et al. Gender differences in the left inferior frontal gyros in normal children. *Neuroimage* 2004;22(2): 626-36.
4. Cooke BM, Stokas MR, Woolley CS. Morphological sex differences and laterality in the prepubertal medial amygdale. *J Comp Neurol* 2007;501(6):904-15.
5. Dantas FG, Medeiros JLA, Nogueira BNF, Figueiredo AR. Papel do EEG em casos de suspeita ou diagnóstico de epilepsia. *J Epilepsy Clin Neurophysiol* 2005;11(2):77-78.
6. Dean A, Salomon G, Harden S, Papakostas G, Labar D. Left hemispheric dominance of epileptiform discharges. *Epilepsia* 1997; 38:503-505.
7. Defazio G, Lepore V, Specchio LM, Pisani F, Livrea P. The effect of electroencephalographic focus laterality on efficacy of carbamazepine in complex partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures. *Epilepsia* 1991;32:706-711.
8. Doherty MJ, Walting PJ, Morita DC, Peterson RA, Miller JW, Holmes MD, Watson NE. Do nonspecific focal EEG slowing and epileptiform abnormalities favor one hemisphere? *Epilepsia* 2002;43(12): 1593-5.
9. Doherty MJ, Simn E, De Menezes MS, Kuratani JD, Saneto RP, Holmes MD, Farrell DF, Eaton NE, Dodrill CB, Miller JW. When might hemispheric favoring of epileptiform discharges begin? *Seizure* 2003;12(8):595-8.
10. Foy P, Chadwick D, Rajgopalan N, Johnson A, Shaw M. Do prophylactic anticonvulsant drugs alter the pattern of seizures after craniotomy? *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1992;55:753-7.
11. Garcia-Falgueras A, Junque C, Gimenez M, Caldú X, Segovia S, Guillaumon A. Sex differences in the human olfactory system. *Brain Res* 2006;1116(1):103-11.
12. Gatzonis SD, Roupakiotis S, Kambayanni E, Politi A, Triantafyllou N, Mantouvalos V, Chioni S, Sournas Ch, Siafakas A. Hemispheric predominance of abnormal findings in electroencephalogram (EEG). *Seizure* 2002;11:442-4.
13. Gershwin N, Galaburda AM. Cerebral lateralization. Biological mechanisms, associations and pathology: I. A hypothesis and a program for research. *Arch Neurol* 1985;428:59.
14. Glick SD, Ross DA, Hough LB. Lateral asymmetries of neurotransmitters in human brain. *Brain Res* 1982;234:53-63.

15. Hach S, Schütz-Bosbach S. Sinistrals' upper hand: evidence for handedness differences in the representation of body space. *Brain Cogn*;72(3):408-18.
16. Helmchen H, Kanowski S, Kunkel H. Age dependence in the localization of EEG-foci. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1967;209:474-83.
17. Holmes MD, Dodrill CB, Kutsy RL, Ojemann GA, Miller JW. Is the left cerebral hemisphere more prone to epileptogenesis than the right? *Epileptic Disord* 2001;3(3):137-41.
18. Hughes J. A statistical analysis on the location of EEG abnormalities. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1960;12:905-9.
19. Huster RJ, Westerhausen R, Kreuder F, Schweiger E, Wittling W. Morphologic asymmetry of the human anterior cingulate cortex. *Neuroimage* 2007;34(3):888-95.
20. Kouven H, Gast C. Left-sided lateralization and localization of EEG foci in relation to age and diagnosis. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1981;229:227-37.
21. Kuban KC, Leviton A. Cerebral palsy. *N Engl J Med* 1994;330:188-95.
22. Labar D, Dilone L, Solomon G, Harden C. Epileptogenesis: left or right hemisphere dominance? Preliminary findings in a hospital-based population. *Seizure* 2001;11(6):411-2.
23. Loddenkemper T, Burgess RC, Syed T, Pestana EM. Lateralization of interictal EEG findings. *J Clin Neurophysiol* 2007;24(5):379-85.
24. Lust JM, Geuze RH, Van de Beek C, Cohen-Kettenis PT, Groothuis AG, Bouma A. Sex specific effect of prenatal testosterone on language lateralization in children. *Neuropsychologia* 2010;48(2):536-40.
25. Naish PL. Hypnosis and hemispheric asymmetry. *Conscious Cogn* 2010;19(1):230-4.
26. Neufeld MY, Chistik V, Vishne TH, Korczyn AD. The diagnostic aid of routine EEG findings in patients presenting with a presumed first-ever unprovoked seizure. *Epilepsy Res* 2000;43(2-3):197-202.
27. Paolozzi C. Hemisphere dominance and asymmetry related to vulnerability of cerebral hemispheres. *Acta Neurologica* 1969;24:13-28.
28. Shobe ER, Ross NM, Fleck JI. Influence of handedness and bilateral eye movements on creativity. *Brain Cogn* 2009;71(3):204-14.
29. Wada JA. Is functional hemispheric lateralization guided by structural cerebral asymmetry? *Can J Neurol Sci* 2009;36(suppl. 2):S25-31.

**Corresponding author:**

Fábio Galvão Dantas  
Departamento de Fisioterapia da UEPB  
Universidade Estadual da Paraíba  
Rua Baraúnas, 351 – Bairro Universitário  
CEP 58429-500, Campina Grande, PB, Brasil  
E-mail: <fabioalvaodantas@gmail.com>

## Inventário de Depressão em Transtornos Neurológicos para a Epilepsia (IDTN-E): Versão Brasileira de um Instrumento de Rastreamento

Guilherme Nogueira Mendes de Oliveira<sup>a</sup>, Gerardo Maria de Araújo Filho<sup>b</sup>, Arthur Kummer<sup>c</sup>, João Vinícius Salgado<sup>d</sup>, Eduardo Jardel Portela<sup>e</sup>, Sílvio Roberto Sousa-Pereira<sup>f</sup>, Antônio Lúcio Teixeira<sup>g</sup>

Núcleo de Neuropsiquiatria do Serviço de Neurologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)

### RESUMO

**Introdução:** Depressão é a comorbidade psiquiátrica mais frequente na epilepsia, sendo sua identificação frequentemente negligenciada nos centros especializados. **Objetivo:** Avaliar o desempenho da versão brasileira do Inventário de Depressão em Transtornos Neurológicos para a Epilepsia (IDTN-E) em um grupo de pacientes atendidos em um serviço especializado. **Métodos:** A versão brasileira do IDTN-E foi aplicada em um grupo de 142 pacientes com epilepsia. Foi utilizado o MINI-Plus como padrão ouro para o diagnóstico de episódio depressivo maior. **Resultados:** Quarenta pacientes (28,2%) apresentavam o diagnóstico de depressão no momento da avaliação. A análise da curva ROC indicou que o ponto de corte em 15 (>15) para o IDTN-E representa dicotomização ótima entre deprimidos e não deprimidos (sensibilidade de 70,0%, especificidade de 87,3%, valor preditivo positivo de 68,3% e valor preditivo negativo de 88,1%). A utilização de pontos de corte inferiores pode eventualmente ser adotada para proporcionar uma maior sensibilidade ao instrumento. **Conclusão:** A versão brasileira do IDTN-E é um instrumento sensível e prático que pode auxiliar o rastreamento da depressão na epilepsia, diminuindo o seu subdiagnóstico.

**Unitermos:** epilepsia, depressão, rastreamento, diagnóstico.

### ABSTRACT

*Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy (NDDI-E): Brazilian version of a screening instrument*

**Introduction:** Depression is the most common psychiatric comorbidity in epilepsy, being its identification frequently neglected in most epilepsy centers. **Objective:** To evaluate the performance of the Brazilian version of the Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy (NDDI-E) in a group of patients from a specialized center. **Methods:** The recently validated Brazilian version of the NDDI-E was applied to a group of

<sup>a</sup> Médico Psiquiatra. Pós-Graduando em Neurociências pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Colaborador do Grupo de Epilepsia do Serviço de Neurologia do Hospital das Clínicas da UFMG, Belo Horizonte. NATE – Núcleo Avançado de Tratamento das Epilepsias do Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, Brasil. Professor de Saúde Mental do Centro Universitário de Belo Horizonte – Uni-BH.

<sup>b</sup> Médico Psiquiatra. Doutor em Psiquiatria pela Universidade de São Paulo. Departamento de Neurologia e Neurocirurgia, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, Brasil. Laboratório Interdisciplinar de Neurociências Clínicas (LiNC), Departamento de Psiquiatria, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, Brasil.

<sup>c</sup> Médico Psiquiatra. Doutor em Neurociências pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Colaborador do Grupo de Epilepsia do Serviço de Neurologia do Hospital das Clínicas da UFMG, Belo Horizonte. Professor da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte.

<sup>d</sup> Médico Psiquiatra. Doutor em Neurociências pela Universidade Louis Pasteur, Estrasburgo, França e pela Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto. Professor do Instituto de Ciências Biológicas (ICB) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte.

<sup>e</sup> Médico Neurologista. Grupo de Epilepsia do Serviço de Neurologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). NATE – Núcleo Avançado de Tratamento das Epilepsias do Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, Brasil.

<sup>f</sup> Médico Neurologista. Grupo de Epilepsia do Serviço de Neurologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

<sup>g</sup> Médico Neurologista e Psiquiatra. Doutor em Biologia Celular. Professor da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte.

Received May 16, 2011; accepted May 30, 2011.

142 outpatients with epilepsy. We used the MINI-Plus as a gold standard to diagnosis major depressive episode. **Results:** Forty patients (28.2%) were depressed at the time of evaluation. The ROC curve analysis indicated that the cutoff at 15 (> 15) represented the greatest dichotomy between depressed and nondepressed (sensitivity 70.0%, specificity of 87.3%, positive predictive value of 68.3% and negative predictive value of 88.1%). The use of lower cutoff points may eventually be adopted to provide greater sensitivity to the instrument. **Conclusion:** The Brazilian version of NDDI-E is a sensitive and practical tool that can help in tracking depression in epilepsy in order to reduce its underdiagnosis.

**Keywords:** epilepsy, depression, screening, diagnosis.

## INTRODUÇÃO

Os transtornos psiquiátricos são as comorbidades mais frequentes na epilepsia, principalmente os transtornos do humor.<sup>1-3</sup> Um levantamento epidemiológico brasileiro recente relatou que pacientes com epilepsia apresentam risco aumentado em 3 vezes de desenvolver depressão.<sup>4</sup> Nesse contexto, depressão deveria ser sempre investigada em pacientes com epilepsia, especialmente naqueles em que as crises são refratárias.<sup>5</sup> No entanto, nos serviços especializados, frente ao grande número de pacientes atendidos, a consultas de duração limitada, o foco no controle das crises, entre outros fatores, a avaliação de transtornos psiquiátricos, incluindo, depressão, é frequentemente negligenciada. Portanto, ferramentas que auxiliem o clínico no rastreamento da depressão podem minimizar o subdiagnóstico e proporcionar um melhor atendimento aos pacientes.<sup>6-8</sup>

Instrumentos de rastreamento de depressão utilizados na clínica psiquiátrica têm sido utilizados na epilepsia.<sup>8,4,9</sup> Contudo, muitas vezes as queixas cognitivas e somáticas podem estar relacionadas à própria epilepsia ou ao seu tratamento fazendo com que estas variáveis confundam o diagnóstico da depressão nesta condição neurológica. O Inventário de Depressão em Transtornos Neurológicos para a Epilepsia (IDTN-E) é uma ferramenta especificamente elaborada para a epilepsia<sup>10</sup> e foi recentemente validado para a população brasileira.<sup>6</sup> O presente estudo tem como finalidade avaliar o uso do IDTN-E em pacientes de um centro terciário de atendimento à epilepsia de difícil controle e divulgar o uso deste instrumento no Brasil.

## MÉTODOS

O presente estudo foi realizado na Clínica de Epilepsia do Serviço de Neurologia do Hospital das Clínicas da UFMG que é centro de referência no tratamento da epilepsia no estado de Minas Gerais e atende cerca de 1.000 pacientes. O diagnóstico de epilepsia segundo a ILAE<sup>11,12</sup> foi estabelecido por epileptologista experiente e os pacientes que aceitaram o convite para participação no estudo receberam informações e esclarecimentos sobre a pesquisa e assinaram ao termo de consentimento livre e esclarecido.

Neste estudo foram excluídos os indivíduos menores de 18 anos, indivíduos com diagnóstico de outras doenças do sistema nervoso central, tais como demência, acidente vascular encefálico e *delirium*; portadores de doenças clínicas descompensadas, aqueles submetidos a neurocirurgias prévias e aqueles com dificuldades na leitura ou na compreensão dos testes realizados de acordo com avaliação do examinador. Alguns indivíduos não possuíam educação formal ou eram analfabetos e para estes pacientes o inventário foi lido e, em geral, bem compreendido dadas a simplicidade e a objetividade do instrumento. Optamos pela flexibilidade à entrevista, também adotada por outros estudos,<sup>4</sup> diante da baixa escolaridade geralmente encontrada na população atendida pelo sistema público de saúde no Brasil.

### Avaliação psicopatológica e clínica

Os sujeitos da pesquisa foram examinados por psiquiatra treinado na aplicação de entrevistas e escalas clínicas. Foram coletados dados sobre as características socio-demográficas do participante (idade, sexo, escolaridade, estado civil, profissão), diagnóstico, semiologia e calendário das crises, tempo de diagnóstico e medicamentos em uso.

A entrevista clínica estruturada MINI-Plus foi utilizada como o padrão-ouro neste trabalho para o diagnóstico de episódio depressivo maior atual. O MINI é uma ferramenta diagnóstica breve utilizada para identificar transtornos psiquiátricos do eixo I do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – Fourth Edition* (DSM-IV) e da Classificação Estatística Internacional de Doenças e de Problemas Relacionados à Saúde (CID-10)<sup>13,14</sup> e tem sido utilizada em pesquisas de avaliação neuropsiquiátrica na epilepsia.<sup>4,15</sup>

O Inventário de Depressão em Transtornos Neurológicos para a Epilepsia (IDTN-E)<sup>10</sup> é um breve inventário (6 itens) e foi desenvolvido para rastreamento rápido (cerca de 3 minutos) de episódios depressivos na epilepsia. O IDTN-E tem a vantagem de minimizar a influência de fatores associados à epilepsia que podem ser confundidos com sintomas depressivos, como queixas de memória, muito frequentes especialmente na epilepsia do lobo temporal,<sup>16</sup> e efeitos adversos das drogas antiepilépticas (DAEs), como alterações no sono, fadiga e prejuízos sobre a concentração.<sup>10</sup> O IDTN-E demonstrou consistência

interna de 0,85 e confiabilidade teste-reteste de 0,78. Um escore maior ou igual a 15, segundo seus idealizadores, demonstrou especificidade de 0,90 e sensibilidade de 0,81 para o diagnóstico de depressão maior.<sup>10</sup>

**Análise estatística**

O escore ótimo de maior sensibilidade ou especificidade do IDTN-E para diagnóstico de depressão foi calculado através da *receiver operating characteristic curve* (curva ROC) com o programa MedCalc 8.0. As demais análises foram realizadas utilizando-se o programa estatístico SPSS versão 15.0 para Windows.

**RESULTADOS**

A amostra do estudo foi composta por 142 pacientes e as características sociodemográficas e clínicas estão descritas na Tabela 1.

**Tabela 1.** Características sociodemográficas e clínicas da população estudada.

Característica	Pacientes (n=142)	
	n ou Média (DP)	Proporção (%) ou Mediana (faixa)
Gênero		
Feminino	77	54,2%
Idade (anos)	39,1 (10,1)	39,5 (18-61)
Nível educacional (anos de estudo)	7,7 (3,4)	8 (0-15)
Estado civil		
Solteiro	63	44,4%
Casado/união estável	61	43,0%
Separado/divorciado	16	11,3%
Viúvo	2	1,4%
Estado ocupacional		
Empregado	62	43,7%
Desempregado	31	21,8%
Aposentado (por idade ou tempo de serviço)	5	3,5%
Aposentado/afastado (por motivo de doença)	44	31,0%
Tipo de crise		
Parcial	84	59,1%
Parcial com generalização secundária	42	29,6%
Generalizada	16	11,3%
Frequência das crises (crises por mês)	5,8 (10,3)	2 (0-60)
Idade de início (anos)	9,3 (8,8)	8 (0-51)
Tempo de doença (anos)	28,6 (12,5)	28 (1-54)
Número de DAE		
Monoterapia	19	13,4%
Politerapia	123	86,6%
Episódio depressivo maior atual (MINI Plus)	40	28,2%

n = número de pacientes; DP = desvio-padrão; DAE = Droga Antiepiléptica.

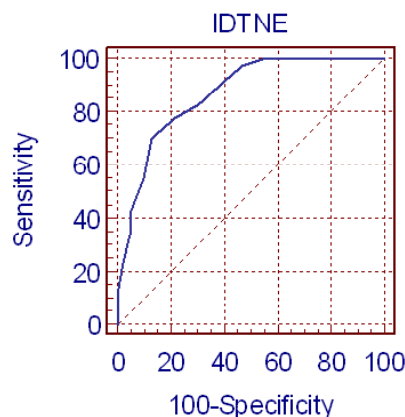
De modo geral, a população foi composta por indivíduos jovens (média de 39 anos), apresentando crises parciais, crises de início geralmente na infância, longo tempo de evolução e difícil controle de crises mesmo com o uso de mais de uma DAE pela grande maioria dos indivíduos. Uma parte significativa da amostra (28,2%) encontrava-se deprimida no momento da entrevista e a maioria dos indivíduos (56,3%) estava inativa do ponto de vista laboral.

A análise da curva ROC indica que o ponto de corte em 15 (> 15) do IDTN-E representa a melhor dicotomização entre deprimidos e não deprimidos (sensibilidade de 70,0%, especificidade de 87,3%, valor preditivo positivo de 68,3% e valor preditivo negativo de 88,1%), conforme descrito na Tabela 2. A área sob a curva foi de 0,869 (intervalo de confiança de 95%: 0,802-0,919) indicando adequada propriedade discriminativa do instrumento, conforme apresentado pela Figura 1.

**Tabela 2 –** ROC e estatística da eficiência diagnóstica do IDTN-E para o diagnóstico de depressão maior baseado no MINI Plus.

IDTN-E (pontuação)	Sensibilidade (95% IC)	Especificidade (95% IC)	VPP	VPN
>10	100,0(91,1-100,0)	45,1(35,2-55,3)	41,7	100,0
>11	97,5(86,8-99,6)	52,9(42,8-62,9)	44,8	98,2
>12	92,5(79,6-98,3)	58,8(48,6-68,5)	46,8	95,2
>13	82,5(67,2-92,6)	69,6(59,7-78,3)	51,6	91,0
>14	77,5(61,5-89,1)	78,4(69,2-86,0)	58,5	89,9
<b>&gt;15</b>	<b>70,0(53,5-83,4)</b>	<b>87,3(79,2-93,0)</b>	<b>68,3</b>	<b>88,1</b>
>16	55,0(38,5-70,7)	90,2(82,7-95,2)	68,7	83,6
>17	42,5(27,1-59,1)	95,1(88,9-98,4)	77,3	80,8
>18	35,0(20,6-51,7)	95,1(88,9-98,4)	73,7	78,9
>19	22,5(10,9-38,5)	98,0(93,1-99,7)	81,8	76,3
>20	17,5(7,4-32,8)	99,0(94,6-99,8)	87,5	75,4

IDTN-E: Inventário de Depressão em Transtornos Neurológicos para a Epilepsia; IC: Intervalo de Confiança; VPP: Valor Preditivo Positivo; VPN: Valor Preditivo Negativo.



**Figura 1.** Receiver operating characteristic curve (curva ROC) do Inventário de Depressão em Transtornos Neurológicos para a Epilepsia (IDTN-E), com o ponto de corte ótimo assinalado (> 15).

## DISCUSSÃO

O objetivo do presente estudo foi o de avaliar o desempenho da versão brasileira do Inventário de Depressão em Transtornos Neurológicos para a Epilepsia (IDTN-E) em um grupo de pacientes com epilepsia atendidos em um serviço especializado, avaliando sua sensibilidade e especificidade nessa população. A clareza, objetividade, a praticidade e a eficácia do IDTN-E foram confirmadas neste trabalho. No mesmo ponto de corte, em 15 (>15) pontos, proposto pelo estudo original<sup>10</sup> e pelo estudo de validação do instrumento na população brasileira,<sup>6</sup> encontrou-se um equilíbrio adequado entre sensibilidade e especificidade com o IDTN-E. Ainda, o valor preditivo negativo é indicativo de que, ao fornecer um resultado negativo, o instrumento seja capaz de excluir corretamente a depressão em aproximadamente 90% dos casos. Contudo, neste ponto de corte encontramos uma sensibilidade inferior ao estudo de validação do instrumento no Brasil (70,0%, contra 81,5% do estudo anterior),<sup>6</sup> por outro lado, uma maior especificidade (87,3% no estudo atual, contra 83,1%). Portanto, pontos de corte ainda menores podem ser empregados a fim de uma maior sensibilidade no instrumento, o que é desejável em ferramentas de rastreamento.

