

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA**

**AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA E DOS MARCADORES
INFLAMATÓRIOS NOS PACIENTES COM EPILEPSIA**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Josi Arend

Santa Maria, RS, Brasil, 2015

AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA E DOS MARCADORES INFLAMATÓRIOS NOS PACIENTES COM EPILEPSIA

Josi Arend

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS) como requisito para obtenção do grau de **Mestra em Farmacologia**.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Michele Rechia Fighera
Co-orientador: Prof. Dr. Luiz Fernando Freire Royes

Santa Maria, RS, Brasil, 2015

Ficha catalográfica elaborada através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Central da UFSM, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Arend, Josi
Avaliação Neuropsicológica e dos Marcadores
Inflamatórios nos Pacientes com Epilepsia / Josi Arend.-
2015.
89 p. ; 30cm

Orientadora: Michele Rechia Fighera
Coorientador: Luiz Fernando Freire Roys
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa
Maria, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-
Graduação em Farmacologia, RS, 2015

1. Avaliação Neuropsicológica 2. Marcadores
Inflamatórios 3. Marcadores Apoptóticos 4. Dano ao DNA I.
Rechia Fighera, Michele II. Freire Roys, Luiz Fernando
III. Título.

**Universidade Federal de Santa Maria
Centro de Ciências da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Farmacologia**

A Comissão Examinadora, abaixo assinada,
aprova a Dissertação de Mestrado

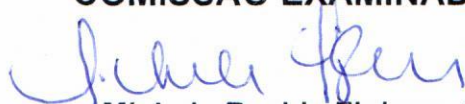
**AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA E DOS MARCADORES
INFLAMATÓRIOS NOS PACIENTES COM EPILEPSIA**

elaborada por

Josi Arend

como requisito parcial para obtenção do grau de
Mestra em Farmacologia

COMISSÃO EXAMINADORA



Michele Rechia Fighera, Dra.
(Orientadora)



Mauren Assis De Souza, Dra. (UNIPAMPA)



Melissa Orlandin Premaor, Dra. (UFSM)

Santa Maria, 31 de agosto de 2015.

AGRADECIMENTOS

Esta dissertação contou com o apoio de inúmeras pessoas e agradeço a elas pelo suporte que me deram. Primeiramente, à minha família, que incentivou desde o princípio o meu sonho. Um obrigado especial aos meus pais, Sibila e Milton, pelo incentivo, carinho, acolhimento e pela vida que me deram, pela qual serei eternamente grata.

A Deus, que sempre guia e ilumina o meu caminho e me dá forças para continuar lutando para vencer os inúmeros obstáculos ao longo da minha existência. A crença inabalável de que nunca estou sozinha, notadamente nos momentos mais difíceis da minha vida, se deve a percepção de que Ele está sempre presente, me abençoando, protegendo, fortalecendo e mostrando soluções.

Agradeço aos meus irmãos Joice, Jair e Jucelaine, pelo amor e apoio de sempre. À minha irmã Jucelaine, meu agradecimento especial pelo incentivo, pelas nossas inúmeras conversas, pelo apoio, compreensão e principalmente pelo cuidado que sempre teve comigo. Uma pessoa pela qual tenho grande admiração e respeito.

Também gostaria de agradecer às minhas eternas amigas, por entenderem os momentos em que tive que me manter afastada e concentrada nas tarefas a fazer. Sei que sempre que precisei elas estiveram lá, prontas para me escutar, ajudar e apoiar, independente do assunto.

Um agradecimento especial ao meu esposo Cleiton, que esteve sempre ao meu lado durante toda essa caminhada, apoiando e ajudando, nunca reclamando pelas inúmeras vezes em que deixei de estar com ele para estar concentrada nas minhas tarefas. O meu mais puro e sincero obrigado por ter me aguentado e entendido os momentos em que estive estressada, cansada e sem querer acabava por dizer palavras que magoavam.

Agradeço à equipe que esteve junto comigo nessa caminhada desempenhando as funções para que esse trabalho se tornasse realidade: Lori Ane, Cinara, Camila, Daniel, Patrícia e Raphael.

Meu agradecimento ao Eduardo e a Taíse, que foram grandes parceiros (as) e amigos (as), que estiveram à disposição para ajudar e me socorrer quando estava em apuros.

Gostaria de agradecer à minha grande e eterna amiga Patrícia Gabbi, pelo carinho, compreensão, pelas inúmeras vezes em que encontramos apoio uma na outra. És uma pessoa que admiro muito pelo caráter, determinação e força de vontade em vencer, mas, principalmente, pela humanização que você carrega na sua bagagem, seja como profissional ou como pessoa.

Um agradecimento especial a uma amiga que esteve ao meu lado durante essa caminhada. A amiga Aline. Fomos companheiras de ambulatório durante muito tempo e continuamos sendo. Se hoje eu adquiri muitos conhecimentos, devo em parte a você. Esteve ao meu lado sempre, principalmente na reta final, me ajudando, dando dicas com muita paciência e dedicação, mesmo quando coisas inesperadas e não tão boas aconteciam em sua vida, era comigo que se preocupava.

Agradeço à minha orientadora prof^a Dra. Michele Rechia Fighera, por todos os momentos de aprendizado, fundamentais para meu crescimento profissional e pessoal, pelo seu carinho, competência e imensa responsabilidade. Sua confiança e orientação foram capazes de me fazer trilhar um crescimento profissional que julgava impossível em tão pouco tempo. Toda minha admiração por seu brilhantismo acadêmico se torna secundária quando contemplo seu lado humanista e sua obstinação em fazer sutilmente um mundo melhor. Muito obrigada!

À banca examinadora, Professora Mauren Assis de Souza e a Professora Melissa Orlandin Premaor, pela disponibilidade de avaliação do meu trabalho.

Meu agradecimento à Lílian Lopes Pereira, pelas suas sugestões no início do mestrado.

Enfim, quero dizer que durante todo esse tempo de acertos e erros; parada e caminhada; facilidades e dificuldades; cansaço e vitalidade; alegrias e tristezas; motivação e tédio... VALEU A PENA CHEGAR ATÉ AQUI!!!!

Obrigada a todos que, de alguma forma, fizeram parte da realização do meu sonho.

RESUMO

Dissertação de Mestrado
Programa de Pós-Graduação em Farmacologia
Universidade Federal de Santa Maria

AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA E DOS MARCADORES INFLAMATÓRIOS NOS PACIENTES COM EPILEPSIA

AUTORA: JOSI AREND
ORIENTADORA: MICHELE RECHIA FIGHERA
COORIENTADOR: PROF. DR. LUIZ FERNANDO FREIRE ROYES
Data e Local da Defesa: Santa Maria, 31 de agosto de 2015.

A epilepsia é um distúrbio neurológico manifestado por recorrência de crises não provocadas, resultando em efeitos prejudiciais sobre os pacientes. As crises epiléticas são geradas a partir de descargas hipersincrônicas anormais dos neurônios, eventualmente resultando em danos irreversíveis. As consequências envolvem prejuízo no âmbito neurobiológico, neuroquímico, cognitivo e psicológico. Em virtude disso, o objetivo do presente estudo foi investigar a função cognitiva (teste NEUPSILIN), escore de depressão (Escala de Hamilton) e marcadores inflamatórios (TNF α , IL1 β , AChE), de morte celular (caspase 3) e dano ao DNA (picogreen), em pacientes epiléticos, comparando com indivíduos sem a doença. Os resultados mostraram um prejuízo de memória significativo nos pacientes com epilepsia, bem como um elevado escore de depressão. Os marcadores inflamatórios, de morte celular e dano ao DNA também se apresentaram elevados. Além disso, não foi observada uma correlação significativa quando comparado o tempo de duração das crises epiléticas com o prejuízo da memória e o escore de depressão. Também não houve correlação significativa quando se comparou o escore de depressão e a atividade da enzima acetilcolinesterase com o prejuízo da memória. Desta maneira, os resultados deste estudo sugerem que as alterações neurofisiológicas provocadas pela epilepsia possam ser as responsáveis pelo prejuízo da memória e índices mais elevados de depressão nos pacientes. Além disso, pôde-se sugerir que as crises epiléticas contribuem para o desenvolvimento da neuroinflamação, liberando os mediadores inflamatórios e, desta forma, iniciando uma cascata apoptótica que culmina no dano ao DNA.

Palavras-chave: Epilepsia, Memória, Depressão, Inflamação, Apoptose, Dano ao DNA, Perfil Neuropsicológico.

ABSTRACT

Master's Dissertation
Post-graduate Program in Pharmacology
Universidade Federal de Santa Maria

Neuropsychological Assessment and Analysis of Inflammatory Markers in Patients with Epilepsy

AUTHOR: JOSI AREND

ADVISER: MICHELE RECHIA FIGHERA

CO-ADVISER: LUIZ FERNANDO FREIRE ROYES

Date and Location: Santa Maria, August 31st, 2015.