O presente estudo, entretanto, foi conduzido em um centro especializado, o que impede uma generalização dos resultados para a população geral. A elevada prevalência de depressão nesta população é outra variável que deve ser levada em consideração na interpretação dos resultados aqui descritos. Indivíduos com epilepsia de difícil controle geralmente apresentam maior comprometimento do estado geral, o que pode elevar o ponto de corte na escala, exigindo uma pontuação mais elevada a fim de uma maior especificidade. Ainda são escassos os estudos populacionais com instrumentos de rastreamento da depressão na epilepsia<sup>4</sup> e este trabalho pode incentivar novas investigações sobre aplicabilidade do IDTN-E em pessoas com epilepsia na comunidade. Por outro lado, o estudo descrito conta com um número representativo de indivíduos entrevistados (n=142), com diferentes tipos de crises epiléticas, provavelmente refletindo a realidade de muitos centros de tratamento da epilepsia no Brasil. Outro ponto positivo deste trabalho é a utilização de instrumentos validados e padronizados, o que permite maior acurácia na interpretação dos resultados.<sup>9</sup>

Diversos estudos apontam para o impacto negativo da depressão sobre os diversos aspectos da qualidade de vida na epilepsia.<sup>17-19</sup> A presença da depressão está associada também ao suicídio na epilepsia,<sup>20,21</sup> e este risco parece aumentado no início da manifestação das crises epiléticas,<sup>22</sup> demonstrando a necessidade do diagnóstico e do tratamento precoce. Ademais, pacientes deprimidos tendem a relatar

maiores efeitos adversos às DAEs<sup>23</sup> e utilizar com mais frequência os recursos de saúde, aumentando os custos do tratamento da epilepsia.<sup>18</sup> Mesmo com o alerta de diversos estudos para os impactos negativos da depressão, o seu tratamento na epilepsia é ainda deficitário,<sup>7,24,3</sup> exigindo estratégias mais efetivas. O contato entre neurologista e psiquiatras é paradoxalmente limitado,<sup>25</sup> tornando o uso de instrumentos de rastreamento bastante úteis para clínicos não habituados ao exame psiquiátrico, principalmente se o atendimento é realizado em serviços onde é grande o volume de pacientes.<sup>7</sup>

O tratamento da depressão, por sua vez, deve ser criterioso, já que o uso indiscriminado de antidepressivos pode desencadear, por exemplo, episódios maníacos em pacientes bipolares. Outro ponto a favor de uma avaliação completa do exame do estado mental é justificado pela possibilidade de ocorrência de outros transtornos do humor, como o Transtorno Disfórico Interictal,<sup>26</sup> ou transtornos ansiosos e psicóticos,<sup>3,27,28</sup> que necessitam manejo específico. Por fim, a positividade no rastreamento ao uso do IDTN-E não é diagnóstica de depressão, mas deve aumentar consideravelmente a suspeita, selecionando os pacientes que devem ser submetidos a um exame psiquiátrico mais detalhado.

## CONCLUSÃO

A facilidade e simplicidade na aplicação da versão brasileira do IDTN-E faz desta uma importante ferramenta para rastreamento da depressão e que contempla as particularidades clínicas da epilepsia. O ponto de corte em >15 no IDTN-E parece ser o que permite uma maior soma de especificidade e sensibilidade. Por outro lado, valores inferiores podem também ser utilizados caso se deseje uma maior sensibilidade ao rastreamento da depressão na epilepsia.

## AGRADECIMENTOS

Este projeto é financiado pelo Edital Fapemig/Fapesp Neurociências: Epilepsia. GNMO foi bolsista CAPES em estágio de doutorado sanduíche no Institute of Psychiatry, King's College, Londres.

## REFERÊNCIAS

1. Araújo Filho GM, Mazetto L, Silva JM, Caboclo LOSF, Yacubian EMT. Psychiatric comorbidity in patients with two prototypes of focal versus generalized epilepsy syndromes. *Seizure* 2011 June;20(5):383-6.
2. Tellez-Zenteno JF, Patten SB, Jetté N, Williams J, Wiebe S. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis. *Epilepsia* 2007 Dec.;48(12):2336-44.
3. Oliveira GNM, Kummer A, Salgado JV, Portela EJ, Sousa-Pereira SR, David AS, et al. Psychiatric disorders in temporal lobe epilepsy: an overview from a tertiary service in Brazil. *Seizure* 2010 Oct.;19(8):479-84.



4. Stefanello S, Marín-Léon L, Fernandes PT, Li LM, Botega NJ. Depression and anxiety in a community sample with epilepsy in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 2011;69(2B):342-348.
5. Kanner AM. Epilepsy and mood disorders. *Epilepsia* 2007;48(s9):20-22.
6. de Oliveira GNM, Kummer A, Salgado JV, Portela EJ, Sousa-Pereira SR, David AS, et al. Brazilian version of the Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy (NDDI-E). *Epilepsy & Behavior* 2010 Nov;19(3):328-31.
7. Friedman DE, Kung DH, Laowattana S, Kass JS, Hrachovy RA, Levin HS. Identifying depression in epilepsy in a busy clinical setting is enhanced with systematic screening. *Seizure* 2009 July;18(6):429-33.
8. Jones JE, Hermann BP, Woodard JL, Barry JJ, Gilliam F, Kanner AM, et al. Screening for major depression in epilepsy with common self-report depression inventories. *Epilepsia* 2005 May;46(5):731-5.
9. Krishnamoorthy ES. The Evaluation of Behavioral Disturbances in Epilepsy. *Epilepsia* 2006;47(s2):3-8.
10. Gilliam FG, Barry JJ, Hermann BP, Meador KJ, Vahle V, Kanner AM. Rapid detection of major depression in epilepsy: a multicentre study. *Lancet Neurol* 2006 May;5(5):399-405.
11. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989 Aug.;30(4):389-99.
12. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for Revised Clinical and Electroencephalographic Classification of Epileptic Seizures. *Epilepsia* 1981;22(4):489-501.
13. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998;59 (Suppl 20):22-33;quiz 34-57.
14. Amorim P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validation of a short structured diagnostic psychiatric interview. *Rev Bras Psiquiatr* 2000;22(3):106-15.
15. Jones JE, Hermann BP, Barry JJ, Gilliam FG, Kanner AM, Meador KJ. Rates and risk factors for suicide, suicidal ideation, and suicide attempts in chronic epilepsy. *Epilepsy Behav* 2003 Oct.;4(Suppl 3):S31-8.
16. Oliveira GNM, Kummer A, Salgado JV, Marchetti RL, Teixeira AL. Neuropsychiatric Disorders of Temporal Lobe Epilepsy. *Rev Bras Neurol* 2009;45(1):15-23.
17. Boylan LS, Flint LA, Labovitz DL, Jackson SC, Starner K, Devinsky O. Depression but not seizure frequency predicts quality of life in treatment-resistant epilepsy. *Neurology* 2004 Jan. 27;62(2):258-61.
18. Cramer JA, Blum D, Fanning K, Reed M. The impact of comorbid depression on health resource utilization in a community sample of people with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2004 June;5(3):337-42.
19. Johnson EK, Jones JE, Seidenberg M, Hermann BP. The relative impact of anxiety, depression, and clinical seizure features on health-related quality of life in epilepsy. *Epilepsia* 2004 May;45(5):544-50.
20. Espinosa AG, Machado RA, González SB, González MEG, Montoto AP, Sotomayor GT. Wisconsin Card Sorting Test performance and impulsivity in patients with temporal lobe epilepsy: Suicidal risk and suicide attempts. *Epilepsy & Behavior* 2010 Jan.;17(1):39-45.
21. Stefanello S, Marín-Léon L, Fernandes PT, Min LL, Botega NJ. Suicidal thoughts in epilepsy: A community-based study in Brazil. *Epilepsy & Behavior* 2010 Apr.;17(4):483-8.
22. Bell GS, Gaitatzis A, Bell CL, Johnson AL, Sander JW. Suicide in people with epilepsy: how great is the risk? *Epilepsia* 2009 Aug.;50(8):1933-1942.
23. Kanner AM, Gilliam FG, Hermann B, Meador KJ. Differential effect of mood and anxiety disorders on the quality of life and perception of adverse events to antiepileptic drugs in patients with epilepsy. In: Abstracts from the 2007 Annual Meeting of the American Epilepsy Society. *Epilepsia* 2007;48(s6):1-118.
24. Kanner AM, Kozak AM, Frey M. The Use of Sertraline in Patients with Epilepsy: Is It Safe? *Epilepsy Behav* 2000 Apr.;1(2):100-5.
25. Kanner AM. When did neurologists and psychiatrists stop talking to each other? *Epilepsy Behav* 2003 Dec.;4(6):597-601.
26. Araújo Filho GM A, de Oliveira GNM, Oliva CH, Mazetto L, Kummer A, Alonso NB, et al. Translation and cross-cultural adaptation of the Interictal Dysphoric Disorder Inventory (IDDI). *J Epilepsy Clin Neurophysiol* 2010;16(4):155-61.
27. Araújo Filho GM, Silva JM, Mazetto L, Marchetti RL, Yacubian EMT. Psychoses of epilepsy: A study comparing the clinical features of patients with focal versus generalized epilepsies. *Epilepsy & Behavior* 2011 Apr.;20(4):655-8.
28. Araújo Filho GM, Pellegrino RV, Yacubian EMT. Psychiatric disorders in epilepsy: a proposal for classification by the ILAE commission on neuropsychiatry. *J Epilepsy Clin Neurophysiol* 2008;14(3):119-23.

**Autor para correspondência:**  
 Antonio Lucio Teixeira  
 Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina – UFMG  
 Av. Alfredo Balena, 190 – Santa Efigênia  
 CEP 30130-100, Belo Horizonte, MG, Brasil  
 E-mail: <altexr@gmail.com>

## ANEXO

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

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

	Sempre ou Frequentemente	Algumas Vezes	Raramente	Nunca
TUDO É UM GRANDE ESFORÇO PARA MIM.	4	3	2	1
NADA DO QUE EU FAÇO É CERTO.	4	3	2	1
EU ME SINTO CULPADO (A).	4	3	2	1
EU PREFERIRIA ESTAR MORTO (A).	4	3	2	1
EU ME SINTO FRUSTRADO (A).	4	3	2	1
EU TENHO DIFICULDADES EM ENCONTRAR PRAZER.	4	3	2	1

## O Papel da Dieta Cetogênica no Estresse Oxidativo Presente na Epilepsia Experimental

Tâmara Kelly de Castro Gomes<sup>a</sup>, Suzana Lima de Oliveira<sup>a</sup>, Terezinha da Rocha Ataíde<sup>a</sup>,  
Euclides Maurício Trindade Filho<sup>b</sup>

Universidade Federal de Alagoas, AL, Brasil

---

### RESUMO

**Introdução:** A epilepsia é um dos transtornos neurológicos mais comuns, sendo definido como uma condição de crises recorrentes espontâneas. Existe uma importante relação entre radicais livres e enzimas antioxidantes no fenômeno epilético, e as espécies reativas de oxigênio (EROs) têm sido implicadas na neurodegeneração induzida pelas crises. **Objetivo:** A presente revisão teve como objetivo investigar a relação existente entre o estresse oxidativo e a epilepsia, destacando o efeito da dieta cetogênica sob condições experimentais. **Material e métodos:** Procedeu-se a pesquisa em artigos científicos publicados nos Bancos de Dados Medline, PubMed, Periódicos CAPES, ScienceDirect e Scielo. As palavras-chave selecionadas para a pesquisa incluíram epilepsia, status epilepticus, pilocarpina, estresse oxidativo, espécies reativas de oxigênio, disfunção mitocondrial. **Resultados e discussão:** Terapia dietética tem sido utilizada, como é o caso da dieta cetogênica (DC), a qual é rica em lipídeos e pobre em carboidratos e utilizada por mais de oito décadas para o tratamento de epilepsia refratária, principalmente em crianças. A DC modula a bionérgica mitocondrial, diminui a formação de EROs, aumenta a capacidade antioxidante celular e ainda, previne alterações do DNA mitocondrial. **Conclusão:** Evidências de atuação da DC na disfunção mitocondrial, como ocorre na epilepsia, são muitas e demonstram claramente efeitos benéficos dessa terapêutica.

**Unitermos:** neurociência, disfunção mitocondrial, epilepsia refratária, espécies reativas de oxigênio.

### ABSTRACT

#### *The role of the ketogenic diet on oxidative stress present in experimental epilepsy*

**Introduction:** Epilepsy is a neurological disorder more common, being defined as a condition of spontaneous recurrent seizures. An important relationship exists between free radicals and antioxidant enzymes in epileptic phenomena and reactive oxygen species (ROS) have been implicated in neurodegeneration induced by crises. **Aim:** This review aimed to investigate the relationship between oxidative stress and epilepsy, highlighting the effect of the ketogenic diet under experimental conditions. **Methods:** There has been research papers published in the databases Medline, PubMed, CAPES journals, ScienceDirect and Scielo. The keywords selected for the study included epilepsy, status epilepticus, pilocarpine, oxidative stress, reactive oxygen species, mitochondrial dysfunction. **Results and discussion:** Dietary therapy has been used, such as the ketogenic diet (KD), which is rich in fat and low in carbohydrates and used by more than eight decades for the treatment of refractory epilepsy, especially in children. The KD modulates mitochondrial bioenergetic, decreases the formation of ROS, increases the antioxidant capacity and also prevents changes in mitochondrial DNA. **Conclusion:** Evidence of activity of KD in mitochondrial dysfunction, as epilepsy, are many and clearly demonstrate the beneficial effects of the therapy.

**Keywords:** neuroscience, mitochondrial dysfunction, refractory epilepsy, reactive oxygen species.

---

<sup>a</sup> Faculdade de Nutrição, Universidade Federal de Alagoas.

<sup>b</sup> Departamento de Fisiologia, Universidade de Ciências da Saúde do Estado de Alagoas.

Received Apr. 28, 2011; accepted May 20, 2011.

## INTRODUÇÃO

A crise epiléptica pode ser definida de várias formas, mas a definição mais aceita na neurofisiologia é a de Hughlings Jackson, de 1870, que a caracteriza como proveniente de uma descarga desordenada, excessiva e ocasional do tecido nervoso cerebral nos músculos.<sup>1</sup> A neurociência moderna tem demonstrado que as crises são o resultado de uma máxima atividade elétrica sincronizada e anormal em uma população de neurônios, região essa conhecida como foco epiléptico. Esse fenômeno inicial recruta rapidamente outras partes do cérebro, de modo que se tem uma divisão do insulto inicial, o qual apresenta uma descarga elétrica rítmica e auto-sustentada.<sup>1</sup>

Epilepsia, a condição de crises recorrentes, é uma das mais comuns desordens neurológicas, afetando cerca de 0,5 a 0,7% da população mundial.<sup>2</sup> Esta doença ocorre de forma idiopática, como resultado de anormalidades congênitas no desenvolvimento cerebral, de alterações genéticas no metabolismo cerebral e na excitabilidade de neurônios e, ainda, a partir de insultos que lesam a anatomia e/ou a fisiologia do cérebro normal.<sup>3</sup>

Vários estudos sugerem que a disfunção mitocondrial pode ser um fator contribuinte na geração das crises epiléticas.<sup>4,5,6</sup> A mitocôndria apresenta funções críticas que influenciam a excitabilidade neuronal, incluindo produção de trifosfato de adenosina (ATP), oxidação de ácidos graxos, controle de apoptose e de necrose, regulação do ciclo de aminoácidos, biossíntese de neurotransmissores e regulação da homeostase do cálcio citosólico.<sup>6</sup> É nesta organela que ocorre a produção primária das espécies reativas de oxigênio (EROs), tornando-a vulnerável ao dano oxidativo, o qual pode desempenhar um importante papel no controle da excitabilidade neuronal.<sup>6,7</sup> Muitos estudos sugerem que as EROs, potentes fatores iniciadores do estresse oxidativo, têm sido implicadas no desenvolvimento de crises epiléticas.<sup>8,9,10</sup>

A peroxidação de lipídios de membrana, a qual acontece devido ao aumento da produção de EROs e/ou à diminuição nos mecanismos de defesa, tem se tornado foco de estudo neste contexto, sendo apontada como responsável pelo desenvolvimento da injúria neuronal, que acontece nos quadros de epilepsia.<sup>11</sup> O cérebro é um alvo preferencial para o processo peroxidativo, visto que é um órgão que apresenta um alto conteúdo em ácidos graxos poliinsaturados.<sup>12,13</sup> Em adição, possui baixos níveis de compostos antioxidantes, como o alfa-tocoferol, especialmente no hipocampo.<sup>9,13,14</sup> Um sistema de defesa antioxidante reduzido pode ser suficiente sob condições fisiológicas. Porém, nos quadros de epilepsia, esse fato predispõe ainda mais o cérebro ao estresse oxidativo.

Terapias que visam minimizar o estresse oxidativo e, conseqüentemente, o dano neuronal têm sido muito

utilizadas para diminuir os prejuízos causados pela epilepsia.<sup>8</sup> Embora um progresso significativo tenha sido alcançado no desenvolvimento de drogas antiepilépticas, aproximadamente 1/3 dos pacientes são refratários ao tratamento medicamentoso disponível atualmente.<sup>6</sup> Nestes casos, precisa-se lançar mão de terapia não medicamentosa, como é o caso da dieta cetogênica (DC).

A DC é rica em lipídeos e apresenta um baixo conteúdo de proteínas e carboidratos, o que confere uma inversão da rota metabólica a partir da glicose para a geração e metabolismo de corpos cetônicos.<sup>6,15,16</sup> Esta dieta melhora o *status* redox mitocondrial, estimula a biogênese mitocondrial em áreas cerebrais,<sup>17</sup> promove a diminuição da produção de EROs devido ao estímulo da proteína desacopladora UCP2,<sup>18</sup> aumenta a capacidade antioxidante, além de prevenir mutações no DNA mitocondrial e morte celular.<sup>19,20</sup>

O presente artigo, portanto, teve como objetivo investigar a relação existente entre o estresse oxidativo e a epilepsia, destacando o efeito da dieta cetogênica neste contexto, por meio de trabalho de revisão.

## MÉTODO

Procedeu-se a pesquisa em artigos científicos publicados nos Bancos de Dados Medline, PubMed, Periódicos CAPES, ScienceDirect e Scielo. As palavras-chave selecionadas para a pesquisa incluíram epilepsia, *Status Epilepticus*, pilocarpina, estresse oxidativo, antioxidantes, convulsões, dieta cetogênica, epilepsia do lobo temporal, epilepsia experimental, canais iônicos, sistema nervoso central e hipocampo, no idioma correspondente ao do banco de dados consultado e agrupadas de maneiras diversas para otimizar a busca. Foram considerados estudos publicados nas línguas inglesa, espanhola e portuguesa, compreendendo artigos de revisão, ensaios clínicos (estudos de coorte e caso-controle) e experimentais, que trataram da influência do estresse oxidativo sobre a epilepsia, bem como aqueles que abordaram o papel da dieta cetogênica neste contexto. Foram utilizados cerca de 100 artigos científicos com textos completos, dentre os cerca de 300 que foram consultados.

A presente revisão abordará inicialmente considerações acerca da epilepsia, conceitos, possíveis causas, classificação e modelos experimentais. Posteriormente, serão apresentadas informações sobre a ocorrência do estresse oxidativo no cérebro de epiléticos, trazendo um levantamento de resultados publicados na área. Para finalizar, será mostrado a forma pela qual o uso da dieta cetogênica pode interferir no quadro de estresse oxidativo.

## A EPILEPSIA

Desde a antiguidade a epilepsia causa espanto nas pessoas. As manifestações convulsivas e a perda de

consciência, quase sempre, direcionavam as pessoas para uma explicação espiritual. Esse envolvimento da religião com a patologia é responsável pelo preconceito que os pacientes sofreram e ainda sofrem até os dias atuais.<sup>21</sup>

A epilepsia é um distúrbio da atividade cerebral caracterizada pela ocorrência periódica e espontânea da atividade elétrica altamente sincronizada, acompanhada de manifestações comportamentais.<sup>3</sup> Ainda não existem estatísticas sobre a prevalência ou a incidência de epilepsia na população brasileira na atualidade. Entretanto, a prevalência na cidade de Porto Alegre é de 16 a 20 casos/1000 habitantes.<sup>22</sup> A incidência global de epilepsia é cerca de 50 casos/100.000 pessoas/ano em países desenvolvidos. Já em países em desenvolvimento, varia de 100 a 190 casos/100.000 pessoas/ano.<sup>23</sup> Parte dos pacientes epiléticos evolui para a epilepsia intratável do ponto de vista medicamentoso, tornando-se necessária a exploração de tratamentos alternativos, tais como o uso de DC ou de cirurgia, em casos mais extremos.<sup>24,25</sup>

Segundo a *International League Against Epilepsy*<sup>3</sup>, a epilepsia pode ser classificada de acordo com sua origem em genética, estrutural (adquirida), ou ainda, de causa desconhecida. As epilepsias adquiridas são as mais comuns; dentro desta classificação, destaca-se a epilepsia do lobo temporal (ELT).<sup>1</sup>

A ELT é a forma mais comum de epilepsia focal resistente ao tratamento farmacológico em adultos, representando pelo menos 30% de todos os casos.<sup>26</sup> Este tipo de epilepsia é manifestado clinicamente por crises parciais complexas e, patologicamente, por esclerose mesial temporal, a qual é caracterizada por atrofia hipocampal com perda de neurônios e gliose reativa.<sup>27,28</sup> Acredita-se que o desenvolvimento da ELT resulte de um insulto inicial ao cérebro que, tanto devido a sua severidade quanto à ocorrência em estágio precoce de desenvolvimento do órgão, leve a mudanças celulares e moleculares progressivas, favorecendo a hiperexcitabilidade e, por fim, desencadeando as crises.<sup>28</sup> Para que a ELT se manifeste em humanos, o insulto inicial ocorre, comumente, entre 1 e 5 anos de idade.<sup>1</sup>

Os tipos de insultos associados ao desenvolvimento de ELT incluem *Status Epilepticus* (SE), convulsões febris, trauma de cabeça e infecções no sistema nervoso central.<sup>1</sup> O SE é uma crise potencialmente letal, que dura mais de 30 minutos e pode resultar de distúrbios eletrolíticos ou metabólicos, trauma de cabeça, infecções do sistema nervoso central e etilismo, além de exposição a alguns venenos ou drogas como, por exemplo, a pilocarpina.<sup>29</sup> O SE se caracteriza por uma atividade límbica convulsiva, a qual pode ser detectada por eletroencefalograma e observada como repetidas crises motoras; pode levar a severos danos cerebrais, afetando principalmente o hipocampo, complexo amigdalóide, algumas regiões do tálamo e substância negra.<sup>30</sup>

Uma característica importante da ELT é a latência de meses a anos entre o insulto inicial e o desenvolvimento de crises espontâneas, o chamado período silencioso.<sup>31</sup> É neste período de quiescência relativa, que acontecem modificações deletérias na conectividade e na organização celular, assim como na expressão de determinadas moléculas, fatores primordiais para a geração das crises espontâneas.<sup>32</sup> Modelos clínicos e experimentais sugerem que “crise gera crise”, implicando um padrão contínuo de lesão e reforço dos processos adaptativos, que produzem a condição epilética.<sup>32</sup> Dessa forma, a ELT pode ser vista como uma doença adquirida, resultante de vários insultos, tendo seu desenvolvimento dependente do tempo, além de sofrer também influências da genética.

Muitas informações de que a ciência dispõe atualmente sobre a base celular e molecular da epileptogênese foram obtidas a partir de modelos animais. Segundo White,<sup>33</sup> um modelo animal apropriado de epileptogênese tem as mesmas características da epilepsia humana, um período latente após o insulto inicial, hiperexcitabilidade crônica e crises espontâneas. Manipulações que produzem SE em animais experimentais parecem satisfazer a estes critérios.<sup>33</sup>

Dentre os modelos onde se pode observar a ocorrência de SE estão a injeção intraperitoneal ou intra-hipocampal de pilocarpina ou ácido caínico,<sup>31,34</sup> estimulação elétrica do hipocampo ventral,<sup>35,36</sup> estimulação da via perfurante,<sup>37</sup> e a estimulação elétrica da amígdala.<sup>38</sup>

O modelo da pilocarpina (PILO) tem sido amplamente utilizado em função da facilidade técnica e, principalmente, pela semelhança fisiopatológica com a epilepsia do lobo temporal humana. Essa droga é um potente agonista muscarínico que promove, em ratos, uma sequência de alterações comportamentais e eletroencefalográficas, que resulta no desenvolvimento da epilepsia.<sup>30</sup>

A administração sistêmica de PILO, método mais utilizado pelos pesquisadores da área, promove mudanças eletroencefalográficas e comportamentais, que podem ser divididas em três períodos distintos: (a) um período agudo, que evolui progressivamente para SE límbico e que dura 24 horas, (b) um período silencioso, com normalização progressiva do eletroencefalograma (EEG) e do comportamento, o qual varia de 4-44 dias, e, (c) um período crônico, com crises recorrentes espontâneas (CRE).<sup>39</sup> O modelo da PILO pode ser associado a crises do despertar, pois a maioria das crises ocorre após um período de sono do animal.<sup>40</sup>

Diferentes autores têm demonstrado que crises de longa duração, como o SE, desencadeiam uma complexa cascata química, acionando alterações neuroquímicas nos neurônios e nas células da glia.<sup>30,41</sup> Esses eventos imediatos ou de longa duração podem modificar o meio celular através de mudanças no gradiente iônico em volta da membrana celular e de alteração na expressão

gênica de moléculas, como receptores, fatores tróficos, enzimas, proteínas do citoesqueleto e proteínas da matriz, além de alterar a fosforilação de macromoléculas.<sup>1</sup> Essas modificações promovem remodelamento sináptico, o qual pode alterar a excitabilidade de neurônios de estruturas temporais, levando ao dano cerebral e um estado de hiperexcitabilidade permanente.<sup>30,42</sup>

O hipocampo de ratos submetidos ao modelo de epilepsia induzida por PILO mostra aumentada taxa de utilização de norepinefrina (NE) e diminuída utilização de dopamina, durante os períodos agudo, silencioso e crônico,<sup>30</sup> enquanto que a taxa de utilização da serotonina foi aumentada apenas no período agudo da doença.<sup>43</sup> Em relação aos aminoácidos neurotransmissores, a fase aguda da doença foi caracterizada por uma aumentada liberação de glutamato no hipocampo.<sup>44</sup> Quando glutamato ativa receptores N-Metil-D-Aspartato (NMDA), o cálcio intracelular ( $Ca^{++}$ ) se eleva, induzindo ativação de lipases, proteases e nucleases, matando a célula por necrose ou apoptose.<sup>30</sup> De acordo com Funke e colaboradores,<sup>45</sup> no hipocampo de ratos submetidos ao modelo pilocarpina de epilepsia, a expressão de SERCA2b e PMCA, ATPases envolvidas na restauração do nível normal de  $Ca^{2+}$  dentro da célula, está aumentada 1 hora após o SE, mostrando o esforço para controlar a excitabilidade da célula durante os estágios iniciais do insulto.

A fase silenciosa do modelo pilocarpina de epilepsia, período de intensa epileptogênese, é marcada por um importante desequilíbrio entre inibição e excitação.<sup>1,43</sup> Mudanças nos circuitos hipocámpais são motivos pelos quais o balanço excitação/inibição é trocado na epilepsia do lobo temporal. Alterações na liberação, remoção e expressão dos receptores de neurotransmissores são responsáveis pela modificação deste equilíbrio.<sup>1</sup> Os transportadores de glutamato, aminoácido que ativa a neurotransmissão excitatória via receptores NMDA, AMPA e de cainato, nos neurônios e nas células da glia, desempenham importante papel na manutenção dos níveis apropriados de glutamato e eventos sinápticos, prevenindo, assim, a injúria excitotóxica. Sob condições eletricamente desfavoráveis, esses transportadores podem agir no sentido inverso e tornarem-se fonte de glutamato, fato este que pode resultar em efeitos deletérios para o sistema nervoso central, incluindo aparecimento de crises epiléticas.<sup>46,47</sup>

A epilepsia do lobo temporal tem sido relacionada à excitabilidade excessiva nas estruturas límbicas ou à baixa atuação dos caminhos inibitórios (neurônios GABAérgicos) ou, ainda, à associação entre ambos os eventos.<sup>48</sup> Como uma consequência da neurotransmissão alterada, a transdução do sinal através da membrana plasmática é também modificada, mudando o metabolismo neuronal e a expressão gênica<sup>30</sup>. Como um efeito compensatório,

fatores de crescimento podem ser liberados e a ativação de seus receptores induz a autofosforilação dessas moléculas e a ativação de diferentes cinases de proteínas, incluindo a fosforilação em resíduos de tirosina, a qual é importante no ciclo celular e nos mecanismos de sinalização intracelular. Essas proteínas fosfotirosinas (PTyP) estão aumentadas no hipocampo de ratos durante os estágios iniciais do SE induzido por PILO,<sup>49</sup> mostrando que vários eventos intracelulares podem sofrer modificações durante as crises de longa duração, principalmente na região conhecida como CA3 do hipocampo.

Durante as crises de longa duração, a ativação de processos inflamatórios pode também ocorrer. A microglia ativada tem sido considerada principal fonte de citocinas inflamatórias.<sup>50</sup> Vários autores descrevem aumentada expressão de RNAm para algumas interleucinas, como IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$  (Fator de Necrose Tumoral), além de iNOS (sintase de óxido nítrico induzida). Caminhos inflamatórios específicos são cronicamente ativados durante a epileptogênese e eles persistem na epilepsia crônica, sugerindo que podem contribuir de forma importante para a etiologia da epilepsia do lobo temporal.<sup>51</sup>

Outro caminho envolvido nesses processos inflamatórios é a liberação de prostaglandinas (PG).<sup>30</sup> Esses eicosanóides são produzidos após a ação da fosfolipase A2 nos fosfolípidios de membrana, havendo a liberação do ácido araquidônico (AA), porém, esta liberação pode também ser feita pela ação do glutamato nos receptores NMDA. Algumas PGs mostram-se aumentadas nos tecidos de animais nos quais a epilepsia foi induzida por PILO; PGF<sub>2</sub> $\alpha$  está aumentada apenas no período agudo da doença, enquanto PGD<sub>2</sub> está elevada nos três períodos da doença, e a PGE<sub>2</sub> encontra-se acima do normal apenas no período crônico.<sup>41</sup>

Durante a formação das PGs, espécies reativas de oxigênio (EROs) são produzidas, contribuindo ainda mais para o processo inflamatório.<sup>41</sup> Essas espécies são também liberadas durante o metabolismo da glicose e na cadeia transportadora de elétrons mitocondrial,<sup>41</sup> mecanismos que são super ativados no SE. Somado a isto, a superóxido dismutase (SOD), enzima que faz parte da defesa antioxidante endógena, a qual é responsável pela dismutação do ânion radical superóxido ( $O_2^{\bullet-}$ ), apresentou uma atividade diminuída durante as crises, associada a um nível aumentado de hidroperóxido no hipocampo de animais epiléticos, mostrando dano tissular e peroxidação lipídica.<sup>14</sup>

Os estudos experimentais sugerem que o estresse oxidativo é um fator contribuinte importante para a instalação e evolução da epilepsia, devendo sempre ser levado em consideração na fisiopatologia dessa doença. Conhecimentos acerca desta temática precisam ser progressivamente adquiridos, com a finalidade de se encontrar medidas terapêuticas para combatê-lo.

## O ESTRESSE OXIDATIVO NA EPILEPSIA

O cérebro representa cerca de 2% do peso do corpo total, mas consome aproximadamente 20% do total de oxigênio em um humano adulto.<sup>52</sup> Mais da metade da energia cerebral é utilizada pela  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase, a fim de restaurar o potencial de repouso das células excitatórias.<sup>53</sup> Para alcançar essa grande quantidade de energia, o sistema nervoso central (SNC) contém uma enorme quantidade de mitocôndrias. Como este sistema é altamente dependente da produção de energia mitocondrial, torna-se vulnerável à disfunção desta organela.<sup>54</sup>

Um tipo de disfunção mitocondrial amplamente estudado que pode causar doenças é a produção excessiva e o acúmulo de espécies reativas de oxigênio dentro da célula.<sup>6</sup> EROs, assim como as espécies reativas de nitrogênio (ERNs), são bioprodutos do metabolismo do oxigênio e do nitrogênio, respectivamente, altamente reativos. Essas espécies não estão apenas relacionadas a mudanças nocivas na célula, mas, também, modulam caminhos fisiológicos. Entretanto, quando são produzidas em excesso, ou ainda quando os mecanismos responsáveis por processar/eliminar essas espécies são insuficientes, instala-se o Estresse Oxidativo.<sup>55</sup>

Durante a fosforilação oxidativa, evento mitocondrial no qual há a formação de ATP a partir de ADP e fosfato inorgânico (Pi), a transferência de elétrons entre os componentes da cadeia transportadora permite o vazamento de alguns destes, o que resulta, então, na produção de EROs, como o ânion radical superóxido ( $\text{O}_2^{\bullet-}$ ).<sup>56,57</sup> Dentro dos neurônios, existe uma alta taxa de fosforilação oxidativa e utilização de oxigênio, o que resulta em aumentada taxa de formação de bioprodutos superóxidos.

A cadeia transportadora de elétrons mitocondrial é crítica para os processos de fosforilação, regulação da permeabilidade da membrana, biossíntese de neurotransmissores e excitação e é fonte primária de ATP celular envolvido na manutenção das bombas iônicas, como a  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase, o que contribui para a excitabilidade neuronal.<sup>6</sup> Quando as enzimas dessa cadeia não funcionam adequadamente, como ocorre na epilepsia do lobo temporal, os níveis de EROs mitocondriais aumentam, resultando em dano oxidativo.<sup>58</sup> A função da cadeia transportadora de elétrons danificada, como resultado da ação de EROs, pode levar à despolarização dependente de  $\text{Ca}^{2+}$  do potencial de membrana mitocondrial, resultando em consumo de oxigênio incompleto, reduzida produção de ATP e super produção de EROs.<sup>54,59</sup>

O movimento do cálcio dentro dos neurônios tem se mostrado crítico para a função normal da célula e a mudança no fluxo desse cátion pode resultar em uma situação de estresse oxidativo, devido à aumentada atividade da sintase de óxido nítrico ou a uma depressão na função da cadeia

respiratória.<sup>60</sup> Também, existem muitos neurotransmissores, como a dopamina e a norepinefrina, que podem se auto-oxidar formando quininas reativas, que podem ser nocivas.<sup>30</sup> Adicionalmente, áreas dopaminérgicas do cérebro geram peróxido de hidrogênio ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) como um bioproduto da quebra da dopamina por monoamina oxidase B (MAO-B).<sup>61</sup> Essa situação pode ser exacerbada pelo fato de que a atividade da catalase (CAT), enzima que processa o  $\text{H}_2\text{O}_2$  no hipocampo, é diminuída no cérebro, sobrecarregando a atividade da glutathiona (GSH) e glutathiona peroxidase (GPx), para remover o deletério  $\text{H}_2\text{O}_2$  presente nas células.

Como citado anteriormente, o cérebro possui uma alta quantidade de ácidos graxos poli-insaturados, o que o torna mais vulnerável aos processos de peroxidação lipídica. Contribuindo de forma importante com todo este cenário, têm-se os altos níveis de ferro no cérebro e a baixa capacidade de ligação desse íon no fluido cérebro-espinhal, o que rende aos neurônios mais suscetibilidade ao dano oxidativo. Assim, a liberação de ferro após alguma injúria ao SNC pode contribuir para um aumento na degradação de  $\text{H}_2\text{O}_2$ , catalisada pelo mineral, e o consequente dano oxidativo.<sup>62</sup>

No SNC, a superprodução de espécies reativas de oxigênio pode, ainda, ser secundária ao fenômeno denominado excitotoxicidade, o qual é definido como a excessiva liberação de glutamato, que pode induzir aumento intracelular nas concentrações de cálcio, modificando a homeostase desse íon e matando neurônios.<sup>43</sup> A epilepsia do lobo temporal tem sido fortemente associada a este fenômeno.<sup>14</sup> Como referido por alguns autores, a excitotoxicidade do glutamato acontece devido a uma ativação excessiva dos receptores desse aminoácido.<sup>63,64</sup> Perda neuronal associada às crises pode diminuir transportadores glias de glutamato, o que pode aumentar os níveis de glutamato extracelular e levar à morte adicional dos neurônios, resultando em um perfil cíclico.<sup>6,14</sup>

O glutamato extracelular é normalmente captado por meio de transportadores de glutamato astrogliais e rapidamente convertido em um aminoácido não excitotóxico, a glutamina, pela ação da glutamina sintetase (GS). A glutamina é transportada de volta para os neurônios, onde é reconvertida em glutamato, em um processo denominado ciclo do glutamato/glutamina.<sup>65</sup> Em um modelo animal de deficiência de GS hipocampal, a maioria dos ratos apresentou crises recorrentes e espontâneas e um grupo exibiu fatos neuropatológicos similares aos dos pacientes com epilepsia do lobo temporal, sugerindo que a deficiência desta enzima no hipocampo causa crises recorrentes. Sabe-se que esta enzima é oxidada sob condições de estresse oxidativo, ou seja, sua atividade é sensível às EROs e ERNs.<sup>66</sup>

Um mês após SE induzido por pilocarpina, a disfunção mitocondrial é evidente, pois, há uma diminuição na

atividade dos complexos I e IV da cadeia transportadora de elétrons, assim como uma queda no potencial de membrana mitocondrial medido em regiões CA1 e CA3 do hipocampo, de acordo com Kudin e colaboradores.<sup>67</sup> Segundo os autores, essas anormalidades aconteceram devido ao estresse oxidativo crônico que diminuiu o número de cópias do DNA mitocondrial, resultando em uma baixa regulação das enzimas da cadeia transportadora de elétrons que elas codificam. Assim, o acúmulo de lesões oxidativas no DNA mitocondrial confere ao cérebro maior vulnerabilidade às subsequentes crises epiléticas.<sup>67</sup> Somando-se a isto, dano estrutural à mitocôndria tem sido observado no hipocampo de ratos tratados com algum agente químico indutor de crises epiléticas.<sup>69</sup> A ligação entre disfunção mitocondrial e epilepsia sustenta-se, ainda, pelas evidências nas quais certos pacientes com epilepsia do lobo temporal apresentam deficiência na atividade do complexo I da cadeia transportadora de elétrons no foco da crise.<sup>4</sup>

Proteínas expostas às EROs exibem alteradas estruturas primárias, secundárias e terciárias, sofrem fragmentação espontânea e apresentam aumentada susceptibilidade proteolítica.<sup>6</sup> Observou-se redução das enzimas aconitase, enzima do ciclo do ácido tricarbóxico que contém ferro em seu centro ferro-enxofre (Fe-S), que é vulnerável ao dano oxidativo por  $O_2^{\bullet-}$  e espécies relacionadas, e alfa-cetoglutarato desidrogenase, dentro de 16-44 horas após o SE induzido por pilocarpina.<sup>69</sup> Uma consequência da inativação oxidativa da aconitase é a liberação de ferro e a geração de  $H_2O_2$ , o que pode formar radical hidroxila ( $OH^{\bullet}$ ) e, assim, resultar em adicional dano oxidativo.<sup>6</sup>

De acordo com Naffah-Mazzacoratti e colaboradores,<sup>41</sup> no hipocampo de ratos tratados com pilocarpina foram encontrados aumentados níveis de prostaglandinas ( $PGE_2$ ,  $PGD_2$  e  $PGF_2\alpha$ ), nos períodos agudo, silencioso e crônico da epilepsia. Esse é um dado de bastante importância, visto que o aumento na produção desses compostos resulta em consequente aumento na formação de superóxido e hidroperóxidos.<sup>30</sup> Juntos, esses dados sugerem que o hipocampo dos animais tratados com pilocarpina para indução de epilepsia é mais vulnerável ao estresse oxidativo nos três períodos da doença.

Bellissimo e colaboradores,<sup>14</sup> estudando o modelo de epilepsia induzido por pilocarpina, encontraram, no hipocampo, 24 horas após o SE, uma diminuição na atividade da enzima SOD, responsável por metabolizar o  $O_2^{\bullet-}$  a oxigênio molecular e  $H_2O_2$ . Em adição, no mesmo estudo, os autores encontraram elevados níveis de hidroperóxido (HPx), o que pode indicar que a peroxidação lipídica pode ser dependente da diminuição da atividade da SOD. Segundo Waldbaum e Patel,<sup>6</sup> a peroxidação lipídica que resulta da disfunção mitocondrial pode comprometer a capacidade das células em manter os níveis de energia,

acionando, desta forma, eventos que levam à injúria e morte neuronal.

Além de defesas antioxidantes enzimáticas, a exemplo da SOD, já mencionada, e da catalase, após as crises epiléticas, existem outros mecanismos responsáveis pela defesa antioxidante endógena, como, por exemplo, a glutatona (GSH), que é a principal responsável pela defesa antioxidante intracelular não enzimática no corpo. Após oxidada, a glutatona (GSSG) é reciclada pela glutatona redutase, com oxidação simultânea de NADPH. A razão GSH/GSSG é comumente utilizada como biomarcador de estresse oxidativo em sistemas biológicos.<sup>70</sup> Quando essa razão encontra-se diminuída pode induzir dano estrutural à membrana mitocondrial, mudanças na atividade de enzimas da mitocôndria, alteração do potencial de membrana e consequente disfunção mitocondrial, afetando a excitabilidade neuronal.<sup>71</sup>

De acordo com Freitas e colaboradores,<sup>11</sup> 24 horas após o SE induzido por pilocarpina, a CAT, mas não a SOD, encontrava-se reduzida no hipocampo, sugerindo que esta região do cérebro não utiliza a SOD como maior sistema de limpeza contra EROs, mas sim a CAT e/ou a GSH. Em outro estudo, no qual os animais foram submetidos à injeção de ácido cáfnico, foi percebido um aumento nos níveis de  $F_2$ -isoprostanos ( $F_2$ -IsoP) e posterior morte neuronal extensiva na região CA3 do hipocampo,<sup>54</sup> sugerindo que um estado redox alterado pode contribuir para a morte neuronal induzida por crises epiléticas, como citado anteriormente.