The epilepsy is a neurological disorder manifested by recurrent unprovoked seizures, resulting in harmful effects on the patients. Epileptic seizures are generated from hypersincronic abnormal discharges of neurons, eventually resulting in irreversible damage. The consequences involve damages in the neurobiological, neurochemical, cognitive and psychological scopes. As a result, the objective of this study was to investigate the cognitive function (NEUPSILIN test), depression score (Hamilton Rating Scale) and inflammatory markers (TNF, IL1 β , AChE), cell death (caspase 3) and DNA damage (PicoGreen) in epileptic patients, compared to individuals without the disease. The results showed significant memory damages in patients with epilepsy, as well as a high depression score. The inflammatory markers, cell death and DNA damage also were showed high. In addition, there was not observed significant correlation when were compared the seizures duration with memory impairment and depression score. There was also no significant correlation when comparing the depression scores and the enzyme acetylcholinesterase activity with memory impairment. In this way, the results of this study suggest that the neurophysiological changes caused by the epilepsy may be responsible for the memory damages and higher rates of depression in patients. Furthermore, it can be suggested that the seizures contribute to the development of neuroinflammation, releasing inflammatory mediators and, by this way, initiating a apoptotic cascade that culminates in the DNA damage.

Keywords: Epilepsy, Memory, Depression, Inflammation, Apoptosis, DNA Damage, Neuropsychological Profile.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Ilustração 1- Via colinérgica anti-inflamatória.....	20
Ilustração 2- Vias de ativação da apoptose.....	22
Ilustração 3- Principais categorias qualitativas da memória humana.	26
Ilustração 4- Possíveis mecanismos responsáveis pela disfunção cognitiva e epilepsia.	62

LISTA DE QUADROS

Quadro 1- Classificação das crises epiléticas.	14
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACh	Acetilcolina
AChE	Acetilcolinesterase
GABA	Ácido Gama-Amino Butírico
ATP	Adenosina Trifosfato
BHE	Barreira hematoencefálica
CASP 8	Caspase 8
CASP 3	Caspase 3
ELT	Epilepsia do Lobo Temporal
ELTM	Epilepsia do Lobo Mesial
EEL	Epilepsia de Lobo Frontal
NF-kB	Fator de Transcrição Nuclear kappa B
IL-1 β	Interleucina 1-Beta
IL-6 β	Interleucina 6-Beta
PG	Picogreen
SNC	Sistema Nervoso Central
TLR	Receptores do Tipo Toll
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa

LISTA DE ANEXOS E APÊNDICES

Anexo A - Correlação da duração das crises com a depressão. *p>0.05	74
Anexo B - Correlação da depressão e memória em grupos controle e epilepsia. *p>0.05.....	75
Anexo C - Correlação da acetilcolinesterase e memória. *p>0.05	76
Anexo D - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para os Pacientes com Epilepsia.....	77
Anexo E - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para os controles que.....	79
Anexo F - Termo de Confidencialidade	82
Anexo G- Questionário Clínico	83

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	13
1.1 Epilepsia.....	13
1.2 Fisiologia das crises epiléticas	14
1.3 O papel da inflamação na epilepsia	15
1.4 Fator de Necrose Tumoral α (TNF- α).....	16
1.5 Interleucina 1 β (IL-1 β).....	17
1.6 Sistema Colinérgico Neuronal.....	18
1.7 Morte celular e Apoptose	21
1.8 Epilepsia e Memória.....	23
1.9 Inflamação e Memória.....	23
1.10 Avaliação Neuropsicológica e Memória	25
1.11 Teste Neupsilin	26
1.12 Teste Matrizes Progressivas	27
1.13 Depressão e Epilepsia	27
1.14 Escala de Hamilton	28
2. OBJETIVOS.....	30
2.1 Objetivo Geral	30
2.2 Objetivos Específicos	30
3. ARTIGO CIENTÍFICO.....	35
3.1 Neuropsychological assessment and inflammatory markers in epileptic.....	35
patients	35
3.1.1 Título em português	35
3.1.2 Autores.....	35
4. DISCUSSÃO.....	56
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	61
REFERÊNCIAS.....	63
ANEXOS	73

INTRODUÇÃO

1.1 Epilepsia

A epilepsia é definida como um transtorno cerebral que possui uma predisposição persistente a gerar uma crise epiléptica, podendo estar associada a condições neurológicas, cognitivas e sociais. É caracterizada como uma condição crônica, possuindo um grande impacto na qualidade de vida dos pacientes. Esta doença acomete entre 0,5 e 1% da população mundial apresentando-se, em geral, com uma distribuição bimodal: picos de incidência no primeiro ano de vida e após os 60 anos de idade (NOEMÍ et al., 2013; SANDER, 2003).

No Brasil, embora poucos sejam os estudos epidemiológicos, a prevalência varia entre 5.1 a 8.2/1.000 habitantes. Esses índices provavelmente refletem as condições socioeconômicas relacionadas diretamente à etiopatogenia da doença. (GUERREIRO et al., 1999). O prognóstico geral para o controle das crises é bom: 70% dos pacientes entram em remissão após cinco anos do diagnóstico. (COCKERELL et al., 1997). Mesmo assim, há um aumento do risco de mortalidade tanto para a população pediátrica quanto para a adulta. (RAFNSONN et al., 2001). As manifestações clínicas iniciam abruptamente e são altamente variáveis na forma de apresentação: alteração da consciência, transtornos motores, sensitivos, psíquicos ou autonômicos, ou de comportamento inapropriado, podendo ser resultado dos processos que culminam na hiperexcitabilidade neuronal. A variabilidade de manifestações clínicas justifica-se pelas diferentes regiões cerebrais envolvidas e a atual classificação baseia-se em achados clínicos e eletroencefalográficos. (NETO e MARCHETTI, 2005; BERG et al., 2010).

As epilepsias e as crises epilépticas são atualmente classificadas, de acordo com a semiologia, em focais ou generalizadas, e com relação à etiologia, em genéticas, estruturais/metabólicas ou de causa desconhecida (BERG et al., 2010). (Quadro1).

<p>Crises generalizadas</p> <p>Tônico-clônicas (em qualquer combinação)</p> <p>Ausência</p> <p> Típica</p> <p> Atípica</p> <p>Ausência com características especiais</p> <p>Ausência mioclônica</p> <p>Mioclônias palpebrais</p> <p>Mioclônica</p> <p> Mioclônica</p> <p> Mioclônica atônica</p> <p> Mioclônica tônica</p> <p>Clônica</p> <p>Tônica</p> <p>Atônica</p> <p>Crises focais</p> <p>Desconhecido</p> <p> Espasmos epilépticos</p>
<p>^aCrises que não podem ser claramente diagnosticadas em uma das categorias anteriores devem ser consideradas não classificadas até que informações permitam o seu diagnóstico preciso. No entanto, esta não é considerada uma categoria de classificação.</p>

Quadro 1- Classificação das crises epiléticas.

Fonte: BERG et al., 2010.

Nesse contexto, Bradley et al. (2004) afirma que a epilepsia é considerada um problema de saúde pública, devido às consequências socioeconômicas, orgânicas e psicológicas que acarreta.

1.2 Fisiologia das crises epiléticas

Apesar do conhecimento sobre a base fisiológica das descargas elétricas que acompanham as crises epiléticas, os mecanismos celulares responsáveis pela

epileptogênese permanecem desconhecidos. Os mecanismos básicos relacionados à origem da epilepsia podem ser divididos em 5 tipos principais, com base nas alterações: (1) canais iônicos dependentes de voltagem e, conseqüentemente, modificação da estabilidade das membranas neuronais; (2) sistemas inibitórios mediados pelo ácido gama-amino butírico (GABA); (3) sistemas excitatórios cerebrais (neurotransmissão glutamatérgica); (4) neuromodulação (adenosina); (5) neuroinflamação. (MELDRUM, 1994; VEZZANI, 2005, 2011).

Uma das principais teorias para explicar a fisiopatologia das crises epiléticas envolve o desequilíbrio entre a neurotransmissão excitatória (glutamatérgica) e inibitória (GABAérgica) do SNC (BRIGGS e GALANOPOULOU, 2011). Mutações que possam levar a uma baixa ou ineficiente produção do GABA, principal neurotransmissor inibitório do SNC podem propagar descargas elétricas súbitas, recorrentes e excessivas no córtex cerebral (ALVES et al., 2009). Santos (2009) descreveu que o cérebro humano possui uma complexidade elétrica, e seu funcionamento requer o isolamento distinto de sinais elétricos, exigindo um maior nível de regulação. O nível dos canais iônicos é o controle dessa complexa função, a qual é mantida através dos efeitos desses canais sobre a atividade de redes neuronais altamente organizadas. Assim, ocorrendo uma anormalidade nas redes neurais e/ou na função dos canais iônicos, estes podem resultar em uma rápida propagação descontrolada da atividade elétrica, constituindo desta maneira, a base das crises epiléticas.

1.3 O papel da inflamação na epilepsia

Pesquisas nas últimas décadas constataram um maior interesse no estudo dos processos inflamatórios e suas relações com as patologias do SNC. Como mencionado por Vezzani (2005, 2011), existem diversas evidências clínicas e experimentais indicando a inflamação cerebral (neuroinflamação) como um

constituente comum na epileptogênese e desenvolvimento das crises epiléticas recorrentes De acordo com Maroso et al. (2010), o desenvolvimento das crises epiléticas são influenciadas pela inflamação, mesmo quando periférica.

“Dentre os mediadores pró-inflamatórios produzidos pela atividade epilética, estão as citocinas, prostaglandinas, receptores tipo Toll (TLR), moléculas de adesão celular e transdutores de sinal que ativam o fator de transcrição nuclear kappa B (NF-kB) (VEZZANI, 2005). Gatti et al.(2002) diz que a liberação de prostaglandinas é promovida devido à resposta inflamatória, que, por sua vez, como citado por Zetterstrom et al.(1998), atua sobre o centro hipotalâmico desenvolvendo a reação febril. Esta, como apontado por Kumar et al. (2005), acaba sendo um dos cinco sinais da resposta inflamatória. A ativação do receptor tipo Toll 4 (TLR4) ocorre em função da resposta inflamatória ao lipopolissacarídeo da parede de bactérias gram-negativas que são induzidas a produzirem uma proteína denominada *high mobile group box 1* (HMGB1), um potente ativador da micróglia e astrócitos. Segundo Maroso et al.(2010), este processo favorece o desenvolvimento das crises epiléticas através do aumento da excitabilidade neural .

1.4 Fator de Necrose Tumoral α (TNF- α)

Um dos principais mediadores da resposta inflamatória aos patógenos bacterianos é o TNF- α . Conforme Abbas et al.(2008), os fagócitos mononucleares são os principais responsáveis pela sua produção, embora possam ser secretados por células T ativadas, mastócitos e células NK. O estímulo ao recrutamento de neutrófilos e monócitos são algumas das ações biológicas realizadas pelo TNF- α . Natoli et al.(1997) e Zhuang et al.(1999) dizem que esse mecanismo ocorre através da ativação endotelial e da promoção da secreção de quimiocinas produzidas por macrófagos e células endoteliais.

Quanto à dose-dependente desta citocina, altas concentrações podem produzir o choque séptico, gerando baixa resistência vascular, hipoglicemia e redução do débito cardíaco, enquanto que baixas concentrações de TNF- α podem desencadear uma inflamação local e ativação de leucócitos. Porém, uma dose mediana desenvolve efeitos sistêmicos como a atuação no eixo hipotalâmico, provocando febre, maturação de leucócitos na medula e produção de proteínas de fase aguda nos tecidos hepáticos. (ABBAS et al., 2008).

Grell et al. (1998) menciona que a sinalização dos receptores p77 e p55 também pode ser influenciada pela concentração desta citocina. Enquanto que, elevadas concentrações desencadeiam a sinalização do receptor p77, diminuindo a susceptibilidade às crises, reduzidas concentrações de TNF- α ativam a via de sinalização do receptor p55, produzindo efeitos que aumentam a susceptibilidade, demonstrando, como corroborado por Li et al.(2011), atividade anticonvulsivante para uma mesma citocina.

1.5 Interleucina 1 β (IL-1 β)

A interleucina 1 β (IL-1 β) é um importante mediador da atividade pró-inflamatória. Em associação com o TNF- α atua nas respostas imune inata e adaptativa (ABBAS et al., 2008). Para Fatemeh et al. (2012), este polipeptídeo é sintetizado por todos os tipos celulares, tornando-se um importante regulador da atividade da resposta imunológica. Como citado por Balosso et al.(2008) e Ravizza et al. (2008), esta citocina é um mediador solúvel da comunicação entre neurônios e células gliais. Possui uma forte imunogenicidade durante a epileptogênese, atuando sobre células endoteliais e astrócitos perivasculares da microvasculatura cerebral, além de possibilitar a gênese de uma resposta inflamatória, acarretando em uma instabilidade da BHE.

Após a ligação da IL-1 β ao seu receptor de membrana específico (IL1R), desencadeia-se uma cascata de fosforilações que levam à formação de um complexo de cinases e proteínas adaptadoras responsáveis pela ativação do NF- κ B transcrição de genes relacionados ao TNF- α e à IL-6. (ABBAS et al., 2008; BALOSSO et al., 2008).

Evidências sugerem a ocorrência da ativação do sistema imune inato e adaptativo na epilepsia em humanos e que a resposta inflamatória pode contribuir para a geração e recorrência de crises convulsivas e lesão neuronal relacionada às crises (CHOI e KOH, 2008; VEZZANNI et al., 2011).

Estudos experimentais com roedores mostram que as reações inflamatórias podem aumentar a excitabilidade neuronal, restringir a sobrevivência celular e aumentar a permeabilidade da barreira hemato-encefálica (VEZZANI e GRANATA, 2005).

A análise de peças cirúrgicas de pacientes operados para tratamento de epilepsia focal refratária mostra uma reação inflamatória complexa e sustentada, incluindo a ativação da micróglia e astrócitos, além da produção de diversas moléculas pró-inflamatórias. A ativação de cascatas inflamatórias na ELT é ainda sustentada por análises de perfil de expressão gênica (ARONICA e CRINO, 2011).

1.6 Sistema Colinérgico Neuronal

A via colinérgica anti-inflamatória é uma recente descoberta envolvida no controle da síntese de citocinas pró-inflamatórias. (PAVLOV e TRACEY, 2005; GALLOWITSCH e PAVLOV, 2007). O sistema colinérgico possui a acetilcolina (ACh) como neurotransmissor, sendo este responsável pela propagação do impulso nervoso em sinapses neuronais e neuromusculares. (KAWASHIMA e FUJII, 2003; TRACEY, 2007).

A síntese da acetilcolina ocorre a partir de colina e acetil-coenzima através da enzima colina acetiltransferase (ChAT-choline acetyltransferase). (SOREQ e

SEIDMAN, 2001). Após sua síntese, a acetilcolina é transportada do meio extracelular para dentro da célula, papel desempenhado pelo transportador de colina (CHT-high affinity choline transporter). (KAWASHIMA e FUJII, 2003). O armazenamento da ACh ocorre em vesículas sinápticas pelo transportador vesicular de ACh (VAChT vesicular acetylcholine transporter). (PRADO et al., 2002). A hidrólise da ACh é desempenhada pela enzima Acetilcolinesterase (AChE), originando colina e acetato, regulando a concentração do neurotransmissor na sinapse. (SOREQ e SEIDMAN, 2001). Os receptores de ACh podem ser divididos em dois tipos: muscarínicos e nicotínicos. Os associados à proteínas do tipo G são denominados receptores muscarínicos (mAChR), enquanto que os receptores nicotínicos (nAChR) são canais iônicos ativados por ligantes, formando estruturas homo e heteropentaméricas a partir de subunidades α , β , γ , δ e/ou ϵ .

O desempenho da ação anti-inflamatória da acetilcolina (ACh) ocorre através da supressão da produção de citocinas pró-inflamatórias. (PRADO et al., 2002). Dessa forma, a acetilcolinesterase (AChE) desempenha uma contribuição no controle das vias das respostas inflamatória e imune, mediada por receptores muscarínicos e nicotínicos. (Ilustração 1).