Atualmente, vasta atenção tem sido dada ao consumo de antioxidantes e seu papel na redução das taxas de doenças crônicas como epilepsia, câncer, doenças cardiovasculares e diabetes, entre outras.<sup>72</sup> A certas substâncias antioxidantes, como as vitaminas E ( $\alpha$ -tocoferol) e C e os carotenóides, têm sido atribuídos efeitos benéficos, pela inibição da peroxidação lipídica e do dano oxidativo celular.<sup>73</sup>

Tomé e colaboradores,<sup>13</sup> ao administrarem  $\alpha$ -tocoferol a ratos, antes da injeção de pilocarpina, obtiveram como resultado a diminuição do nível de peroxidação lipídica e do conteúdo de nitrito, bem como o aumento das atividades das enzimas SOD e CAT. Crises induzidas por pilocarpina levam a mudanças no metabolismo de óxido nítrico e aumentada produção de seus metabólitos (nitrito e nitrato). Esses metabólitos, quando aumentados, podem interagir com receptores glutamatérgicos e produzir ações estimulatórias no SNC.<sup>74</sup>

Santos e colaboradores<sup>8</sup> estudaram os efeitos neuro-protetores da vitamina C em ratos adultos, após crises induzidas por pilocarpina, e verificaram que o pré-tratamento com vitamina C, antes da injeção de pilocarpina, aumentou a latência para a primeira crise e reduziu a taxa de mortalidade após as crises induzidas por esta droga. Ainda neste estudo, os mesmos autores também perceberam que a

vitamina C diminuiu os níveis de peroxidação lipídica, pois, esses animais mostraram níveis de malonaldeído (MDA) menores que os animais do grupo controle.

Uma variedade de métodos para análise de peroxidação lipídica é utilizada, entretanto, técnicas *in vivo* estão associadas com problemas como a instabilidade do produto final, falta de sensibilidade e especificidade inadequada para processos mediados por radicais livres. Por exemplo, o método TBARS (substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico) não é específico para peroxidação lipídica e o uso do MDA como um indicador para este evento pode ser problemático, devido às etapas de homogeneização e extração dos solventes orgânicos;<sup>75</sup> mesmo assim, esse método ainda é amplamente utilizado. Por outro lado, os F(2)-isoprostanos (F<sub>2</sub>-IsoPs) são considerados melhores marcadores de peroxidação lipídica *in vivo*, porque são produtos específicos dessa reação, detectados em fluidos biológicos normais, e elevam-se dramaticamente em modelos de injúria oxidativa, além de serem modulados pelo *status* antioxidante e não sofrerem influência de lipídios dietéticos. Estes compostos são semelhantes à prostaglandina F<sub>2</sub> (PGF<sub>2</sub>); porém, são produzidos por reação catalisada por radicais livres e estão envolvidos na peroxidação lipídica do ácido araquidônico.<sup>76</sup>

Diante deste cenário, percebe-se que o estresse oxidativo está intimamente relacionado às mudanças neuroquímicas observadas durante o SE e as crises recorrentes espontâneas da epilepsia do lobo temporal, especialmente as induzidas por pilocarpina e ácido caínico, aqui destacadas. O desenvolvimento das crises é acompanhado por uma formação aumentada de espécies reativas de oxigênio no hipocampo, o que é um fator patogênico importante para a morte celular induzida pelas crises. Dessa forma, a busca por terapias que possam inibir a disfunção mitocondrial e, conseqüentemente, o estresse oxidativo torna-se necessária. Terapias antioxidantes, como o uso de vitaminas C e E, carotenóides e outras substâncias, como o ácido lipóico e a melatonina, além de terapias sintéticas, envolvendo o uso de enzimas como SOD e CAT, a fim de diminuir os efeitos deletérios do SE, podem ser uma alternativa interessante para o controle da epilepsia. Terapia não farmacológica também tem sido amplamente utilizada, como é o caso da dieta cetogênica, a qual tem conferido neuroproteção por meio da redução da injúria oxidativa e da morte neuronal, além de manter os processos bioenergéticos e preservar a função celular.

## DIETA CETOGÊNICA E ESTRESSE OXIDATIVO

No passado, diversas curas dietéticas para a epilepsia foram propostas, e dessa forma, a limitação ou o consumo em excesso de alguma substância alimentar era prescrita como medida terapêutica. Na época de Hipócrates, o

jejum foi indicado como conduta para curar a epilepsia. No quinto século antes de Cristo, Hipócrates relatou a história de um homem que apresentou convulsões epiléticas após ter tomado um banho quente no inverno. Na ocasião, abstinência completa de alimentos e bebidas foi prescrita e, assim, o homem ficou curado.<sup>77</sup> Na Bíblia, Jesus cura um garoto epilético e explica que a cura só pode ser obtida pela prática da oração e do jejum.<sup>77</sup>

Anos mais tarde, como citado por Kossoff e Freeman,<sup>78</sup> o médico Wilder propôs que os benefícios do jejum eram obtidos por meio da cetonemia, a qual poderia ser obtida por meio de outras formas, além da falta de ingestão alimentar. Ele completou, ainda, que os corpos cetônicos eram formados a partir do metabolismo de gorduras, quando havia um desequilíbrio entre a ingestão de gorduras e carboidratos. Wilder sugeriu que a dieta cetogênica era tão efetiva quanto o jejum e poderia ser mantida por um período mais longo, compensando, dessa forma, a desvantagem óbvia de um jejum prolongado.

Ao longo dos anos 1920 e 1930, a dieta cetogênica foi amplamente prescrita para pacientes epiléticos. Posteriormente, esse tratamento foi ocultado pelo aparecimento de drogas antiepiléticas na prática clínica. Uma nova era na terapia para a epilepsia estava começando e a dieta cetogênica ficou esquecida.<sup>79</sup>

O uso dessa dieta como tratamento para a epilepsia foi diminuindo gradativamente. Em outubro de 1994, a dieta cetogênica voltou a receber atenção quando uma rede de televisão americana mostrou a história de Charles, um garoto com dois anos de idade que apresentava crises tônico-clônicas, tônica generalizada e mioclônica intratáveis. O pai de Charles, pesquisando por conta própria tratamentos para a epilepsia, encontrou uma referência sobre a dieta cetogênica. Charles iniciou o tratamento com a dieta, ficou livre das crises e logo apresentou progresso em seu desenvolvimento.<sup>80</sup>

A dieta cetogênica tem ressurgido como forma de tratamento para pacientes epiléticos nos últimos anos e estudos clínicos modernos têm atestado sua eficácia, especialmente porque alguns pacientes não respondem à terapia medicamentosa, levando à necessidade de tratamento alternativo. Dessa forma, a dieta cetogênica voltou a ser utilizada como terapia para pacientes epiléticos, porém, agora dirigida àqueles que são resistentes à ação de fármacos.<sup>79</sup>

Em um esforço para fazer a dieta cetogênica mais palatável, Huttenlocher e colaboradores<sup>81</sup> introduziram triacilglicerol de cadeia média (TCM) na composição da dieta, permitindo uma menor restrição de outros alimentos, visto que o TCM é mais cetogênico por caloria. Esse trabalho documentou a eficácia terapêutica dessa dieta em seis das 12 crianças epiléticas tratadas. Outros centros de tratamento adotaram a dieta com TCM em detrimento



da dieta cetogênica clássica, constituída basicamente por triacilgliceróis de cadeia longa (TCL). Porém, 20 anos após, um teste comparativo entre os dois tipos de dietas cetogênicas, a clássica e a com TCM, concluiu que a última apresentava mais efeitos colaterais e menor palatabilidade.<sup>82</sup>

A dieta cetogênica é uma dieta hiperlipídica, pobre em carboidrato e não necessariamente pobre em proteína, fornecendo aproximadamente 80% da energia proveniente de lipídeos, em uma proporção média, com o restante dos demais macronutrientes, de 4:1 (lipídeos:carboidrato+proteína).<sup>15</sup> Este alto aporte de calorias derivadas de lipídeos faz com que a produção de ATP seja prioritariamente a partir destes nutrientes. Isso induz numerosas alterações no metabolismo dos macronutrientes,<sup>83</sup> sendo a principal alteração o desvio do metabolismo da glicose para a glicólise e o metabolismo de corpos cetônicos. Ratos alimentados com essa dieta apresentam cetonemia, a qual é necessária para os efeitos anticonvulsivantes da dieta.<sup>15,16</sup>

Atualmente, os pesquisadores ainda desconhecem o mecanismo de ação pelo qual a dieta cetogênica atua. As duas teorias mais aceitas incluem a neuroproteção dos corpos cetônicos ( $\beta$ -hidroxibutirato, acetoacetato e acetona)<sup>84,85,86</sup> e os efeitos anticonvulsivantes da inibição da glicólise.<sup>87</sup> A modulação da bioenergética mitocondrial pela dieta cetogênica também tem sido sugerida como responsável por seus efeitos protetores. Estudos atestaram que esta dieta produz biogênese mitocondrial,<sup>17</sup> diminui a formação de espécies reativas de oxigênio<sup>88</sup> devido à super-regulação da proteína desacopladora UCP2<sup>18</sup> e aumenta a capacidade antioxidante celular.<sup>89,90,91</sup> Estudos *in vitro* têm demonstrado, ainda, que bioprodutos da cetose podem prevenir alterações no DNA mitocondrial e a morte celular.<sup>19</sup>

Bough e colaboradores<sup>17</sup> propuseram que a cetose crônica ativa o programa genético que leva à biogênese mitocondrial no hipocampo, a qual resulta em aumentados estoques energéticos. Esses autores afirmam que tal fenômeno aumenta a capacidade de produção de ATP, com excesso de fosfato de alta energia estocado na forma de fosfocreatina. Ainda segundo esses autores, glutamato e glutamina, formados a partir do ciclo do ácido cítrico estimulado por cetonas, fornecem um importante estoque de energia secundário, o qual, juntamente à fosfocreatina, podem manter os níveis de ATP quando houver necessidade, como, por exemplo, durante a hiperexcitabilidade neuronal que leva às crises. Isso resulta em uma estabilização do potencial de membrana, o que, por sua vez, aumenta a resistência ao insulto causador de crises.<sup>17</sup>

Maloof e colaboradores<sup>88</sup> afirmaram que as cetonas, produzidas a partir do jejum, da dieta cetogênica ou de restrição calórica, preveniram a excitotoxicidade do glutamato por meio da redução dos níveis de EROs,

tanto em neurônios quanto em mitocôndria neocorticais dissociados. Eles demonstraram, adicionalmente, que essa redução ocorre devido ao aumento da oxidação de NADH, ou seja, a um aumento na taxa  $NAD^+/NADH$ , e também devido ao aumento na respiração mitocondrial nesses neurônios. Dessa forma, os autores enfatizam as propriedades neuroprotetoras das cetonas, estabelecendo sua atividade antioxidante em nível mitocondrial.

Outro experimento realizado com dieta cetogênica demonstrou que esse tratamento dietético estimulou a atividade da proteína desacopladora mitocondrial (UCP2), no hipocampo, e diminuiu a produção de EROs.<sup>18</sup> Vale ressaltar que essa diminuição é devida à redução do desvio de elétrons da cadeia respiratória. Diante disso, pode-se inferir que a dieta cetogênica reduz indiretamente o estresse oxidativo e, portanto, exerce um efeito neuroprotetor. As UCPs mitocondriais possuem várias funções, todas relacionadas ao seu papel primário na diminuição do gradiente de prótons em volta da membrana mitocondrial interna. O resultado dessa ação é a diminuição da síntese de ATP, assim como do influxo de cálcio na matriz mitocondrial, o que minimiza a produção de ERO.<sup>18</sup>

Outra evidência do papel importante da dieta cetogênica no combate ao estresse oxidativo foi relatada por Ziegler e colaboradores.<sup>89</sup> Os autores afirmam que esta dieta é protetora contra desordens epiléticas porque afeta a atividade antioxidante, particularmente a glutathione peroxidase (GPx). Eles encontraram, em um modelo experimental de epilepsia, induzida por pilocarpina, um aumento da GPx no hipocampo durante a primeira hora do *Status Epilepticus*. Dessa forma, pode-se dizer que uma alta atividade da GPx induzida pela dieta cetogênica pode contribuir para proteger o hipocampo das sequelas degenerativas das desordens epiléticas.

Nazarewicz e colaboradores<sup>91</sup> mostraram que o tratamento com dieta cetogênica por 14 dias aumentou a capacidade antioxidante no sangue de sujeitos saudáveis. Esse trabalho demonstrou um aumento significativo na capacidade antioxidante total e nos níveis de ácido úrico no plasma de pessoas saudáveis após os 14 dias de tratamento dietético. Deve-se ressaltar que ácido úrico funciona como varredor de EROs, protegendo dessa forma contra o estresse oxidativo.<sup>92</sup>

Demonstrou-se, recentemente, que a dieta cetogênica eleva a capacidade redox em ratos alimentados por três semanas, o que melhora a habilidade do cérebro para resistir a mudanças metabólicas e ao estresse oxidativo, sendo este último parcialmente envolvido na ocorrência de crises. Ainda nesse estudo, foi demonstrado um aumento nos níveis de GSH e estímulo a sua biossíntese endógena, além da melhora do nível redox mitocondrial, resultando em diminuída produção mitocondrial de EROs e proteção ao DNA mitocondrial.<sup>93</sup>

Atualmente, ainda não há consenso da comunidade científica acerca dos mecanismos que contribuem para os efeitos anticonvulsivantes da DC. Porém, várias evidências demonstram que o mecanismo de ação da DC pode ser devido ao bloqueio ou, ainda, à diminuição dos processos oxidativos na célula. Investigações adicionais são necessárias a fim de fornecer maior entendimento desta temática.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão relaciona a influência do consumo de dieta cetogênica e o controle do quadro de estresse oxidativo cerebral, que acontece na epilepsia. Embora a dieta tenha seu efeito antiepiléptico comprovado há mais de 80 anos, não existe ainda um consenso de quais mecanismos de ação são responsáveis por esse achado. Muitos trabalhos científicos afirmam que a dieta cetogênica tem ação antiepiléptica devido ao seu papel na mitocôndria. Nesse cenário, as evidências da atuação da dieta cetogênica na disfunção mitocondrial, como ocorre na epilepsia, são muitas e demonstram claramente efeitos benéficos dessa terapêutica.

Estudos posteriores tornam-se necessários, a fim de melhor compreender os mecanismos subjacentes, possibilitando um tratamento dietético otimizado, maximizando a eficácia e minimizando os efeitos colaterais desse tratamento dietético.

## REFERÊNCIAS

- Ransom CB, Blumenfeld H. Acquired Epilepsy: Cellular and Molecular Mechanisms. In: Waxman SG. *Molecular Neurology*. London: Elsevier; 2007. p. 360-70.
- Kudin AP, Zsurka G, Elger CE, Kunz WS. Mitochondrial involvement in temporal lobe epilepsy. *Exp Neurol* 2009;218:326-32.
- Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, Boas WVE, Engel J, French J, Glauser TA, Mathern GW, Moshé SL, Nordli D, Plouin P, Scheffer IE. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010;51(4):676-85.
- Kunz WS, Kudin AP, Vielhaber S, Blumcke I, Zschratler W, Schramm J, Beck H, Elger CE. Mitochondrial complex I deficiency in the epileptic focus of patients with temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2000;48(5):766-73.
- Nasseh IE, Amado D, Cavalheiro EA, Naffah-Mazzacoratti MG, Tengan CH. Investigation of mitochondrial involvement in the experimental model of epilepsy induced by pilocarpine. *Epilepsy Res* 2006;68:229-39.
- Waldbaum S, Patel M. Mitochondria, oxidative stress, and temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 2010;88:23-45.
- Shin EJ, Ko KH, Kim WK, Chae JS, Yen TPH, Kim HK, Wie, MB, Kim HC. Role of glutathione peroxidase in the ontogeny of hippocampal oxidative stress and kainate seizure sensitivity in the genetically epilepsy-prone rats. *Neurochem Int* 2008;52:1134-47.
- Santos LFL, Freitas RLM, Xavier SML, Saldanha GB, Freitas RM. Neuroprotective actions of vitamin C related to decreased lipid peroxidation and increased catalase activity in adult rats after pilocarpine-induced seizures. *Pharmacol Biochem Behav* 2008;89:1-5.
- Freitas RM. Investigation of oxidative stress involvement in hippocampus in epilepsy model induced by pilocarpine. *Neurosci Lett* 2009;462:225-9.
- Freitas RM, Tomé AR. Ações neuroprotetoras da vitamina C no corpo estriado de ratos após convulsões induzidas pela pilocarpina. *Rev Psiq Clín* 2010;37(3):105-8.
- Freitas RM, Vasconcelos SMM, Souza FCF, Viana GSB, Fonteles MMF. Oxidative stress in the hippocampus after pilocarpine induced status epilepticus in Wistar rats. *FEBS Journal* 2005;272:1307-12.
- Dal-Pizzol F, Klamt F, Vianna MMR, Shroder N, Quevedo J, Benfato MS, Moreirda JCF, Walz R. Lipid peroxidation in hippocampus early and late after status epilepticus induced by pilocarpine or kainic acid in Wistar rats. *Neurosci Lett* 2000;291:179-82.
- Tomé AR, Feng D, Freitas RM. The Effects of Alpha-Tocopherol on Hippocampal Oxidative Stress Prior to Pilocarpine-Induced Seizures. *Neurochem Res* 2010;35:580-7.
- Bellissimo MI, Amado D, Abdala DSP, Ferreira ECF, Cavalheiro EA, Naffah-Mazzacoratti. Superoxide dismutase, glutathione peroxidase activities and the hydroperoxide concentration are modified in the hippocampus of epileptic rats. *Epilepsy Res* 2001;46:121-8.
- Bough KJ, Valiyil R, Han FT, Eagles DA. Seizure resistance is dependent upon age and calorie restriction in rats fed a ketogenic diet. *Epilepsy Res* 1999;35(1):21-8.
- Stafstrom CE. Animal models of the ketogenic diet: what have we learned, what can we learn? *Epilepsy Res* 1999; 37(3):241-59.
- Bough KJ, Wetherington J, Hassel B, Pare JF, Gawryluk JW, Greene JG, Shaw R, Smith Y, Geiger JD, Dingledine RJ. Mitochondrial biogenesis in the anticonvulsant mechanism of the ketogenic diet. *Ann Neurol* 2006;60(2):223-35.
- Sullivan PG, Ripsey NA, Dorenbos K, Concepcion RC, Agarwal AK, Rho JM. The ketogenic diet increases mitochondrial uncoupling protein levels and activity. *Ann Neurol* 2004;55(4):576-80.
- Yamamoto HA, Mohanan PV. Ganglioside GT1B and melatonin inhibit brain mitochondrial DNA damage and seizures induced by kainic acid in mice. *Brain Res* 2003;964(1):100-6.
- Santra S, Gilkerson RW, Davidson M, Schon EA. Ketogenic treatment reduces deleted mitochondrial DNAs in cultured human cells. *Ann Neurol* 2004;56(5):662-9.
- Gomes MM. História da epilepsia: um ponto de vista epistemológico. *J Epilepsy Clin Neurophysiol* 2006;12(3):161-7.
- Fernandes JG, Schimidt MI, Monte TL, Tozzi S, Sander JWAS. Prevalence of epilepsy: The Porto Alegre Study. *Epilepsia* 1992; 33(1 Suppl):132.
- Bell GS, Sander JW. CPD Education and self-assessment The epidemiology of epilepsy: the size of the problem. *Seizure* 2001;10: 306-16.
- Guerreiro AC. Guidelines for Drug Treatment of Epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr* 2008;66(3-A):591-9.
- Nonino-Borges CB, Bustamante VCT, Rabito EI, Inuzuka LM, Sakamoto AC, Marchini JS. Dieta cetogênica no tratamento de epilepsias farmacorresistentes. *Rev Nutr* 2004;17(4):515-21.
- Babb TL. Synaptic reorganizations in human and rat hippocampal epilepsy. *Adv Neurol* 1999;79:763-79.
- French JA, Williamson PD, Thadani VM, Darcey TM, Mattson RH, Spencer SS, Spencer DD. Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: I. Results of history and physical examination. *Ann Neurol* 1993;34:774-80.
- Mathern GW, Babb TL, Pretorius J K et al. The pathophysiological relationships between lesion pathology, intracranial ictal EEG onsets, and hippocampal neuron losses in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 1995;21:133-47.
- Bealer SL, Little JG, Metcalf CS, Brewster AL, Anderson AE. Autonomic and cellular mechanisms mediating detrimental cardiac effects of status epilepticus. *Epilepsy Res* 2010;91:66-73.
- Scorza FA, Arida RM, Naffah-Mazzacoratti MG, Scerni DA, Calderazzo L, Cavalheiro EA. The pilocarpine model of epilepsy: what have we learned? *An Acad Bras Ciênc* 2009;81(3): 345-65.