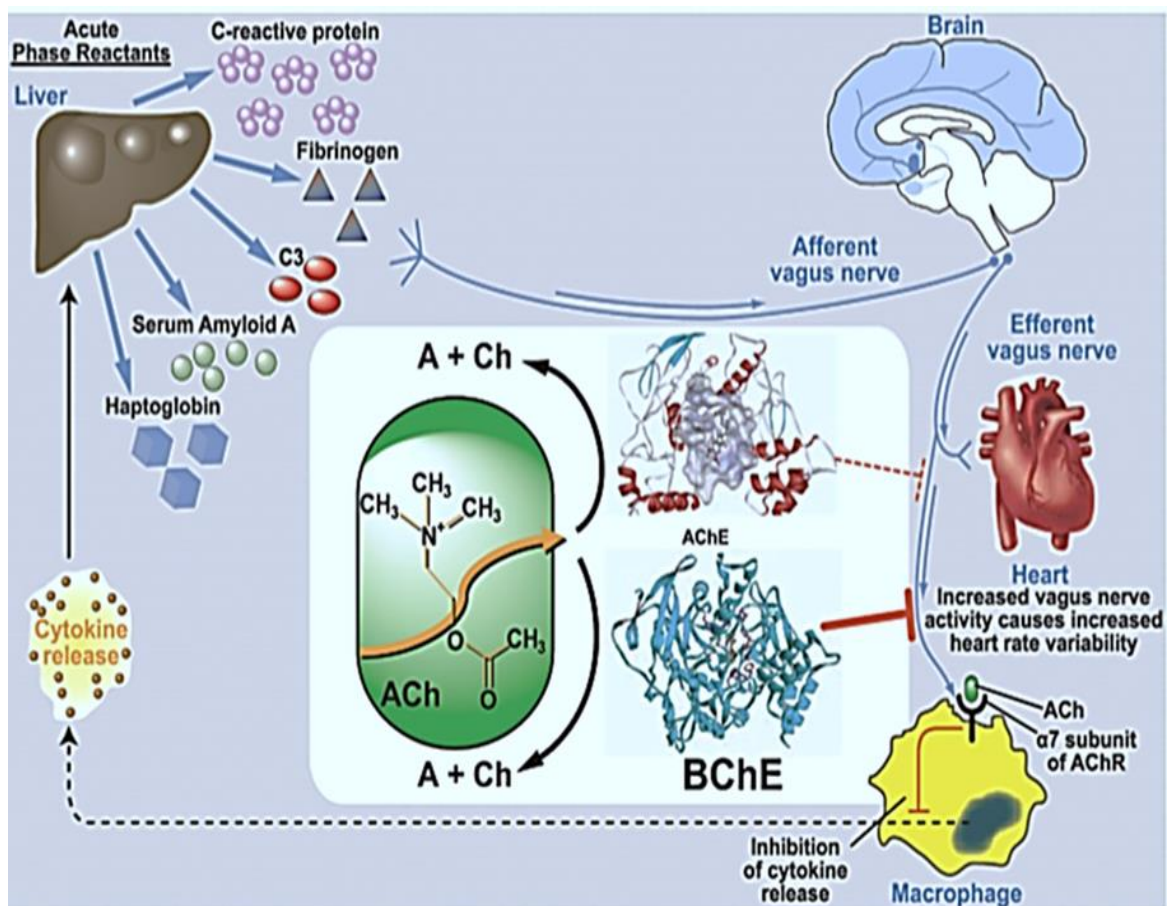


Ilustração 1- Via colinérgica anti-inflamatória.

*Detalhamento: após um dano cerebral, o nervo vago aferente irá liberar, através do sistema periférico, a acetilcolina. Este neurotransmissor irá se ligar ao seu receptor específico na superfície de macrófagos, a subunidade $\alpha 7$, consequentemente inibindo da liberação de citocinas pró-inflamatórias.

Fonte: BEN ASSAYAG et al., (2010).

1.7 Morte celular e Apoptose

A manutenção e o desenvolvimento dos organismos multicelulares dependem de uma interação entre as células que os constituem. No desenvolvimento embrionário, muitas células produzidas em excesso são levadas à morte, contribuindo para a formação dos órgãos e tecidos. (MEIER et al., 2000).

A morte celular foi considerada um processo passivo de caráter degenerativo, que ocorre em situações de infecção, ausência de fatores de crescimento, além de lesão celular. Como consequência, a célula altera a integridade da membrana plasmática, aumentando seu volume e perdendo suas funções metabólicas. (YU e CHOI, 2000).

No ano de 1964, foi proposto o termo "morte celular programada" para designar um tipo de morte celular que ocorre de forma não acidental. (LOCKSHIN e WILLIAMS, 1964). Kerr et al, (1972) sugeriu o termo apoptose para indicar esse tipo de morte celular. O fenômeno apoptose ocorre de forma rápida em decorrência da perda à aderência com a matriz extracelular e células vizinhas. A membrana celular forma prolongamentos, posteriormente rompidos, dando origem ao conteúdo celular, e o núcleo se desintegra em fragmentos envoltos pela membrana nuclear. Desta forma, os corpos apoptóticos são as porções celulares envoltas pela membrana celular que são rapidamente fagocitados por macrófagos e removidos sem causar um processo inflamatório. (ZIEGLER e GROSCURTH, 2004).

As caspases iniciadoras e executoras da apoptose são pertencentes à família das cisteínas proteases, possuindo a capacidade de reconhecer e clivar substratos que contenham resíduos de aspartato. (NICHOLSON e THORNBERRY, 1997). São conhecidos treze tipos de caspases humanas. As participantes da apoptose são as -3, -6, -7, -8, -9, -10. (BOATRIGTH e SALVESEN, 2003), e as caspases -1, -4, -5, -11, -12, -13, -14 estão envolvidas na maturação de citocinas e sua contribuição na apoptose permanece não esclarecida. (DENAULT e SALVESEN, 2002). Sua classificação é realizada de acordo com seu pró-domínio e seu papel na apoptose.

As caspases iniciadoras possuem pró-domínios longos, envolvidas na iniciação da cascata proteolítica, enquanto as efetoras apresentam pró-domínios curtos ou inexistentes, responsáveis pela clivagem de substratos. (RUPNARAIN et al., 2004). (Ilustração 2)

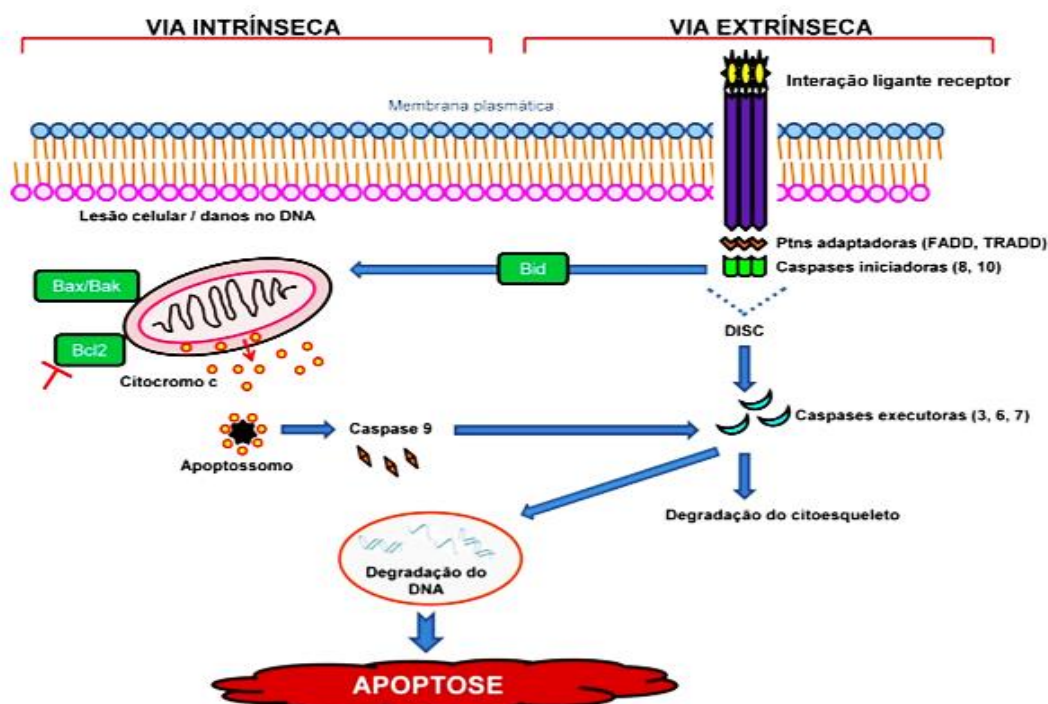


Ilustração 2- Vias de ativação da apoptose

*Detalhamento: A via extrínseca é ativada através da interação ligante receptor na superfície da membrana plasmática, formação de proteínas adaptadoras que irão ativar a pró-caspase 8, que por consequência ativa a caspase 3. A via intrínseca da apoptose é ativada através da mitocôndria, onde proteínas pró-apoptóticas Bax e Bak se oligomerizam, com consequente liberação do citocromo c para o citosol da célula, ativando a caspase 9 que irá ativar a caspase 3. Ambas culminam com a ativação da cascata das caspases e com a degradação de substratos celulares específicos que levam às alterações características deste processo de morte celular. :

Fonte: Adaptado por (ANDRADE et al., 2011).

1.8 Epilepsia e Memória

A incidência das epilepsias nos países da América Latina tem variado entre 78-190 novos casos por 100.000 habitantes por ano, e a prevalência média é de aproximadamente 18 casos por 1.000 habitantes, podendo variar de acordo com os métodos de investigação em cada país. (BURNEO et al., 2005).

Estudos de neuroimagem sobre os efeitos da epilepsia na memória de pacientes com epilepsia do lobo temporal demonstraram que esses pacientes não apresentam um aumento de atividades das estruturas do lobo temporal mesial observadas nos controles e sim uma diminuição durante a realização dos testes de memória. (CHEUNG et al, 2006).

Dessa forma, a memória é uma importante função cognitiva, pois é através dela que possuímos a capacidade de adquirir, armazenar e evocar informações. (KRISTENSEN et al., 2001).

Além disso, estudos sobre memória emocional em pacientes com epilepsia do lobo temporal mesial mostraram que, devido ao déficit de funcionamento da amígdala e do hipocampo, esses pacientes apresentam um prejuízo no reconhecimento de expressões faciais emocionais, principalmente de medo, quando comparados aos controles e aos pacientes com outros focos epilépticos. Além desse prejuízo ser maior em pacientes com epilepsia temporal mesial à direita. (BATUT et al, 2006; BENGNER et al, 2006; MCCLELLAND et al, 2006; MELETTI et al, 2006; PHELPS et al, 2007).

1.9 Inflamação e Memória

A associação entre epilepsia, disfunções cognitivas, em especial aos distúrbios de memória e inflamação são cada vez mais frequentes. Uma grande parcela dos

indivíduos acometidos por lesões adquiridas do tecido cerebral, como traumatismo ou acidente vascular, desenvolverá epilepsia após certo período de tempo. Nesses casos, admite-se que a lesão induz uma reorganização dos circuitos cerebrais que, com o tempo, transforma-se em um foco gerador de descargas epiléticas. Esse processo através do qual um cérebro previamente assintomático torna-se capaz de gerar crises epiléticas espontâneas é denominado epileptogênese (SILVA E CABRAL, 2008).

Estudos em modelos experimentais utilizando animais de laboratório possibilitaram a descoberta de vários mecanismos envolvidos no processo de epileptogênese. Os modelos clássicos de epileptogênese têm em comum a indução química ou elétrica de um sistema elétrico que perdura por várias horas. As crises prolongadas promovem um desequilíbrio metabólico acompanhado da liberação maciça de substâncias excitatórias, resultando na lesão de estruturas cerebrais sensíveis, como por exemplo, o hipocampo. Essa lesão é caracterizada pela morte celular, rearranjo das conexões sinápticas e alterações nas propriedades intrínsecas das células nervosas. Após um período variável de recuperação, chamado "fase latente", as redes neuronais tornam-se epileptogênicas, isto é, capazes de gerar crises (PITKANEN e SILVA, 2006). Esses mecanismos envolvidos no processo de epileptogênese pode ser os responsáveis pelos déficits cognitivos como a memória assim como Wilson (2011) descreve em um estudo que 70 pacientes epiléticos possuíram memória comprometida e apresentaram dificuldades para lembrar não somente coisas que aconteceram no passado, como lembrar o que é esperado que façam no futuro.

Pacientes com lesões em regiões frontais, em geral, não desenvolvem uma perda profunda de memória, embora costumem apresentar dificuldade para lembrar a sequência temporal dos acontecimentos, além de incapacidade para identificar onde e quando aprenderam a informação (GAZZANINGA, et al., 2006).

1.10 Avaliação Neuropsicológica e Memória

A avaliação neuropsicológica procura investigar e acrescentar conhecimentos específicos à visão do cérebro humano, colaborando e formando a visão atual, denominada plasticidade (STILES, 2000). A plasticidade cerebral pode ser definida como uma transformação (mudança) adaptativa na função e estrutura do SNC, que pode acontecer em qualquer fase da ontogenia, como missão de relação com o meio interno e externo (FERRARI et al., 2001).

A neuropsicologia é uma área que se ocupa da complexa organização cerebral, trata da relação entre comportamento, cognição e atividade do sistema nervoso, além de objetivar a avaliação de indivíduos sob condições normais ou patológicas. (CIASCA et al., 2006). De acordo com Mader-Joaquin (2010), consiste no método de investigação das funções comportamentais e cognitivas, abrangendo processos como atenção, raciocínio, linguagem, entre outros.

Conceitua-se memória como a capacidade de guardar a informação aprendida para que possa ser utilizada sequencialmente. (BEAR et al., 2002; KANDEL et al., 2000). Esta pode ser subdividida em dois tipos: explícita e implícita. A memória explícita caracteriza-se por ser voluntária de informações, eventos passados ou lembranças conscientes. (BOLOGNANI et al., 2000). Memória implícita é definida como uma memória não consciente de experiências passadas, que influenciam o comportamento futuro de uma forma indireta. (DEL VECCHIO et al., 2004).

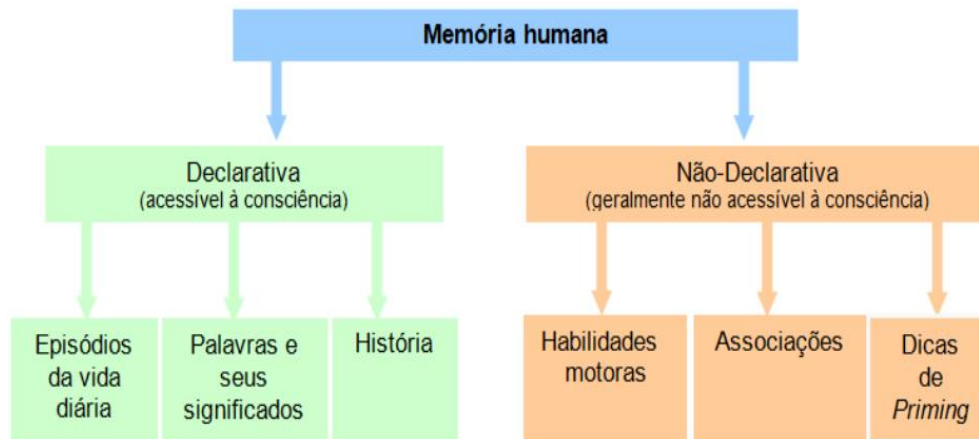


Ilustração 3- Principais categorias qualitativas da memória humana.

Fonte: Adaptado por (PURVES, 2005).

1.11 Teste Neupsilin

Neupsilin é um teste padronizado para avaliação do desenvolvimento neuropsicomotor de indivíduos. O examinador deve explicar para o indivíduo como é administrado o teste, ou seja, o rapport para que as tarefas que o avaliado irá desenvolver sejam esclarecidas. O teste é um instrumento de avaliação neuropsicológica breve, ou seja, um teste de rastreio - SCRINING - que avalia oito funções neuropsicológicas: orientação têmporo-espacial, atenção concentrada, percepção visual, habilidades aritméticas, linguagem oral e escrita, memória verbal e visual, praxias e funções executivas.

É um instrumento de uso exclusivo de psicólogos e sua divulgação é proibida segundo o Conselho Regional de Psicologia (2005).

1.12 Teste Matrizes Progressivas

O teste Matrizes Progressivas Escala Geral (séries A, B, C, D, e E) é um teste utilizado para avaliar o potencial intelectual dos indivíduos. Os dados são coletados através dos seguintes instrumentos: Teste Matrizes Progressivas Escala Geral (séries A, B, C, D e E). O teste é um instrumento de uso exclusivo dos psicólogos e a sua divulgação é proibida, segundo o Conselho Regional de Psicologia (2005).

A classificação do teste citado resulta da soma dos escores transformados em escores de percentis de acordo com a idade e escolaridade dos participantes. Os percentis e suas classificações estão assim distribuídos:

Grau I: inteligência superior (percentil igual ou superior a 95).

Grau II+: inteligência definitivamente superior à média (percentil abaixo de 95 até 90).

Grau II-: inteligência superior à média (percentil abaixo de 90 até 75).

Grau III+: inteligência mediana. (percentil abaixo de 75 até 50).

Grau III-: inteligência mediana (percentil abaixo de 50 até 25).

Grau IV: inteligência inferior à média; (percentil abaixo de 25 até 10).

Grau IV-: inteligência definitivamente inferior à média (percentil abaixo de 10 até 5).

Grau V: índice de deficiência mental (percentil abaixo de 5).

1.13 Depressão e Epilepsia

O transtorno depressivo é uma das comorbidades mais comuns sofridas por pacientes epiléticos, possuindo uma prevalência aproximada de 50%. (KANNER, 2003). Kandel et al, (2003), relata que o transtorno depressivo possui uma prevalência geral de aproximadamente 15%. Esse transtorno tende a ser ainda mais

grave em pacientes epiléticos, pois as causas de depressão vão além dos fatores psicossociais, embora seja indiscutível o domínio do aparecimento do mesmo.

Os sintomas depressivos em pacientes epiléticos aliados ao receio por parte de alguns neurologistas em ocasionar, com o tratamento à base de antidepressivos, o agravamento na frequência das crises epiléticas, talvez esclareça porque esses pacientes passam por um tempo indeterminado sem tratamento adequado e específico a seus sintomas de humor. (KANDEL et al., 2003).

Abranger a relação entre essas duas questões que acometem milhares de pessoas e agregar o melhor tratamento de ambas deve ser a finalidade do tratamento concedido a esses pacientes, pois os transtornos depressivos representam um forte impacto na vida dessa população. (OLIVEIRA et al., 2007).