31. Cavalheiro EA, Leite JP, Bortolotto ZA, Turski L. Long-term effects of pilocarpine in rats: structural damage of the brain triggers kindling and spontaneous recurrent seizures. *Epilepsia* 1991;32:778-82.
32. Berg AT, Shinnar S. Do seizures beget seizures? An assessment of the clinical evidence in humans. *J Clin Neurophysiol* 1997;14:102-10.
33. White HS. Animal models of epileptogenesis. *Neurology* 2002; 59:7-14.
34. Furtado MA, Braga GK, Oliveira JAC, Vecchio FD, Garcia-Cairdasco N. Behavioral, Morphologic, and Electroencephalographic Evaluation of Seizures Induced by Intrahippocampal Microinjection of Pilocarpine. *Epilepsia* 2002;43(5):37-9.
35. Lothman EW, Bertram EH, Bekenstein JW, Perlin JB. Self-sustaining limbic status epilepticus induced by "continuous" hippocampal stimulation: electrographic and behavioral characteristics. *Epilepsy Res* 1989;3:107-19.
36. Bertram EH, Cornett JF. The evolution of a rat model of chronic limbic seizures. *Brain Res* 1994;661:157-62.
37. Shirasaka Y, Wasterlain CG. Chronic epileptogenicity following focal status epilepticus. *Brain Res* 1994;655:33-44.
38. Nissinen J, Halonen T, Koivisto E, Pitkanen A. A new model of chronic temporal lobe epilepsy induced by electrical stimulation of the amygdala in rat. *Epilepsy Res* 2000;38:177-205.
39. Cavalheiro EA. The pilocarpine model of epilepsy. *Ital J Neurol Sci* 1995;16:33-7.
40. Leite JP, Bortolotto ZA, Cavalheiro EA. Spontaneous recurrent seizures in rats: An experimental model of partial epilepsy. *Neurosci Biobehav Rev* 1990;14:511-7.
41. Naffah-Mazzacoratti MG, Bellissimo MI, Cavalheiro EA. Profile of prostaglandin levels in the rat hippocampus in pilocarpine model of epilepsy. *Neurochem Int* 1995;27:461-6.
42. Mello LEAM, Cavalheiro EA, Babb TL, Kupfer WR, Pretorius JK, Tan AM, Finch DM. Circuit mechanisms of seizures in the pilocarpine model of chronic epilepsy: cell loss and mossy fiber sprouting. *Epilepsia* 1993;34:985-95.
43. Cavalheiro EA, Fernandes MJ, Turski L, Naffah-Mazzacoratti MG. Spontaneous recurrent seizures in rats: amino acids and monoamines determination in the hippocampus. *Epilepsia* 1994;35:1-11.
44. Costa MS, Rocha JBT, Perosa SR, Cavalheiro EA, Naffah-Mazzacoratti MG. Pilocarpine induced status epilepticus increases glutamate release in rat hippocampal synaptosomes. *Neurosci Lett* 2004;356:41-4.
45. Funke MG, Costa MS, Amado D, Cavalheiro EA, Naffah-Mazzacoratti MG. Calcium homeostasis and temporal lobe epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr* 2003;61:8-14.
46. Campbell SL, Hablitz JJ. Glutamate transporters regulate excitability in local networks in rat neocortex. *Neuroscience* 2004;127:625-35.
47. Campbell SL, Hablitz JJ. Modification of epileptiform discharges in neocortical neurons following glutamate uptake inhibition. *Epilepsia* 2005;46(5):129-33.
48. Bough KJ, Rho JM. Anticonvulsant mechanisms of the ketogenic diet. *Epilepsia* 2007;48(1):43-58.
49. Funke MG, Amado D, Cavalheiro EA, Naffah-Mazzacoratti MG. Tyrosine phosphorylation is increased in the rat hippocampus during the status epilepticus induced by pilocarpine. *Brain Res Bull* 1998;47:87-93.
50. Binder DK, and Steinhäuser C. Functional changes in astroglial cells in epilepsy. *Glia* 2006;54(5):358-68.
51. 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;29:142-60.
52. Clark DD, Sokoloff L. *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1999. p. 637-70.
53. Ames AI. CNS energy metabolism as related to function. *Brain Res Brain Res Rev* 2000;34:42-68.
54. Patel MN. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress: cause and consequence of epileptic seizures. *Free Radic Biol Med* 2004;37(12):1951-62.
55. Patel MN. Oxidative Stress, Mitochondrial Dysfunction, and Epilepsy. *Free Radic Res* 2002;36(11):1139-46.
56. Balaban RS, Nemoto S, Finkel T. Mitochondria, oxidants, and aging. *Cell* 2005;120:483-95.
57. Raha S, Robinson BH. Mitochondria, oxygen free radicals, disease, and ageing. *Trends Biochem Sci* 2000;25:502-8.
58. Bandy B, Davison AJ. Mitochondrial mutations may increase oxidative stress: implications for carcinogenesis and aging? *Free Radic Biol Med* 1990;8(6):523-39.
59. Liang LP, Ho YS, Patel M. Mitochondrial superoxide production in kainate-induced hippocampal damage. *Neuroscience* 2000; 101(3):563-70.
60. Kann O, Kovács R. Mitochondria and neuronal activity. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007;292:641-57.
61. Murata M. Novel therapeutic effects of the anti-convulsant, zonisamide, on Parkinson's disease. *Curr Pharm Des.* 2004;10(6): 687-93.
62. Rismanchi N, Blackstone C (2007) Mitochondrial function and dysfunction in the nervous system. In: Waxman SG. *Molecular Neurology*. London: Elsevier; 2007. p. 29-41.
63. Rothman SM, Olney JW. Excitotoxicity and the NMDA receptor. *Trends Neurosci* 1987;10:299-302.
64. MacDonald JF, Mody I, Salter MW. Regulation of N-methyl-D-aspartate receptor revealed by intracellular dialysis of murine neurones in culture. *J Physiol* 1989;414:17-34.
65. Eisenberg D, Gill HS, Pfluegl GM, Rotstein SH. Structure-function relationships of glutamine synthetases. *Biochim Biophys Acta* 2000;477:122-45.
66. Eid T, Ghosh A, Wang Y, Beckstrom H, Zaveri HP, Lee TS, Lai JC, Malthankar-Phatak GH, de Lanerolle NC. Recurrent seizures and brain pathology after inhibition of glutamine synthetase in the hippocampus in rats. *Brain* 2008;131:2061-70.
67. Kudin AP, Kudina TA, Seyfried J, Vielhaber S, Beck H, Elger CE, Kunz WS. Seizure-dependent modulation of mitochondrial oxidative phosphorylation in rat hippocampus. *Eur J Neurosci* 2002;15(7): 1105-14.
68. Chuang YC, Chang AY, Lin JW, Hsu SP, Chan SH. Mitochondrial dysfunction and ultrastructural damage in the hippocampus during kainic acid-induced status epilepticus in the rat. *Epilepsia* 2004;45(10):1202-9.
69. Cock HR, Tong X, Hargreaves IP, Heales SJ, Clark JB, Patsalos PN, Thom M, Groves M, Schapira AH, Shorvon SD, Walker MC. Mitochondrial dysfunction associated with neuronal death following status epilepticus in rat. *Epilepsy Res* 2002;48(3):157-68.
70. Reed DJ, Savage MK. Influence of metabolic inhibitors on mitochondrial permeability transition and glutathione status. *Biochim. Biophys. Acta* 1995;1271(1):43-50.
71. Liang LP, Patel M. Seizure-induced changes in mitochondrial redox status. *Free Radical Biology & Medicine* 2006;40:316-22.
72. Carr AC, Frei B. Toward a new recommended dietary allowance for vitamin C based on antioxidant and health effects in humans. *Am J Clin Nutr* 1999;69:1086-107.
73. Xavier SML, Barbosa CO, Barros DO, Silva RF, Oliveira AA, Freitas RM. Vitamin C antioxidant in hippocampus of adult Wistar rats after seizures and status epilepticus induced by pilocarpine. *Neurosci Lett* 2007;420:76-9.
74. Michiels C, Raes M, Toussaint O, Remacle J. Importance of S-glutathione peroxidase, catalase, and Cu/Zn-SOD for cell survival against oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 1994;17:235-48.
75. Cohen MR, Ramchand CN, Sailer V, Fernandez M, McAmis W, Sridhara N, Alston C. Detoxification Enzymes Following Intrastriatal Kainic Acid. *Neurochem Res* 1987;12(5):425-9.
76. Roberts LJ, Morrow JD. Measurement of F(2)-isoprostanes as an index of oxidative stress in vivo. *Free Radic Biol Med* 2000;28(4): 505-13.
77. Wheless JW. History and Origin of the Ketogenic Diet. In: Stafstrom CE, Rho JM. *Epilepsy and the ketogenic diet*. New Jersey: Humana Press; 2004. p. 31-50.

78. Kossoff EH, Freeman JM. The Ketogenic Diet. In: Stafstrom CE, Rho JM. *Epilepsy and the ketogenic diet*. New Jersey: Humana Press; 2004. p. 53-61.
79. Vamecq J, Vallé L, Lesage F, Gressens P, Stables JP. Antiepileptic popular ketogenic diet emerging twists in an ancient story. *Prog Neurobiol* 2005;75:1-28.
80. Freeman J, Vining EPG, Pillas DJ. *Seizures and Epilepsy in Childhood: A Guide for Parents*. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1990. p. 151-5.
81. Huttenlocher PR, Wilbourn AJ, Signore JM. Medium-chain triglycerides as a therapy for intractable childhood epilepsy. *Neurology* 1971;21:1097-103.
82. Schwartz RM, Boyes S, Aynsley-Green A. Metabolic effects of three ketogenic diets in the treatment of severe epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 1989;31:152-60.
83. Dahlin M, Hjelte L, Nilsson S, Amark P. Plasma phospholipid fatty acids are influenced by a ketogenic diet enriched with n-3 fatty acids in children with epilepsy. *Epilepsy Res.* 2006;73:199-207.
84. Massieu L, Haces ML, Montiel T, Hernandez-Fonseca K. Acetoacetate protects hippocampal neurons against glutamate-mediated neuronal damage during glycolysis inhibition. *Neuroscience* 2003;120(2):365-78.
85. Noh HS, Hah YS, Nilufar R, Han J, Bong JH, Kang SS, Cho GJ, Choi WS. Acetoacetate protects neuronal cells from oxidative glutamate toxicity. *J Neurosci Res* 2006;83(4):702-9.
86. Kim do Y, Davis LM, Sullivan PG, Maalouf M, Simeone TA, Van Brederode J, Rho JM. Ketone bodies are protective against oxidative stress in neocortical neurons. *J Neurochem* 2007;101(5):1316-26.
87. Schwechter EM, Veliskova J, Velisek L. Correlation between extracellular glucose and seizure susceptibility in adult rats. *Ann Neurol* 2002;53:91-101.
88. Maalouf M, Sullivan PG, Davis L, Kim DY, Rho JM. Ketones inhibit mitochondrial production of reactive oxygen species production following glutamate excitotoxicity by increasing NADH oxidation. *Neuroscience* 2007;145(1):256-64.
89. Ziegler DR, Ribeiro LC, Hagenn M, Siqueira IR, Araújo E, Torres ILS, Gottfried C, Netto CA, Gonçalves CA. Ketogenic Diet Increases Glutathione Peroxidase Activity in Rat Hippocampus. *Neurochem Res* 2003;28(12):1793-7.
90. Costello DJ, Delanty N. Oxidative injury in epilepsy: potential for antioxidant therapy? *Expert Rev Neurother* 2004;4(3):541-53.
91. Nazarewicz RR, Ziolkowski W, Vaccaro PS, Ghafourifar P. Effect of short-term ketogenic diet on redox status of human blood. *Rejuvenat Res* 2007;10(4):435-9.
92. Adachi T, Weisbrod RM, Pimentel DR, Ying J, Sharov VS, Schöneich C, Cohen RA. S-Glutathiolation by peroxynitrite activates SERCA during arterial relaxation by nitric oxide. *Nat Med* 2004;10(11):1200-7.
93. Jarrett SG, Milder JB, Liang LP, Patel M. The ketogenic diet increases mitochondrial glutathione levels. *J Neurochem* 2008;106:1044-51.

**Endereço para correspondência:**

Conjunto Medeiros Neto III, Bloco 25, ap. 303  
Tabuleiro dos Martins  
CEP 57063-840, Maceió, AL, Brasil  
Tel.: (82) 8842-7857 – 9638-5530  
E-mail: <tkgomes@gmail.com>; <tamarakgomes@hotmail.com>

## Efeitos Psiquiátricos e Comportamentais das Drogas Antiepilépticas e Sua Ação Como Moduladores de Humor

Gerardo Maria de Araújo Filho, Lenon Mazetto, Elza Márcia Targas Yacubian

Unidade de Pesquisa e Tratamento das Epilepsias (UNIPETE), Departamento de Neurologia e Neurocirurgia, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, Brasil

### RESUMO

**Introdução:** Um dos aspectos mais estudados da epileptologia atual é a associação existente entre os transtornos psiquiátricos (TP) e as drogas antiepilépticas (DAE). De acordo com dados recentes na literatura, as DAE podem exercer um papel protetor ou de predisposição ao aparecimento de TP. **Objetivo:** O presente trabalho tem como objetivo fazer uma revisão dos efeitos psiquiátricos e comportamentais das DAE e de sua ação como estabilizadores do humor, bem como de relacionar seu papel protetor ou de predisposição ao aparecimento de TP com seus respectivos mecanismos de ação. **Conclusão:** As DAE não apresentam apenas propriedades antiepilépticas, possuindo também efeitos comportamentais positivos ou negativos. O aparecimento de TP, no entanto, está associado tanto ao mecanismo de ação da DAE como à predisposição individual e à condição emocional preexistente do paciente.

**Unitermos:** transtornos psiquiátricos, epilepsia, drogas antiepilépticas.

### ABSTRACT

#### *Psychiatric and behavioral effects of the antiepileptic drugs and their action as mood stabilizers*

**Introduction:** The association between epilepsy, psychiatric disorders (PD) and antiepileptic drugs (AED) is among the most frequent and important aspects of epileptology. According to most recent data in literature, AED can act as protecting or predisposing to psychiatric disorders. **Objective:** Data regarding the psychiatric and behavioral effects of AED and its action as mood stabilizers were reviewed. In addition, we discuss the relationship between AED effects in predisposing or protect against PD and its respective mechanism of action. **Conclusion:** AED do not have only antiepileptic properties, but may be associated to positive or negative behaviors. However, the appearance of PD is associated to both AED mechanism of action and the patient's individual predisposing.

**Keywords:** psychiatric disorders, epilepsy, antiepileptic drugs.

### TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS NA EPILEPSIA

Epilepsia é uma condição neurológica crônica, com prevalência estimada em torno de 1% a 2% e constituindo-se na doença neurológica grave mais prevalente na população geral.<sup>1,2</sup> Apresenta como característica principal a manifestação de crises epilépticas recorrentes e

espontâneas. O impacto significativo deste distúrbio na qualidade de vida, do ponto de vista físico, cognitivo e emocional tem sido objeto de estudos na área.<sup>3-6</sup>

A complexa associação existente entre epilepsia e transtornos psiquiátricos (TP) está entre os mais frequentes e importantes aspectos da epileptologia. Sintomas e quadros psiquiátricos estão associados à praticamente todas as síndromes epilépticas e contribuem para uma maior dificuldade no manejo desses pacientes e por consequente comprometimento da sua qualidade de vida.<sup>7-10</sup> Várias

alterações comportamentais podem ocorrer em pacientes com epilepsia, variando desde quadros depressivos e ansiosos até quadros psicóticos potencialmente graves. Outros transtornos comportamentais especificamente ligados à epilepsia podem ocorrer, tais como os transtornos afetivos e somatoformes interictais e traços específicos de transtornos de personalidade como a síndrome de Gastaut-Geschwind.<sup>7-13</sup>

Estudos têm demonstrado que pacientes com epilepsia apresentam uma maior prevalência de alterações comportamentais e TP associados em relação à população geral.<sup>7-13</sup> A prevalência e gravidade dos quadros psicopatológicos encontrados nos estudos, no entanto, variam de acordo com uma série de fatores demográficos (estudos populacionais *versus* estudos em centros terciários), clínicos (tipo de síndrome epiléptica, gravidade e frequência das crises, tipo e número de drogas antiepilépticas) e psicossociais (estigma, existência e qualidade da rede social de apoio).<sup>11-13</sup> Apesar disso, acredita-se que cerca de 6% dos pacientes com epilepsia apresentam alguma comorbidade psiquiátrica, e tal prevalência aumenta para 10 a 20% em pacientes com epilepsia refratária.<sup>7,10</sup> Transtornos de humor, particularmente depressivos, são os mais frequentes (24-74%), seguidos por transtornos de ansiedade (10-25%), quadros psicóticos (2-7%) e transtornos de personalidade (1-2%).<sup>7,10</sup> Evidências na literatura sugerem que, apesar de sua prevalência elevada, os TP na epilepsia ainda permanecem subdiagnosticados e apresentam descrição psicopatológica escassa.<sup>7,10,13</sup> A Tabela 1 descreve a prevalência dos principais TP entre os pacientes com epilepsia e na população geral.

**Tabela 1.** Prevalência dos transtornos psiquiátricos na epilepsia e na população geral.

Transtorno psiquiátrico	Pacientes com epilepsia	População geral
Transtornos do humor (depressivos)	24-74%	3,3% Distímia 5-17% Depressão maior
Transtornos de ansiedade	10-25%	5-7% TAG 1-4% Transtorno do pânico
Psicoses	2-9%	0,7-1% Esquizofrenia
Déficit de atenção com hiperatividade	12-37%	4-12%

TAG = transtorno de ansiedade generalizada.

## TP E EPILEPSIA PODERIAM COMPARTILHAR OS MESMOS MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS? EVIDÊNCIAS DE MODELOS ANIMAIS

Estudos recentes na literatura têm destacado a possível relação bidirecional entre epilepsia e TP, mediada possivelmente por mecanismos fisiopatológicos comuns. Estudos epidemiológicos observaram que a história prévia de depressão acarreta risco 4-7 vezes maior para o desenvolvimento de epilepsia e que a presença de epilepsia

carreia risco 5-25 vezes maior para o desenvolvimento de depressão.<sup>14-16</sup> Estudos em animais também têm demonstrado a comorbidade e a bidirecionalidade entre epilepsia e TP. No modelo *Genetic Epilepsy Rats from Strasbourg* (GAERS), um modelo animal genético de epilepsia generalizada de crises de ausência, os sintomas ansiosos e depressivos precedem o início da epilepsia. Neste modelo, sintomas equivalentes aos da depressão podem ser avaliados pelo consumo de sacarose e sintomas de ansiedade pelo tempo que o animal passa na parte periférica da *Elevated Plus Maze* (EPM) e na parte central da *Open Field Arena* (OFA). Os GAERS apresentam redução no consumo de sacarose, um sintoma de depressão, e redução no tempo que passam nos braços abertos da EPM, na atividade exploratória e no tempo nas áreas internas na OFA, sintomas de ansiedade, antes e após o início das crises.<sup>17</sup> No modelo GAERS, portanto, a comorbidade psiquiátrica *precede* o início da epilepsia. Também o modelo GEPR (*Genetically Epilepsy-prone Rats*), um animal que apresenta déficits inatos e geneticamente determinados nos sistemas noradrenérgicos e serotoninérgicos e redução da atividade GABAérgica com susceptibilidade a crises por estímulos auditivos apresenta anedonia, com menor consumo de sacarose e episódios de desespero com imobilização no teste de natação forçada.<sup>18</sup> Estes ratos, com déficits noradrenérgicos e serotoninérgicos, se imobilizam muito antes e passam mais tempo imobilizados do que os animais utilizados nos experimentos como controles.

Epilepsia como causa de depressão também foi estudada por Mazarati et al. (2009) em ratos Wistar submetidos ao modelo de *status epilepticus* induzido por pilocarpina e lítio. Neles foi verificado que o sintoma de imobilidade no teste de natação forçada, indicativo de depressão, era significativamente mais encontrado em animais após o início de crises espontâneas recorrentes. Após o início da epilepsia, portanto, estes ratos apresentaram sinais de depressão. De forma inversa, a depressão em animais pode levar à epilepsia. O modelo de abrasão (*kindling*) em ratos foi muito mais rapidamente estabelecido, ou seja, houve desenvolvimento de crises epilépticas classe V de Racine (equivalente a crises tônico-clônicas generalizadas) muito mais facilmente em animais que sofreram separação precoce de suas mães, um procedimento que tende a causar depressão ou transtorno de estresse pós-traumático em ratos.<sup>17,20,21</sup> Estes dados sugerem que estresse nas fases iniciais da vida facilita a epileptogênese. Dessa forma têm se demonstrado, em modelos animais, a relação bidirecional entre epilepsia e TP, particularmente depressão.