Epilepsia e depressão são problemas de saúde pública que podem compartilhar de mecanismos patogénéticos que propiciam a ocorrência de uma na presença da outra. É bastante comum encontrar uma aprovação cronológica na ocorrência de episódio depressivo e a primeira crise epilética, sendo quatro vezes mais provável encontrar depressão em pacientes com epilepsia quando comparado a pessoas sem histórico de epilepsia. (KANER e BALABANOV, 2002).

Comprovou-se em modelos animais, que a diminuição noradrenérgica, gabaérgica e serotoninérgica são indicadoras do mecanismo patogénético da depressão, possuindo uma grande importância quanto ao tratamento. Além disso, quando há a redução destes neurotransmissores, exacerba-se a predisposição às crises. (KANER e BALABANOV, 2002).

1.14 Escala de Hamilton

A escala de Hamilton é utilizada para avaliação de um possível nível de depressão e é classificada da seguinte forma: os valores de 0 – 6 pontos significam

um valor normal; 7 – 17 depressão leve; 18 – 24 depressão moderada e > 24 pontos, depressão grave.

Desta maneira, de acordo com evidências, sugerindo o papel da neuroinflamação na fisiopatologia da epilepsia e a relação desta doença com prejuízos cognitivos, torna-se importante a medida de parâmetros inflamatórios, bem como a análise dos déficits de memória e depressão nos pacientes epiléticos.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar a função neuropsicológica e analisar marcadores bioquímicos inflamatórios e de morte celular em amostra sanguínea de pacientes com epilepsia, comparando com indivíduos sem a doença.

2.2 Objetivos Específicos

- a) Investigar a função cognitiva (memória) através do teste Neupsilin em pacientes epiléticos, comparando com indivíduos sem a doença;
- b) Avaliar o potencial intelectual dos pacientes epiléticos através do teste Matrizes Progressivas Escala Geral (A, B, C, D e E), comparando com indivíduos sem a doença;
- c) Avaliar a possibilidade de existência de depressão em pacientes epiléticos através da Escala de Hamilton, comparando com indivíduos sem a doença;
- d) Determinar os níveis séricos dos marcadores inflamatórios e apoptóticos, TNF- α , IL1- β , Acetilcolinesterase (AChE) e Caspase 3 em pacientes epiléticos, comparando com indivíduos sem a doença;

- e) Investigar os possíveis danos ao DNA através do teste picogreen em amostra de leucócitos de pacientes epiléticos, comparando com indivíduos sem a doença.

Manuscrito

Neuropsychological assessment and inflammatory markers in epileptic patients

Josi Arend^{1,4}, Aline Kegler^{1,2}, Camila Almeida¹, Patricia Gabbi^{1,4}, Eduardo T. Pascotini^{1,2}, Lori Ane Vargas de Freitas¹, Cinara Miraglia¹, Taíse Leitemperger Bertazzo¹, Raphael Palma¹, Patrícia Arceno¹, Ivana B. M da Cruz⁴, Marta M. M. F. Duarte⁴, Ana Flavia Furian⁴, Mauro Schneider Oliveira⁴, Luiz Fernando Freire Royes^{2,3,4}, Michele Rechia Fighera^{1,2,3,4*}

Manuscrito submetido para: Epilepsia

Neuropsychological assessment and inflammatory markers in epileptic patients

Journal:	<i>Epilepsia</i>
Manuscript ID:	EPI-00705-2015
Manuscript Type:	Full length original research paper
Date Submitted by the Author:	06-Aug-2015
Complete List of Authors:	<p>Arend, Josi; Universidade Federal de Santa Maria, Programa de Pós Graduação em Farmacologia Kegler, Aline; Universidade Federal de Santa Maria, Programa de Pós Graduação em Ciências Biológicas: Bioquímica Toxicológica Almeida, Camila; Universidade Federal de Santa Maria, Departamento de Neuropsiquiatria Gabbi, Patricia; Universidade Federal de Santa Maria, Programa de Pós Graduação em Farmacologia Pascotini, Eduardo; Universidade Federal de Santa Maria, Programa de Pós Graduação em Farmacologia de Freitas, Lori Ane; Universidade Federal de Santa Maria, Departamento de Neuropsiquiatria Ferreira, Cinara; Universidade Federal de Santa Maria, Departamento de Neuropsiquiatria Bertazzo, Taise; Universidade Federal de Santa Maria, Departamento de Neuropsiquiatria Palma, Raphael; Universidade Federal de Santa Maria, Departamento de Neuropsiquiatria Arceno, Patricia; Universidade Federal de Santa Maria, Departamento de Neuropsiquiatria da Cruz, Ivana; Universidade Federal de Santa Maria, Programa de Pós Graduação em Farmacologia Duarte, Marta; Universidade Federal de Santa Maria, Programa de Pós Graduação em Farmacologia Furian, Ana Flavia; Universidade Federal de Santa Maria, Programa de Pós Graduação em Farmacologia Oliveira, Mauro; Universidade Federal de Santa Maria, Programa de Pós Graduação em Farmacologia Royes, Luiz Fernando Freire; Universidade Federal de Santa Maria, Métodos e técnicas desportivas Figuera, Michele Rechia; Universidade Federal de Santa Maria, Neuropsiquiatria</p>
Key Words:	Apoptosis, DNA damage, Epilepsy, Inflammation, Neuropsychological profile

Submissão

Journal: Epilepsia

Corresponding Author: Michele Fighera

Co-Authors: Josi Arend; Aline kegler; Camila Almeida; Patricia Gabbi; Eduardo T. Pascotini; Loriane Freitas; Taíse Bertazzo; Raphael Palma; Patricia Arceno; Ivana B. Cruz; Marta M. Duarte; Cinara Miraglia; Ana Flavia Furian; Mauro Oliveira; Luiz Fernando F Royes;

Title: Neuropsychological assessment and inflammatory markers in epileptic patients.

Cópia epilepsia@epilepsia

Epilepsia - Manuscript EPI-00705-2015

Dear Co-Author

This is a computer generated message.

A manuscript entitled 'Neuropsychological assessment and inflammatory markers in epileptic patients' submitted by Dr. Michele Rechia Fighera has been successfully uploaded for possible publication in Epilepsia. You have been listed as a co-author. If you are not aware of or have not approved the submission of this paper, please notify the corresponding author and our office at epilepsia@epilepsia.com so that the appropriate action can be taken.

Thank you for your interest in Epilepsia.

Sincerely,

Epilepsia Editorial Office

3. ARTIGO CIENTÍFICO

3.1 Neuropsychological assessment and inflammatory markers in epileptic patients

3.1.1 Título em português

Avaliação Neuropsicológica e dos Marcadores Inflamatórios nos Pacientes com Epilepsia.

3.1.2 Autores

Josi Arend^{1,4}, Aline Kegler^{1,2}, Camila Almeida¹, Patricia Gabbi^{1,4}, Eduardo T. Pascotini^{1,2}, Lori Ane Vargas de Freitas¹, Cinara Miraglia¹, Taíse Leitemperger Bertazzo¹, Raphael Palma¹, Patrícia Arceno¹, Ivana B. M da Cruz⁴, Marta M. M. F. Duarte⁴, Ana Flavia Furian⁴, Mauro Schneider Oliveira⁴, Luiz Fernando Freire Royes^{2,3,4}, Michele Rechia Fighera^{1,2,3,4*}

¹Centro de Ciências da Saúde
Departamento de Neuropsiquiatria
Universidade Federal de Santa Maria, RS, Brasil.

²Centro de Ciências Naturais e Exatas
Programa de Pós-graduação em Ciências Biológicas: Bioquímica Toxicológica
Universidade Federal de Santa Maria, RS, Brasil.

³Centro de Educação Física e Desportos
Departamento de Métodos e Técnicas Desportivas

Laboratório de Bioquímica do Exercício (BIOEX)
Universidade Federal de Santa Maria, RS, Brasil.

⁴Centro de Ciências da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Farmacologia
Universidade Federal de Santa Maria, RS, Brasil.

Work supported by CNPq, CAPES, PROIC HUSM and FAPERGS.

*Corresponding author:

Dra. Michele Rechia Fighera

Centro de Ciências da Saúde

Departamento de Neuropsiquiatria

Universidade Federal de Santa Maria, 97105-900

Santa Maria, RS, Brasil

FAX: 55 55 3220 8018

e-mail: mfighera@yahoo.com .br

Memory and neuroinflammation in epilepsy

Key Words: Apoptosis, DNA damage, Epilepsy, Inflammation, Neuropsychological profile.

Number of text pages: 17

Number of words: 3614

Number of references: 39

Number of figures: 05

Number of tables: 01

Key bullet points

Memory impairment is significantly higher in epileptic patients when compared

to control group;

The depression score is not correlated with memory impairment;

Independently of crisis duration, epileptic patients presented higher memory impairment and depression score;

Epileptic patients presented higher levels of inflammatory and apoptotic markers, as well as DNA damage.

Abstract

Objective: To examine executive function, memory and depression traits most frequently associated to clinic assessment of patients with epilepsy compared with a normal control group. And if these clinical parameters could be a link with inflammatory and apoptotic markers. We also aimed to investigate the AChE role and its possible relation with memory injury in epileptic patients.

Methods: This research refers to a case-control study. All patients and controls were evaluated using a questionnaire to determine clinical history. We prospectively recruited 32 patients with probable symptomatic epilepsy from June 2013 to July 2014 at our institution.

Patients with epilepsy (n=32) and healthy subjects (control group; n=41) were recruited to participate of this study. Inflammatory markers, apoptotic factor, and DNA damage such as Interferon-gamma (IFN- γ), TNF-alpha (TNF- α), acetylcholinesterase (AChE) activity, Caspase 3 (CASP 3), and Picogreen (PG) were measured in blood samples.

We compared these results with data from control subjects (n=41).

Furthermore, a correlation between memory tests with seizures time, depression score and inflammatory activity were measured.

Results: Statistical analyses showed that patients with epilepsy presented an increase of inflammatory markers: AChE ($p < 0.005$), Interleucina 1 β (IL1 β ; $p < 0.001$) and TNF- α ($p < 0.001$) than control group. Furthermore, we observed that patients with

epilepsy had significantly higher serum levels of CASP 3 ($p < 0.001$) and Picogreen ($p < 0.001$) as compared to control subjects. There was no correlation between memory test with inflammatory activity and seizure time or depression score. Significance: This study supports the existence of a distinct neuropsychological profile between patients with epilepsy and health subjects, which probably is associated with the immunochemistry alterations analyzed in this study. Our findings show that AChE upregulation may be related to seizure, cognitive dysfunction and psychological symptoms, but also may induce inflammation in the nervous system through cytokine pathways. These data may aid in the development of new therapeutic targets to memory dysfunction in the epilepsy

KEY WORDS: Apoptosis, DNA damage, Epilepsy, Inflammation, Neuropsychological profile.

Introduction

The first empirical studies of cognition in epilepsy were published in the early 1900s, with a focus on the relationship between intelligence and the clinical characteristics of epilepsy¹. An ongoing epileptogenic process can irreversibly damage the brain and causes persistent cognitive changes and global intellectual deficits. Among the most reported cognitive complaints in adult epilepsy patients is memory impairment², depression is the most frequent comorbidity³. The severity and chronicity of seizures determine the impact of cognitive problems, anatomical location explains the specificity of these symptoms⁴. These clinical abnormalities observed in epilepsy patients are related to brain damage, which can be caused by several mechanisms: major cellular energy failure, excitotoxicity, oxidative stress, apoptosis signaling, inflammatory and genetic processes⁵.

In addition to role cognitive and psychiatric impairment, evidence suggests the inflammatory pathway in the pathophysiology of epilepsy⁶. Cytokines as TNF- α and IL-1 β are synthesized during epileptic activity⁷ and a might contribute to neuronal

death and apoptosis⁸. We speculate that, because acetylcholine (ACh) regulates both cognitive and inflammation function, downregulation of this neurotransmitter causes upregulation of the inflammatory system. Anticholinergic activity may cause endogenously with the production of cytokines and the downregulation of ACh. Thus, the research aimed to evaluate memory, a neuropsychological function, in epileptic patients comparing with healthy controls, correlating (Person) it with possible comorbidities, like depression. Inflammatory, apoptotic and DNA damage as TNF-- α , IL1- β , Caspase 3 and Picogreen, respectively were also analyzed. Furthermore, we analyzed AChE activity and related it with memory impairment in epileptic patients.

Materials and Methods

Study population

Sixty and three subjects were selected and divided into two groups: control group (41 healthy subjects without diseases) and epilepsy group (32 epileptic subjects). All patients and controls were evaluated using a questionnaire to determine clinical history. We prospectively recruited 32 patients with probable symptomatic epilepsy from June 2013 to July 2014 at our institution. No etiology was found after detailed history, physical, laboratory, and imaging studies. Forty one and sex-matched healthy were included as normal controls. The study protocol was approved by the local institutional review boards at the authors' affiliated institution. Informed consent was obtained from all the subjects or their legal surrogates.

The work described has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

Epileptic group

Among a total of 43 subjects with the disease, 32 were selected through the following criterion of exclusion: subjects with age below 12 years old, history of autoimmune, liver, kidney and inflammatory diseases, allergic response, immune deficiency disorder, diabetes, psychiatric illness, malignancy, severe cognitive impairment, or a systemic or central nervous system (CNS) infection 2 weeks before sample collection. Epilepsy was diagnosed by two experienced neurologists according to the 2006 International League Against Epilepsy (ILAE) Classification⁹. All patients were evaluated for seizure frequency using seizure diaries¹⁰ and seizure types were confirmed through interviews with patients and relatives, as well as EEG analysis. Data on seizure frequency and status of seizure control with medication were also obtained.

Patients and healthy individuals were evaluated to intellectual capacity by Standard Progressive Matrices Sets A-E¹¹ and those that presented values below 25 were excluded of study.

Control group

To comparisons, 41 subjects without any disease and respecting the mean age and gender of the epileptic group.

Neuropsychological profile

Neuropsychological evaluation was performed in epileptic and control group through a battery of cognitive tests¹² to evaluate memory functions. To evaluate depression diagnostic in the epilepsy and control group, we used Hamilton Rating Scale¹³.

Laboratory analyses

Samples were collected at least within 72 h after seizure attack. After 2 h of overnight fasting, blood samples were collected by venipuncture using purple, green and red top Vacutainers® (BD Diagnostics, Plymouth, UK) tubes with ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA), heparin or no anticoagulants, respectively.

The specimens were routinely centrifuged within 1 h of collection for 15 min at 2500 g, and aliquots of the serum samples and the supernatant was saved and stored at -80°C for subsequent laboratory analysis, according specific methods.

AChE Enzyme determination

The enzyme acetylcholinesterase (AChE) concentration was measured in serum by standard enzymatic methods using Ortho-Clinical Diagnostics ® reagents in automated analyzer (Vitros 950 ® dry chemistry system; Johnson & Johnson, Rochester, NY).

Cytokines determination

The concentrations of tumor necrosis factor alpha (TNF- α), and interleukin 1 β (IL-1 β) (eBIOSCIENCE, San Diego, USA) were measured in serum by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) as instructed by the manufacturers and the data were expressed in pg/ml.

Caspase determination

Caspase-3 activities were determined in serum by Assay Kits, Fluorimetric (BioVision, Mountain View, CA).

Picogreen analysis

Picogreen analysis was determined in plasma according with REZNICK & PACKER, 1994 and HÁ et al., 2011 respectively.

Statistical analysis

Data were analyzed by unpaired *t* test when appropriated, and were expressed as means and standards error of the mean (SEM). Statistical analyses were performed using the SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) software in a PC-compatible computer. Correlation analyses were carried out using the Pearson's correlation coefficient. $P < 0.05$ was considered significant.

Results

Seventy-one subjects were investigated in this study, consisting of 32 epilepsy subjects and 41 controls. Baseline characteristics of the study population are described in Table 1.

Memory Impairment

The statistical analysis revealed that epilepsy patients presented a decreased in working memory (0.64 ± 0.247 ; $t=2.68$ $df=71$; $p<0.05$) vs. controls (1.31 ± 0.109), verbal episodic memory (-1.77 ± 0.194 ; $t=3.30$ $df=71$; $p<0.001$) vs. controls (0.030 ± 0.455), long-term semantic memory (-0.74 ± 0.413 ; $t=2.14$ $df=71$; $p<0.05$) vs. Controls (0.101 ± 0.128), short-term visual memory (-0.38 ± 0.242 ; $t=2.80$ $df=71$; $p<0.05$) vs. controls (0.225 ± 0.008), prospective memory (-0.41 ± 0.225 ; $t=4.17$ $df=71$; $p<0.0001$) vs. controls (0.454 ± 0.054) and total memory (-0.95 ± 0.254 ; $t=5.13$ $df=71$; $p<0.0001$) vs. controls (0.447 ± 0.137). (Figure 1A-F).

Depression Score

The statistical analysis showed that patients with epilepsy had higher depression scores when compared with control group (11.94 ± 1.563 ; $t=6.89$ $df=71$; $p<0.0001$; Figure 2).

Inflammatory markers

Furthermore, we also showed that epilepsy patients presented an increase levels of TNF- α (157.2 pg/ml ± 5.95 ; $t= 14.74$; $p<0.0001$) vs. controls (65.38 pg/ml ± 2.14), IL1 β (93.64 pg/ml ± 5.21 ; $t= 9.19$; $p<0.0001$) vs. controls (43.15 ± 1.96) and AChE (16050 U/L ± 878.5 ; $t=7.419$; $p<0.0001$) vs. controls (9416 ± 236.2) (Figure 3A-C).