## AS DROGAS ANTIEPILEPTICAS (DAE) E SEU USO EM PSIQUIATRIA

As drogas antiepilépticas (DAE) têm sido utilizadas pela psiquiatria no tratamento de vários TP, e particularmente

dos transtornos do humor.<sup>8,14-19</sup> A carbamazepina (CBZ) e o ácido valpróico/valproato de sódio (VPA) têm sido utilizados como moduladores do humor tanto para o tratamento dos episódios hipomaníacos, maníacos e depressivos como também na profilaxia do transtorno afetivo bipolar (TAB).<sup>8,14-19</sup> A oxcarbazepina (OXC) tem apresentado eficácia considerada semelhante à CBZ no controle clínico desses pacientes tendo apresentado, no entanto um perfil melhor de efeitos adversos.<sup>8</sup> A lamotrigina (LTG) é também um modulador do humor com boa resposta em fase de depressão de pacientes com TAB.<sup>18,19</sup> O topiramato (TPM) tem sido utilizado com sucesso com essa finalidade, embora alguns autores defendam que seu efeito esteja mais associado à supressão do apetite e diminuição ponderal.<sup>5,6,8</sup>

Além do efeito modulador do humor, as DAE têm sido frequentemente utilizados também como adjuvantes no tratamento da depressão unipolar e em outros TP. Estudos demonstraram que a gabapentina (GBP) melhora o humor independentemente do controle das crises.<sup>8,9</sup> O TPM pode também ser útil no tratamento da dependência do álcool e outras drogas, transtorno de compulsão alimentar periódica e no transtorno de estresse pós-traumático.<sup>8</sup> Os efeitos terapêuticos do VPA no tratamento dos TP além do TAB são bem conhecidos na literatura, sendo a referida droga utilizada como terapêutica de primeira linha em uma variedade de transtornos, tais como nos transtornos de controle dos impulsos e nas agitações psicomotoras associadas aos transtornos de personalidade e aos quadros demenciais.<sup>14,15</sup> A Tabela 2 descreve de forma geral o uso terapêutico das principais DAE nos TP.

Algumas DAE, no entanto, têm sido associadas ao aparecimento de sintomas e quadros psiquiátricos. Crianças que usam fenobarbital (PB) apresentam prevalência de depressão, inferida através de entrevistas com os pais, de aproximadamente 40% contra 4% de prevalência em grupo-controle.<sup>8,18</sup> O uso tanto de PB como de fenitoína (PHT) tem sido historicamente associado a sintomas depressivos possivelmente devido às suas fortes propriedades GABAérgicas, que serão discutidas posteriormente neste texto.<sup>8,18</sup> Da mesma forma, a vigabatrina (VGB) também apresenta associação com aparecimento de depressão em

5,1% e de transtornos psicóticos em 1,1% dos pacientes.<sup>8</sup> Ensaios clínicos com o TPM observaram uma incidência de sintomas depressivos entre os pacientes de até 19%, relacionados a dosagens acima de 400 mg/dia e à introdução ou titulação rápidas. Estudos com a tiagabina (TGB) observaram uma incidência significativamente maior de labilidade emocional e humor deprimido entre os pacientes quando comparados a controles utilizando placebo.<sup>5,6,18,19</sup>

### EFEITOS COMPORTAMENTAIS DAS DROGAS ANTIEPILÉPTICAS (DAE): POSSÍVEL ASSOCIAÇÃO COM SEU MECANISMO DE AÇÃO?

Sob uma perspectiva etiopatogênica, os TP na epilepsia constituem-se de uma resultante da interação de três importantes processos, surgindo a partir da interação dinâmica entre os mesmos. O primeiro é representado por um processo intrínseco, resultante de mudanças neuroquímicas em todo o sistema nervoso central (SNC), particularmente no sistema límbico. O segundo ocorre como a expressão de processos reativos e de ajustamento frente a um distúrbio crônico, incapacitante e culturalmente estigmatizante. O terceiro processo caracteriza-se pela expressão do potencial iatrogênico das DAE utilizadas pelos pacientes.<sup>3-6</sup> Em um estudo pioneiro nessa área, Kanner et al. (2000) referiram que quase um terço (28%) dos casos de depressão diagnosticados nos pacientes com epilepsia tratados em um centro terciário foi de natureza iatrogênica, sendo provocados pelo próprio tratamento com as DAE.<sup>3</sup> Outros estudos de prevalência observaram que pelo menos um em cada três pacientes com epilepsia já foi submetido a um tratamento psiquiátrico, sendo a depressão o diagnóstico mais frequente em adultos para e o transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) o mais frequentemente observado em crianças.<sup>3,4</sup> Nesse contexto torna-se importante destacar o papel possivelmente iatrogênico do tratamento antiepiléptico, uma vez que os efeitos adversos associados às DAE são importantes fatores associados à piora na qualidade de vida de pacientes com epilepsia.<sup>3,4</sup>

**Tabela 2.** Uso terapêutico das drogas antiepilépticas nos transtornos psiquiátricos.

Droga antiepiléptica	Mania	Depressão	Estados mistos	Profilaxia do TAB	Outros
VPA*	+++	++	+++	+++	Agitações psicomotoras, impulsividade.
CBZ*	+	+	++	+	Agitações psicomotoras, impulsividade, TEPT(?)
OXC	+	+	++	+	Agitações psicomotoras, impulsividade.
LTG*	+(?)	+++	+(?)	+++	TEPT(?)
TPM*	++	-	-	++	Impulsividade, dependência química, transtornos alimentares.
GBP	-	+(?)	-	-	Dor crônica, TAG, dependência do álcool

TAG = transtorno de ansiedade generalizada; TEPT = transtorno de estresse pós-traumático.

\* Aprovadas pelo Food and Drug Administration (FDA) como modulador de humor.

Os efeitos psiquiátricos e comportamentais das DAE têm sido cada vez mais reconhecidos como importantes, tanto predispondo à ocorrência de transtornos psiquiátricos como protegendo dos mesmos.<sup>17,18</sup> Vários mecanismos podem estar envolvidos na patogênese desses efeitos adversos, entre os quais aspectos farmacodinâmicos associados à politerapia, efeitos tóxicos dose-dependentes, idiosincrasias em pacientes já predispostos a quadros psiquiátricos e efeitos relacionados à eficácia do tratamento, que está relacionado ao próprio mecanismo de ação da DAE.<sup>17,18</sup> Ensaios clínicos têm demonstrado a não-existência de nenhuma DAE completamente segura do ponto de vista de efeitos colaterais psiquiátricos.<sup>17,18</sup>

Apesar de ainda não existirem explicações simples acerca da patogênese dos efeitos comportamentais adversos das DAE até o momento, as pesquisas têm apontado para uma possível associação entre o mecanismo de ação das DAE e seu potencial em provocar sintomas comportamentais. Alguns estudos têm realizado uma comparação entre as drogas de efeito predominantemente GABAérgico tais como PB, PHT, benzodiazepínicos, VPA, VGB, TGB e GBP, que apresentam um importante efeito sedativo, podendo precipitar quadros depressivos e ter certo efeito ansiolítico, e as de efeito antigitamatérgico como felbamato e lamotrigina (LTG), que possivelmente apresentam efeitos antidepressivos e ansiogênicos.<sup>17-19</sup> Os efeitos acima descritos, associados à condição emocional preexistente do paciente, poderiam predispor ou protegê-lo de sintomas comportamentais ou TP. Dessa forma, do ponto de vista psiquiátrico pacientes com perfil primariamente “sedativo” poderiam beneficiar-se de terapêutica antigitamatérgica, enquanto aqueles de perfil primariamente “ativo” obteriam melhores benefícios através de DAE com propriedades GABAérgicas.<sup>17</sup> Os principais mecanismos de ação das DAE e seus efeitos comportamentais adversos estão descritos na Tabela 3.

## DAE E RISCO POTENCIAL DE SUICÍDIO

Estudos recentes na literatura têm observado que a ideação suicida é uma queixa frequente, sendo manifestada por um em cada quatro pacientes com epilepsia. No entanto, pacientes com epilepsia e transtornos afetivos co-mórbidos, como depressão têm risco 32 vezes maior. Em janeiro de 2008, o FDA lançou um alerta chamando a atenção para o aumento de 1.8 vezes do risco de suicídio em pacientes em uso de DAE para três diferentes indicações, incluindo epilepsia, TP e dor. O alerta foi baseado em uma metanálise de 199 ensaios clínicos de 11 DAE envolvendo 43.892 pacientes tratados para estes três distúrbios. As DAEs foram associadas a um maior risco de suicídio em epilepsia (OR 3.53) do que em outros TP (OR 1.51) ou outras indicações (OR 1.87).<sup>28</sup> Oito das 11 DAE estudadas foram associadas a um aumento do risco de suicídio, porém com diferença estatística apenas para a LTG e TPM. Por outro lado a CBZ e o VPA apresentaram um efeito protetor contra o risco de suicídio, embora o mesmo não tenha alcançado significância estatística. Outro estudo recente caso-controle envolvendo 44.300 pacientes com epilepsia tratados com DAE analisou o risco de suicídio em pacientes de quatro grupos diferentes de DAE. Quatro novas DAE apresentam um risco potencial de causar efeitos psicotrpicos negativos, incluindo depressão: LEV, TGB, TPM e VGB. Estas DAE foram associadas a um risco três vezes maior de automutilação e comportamento suicida comparadas ao risco de indivíduos que não usam DAE. Outras DAE incluindo barbitúricos e as outras DAE convencionais, bem como as outras DAE mais novas, não foram associadas a aumento deste risco.<sup>29</sup> Por fim, ao contrário das conclusões do FDA um estudo de coorte de 5,13 milhões de pacientes com ou sem epilepsia, transtorno bipolar, depressão ou uso de DAE, mostrou que o uso de DAE não foi associado a um maior risco de suicídio em pacientes com epilepsia, mas a

Tabela 3. Uso terapêutico das drogas antiepilépticas nos transtornos psiquiátricos.

Droga antiepiléptica	Bloqueio canais de sódio	Bloqueio canais de cálcio	Ação GABAérgica	Bloqueio canais de glutamato	Efeitos comportamentais adversos
PB	-	-	+	-	Sintomas depressivos, lentificação do pensamento, déficit cognitivo
PHT	+	-	-	-	Lentificação do pensamento
VPA*	+	+	-	-	Uso terapêutico em TP
CBZ*	+	+	-	+	Uso terapêutico em TP
OXC	+	+	-	+	Uso terapêutico em TP
LTG*	+	-	-	+	Uso terapêutico em TP
TPM*	+	+	+	+	Sintomas depressivos, lentificação do pensamento, sintomas psicóticos, déficit cognitivo
GBP	-	-	+	-	Apatia, lentificação do pensamento
VGB	-	-	+	-	Sintomas depressivos, lentificação do pensamento, sintomas psicóticos, agitação
TGB	-	-	+	-	Labilidade emocional, humor deprimido

TP = transtornos psiquiátricos. \* Aprovadas pelo *Food and Drug Administration* (FDA) como modulador de humor



um maior risco entre pacientes com depressão e naqueles sem epilepsia, depressão ou transtorno bipolar.<sup>30</sup>

## CONCLUSÃO

Da mesma forma que a epilepsia se constitui em uma doença heterogênea, os TP a ela associados apresentam causas e mecanismos fisiopatológicos complexos e ainda não completamente esclarecidos. Nesse contexto as DAE não apresentam propriedade simplesmente antiepilépticas, possuindo também efeitos comportamentais positivos ou negativos dependendo tanto do seu mecanismo de ação como da condição emocional preexistente do paciente.<sup>18</sup> Dessa forma, mais estudos são necessários com a finalidade de entendermos mais profundamente o papel das DAE na proteção ou no aparecimento dos TP na epilepsia.<sup>17-19</sup> Até o presente momento não há evidências suficientes de que todas as DAE causem aumento do risco de ideação suicida ou alteração comportamental. No entanto, algumas DAE podem aumentar o risco de comportamento suicida em pacientes com a presença de TP em comorbidade, principalmente os transtornos de humor.

## REFERÊNCIAS

- Yacubian, EMT. Epilepsia Mioclônica Juvenil. In: Guerreiro CAM, Guerreiro MM, Cendes F, Lopes-Cendes I (Eds.). Epilepsia. São Paulo: Lemos; 2000. p. 215-22.
- Fernando-Dongas MC, Radtke RA, Vanlandingham KE, Husain AM. Characteristics of valproic acid resistant juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure* 2000;9:385-8.
- Kanner AM, Kozak AM, Frey M. The use of sertraline in patients with epilepsy: Is it safe? *Epilepsy Behav* 2000;1:100-5.
- Kanner AM, Weisbrot D. Psychiatric evaluation of the patient with epilepsy. A practical approach for the "nonpsychiatrist". In: Ettinger AB, Kanner AM (eds.). Psychiatric issues in epilepsy: a practical guide to diagnosis and treatment. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 19-30.
- Mula M, Trimble MR. The importance of being seizure free: topiramate and psychopathology in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2003;4:430-4.
- Trimble MR, Rüşch N, Betts T, Crawford PM. Psychiatric symptoms after therapy with new antiepileptic drugs: psychopathological and seizure related variables. *Seizure* 2000;9:249-54.
- De Araújo Filho GM, Rosa VP, Yacubian EMT. Transtornos psiquiátricos na epilepsia: uma proposta de classificação elaborada pela Comissão de Neuropsiquiatria da ILAE. *J Epilepsy Clin Neurophysiol* 2008;14:119-23.
- Oliveira BLMB, Parreiras MS, Doretto MC. Epilepsia e depressão: falta diálogo entre a Neurologia e a Psiquiatria? *J Epilepsy Clin Neurophysiol* 2007;13:109-13.
- De Araújo Filho GM, Rosa VP, Caboclo LOSE, Sakamoto AC, Yacubian EMT. Prevalência de transtornos psiquiátricos em pacientes com epilepsia do lobo temporal refratária. *J Epilepsy Clin Neurophysiol* 2007; 13:13-6.
- Gaitatzis A, Trimble MR, Sander JW. The psychiatric comorbidity of epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2004;110:207-20.
- Swinkels WAM, Kuyl J, van Dyck R, Spinhoven PH. Psychiatric comorbidity in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005;7:37-50.
- Hauser WA, Hesdorffer DC. Psychosis, Depression and epilepsy: epidemiologic considerations. In: Ettinger AB and Kanner AM (eds.). Psychiatric issues in epilepsy: a practical guide to diagnosis and treatment. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 7-18.
- Krishnamoorthy ES, Trimble MR, Blumer D. The classification of neuropsychiatric disorders in epilepsy: a proposal by the ILAE commission on psychobiology of epilepsy. *Epilepsy Behav* 2007;10:349-53.
- Forsgren L, Nyström L. An incident case-referent study of epileptic seizures in adults. *Epilepsy Res* 1990;6(1):66-81.
- Hesdorffer DC, Hauser WA, Annegers JF, Cascino G. Major depression is a risk factor for seizures in older adults. *Ann Neurol* 2000;47(2):246-9.
- Hesdorffer DC, Hauser WA, Olafsson E, Ludvigsson P, Kjartansson O. Depression and suicide attempt as risk factors for incident unprovoked seizures. *Ann Neurol* 2006;59(1):35-41.
- Jones NC, Kumar G, O'Brien TJ, Morris MJ, Rees SM, Salzberg MR. Anxiolytic effects of rapid amygdala kindling, and the influence of early life experience in rats. *Behav Brain Res* 2009; 203(1):81-7.
- Jobe PC, Browning RA. The serotonergic and noradrenergic effects of antidepressant drugs are anticonvulsant, not proconvulsant. *Epilepsy Behav* 2005;7(4):602-19.
- Mazarati AM, Shin D, Kwon YS, Bragin A, Pineda E, Tio D, Taylor AN, Sankar R. Elevated plasma corticosterone level and depressive behavior in experimental temporal lobe epilepsy. *Neurobiol Dis* 2009;34(3):457-61.
- Salzberg M, Kumar G, Supit L, Jones NC, Morris MJ, Rees S, O'Brien TJ. Early postnatal stress confers enduring vulnerability to limbic epileptogenesis. *Epilepsia* 2007;48(11):2079-85.
- Gilby KL, Sydserff S, Patey AM, Thorne V, St-Onge V, Jans J, McIntyre DC. Postnatal epigenetic influences on seizure susceptibility in seizure-prone versus seizure-resistant rat strains. *Behav Neurosci* 2009;123(2):337-46.
- Davis LL, Ryan W, Adinoff B, Petty F. Comprehensive review of the psychiatric uses of valproate. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20 (Suppl 1):S1-S17.
- De Araújo Filho GM, Pascalicchio TF, Lin K, Sousa PS, Yacubian EMT. Neuropsychiatric profile of patients with juvenile myoclonic epilepsy treated with valproate or topiramate. *Epilepsy Behav* 2006; 8(3):606-9.
- Hitiris N, Brodie M. Evidence-based treatment of idiopathic generalized epilepsies with older antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2005; 46:149-53.
- Ketter TA, Post RM, Theodore WH. Positive and negative psychiatric effects of antiepileptic drugs in patients with seizure disorders. *Neurology* 1999;53(2):53-67.
- Schmitz B. Depressive disorders in epilepsy. In: Trimble MR, Schmitz B (eds.). Seizures, affective disorders and anticonvulsant drugs. Guildford: Clarius; 2002. p. 19-34.
- Post RM, Speer AM. A brief history of anticonvulsant use in affective disorders. In: Trimble MR, Schmitz B (eds.). Seizures, affective disorders and anticonvulsant drugs. Guildford: Clarius; 2002. p. 53-82.
- Hesdorffer DC, Kanner AM. The FDA alert on suicidality and antiepileptic drugs: fire or false alarm? *Epilepsia* 2009;50:978-86.
- Andersohn F, Schade R, Willich SN, Garbe E. Use of antiepileptic drugs in epilepsy and the risk of self-harm or suicidal behavior. *Neurology* 2010;75:335-40.
- Arana A, Wentworth CE, Ayuso-Mateos JL, Arellano FM. Suicide-related events in patients treated with antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 2010;363:542-51.

**Autor para correspondência:**  
Gerardo Maria de Araújo Filho  
Rua Botucatu, 740 – Vila Clementino  
CEP 04023-900, São Paulo, SP, Brasil  
Fax: (+55-11) 5549-3819  
E-mail: <filho.gerardo@gmail.com>

## Grupos de Interação Social (GIS): Estratégia de Empowerment para Pessoas com Epilepsia

Paula T. Fernandes<sup>a,b</sup>, Li Shih Min<sup>c</sup>, Li Hui Ling<sup>b</sup>, Carlos Correa<sup>d</sup>, Nelson Felice Barros<sup>d</sup>, Li Min Li<sup>a,b</sup>

Departamento de Neurologia, FCM-UNICAMP

### RESUMO

**Introdução:** O manejo da epilepsia vai além de controle das crises e, para uma abordagem integrativa, começamos a trabalhar com os Grupos de Interação Social (GIS) na epilepsia. **Objetivo:** Realizar grupos em profissionais da saúde e educação para que eles possam se apoderar desta dinâmica para depois aplicá-los em suas comunidades, locais de trabalho, com seus pacientes e equipe de trabalho. **Metodologia:** foram realizados dois GIS – com 21 profissionais da área social, saúde e educação na cidade de Pedreira. Para avaliar mudanças, foram aplicados questionários validados (Questionário de Autoestima, Questionário de Resiliência, Inventário de Habilidades Sociais e Escala de Estigma na Epilepsia) antes e depois dos GIS. **Resultados:** Os grupos permitiram aprender mais sobre epilepsia, trocar experiências e contribuir para o crescimento pessoal e profissional, reforçando a solidariedade e a prática da cidadania. Além disso, o uso da Medicina Tradicional Chinesa reforçou a visão do ser humano como ser integral. Os questionários aplicados no início dos grupos (pré-teste) e ao final (pós-teste) mostraram mudanças positivas. **Conclusões:** Pôde-se observar uma melhora em todos os itens avaliados, mostrando que os sujeitos, mesmo sendo profissionais, puderam melhorar suas habilidades sociais e com isso, seu poder de resiliência. A aplicação do GIS é prática, com baixos custos de operacionalização, o que permite sua utilização em locais diversos e pode ser útil para outras situações ou condições crônicas com impacto semelhante ao da epilepsia.

**Unitermos:** epilepsia, grupos de interação social, cidadania.

### ABSTRACT

*Social Interaction Group (GIS): a strategy of empowerment for people with epilepsy*

**Introduction:** The management of epilepsy goes beyond seizure control. So, the Social Interaction Groups (GIS) is an alternative to this integrative approach in epilepsy. **Purpose:** To carry out groups dynamics for health allied professional, social workers, and educators in order for them to use GIS in their communities and for patients. **Methodology:** We conducted two GIS – with 21 professionals from social, education and health Departments of city Pedreira. We used validated questionnaires (Self-Esteem Questionnaire, Resilience Questionnaire, Social Skills Inventory and Stigma Scale of Epilepsy) before and after the GIS. **Results:** The groups showed improvement in knowledge about epilepsy and allowed to share experiences and contribute to solidarity and sense of citizenship. In addition, the use of Traditional Chinese Medicine has reinforced the holistic view of human being. The questionnaires used (pre and post-test) showed positive changes. **Conclusions:** It was observed an improvement in all items evaluated, showing that subjects could improve their social skills and, consequently, their resilience. The application of GIS is practical, with a low-cost operation and allows performance in other locations within other situations of chronic conditions that have similar epilepsy's impact.

**Keywords:** epilepsy, social interaction groups, citizenship.

<sup>a</sup> Departamento de Neurologia, FCM-UNICAMP

<sup>b</sup> ASPE – Assistência à Saúde de Pacientes com Epilepsia.

<sup>c</sup> Departamento Clínica Médica, Curso de Medicina, UFSC.

<sup>d</sup> Departamento de Medicina Social e Preventiva, FCM-UNICAMP

Received May 10, 2011; accepted June 01, 2011.

## INTRODUÇÃO

A esfera de saúde do Brasil vem passando por importantes transformações com a implantação da política de inclusão social e a criação do Sistema Único de Saúde. Tempos atrás, as principais causas dos problemas de saúde existentes eram, na maioria dos casos, relacionadas à doenças agudas, de curta duração. Atualmente, apesar de ainda existirem, estão mais controladas<sup>1</sup>. Nos dias de hoje, as causas principais de problemas de saúde são as doenças crônicas. Apesar de dificilmente levarem ao óbito imediato, estas doenças prejudicam a qualidade de vida, fazendo que com os pacientes e suas famílias convivam com uma condição debilitante do ponto de vista físico, social e psicológico, com implicações significativas na vida diária.<sup>1</sup>

Uma destas condições crônicas é a epilepsia, uma condição neurológica crônica grave muito comum no mundo todo. Mundialmente, é estimado que existam 60 milhões de pessoas com epilepsia, sendo que 85% dos casos estão em países em desenvolvimento.<sup>2</sup> No Brasil, estima-se que existam três milhões de pessoas com epilepsia, sendo que a cada novo dia, somam-se a estes quase trezentos novos casos.<sup>3</sup> É considerada como uma das condições crônicas que mais afeta o comportamento e a qualidade de vida, por isso, é um grande desafio para os profissionais de saúde.<sup>4</sup> É frequentemente associada a dificuldades psicossociais e encargos econômicos.<sup>4,6</sup> O rótulo de “epiléptico” leva à atenção pública, que por sua vez, conduz à atitudes de discriminação, estigma e preconceito.<sup>7-10</sup>

Todas estas atitudes negativas são reforçadas por crenças sociais e pela falta de informação e de conhecimento.<sup>11</sup> Neste contexto, a educação continuada dos profissionais de saúde que trabalham com epilepsia pode modificar percepções e, conseqüentemente, a aceitação social da pessoa com epilepsia. É importante ressaltar que o controle das crises epiléticas é o ponto inicial, mas não é suficiente para se garantir uma vida normal a estes pacientes.<sup>4</sup> Quando comparados a pessoas sem epilepsia,<sup>4</sup> os pacientes com epilepsia apresentam, em especial: maior isolamento social, maior dificuldade nos relacionamentos sociais e maiores índices de desemprego. Por isso, é importante que as pessoas conheçam o que é epilepsia, quais suas implicações práticas, quais as dificuldades psicológicas associadas para que as pessoas com epilepsia e suas famílias deixem de ser vítimas de preconceito e estigma.

Assim, para mudar esta situação, é preciso que o tratamento da epilepsia seja realizado de maneira integral, englobando o indivíduo como um todo. Neste sentido, nossa proposta é a realização de Grupos de Interação Social (GIS) para profissionais de saúde e pessoas em geral interessadas no tema epilepsia, tendo como base algumas terapias já existentes para ampliar a abrangência no manejo

integral das epilepsias, visando quatro dimensões: grupos de reflexão, atividade esportiva lúdica, terapia cognitivo-comportamental e medicina tradicional chinesa.

Os grupos de reflexão<sup>12</sup> permitem a construção de redes sociais solidárias que visam a promoção da vida e a mobilização dos recursos, com ênfase nas competências das pessoas, famílias e comunidades. Sua atuação prioriza a saúde comunitária em espaços públicos. Nestes grupos, são propostos dois focos: o pessoal, que permite pessoal criar um espaço para expressão dos sentimentos e para o resgate à dignidade e responsabilidade individual; e o coletivo, que tem como base a aquisição de conhecimentos para diminuir o preconceito e o estigma associado à epilepsia, através do trabalho em grupo.

A atividade esportiva lúdica é uma outra maneira de se resgatar a interação social. Quem realiza atividades físicas de maneira regular tem melhor qualidade de vida, dorme melhor e consegue manter um equilíbrio psicossocial mais estável frente às adversidades externas,<sup>13</sup> podendo na epilepsia, diminuir até a frequência de crises epiléticas.<sup>14</sup> O aspecto lúdico que envolve as atividades motoras favorece a estimulação e reestruturação de forças, energias físicas e emocionais das pessoas de um modo geral, despertando a motivação para o resgate de sua identidade e o direito ao convívio social.<sup>15</sup>

A terapia cognitivo-comportamental em grupo permite o resgate da autoestima e da autoconfiança, através da interação de pensamentos, sentimentos e comportamentos, dirigindo seus esforços para que as pessoas modifiquem padrões de comportamentos adotados para outros mais saudáveis.<sup>16</sup> Os grupos propiciam a reestruturação de crenças e a identificação de regras subjacentes que norteiam o comportamento social, promovendo melhoras significativas na interação social.<sup>17</sup>

A medicina tradicional chinesa, com sua concepção integrativa e ecológica, compreende que a saúde é um estado de harmonia entre as diversas funções do organismo e entre o corpo e o meio ambiente onde está inserido, relacionado reações somáticas com manifestações psíquicas. Esses conceitos milenares são bem próximos às noções do modelo biopsicossocial, contribuindo para o presente estudo, na medida em que não considera apenas reducionismo biomédico.

Neste contexto, o objetivo deste projeto é mostrar a aplicação dos GIS na epilepsia (com profissionais da rede básica de saúde e educação), visando promover a interação social dos pacientes com epilepsia, família e comunidade.

## METODOLOGIA

Como primeira parte do projeto, foi realizada uma capacitação em epilepsia (moldes da ASPE)<sup>18-20</sup> para 120

profissionais de saúde, educação e promoção social da rede básica da cidade de Pedreira, interior do estado de São Paulo. Esta capacitação teve o objetivo principal de promover a sensibilização e o conhecimento do manejo da epilepsia na rede básica de saúde. Para isso, foi realizada num período de quatro horas e abordou: manejo da epilepsia (o que é epilepsia, o que são crises epilépticas, quais as causas e as formas de tratamento, impacto psicossocial, reinserção social) e estratégias para formação de grupos de epilepsia na comunidade.

No momento seguinte, foram escolhidos pela rede 21 profissionais de saúde e educação para participarem dos GIS e formados então dois grupos (1 com 10 participantes e outro com 11 participantes). Os GIS consistem então de 6 sessões, com duração de aproximadamente uma hora e meia cada uma, nas quais serão desenvolvidos temas importantes relacionados ao desenvolvimento psicossocial das pessoas. Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da FCM/UNICAMP e financiado pelo programa especial de Políticas Públicas da FAPESP. Nas sessões, cada pessoa tem a liberdade de expressar suas emoções, permitindo a verbalização dos sentimentos e o alívio dos sofrimentos acumulados. Os principais objetivos dos GIS são: (1) de-

envolver um modelo de apoio às pessoas com epilepsia, através da promoção da resiliência pessoal, melhora da qualidade de vida e da formação de redes sociais; (2) entender os fatores operantes associados às principais dificuldades psicossociais enfrentadas pelos pacientes com epilepsia e seus familiares. Nestes grupos, os participantes têm a possibilidade de trocar informações e experiências, permitindo a interação do grupo. Sua ênfase está em ações comunitárias, estimulando a autonomia e o crescimento pessoal, partindo para um olhar horizontal, o que permite acolher, reconhecer e dar o suporte necessário a quem vive situações de sofrimento.

Para avaliar a eficácia do procedimento adotado, foram utilizados os seguintes instrumentos de avaliação: Questionário de Autoestima,<sup>21</sup> Questionário de Resiliência,<sup>22</sup> Inventário de Habilidades Sociais<sup>23</sup> e Escala de Estigma na Epilepsia,<sup>24</sup> antes e depois dos GIS, bem como observações ao longo das seis sessões.

## RESULTADOS

Os dois grupos realizaram as 6 sessões e os principais resultados estão descritos na tabela a seguir.

**Tabela 1.** Dois grupos de Pedreira

	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 2</b>
<i>Número de participantes</i>	11 pessoas	10 pessoas
<i>Profissões dos participantes</i>	Conselheiro tutelar, assistente social, enfermeira, coordenadora pedagógica (3), terapeuta ocupacional, fisioterapeuta, psicóloga, diretora de escola (2).	Diretora de escola, assistente de secretária, psicóloga (3), coordenadora pedagógica (3), assistente social, professora
<i>Idade média dos participantes</i>	32 anos de idade (variando de 24 a 50 anos; DP=9,0)	36 anos de idade (variando de 24 a 58 anos, DP=11,9)
<i>Religião dos participantes</i>	Católica (63,6%), Espírita (27,3%) e Budista (9,1%)	Católica (88,9%) e Espírita (11,1%)
<i>Escolaridade dos participantes</i>	Todos com superior completo	66,7% com superior completo e 33,3% com superior incompleto
<i>Informações sobre epilepsia</i>	72,7% disseram já ter informações sobre epilepsia; 9,1% disseram ter pouca informação sobre epilepsia e 18,2% não tinham informações sobre epilepsia	44,4% disseram já ter informações sobre epilepsia; 11,1% disseram ter pouca informação sobre epilepsia e 33,3% não tinham informações sobre epilepsia
<b>Principais pontos de cada sessão:</b>		
	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 2</b>
<i>Primeira sessão</i>	– dificuldade para falar de qualidades – desespero se a crise acontecer na nossa frente	– dificuldade para falar de qualidades – falta de conhecimento é ainda grande: as pessoas não sabem como lidar com a epilepsia
<i>Segunda sessão</i>	– interesse pela Medicina Tradicional Chinesa	– interesse pela Medicina Tradicional Chinesa
<i>Terceira sessão</i>	– muitos exercitaram em casa o exercício da MTC (Xian Kong) – muitos exemplos de epilepsia trazidos: agora, as pessoas começam a reconhecer a epilepsia	– muitos exercitaram em casa o exercício da MTC (Xian Kong) – discussão de casos trazidos pelos participantes
<i>Quarta sessão</i>	– as pessoas não se dão conta da importância das habilidades sócias para todas as atividades do dia-a-dia	– interesse pela melhora das habilidades sociais
<i>Quinta sessão</i>	– a comunidade realmente não sabe o que é epilepsia.	– as pessoas não sabem o que é epilepsia e muitos mitos ainda prevalecem.
<i>Sexta sessão</i>	– reflexão sobre o grupo: permitiu conhecer novas pessoas, aprender mais sobre epilepsia, permitiu trocar experiências, contribuiu para o crescimento pessoal e profissional, forma da abordagem do GIS é ótima.	– reflexão sobre o grupo: permitiu debater o tema epilepsia no trabalho, em casa, na comunidade, possibilitou aprendizagem, ampliou conhecimento da epilepsia e si mesmo (autoconhecimento), ajudou a ser mais solidário e se colocar no lugar do outro.

Além disso, os questionários aplicados no início dos grupos (pré-teste) e ao final dos mesmos (pós-teste) mostraram mudanças interessantes no que se refere a autoestima, resiliência, habilidades sociais e percepção de estigma na epilepsia nestes dois primeiros grupos.

Com relação às habilidades sociais, medidas pelo IHS (Inventário de Habilidades Sociais), verificou-se que no pré-teste a média do escore foi de 100,8 (DP=11,7) e no pós-teste, a média do escore foi de 101,6 (DP=14,8) (T-test (34.2) = 0,2, p=0,8).

Com relação à autoestima, medida pela Escala de Auto-Estima, verificou-se que no pré-teste a média do escore foi de 26,2 (DP=4,1) e no pós-teste, a média do escore foi de 26,4 (DP=3,1) (T-test (36.7) = 0,2, p=0,9).

Com relação ao índice de resiliência, medido pela Escala de Resiliência, verificou-se que no pré-teste a média do escore foi de 134,6 (DP=14,4) e no pós-teste, a média do escore foi de 138,1 (DP=7,8) (T-test (31.5) = 1.0, p=0,3).

No que se refere à percepção de estigma na epilepsia, medida pela EEE (Escala de Estigma na Epilepsia), verificou-se que no pré-teste a média do escore foi de 51,4 (DP=15,6) e no pós-teste, esta média diminuiu para 46,1 (DP=12.2) (T-test (34,0) = -1,2, p=0,2).

Apesar dos resultados não mostrarem diferenças estatisticamente significativas, talvez até pelo número pequeno de sujeitos, pode-se observar uma melhora em todos os itens avaliados: habilidades sociais, autoestima, resiliência e percepção de estigma na epilepsia. Isso mostra que as pessoas, mesmo sendo profissionais e estarem como replicadores da metodologia GIS, puderam melhorar suas habilidades sociais e com isso, seu poder de resiliência. Com estes resultados, podemos esperar melhoras importantes quando fizermos com pacientes e comunidade.

Além disso, vale a pena destacar alguns pontos interessantes resultantes destes grupos:

- Os grupos permitiram aprender mais sobre epilepsia, trocar experiências e contribuir para o crescimento pessoal e profissional, reforçando a solidariedade e a prática da cidadania.
- Com relação à MTC, pudemos perceber que as pessoas têm interesse e muitas afirmaram ter se exercitado em suas casas, o que reforçou o aprendizado de cada sessão. Tudo isso reforça a questão da visão do ser humano como um ser integral, como uma totalidade, bases da MTC.
- No que se refere à epilepsia, as pessoas puderam aprender melhor sobre a condição e com isso, conseguiram conversar sobre o tema com os colegas de trabalho e reconhecer casos de epilepsia em seus locais de trabalho, dando o encaminhamento adequado aos mesmos.
- Interessante notar que o tema foi tão motivador, que algumas pessoas convidaram a equipe para palestras em seus locais de trabalho.

## CONCLUSÃO

Acreditamos que a aplicação do GIS é prática, com baixos custos de operacionalização, o que permite sua utilização em locais diversos e pode ser útil para outras situações ou condições crônicas com impacto semelhante ao da epilepsia. Isto é fato, o apoderar-se do GIS foi interessante, uma vez que parte desta vivência está já presente na vida dos nossos sujeitos e sendo utilizado até de forma adaptada em situações desde a própria casa até escolas e unidades básicas de saúde.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos o apoio da FAPESP, através do Programa de Políticas Públicas (06/51783-1) e à equipe de saúde da Prefeitura Municipal de Pedreira.

## REFERÊNCIAS

1. Guimarães SS. Psicologia da Saúde e doenças crônicas. In: Kerbauy RR, ed. Comportamento e saúde: explorando alternativas. São Paulo: ARBytes; 1999. p. 22-45.
2. Sander JW. The epidemiology of epilepsy revisited. *Curr Opin Neurol* 2003;16:165-70.
3. Noronha ALA, Borges A, Marques LH, et al. Prevalence and pattern of epilepsy treatment in different social-economic classes in Brazil. *Epilepsia* 2007 May;48(5):880-5.
4. Baker G. The Psychosocial Burden of Epilepsy. *Epilepsia* 2002;43: 26-30.
5. Jacoby A. Stigma, epilepsy, and quality of life. *Epilepsy Behav* 2002; 3:10-20.
6. MacLeod JS, Austin JK. Stigma in the lives of adolescents with epilepsy: a review of the literature. *Epilepsy Behav* 2003;4:112-7.
7. Suurmeijer TP, Reuvekamp MF, Aldenkamp BP. Social functioning, psychological functioning, and quality of life in epilepsy. *Epilepsia* 2001;42:1160-8.
8. Fisher RS. Epilepsy from the Patient's Perspective: Review of Results of a Community-Based Survey. *Epilepsy Behav* 2000;1:S9-S14.
9. Scambler G, Hopkins A. Being epileptic: coming to terms with stigma. *Sociol Health Illn* 1986;8:26-43.
10. Scambler G, Hopkins A. Generating a model of epileptic stigma: the role of qualitative analysis. *Soc Sci Med* 1990;30:1187-94.
11. Fernandes PT, Snape DA, Beran RG, Jacoby A. Epilepsy stigma: what do we know and where next? *Epilepsy Behav* 2011; in press.
12. Fernandes PT, Li LM. Estigma na epilepsia. Departamento de Neurologia – FCM/UNICAMP; 2005. p. 1-207.
13. Maturana H. A ontologia da realidade. Belo Horizonte: Editora UFMG, 1997.
14. Mello et al. Considerações sobre aspectos psicológicos em indivíduos lesados medulares. In: Freitas, OS e CRE, ed. Educação física e esportes para deficientes – coletânea. Brasília: INDEP; 2000.
15. Denio LS. The effect of exercise on seizure frequency. *J Med* 1989;20:171-6.
16. Souza PA. O esporte na paraplegia e tetraplegia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1994.
17. Caballo F. Psicoterapia cognitivo-comportamental em grupo. São Paulo: Art Med, 2003.
18. Fernandes PT, Salgado PC, Noronha AL, Mory SB, Li LM. A experiência ASPE no trabalho com grupos na epilepsia. *Cadernos de Serviço Social* 2004;25:41-8.

19. Fernandes PT, Noronha AL, Sander JW, Bell GS, Li LM. Training the trainers and disseminating information: a strategy to educate health professionals on epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr* 2007;65 (Supl 1):14-22.
20. Noronha AL, Fernandes PT, Andrade MGG, Santiago SM, Sander JW, Li LM. Training medical students to improve the management of people with epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr* 2007;65(Supl 1): 23-27.
21. Fernandes PT, Noronha AL, Araújo U, et al. Teachers perception about epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr* 2007; 65(Supl 1):28-34.
22. Avancini JQ. et al. Adaptação transcultural de escala de autoestima para adolescentes. *Psicologia: Reflexão e crítica* 2007;20(3):397-405.
23. Pesce et al. Adaptação transcultural, confiabilidade e validade da escala de resiliência. *Cad Saúde Pública (Rio de Janeiro)* mar/abr. 2005;21(2):436-48.
24. Del Prette ZA, Del Prette A. *Inventário de habilidades sociais: manual de aplicação, apuração e interpretação*. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2001.
25. Fernandes PT, Salgado P, Noronha ALA, Sander JW, Li LM. Stigma scale of epilepsy: validation process. *Arq neuropsiquiatr* 2007;65 (Supl 1):35-42.

**Autor para correspondência:**

Paula T. Fernandes  
ASPE – Cx. postal 6106  
CEP 13083-970, Campinas, SP, Brasil  
Tel./fax: (19)3521-7292  
E-mail: <paula@aspebrasil.org>  
Portal: <http://www.aspebrasil.org>

## Serum Magnesium: A Clinical Biomarker for Sudden Unexpected Death in Epilepsy?

Vera C. Terra<sup>a</sup>, Marly de Albuquerque<sup>b</sup>, Carla A. Scorza<sup>b</sup>, Ricardo M. Arida<sup>c</sup>, Fulvio A. Scorza<sup>b</sup>

Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina (UNIFESP/EPM) – São Paulo, Brasil

### ABSTRACT

**Introduction:** Epilepsy is one of the most common chronic neurological disorder in the world and has a higher mortality rate than would be expected in a healthy population. One of the most related category of death is sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP). Many risk factors have been related to SUDEP, but the mechanisms involved in its genesis is still unknown. **Objective:** Here we describe one case of a patient with low serum magnesium levels that suffered of SUDEP. **Conclusion:** we discuss a possible cause-effect relation, suggesting that magnesium may be, in some cases, a biomarker of SUDEP.

**Keywords:** epilepsy, magnesium, sudden death.

### RESUMO

**Magnésio sérico: um biomarcador cerebral para morte súbita em epilepsia?**

**Introdução:** Epilepsia é uma das doenças neurológicas crônicas mais comuns, com uma elevada taxa de mortalidade quando comparada com a população saudável. Uma das principais causas de morte é a morte súbita em epilepsia (SUDEP). Muitos fatores de risco têm sido correlacionados com SUDEP, mas os mecanismos envolvidos na sua gênese são ainda desconhecidos. **Objetivos:** será descrito um caso de um paciente com nível sérico de magnésio baixo que sofreu SUDEP. **Conclusões:** discutiremos uma possível relação de causa-efeito, sugerindo que o magnésio pode ser, em alguns casos, um biomarcador de SUDEP.

**Unitermos:** epilepsia, magnésio, morte súbita.

### INTRODUCTION

Epilepsy is one of the most common chronic neurological disorder in the world and influences negatively the quality of people's life affected by this disease. Approximately 3 percent of the persons in the general population will have epilepsy at some point in their life.<sup>1</sup> Unfortunately, mortality rates are considerably higher in people with epilepsy than would be expected in a healthy population. Thus, most of the excess is due to underlying disease, but some is epilepsy related, including trauma, suicide, pneumonia,

*status epilepticus*, and sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP), the most common epilepsy-related category of death.<sup>2,3</sup> Currently, SUDEP is responsible for 7.5% to 17% of all deaths in epilepsy and has an incidence among adults between 1:500 and 1:1,000 patient-years.<sup>4</sup> Some characteristics are shared by patients at highest risk for SUDEP, such as refractoriness of the epileptic condition, presence of generalized tonic-clonic seizures, polytherapy with antiepileptic drugs, young age, duration of the seizure disorder, early onset of epilepsy and winter temperatures.<sup>5,6</sup> The mechanisms of death in SUDEP remain unknown,

<sup>a</sup> Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Brasil.

<sup>b</sup> Disciplina de Neurologia Experimental, Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina (UNIFESP/EPM), São Paulo, Brasil.

<sup>c</sup> Departamento de Fisiologia, Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina (UNIFESP/EPM), São Paulo, Brasil.

Received May 25, 2011; accepted June 01, 2011.

however, there are several evidences supporting that one of the most important domain of potential mechanism of SUDEP is cardiovascular.<sup>7</sup>

Actually, many biomarkers have been shown to predict cardiovascular mortality in the general population<sup>8</sup>; however, this perspective is rarely assessed in research on SUDEP. Accordingly, as previous and very recent studies in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort have shown that low levels of serum magnesium (Mg) are considered to be at high risk for sudden cardiac death<sup>9,10</sup>, the present study aims to demonstrate a typical case of SUDEP and highlights a possible biomarker that may have triggered a fatal cardiac event in this individual with epilepsy: low levels of serum magnesium (Mg).

## CASE HISTORY

A 36-year-old male with normal neurodevelopment had two brief febrile seizures in the first year of life. At 11 years old patient started with complex partial seizures that consisted of conscious loss followed by oral automatisms with occasional tonic-clonic secondary generalization. MRI revealed left mesial temporal sclerosis and EEG showed left anterior temporal lobe discharges. Patient evolved with seizure refractoriness despite use of antiepileptic drugs in monotherapy and polytherapy. General biochemistry blood examination was normal, except for low levels of serum Mg: 0.64 mg/dl (normal range = 1.8 to 3.0 mg/dl). Unfortunately, one Saturday morning patient was found dead in bed after an uneventful day with his family. In general, patient was in a good state of health and post-mortem examination did not reveal any abnormality. In the vernacular of the world of epilepsy, the patient suffered what is called SUDEP.

## DISCUSSION

In this study we demonstrated a classic case of SUDEP probably associated with low levels of serum magnesium, which may be considered an interesting and promising biomarker for SUDEP. A number of arguments could be put forward to explain our proposal.

For over a decade there are significant evidence showing that Mg is able to suppress early ventricular arrhythmias and QT dispersion in patients with acute myocardial infarction.<sup>10,11</sup> Furthermore, it has been know that Mg deficiency results in progressive vasoconstriction of the coronary vessels leading to a marked reduction in oxygen and nutrient delivery to the cardiac myocytes.<sup>12</sup> Additionally, several experimental and clinical studies have suggested that Mg abnormalities may lead to various morphological and functional abnormalities of the heart, since Mg deficiency is able to induce elevation of intracellular

Ca<sup>2+</sup> concentrations, formation of proinflammatory agents, oxygen radicals, growth factors and changes in membrane permeability and transport processes in cardiac cells.<sup>12</sup> In parallel, there is a direct relationship between the decrease of Mg in myocardial tissue of individuals who died suddenly when compared with those dying of other causes.<sup>10,13</sup>

On the whole, although some studies have shown a relationship between serum Mg deficiency and refractory epilepsy in both children and adults,<sup>14,15</sup> our analysis is the first to demonstrate a possible significant risk of SUDEP in individuals with low levels of serum Mg. In this sense, we have to keep in mind that as Mg is a potential modulator of seizure activity (because of its ability to antagonize the excitatory calcium influx through the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor),<sup>15,16</sup> its serum levels reduction in people with refractory epilepsy can increase the frequency of seizures in these individuals, which is currently considered the most important risk factor for occurrence of SUDEP.<sup>3,6</sup>

Despite some progress, SUDEP remains a significant clinical problem. Unfortunately, all the risk factors, the mechanisms, specific methods to prevent, and specific biomarkers for SUDEP are yet to be obtained. Furthermore, we are sure that randomized, controlled trials will be required to investigate with precision the relation of low levels of serum Mg in individuals that suffered of SUDEP; however, as the walk always begins with the first step, this is a specific line of research in the SUDEP field that should be carefully investigated.

## ACKNOWLEDGEMENT

The authors thank FAPESP, CInAPCe-FAPESP, INCT/MCT and CNPq for supporting our studies.

## REFERENCES

1. Chang BS, Lowenstein DH. Epilepsy. *N Engl J Med* 2003;349:1257-66.
2. Duncan JS, Sander JW, Sisodiya SM, Walker MC. Adult epilepsy. *Lancet* 2006;367:1087-100.
3. Nashef L, Ryvlin P. Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): update and reflections. *Neurol Clin* 2009;27:1063-74.
4. Schuele SU, Widdess-Walsh P, Bermeo A, Lüders HO. Sudden unexplained death in epilepsy: the role of the heart. *Cleve Clin J Med* 2007;74:S121-7.
5. Stollberger C, Finsterer J. Cardiorespiratory findings in sudden unexplained/unexpected death in epilepsy (SUDEP). *Epilepsy Res* 2004;59:51-60.
6. Surges R, Thijs RD, Tan HL, Sander JW. Sudden unexpected death in epilepsy: risk factors and potential pathomechanisms. *Nat Rev Neurol* 2009;5:492-504.
7. Surges R, Taggart P, Sander JW, Walker MC. Too long or too short? New insights into abnormal cardiac repolarization in people with chronic epilepsy and its potential role in sudden unexpected death. *Epilepsia* 2010;51:738-44.
8. Chan D, Ng LL. Biomarkers in acute myocardial infarction. *BMC Med* 2010;7:8:34.



9. Liao F, Folsom AR, Brancati FL. Is low magnesium concentration a risk factor for coronary heart disease? The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J* 1998;136:480-90.
10. Peacock JM, Ohira T, Post W, et al. Serum magnesium and risk of sudden cardiac death in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J*. 2010; 160:464-70.
11. Parikka H, Toivonen L, Naukkarinen V, et al. Decreases by magnesium of QT dispersion and ventricular arrhythmias in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1999;20:111-20.
12. Chakraborti S, Chakraborti T, Mandal M, et al. Protective role of magnesium in cardiovascular diseases: a review. *Mol Cell Biochem* 2002;238:163-79.
13. Eisenberg MJ. Magnesium deficiency and sudden death. *Am Heart J* 1992;124:544-9.
14. Benga I, Baltescu V, Tilinca R, et al. Plasma and cerebrospinal fluid concentrations of magnesium in epileptic children. *J Neurol Sci* 1985;67:29-34.
15. Sinert R, Zehtabchi S, Desai S, et al. Serum ionized magnesium and calcium levels in adult patients with seizures. *Scand J Clin Lab Invest* 2007;67:317-26.
16. Hallak M. Effect of parenteral magnesium sulfate administration on excitatory amino acid receptors in the rat brain. *Magnes Res* 1998;11:117-31.

**Corresponding author:**

Fulvio A. Scorza  
Rua Botucatu, 862 – Edifício Leal Prado  
CEP 04023-900, São Paulo, SP, Brasil  
Phone: (+55-11)- 5549-2064 – Fax: (+55-11) 5573-9304  
E-mail: <address: scorza.nexp@epm.br>

# Courses, Symposia & Seminars

---

*Journal of  
Epilepsy and  
Clinical  
Neurophysiology*

J Epilepsy Clin Neurophysiol 2011; 17(2):78

## Vai acontecer

---

- 28 agosto a 01 setembro 2011 – Roma, Itália  
29<sup>th</sup> INTERNATIONAL EPILEPSY CONGRESS  
Local: Hotel Marriott Rome Park – Via Colonnello Tommaso Masala, 54 – Roma – Itália  
Informações: <http://www.epilepsyrome2011.org>
  - 24 a 27 outubro 2011 – Punta del Este, Uruguai  
NEUROFISIOLOGIA 2011  
Local: Hotel Conrad Punta del Este, Uruguai  
Informações: <http://www.neurofisiologia2011.org>
  - 02 a 06 dezembro 2011 – Baltimore, EUA  
65<sup>a</sup> REUNIÃO ANUAL SOCIEDADE AMERICANA DE EPILEPSIA  
Local: Centro de Convenções de Baltimore – Baltimore, EUA  
Informações: <http://www.aesnet.org/go/meetings-and-events/annual-meeting>
  - 06 a 09 junho 2012 – Ribeirão Preto, SP, Brasil  
XXXIV CONGRESSO BRASILEIRO DE EPILEPSIA  
Local: Ribeirão Preto – SP – Brasil  
Informações: [www.epilepsia.org.br](http://www.epilepsia.org.br)
- 

## **JECN** Informações da Secretaria

---

Prezado Sócio!

O *Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology (JECN)* continua a campanha junto aos seus sócios e colaboradores solicitando a colaboração para o envio artigos originais, de revisão, relatos de casos, cartas e notícias sobre Epilepsia e áreas afins para divulgação.

**PARTICIPE!**

Enviar para:

**Dr. Luciano De Paola (Editor)**

Serviço de EEG – Hospital de Clínicas da UFPR  
Rua Gen. Carneiro, 181 – CEP 80060-900, Curitiba, PR, Brasil  
E-mail: [luciano.depaola@gmail.com](mailto:luciano.depaola@gmail.com)

ou

[jecnpoa@terra.com.br](mailto:jecnpoa@terra.com.br)

---

# Guidance for Authors

The Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology publish voluntary articles or articles requested by the editors on topics related to Epilepsy and Clinical Neurophysiology. All contributions should be submitted the Editorial Council for acceptance. The text can be either in Portuguese, English or Spanish.

Contributions to be considered for publication:

- **Review articles:** should present the main ideas and facts about a specific topic, seeking for controversial findings in the literature and not be just a simple description of it. The author should criticize the methodology and present his/her own interpretation of the data. Should be divided into sections headed Introduction, Objectives, Methods, Results and Conclusion.
- **Original articles:** should present new results of experimental and theoretical research and should be divided into sections headed Introduction, Objectives, Methods, Results and Conclusion.
- **Special articles:** will be published when determined by the editors.
- **Essays:** should present an original interpretation of data and concepts of public domain in order to critically contribute to a particular knowing. Maximum length 500 words.  
*We do not accept articles previously published in other journals.*
- **Letters to the Editor:** should be brief and comment only on material published in the journal. In case of criticism, replying will be allowed. Letters may be reduced.
- **News:** of LBE interest should be sent to the Editorial Council. Maximum length 100 words.
- **Brief communications:** should present brief reports on research results which have reached a stage where they are ready for preliminary communication or case reports of particular relevance.


The J Epilepsy Clin Neurophysiol also accepts information about events, publications of diverse subjects, in any field, which in some way could interest those involved with Epilepsy, epileptic patients or clinical neurophysiology.

**Three copies of each article should be sent containing:**

- 1 – On the first page: the full title of the paper; the full name of the authors; the department(s) and institution(s) where the work was carried out, the name and the address of the main author correspondence.
- 2 – On the second page: Abstract – of approximately 200 words presenting concisely the objectives, the methodology and conclusion for original articles and the most important findings for review articles and essays. Keywords – a list of 3 to 5 words for indexing purposes should be provided.
- 3 – Further pages: the pages should be numbered consecutively.

Acknowledgements should be included on the last page. References should be identified in the text by arabic numerals in parenthesis, a number for each reference and be listed alphabetically by the last name of the first author.

- 4 – References should be sent separately in accordance to the International Committee of Medical Journal Editors (Ann Intern Med 1997;126:36-47) or at Internet <http://www.acponline.org>.
- 5 – Illustration should be sent loosely in a separate envelope. They should not exceed 25% of the space of whole article. Photographs should be in glossy paper in size of 12×8 cm and should indicate on the back with a pencil the title of the article, its sequence and position. Each should have an explanatory caption typed on a separate sheet. Digitalized pictures should have a minimum definition of 600 dpi and be send as a jpeg or tif file. Tables and graphics can be typed and should have their position indicated in the text. Full-collor illustrations and photographs will be charged to the author.
- 6 – The text of the articles should be provided as a Word for Windows, in 12 Times New Roman font, A4 paper size, double-spacing and margins of 3 cm. The lenght of the paper is limited to 8 pages including tables, illustrations, bibliography, etc.
- 7 – Review – papers will be submitted to a stylistics review. Proofs will be sent to authors and should return by fax in 24-48 hours.
- 8 – Authorization – material copied from other sources should be accompanied by a written consent for reproduction. It is the author's responsibility to provide it.
- 9 – Offprints – After september 2008 edition, the JECN won't supply offprints of the articles. Same will be supplied to the authors in PDF file in the journal format final.
- 10 – Eletronic media: All articles published in the paper version of the JECN will also be published in an electronic version, in PDF format, on the Liga Brasileira de Epilepsia website. The home page address for the JECN on the LBE website is [www.epilepsia.org.br/jecn](http://www.epilepsia.org.br/jecn).

 In the electronic version, besides the PDF contents, it is possible to publish videos in digital format. These videos should be in AVI format, using standard Windows codecs (the video must be viewable in any Windows system with no digitalizing card). The maximum allowed duration for each video is 3 minutes, and the recommended size is 240×180 pixels. The videos should be sent in a CD-ROM along with the rest of the material.

## Advertising:

Comercial ads are accepted. Please contact the secretary for informations <[jecnpoa@terra.com.br](mailto:jecnpoa@terra.com.br)>.

The articles as the advertisements should be sent to Editor, Dr. Luciano De Paola, Serviço de EEG, Hospital de Clínicas, UFPR – Rua Gen. Carneiro, 181, CEP 80060-900, Curitiba, PR, Brasil – E-mail: <[luciano.depaola@gmail.com](mailto:luciano.depaola@gmail.com)>. Tel./Fax: (051)3331-0161.

Contributors and advertisers are responsible for the scientific content and the views expressed. Editorial changes in the format will not be usually communicated.

The J Epilepsy Clin Neurophysiol is indexed in the ISSN nº 1676-2649 and indexed in Latin-American Index Medicus (LILACS), in CNPq (The Brazilian Institute Information), in CCM-IBICT, in Excerpta Medical/Eletronic Publishing Division, Elsevier Science Publishers.

# Normas para Publicação

A Revista de Epilepsia e Neurofisiologia Clínica (J Epilepsy Clin Neurophysiol) publica artigos enviados espontaneamente ou por solicitação dos editores e aprovados pelo Conselho Editorial, abordando assuntos relacionados à Epilepsia e Neurofisiologia Clínica.

Serão considerados:

- **Artigos de revisão:** devem reunir os principais fatos e ideias de um determinado tema, buscando achados controversos na literatura, e não somente sua descrição pura e simples. Critique a metodologia e apresente sua própria interpretação das informações. Devem incluir Introdução, Objetivo(s), Métodos, Resultados e Conclusão.
- **Artigos originais:** devem conter resultados novos de pesquisa experimental ou teórica. Devem incluir Introdução, Objetivo(s), Métodos, Resultados e Conclusão.
- **Artigos especiais:** são artigos determinados pelos Editores, escritos por pesquisadores eminentes.
- **Ensaio:** devem conter interpretação original de dados e conceitos de domínio público de forma a contribuir criticamente a um determinado conhecimento. Não devem exceder 500 palavras.  
*Não aceitamos artigos que já tenham sido previamente publicados em outros periódicos.*
- **Cartas:** textos breves e objetivos relativos às publicações do JECN. Nos casos de crítica, será dado o direito de resposta. As cartas poderão ter sua forma abreviada.
- **Notícias:** de interesse da LBE, com até 100 palavras.
- **Comunicações breves:** atualizações sobre relatos de pesquisas em estágio avançado, com resultados próximo de ser divulgados, ou relatos de casos de especial importância.


O J Epilepsy Clin Neurophysiol também aceita informações sobre eventos, publicações ou assuntos diversos, de qualquer área, que de alguma forma, interessem a todos aqueles envolvidos com epilepsia ou com o paciente epilético e com neurofisiologia clínica.

**Os artigos devem ser enviados em três vias e conter:**

- 1 – Na primeira página: título do artigo, nome completo do autor, instituição onde o trabalho foi realizado e endereço do principal autor para correspondência.
- 2 – Na segunda página: Resumo – com até 200 palavras, estruturado nos itens: objetivos, metodologia, resultados e conclusões (artigos originais). Em artigos de revisão e ensaios devem ser descritos os achados mais importantes. Unitermos – de 3 a 5 palavras que identifiquem o tema apresentado e que sejam úteis para indexação. Procure utilizar termos listados pelos Descritores em Ciência da Saúde (DeCs), editado anualmente pela BIREME/OPAS/OMS, São Paulo.  
Abstract – uma versão correta do resumo para a língua inglesa, com unitermos em inglês (keywords).
- 3 – Páginas subsequentes: texto do artigo em páginas numeradas, sendo que na última podem ser incluídos os agradecimentos pertinentes. Citações no texto deverão ser feitas através de números entre parênteses, um número para cada referência, dispostas em ordem alfabética pelo sobrenome do primeiro autor.
- 4 – Referências devem ser enviadas separadas do texto, seguindo normas do Comitê Internacional de Editoras de Revistas Médicas (Ann Intern Med 1997;126:36-47 – BJECN 1997;(3)4:162-173 ou na Internet <http://www.acponline.org>).
- 5 – As ilustrações devem ser enviadas em envelopes à parte, sendo que o total das mesmas não deverá exceder a 1/4

do espaço ocupado pelo artigo (no máximo 05 fotos): as fotografias, em papel brilhante e em dimensões de 12×8 cm, devem conter no verso e a lápis, o título do artigo, sua sequência e posição, acompanhadas das respectivas legendas, em folha separada. No caso de fotos digitalizadas, estas devem ter definição mínima de 600 dpi e serem enviadas em arquivo separado do artigo nos formatos jpeg ou tif. Os gráficos e as tabelas poderão ser digitadas e suas posições indicadas no texto. Ilustrações e fotos coloridas serão cobradas dos autores.

- 6 – O texto dos artigos deverá ser digitado no programa Word para Windows, na fonte Times New Roman, corpo 12, papel formato A4, espaço duplo e margens de 3 cm. Máximo de 08 páginas por artigo (incluindo tabelas, ilustrações, bibliografia, etc.). Enviar além das 3 vias impressas, cópias em disquete, CD ou DVD.
- 7 – Revisão dos originais: os artigos serão submetidos à revisão linguística antes da publicação. As provas gráficas serão enviadas ao autor e devem ser devolvidas em 24 horas com as correções pertinentes.
- 8 – Autorização – material copiado de outras fontes deve ser acompanhado por autorização escrita para reprodução, sendo responsabilidade do autor obter tal permissão.
- 9 – Separatas – A partir da edição de setembro de 2008, o JECN não fornecerá separatas dos artigos, os mesmos serão enviados aos autores em arquivo PDF no formato final da revista.
- 10 – Revista eletrônica – Os artigos publicados na versão em papel do JECN serão também publicados em versão eletrônica, no formato PDF, no site da Liga Brasileira de Epilepsia. A home-page do JECN no site da LBE é [www.epilepsia.org.br/jecn](http://www.epilepsia.org.br/jecn).

 Na versão eletrônica, além do conteúdo do PDF, é possível publicar vídeos em formato digital. Esses vídeos deverão estar em formato AVI, utilizando codecs padrão do windows (o vídeo deve poder ser aberto em qualquer computador com windows que não possua placa digitalizadora de vídeo). A duração máxima do vídeo é de 3 minutos e o tamanho recomendado é de 240×180 pixels. Os vídeos deverão ser enviados em CD-ROM juntamente com o restante do material.

## Anúncios:

O J Epilepsy Clin Neurophysiol aceita anúncios de natureza comercial. Para informações, entrar em contato com a secretaria da revista <[jecnpoa@terra.com.br](mailto:jecnpoa@terra.com.br)>.

Os artigos e/ou anúncios deverão ser enviados ao Editor Executivo, Dr. Luciano De Paola, Serviço de EEG, Hospital de Clínicas, UFPR – Rua Gen. Carneiro, 181, CEP 80060-900, Curitiba, PR, Brasil – E-mail: <[luciano.depaola@gmail.com](mailto:luciano.depaola@gmail.com)>. Fone/Fax: (51)3331-0161.

A LBE não se responsabiliza por opiniões ou conceitos emitidos nesta publicação em artigos ou anúncios de responsabilidade especificada. Alterações editoriais de forma não serão comunicadas aos autores.

O J Epilepsy Clin Neurophysiol é catalogado no ISSN sob o nº 1676-2649, indexado no Index Medicus Latino-Americano (LILACS), no Instituto Brasileiro de Informação em Ciências e Tecnologia (CNPq), no Catálogo Coletivo Nacional de Periódicos do IBICT, na Excerpta Medica/Electronic Publishing Division, Elsevier Science Publishers.