Apoptotic Marker and DNA damage

The patients with epilepsy had significantly higher serum levels of CASP 3 (44.68 U/mg ± 1.5 ; $t=23.79$; $p<0.0001$) protein than healthy controls (6.77 ± 0.30). Picogreen (122.1 pg/ml ± 18.54 ; $t=5.30$; $p<0.001$) vs. controls (10.37 ± 0.37) (Figure 4A-B).

Crisis duration are not correlated with memory impairment

There was no correlation of crisis duration and memory when analyzed in epileptic group: working memory ($r= -0.27$; $p=0.14$), verbal episodic semantic memory ($r= -0.22$; $p=0.22$), long-term semantic memory ($r= -0.14$; $p=0.44$), short-term visual memory ($r= -0.03$; $p=0.85$), prospective memory ($r= -0.11$; $p=0.53$), total memory ($r= -0.31$; $p=0.09$) when compared with control group (Figure 5A-F).

Crisis duration are not correlated with depression

There was no correlation of crisis duration and depression when analyzed in epileptic group ($r=0.26$; $p=0.16$) (data not shown).

Depression score is not correlated with memory impairment

There was no correlation with depression and memory when analyzed in epileptic and control groups: working memory ($r=-0.13$; $p=0.44$), verbal episodic semantics memory ($r=-0.14$; $p=0.42$), long-term semantic memory ($r=-0.21$; $p=0.22$), short-term visual memory ($r=-0.01$; $p=0.92$), prospective memory ($r=-0.21$; $p=0.23$) and total memory ($r=-0.02$; $p=0.90$) when compared to control group (data not shown).

AChE is not correlated with memory impairment

There was no correlation of acetylcholinesterase levels and working memory ($r=0.07392$; $p=0.90$), verbal semantic episodic memory ($r=0.2889$; $p=0.16$), long-term semantic memory ($r=0.2534$; $p=0.22$) vs. controls ($r=-0.1518$), short-term visual memory ($r=0.1605$; $p=0.44$), prospective memory ($r=0.2525$; $p=0.22$) and total memory ($r=0.21$; $p=0.29$) (data not shown).

Discussion

To our knowledge this is the first study that comprehensively evaluates cognitive, behavior and depression of patients with epilepsy and matched controls, and its relationship with inflammatory and apoptotic markers. It is the first to demonstrate a significant difference between people with epilepsy and controls, and to show that those differences are related with inflammatory markers and DNA

damage. These findings support results of our earlier experimental studies^{14, 15}. Our results are in keeping with other study of 50 epileptic patients of both sex, aged between 19 and 49 years showed that neuropsychological assessment in epileptic patients demonstrated cognitive performance significantly lower than controls in the subtests storage and recovery, recent memory and immediate memory¹⁶. In fact, there is evidence that seizures cause cognitive dysfunction in both humans and animals with seizures^{17,18}. While the impairments during a seizure and impairments related to the recall of the seizure are directly caused by the seizure itself, altered cognitive function as described in the testing of the patients during interictal periods may be related to other effects of seizures¹⁷. One of hypotheses that have emerged to explain memory impairment in the epilepsy patients include changes in gene expression and epigenetic effects of seizures that lead to long-lasting alterations in gene expression¹⁹, as well as synaptic remodeling and changes associated with the immune system²⁰.

In this line of view, there are clinical and experimental evidences suggesting the involvement of inflammatory processes in the pathophysiology of epilepsy⁶. Authors have also showed comorbidity and complications of epilepsy, such as depression and intellectual disability can be involved in the production and release of cytokines^{21, 22, 23}. Brain IL-1 β has been regarded as a key factor in the inflammation-associated depression²⁴. For example, IL-1 β induced behavioral²⁵ and neuroendocrine²⁶ symptoms of depression in rodents. In the light of the discussed overexpression of both IL-1 β and its receptors in the epileptic hippocampus, it is conceivable that such overexpression, along with its contribution in the epileptic process, may concurrently lead to depression, as observed in our study.

Some studies also showed that both in newly diagnosed and untreated epileptic patients, cognitive problems are already present in more than 50% of patients²⁷, suggesting that medicaments are not responsible for memory impairment. In agreement, we also did not find correlation between memory impairment with crisis duration, depression and AChE activity, suggesting that cognitive deficit was because epilepsy. In addition, we took care match groups control candidates by

using the same controlled environment on each occasion and testing at the same time of day.

It has been demonstrated that AChE has an important role in immune responses by hydrolyzing acetylcholine (ACh)²⁸, which is known to have anti-inflammatory characteristics and suppresses the production of pro-inflammatory cytokines^{28,29}. In our study, we observed an increase of AChE activity in epileptic patients with memory impairment. Studies have showed that ACh downregulation causes upregulation of the inflammatory pathway (increase of TNF- α and IL-1 β)^{30,31} via N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor hyperactivity³², probably by activating of the nicotinic ACh receptors^{28,29,33}. In agreement, current evidence indicates that TNF- α and IL-1 β can inhibit glutamate uptake in astrocytes³⁴ and increase its glial release³⁵. Thus, it is plausible to propose that the increase of AChE, TNF- α and IL-1 β presented here result in elevated extracellular glutamate levels and toxicity, leading to a cognitive deficit in patients with epilepsy.

In fact, both TNF- α and IL-1 β may activate their receptors and lead to activation of the caspases through extrinsic and intrinsic apoptosis pathway^{36,37}. These events induce a subsequent reactive species increase and a release of mitochondrial apoptogenic factors to the cytosol, consequently inducing to an activation of caspase 3 and DNA damage³⁸. Allan et al³⁹ showed an association of IL-1 β with neuronal death, however there are currently still divergences if epilepsy is responsible for neuronal death in humans.

Finally taken together, all findings suggest that AChE upregulation may be related to seizure, cognitive dysfunction and psychological symptoms, but also may induce inflammation in the nervous system through cytokine pathways. These events lead to activation of caspases by apoptotic pathways and result DNA damage. Thus, it is plausible to propose that inhibition of cerebral inflammation and cholinergic modulation may provide a new paradigm for development of medical strategies to the treatment of memory impairment in epileptic patients. However, more studies are necessary to clearly understand this relationship.

Acknowledgements

Work supported by CNPq (grant: 500120/2003-0) and PROIC HUSM (grant: 032080), M.R. Figuera, L.F.F. Royes, A.F. Furian, M. S. Oliveira and I.B.M. Cruz are the recipients of CNPq fellowships. The A. Kegler, E. T. Pascotini and P. Gabbi are the recipient of FAPERGS and CAPES fellowships.

Disclosure

None of the authors has any conflict of interest to disclose. The work described is consistent with the Journal's guidelines for ethical publication.

REFERENCES

1. Wallin JE. Eight months of psycho--clinical research at the new jersey state village for epileptics, with some results from the binet simon testing. *Epilepsia* 1912; A3: 366--380.
2. Van Rijckevorsel K. Cognitive problems related to epilepsy syndromes, especially malignant epilepsies. *Seizure* 2006; 15: 227--234.
3. Hermann BP, Seidenberg M, Bell B. Psychiatric comorbidity in chronic epilepsy: identification, consequences and treatment of major depression. *Epilepsia* 2000; 41(suppl2):S31--41.
4. Bjoernas H, Stabell K, Henriksen O, et al. The effects of refractory epilepsy on intellectual function in children and adults. A longitudinal study. *Seizure* 2001; 10: 250-25-9.
5. Binder DK, Steinhäuser C. Functional Changes in Astroglial Cells in Epilepsy. *Cell* 2006; 54:358--368.
6. Vezzani A, French J, Bartfai T, et al. The role of inflammation in epilepsy. *Nat Rev Neurol* 2011; 7: 31--40.
7. Choi DW. Glutamate neurotoxicity and diseases of the nervous system. *Neuron*

- 1988; 1: 623--634.
8. Vezzani A, Ravizza T, Balosso S, et al. Glia as a source of cytokines: implications for neuronal excitability and survival. *Epilepsia* 2008; 49: 24--32.
 9. Engel JJ. ILAE classification of epilepsy syndromes. *Epilepsy Res* 2006; 70(suppl1):S5--S10.
 10. Cramer JA, French J. Quantitative assessment of seizure severity for clinical trials: a review of approaches to seizure components. *Epilepsia* 2001; 42: 119--129.
 11. Raven, JC. *Standard Progressive Matrices Sets A-E*. Oxford: Oxford Psychologists Press; 2008.
 12. Fonseca RP, Salles JF, Parente MAMP. *Instrumento de Avaliação Neuropsicológica Breve NEUPSILIN*; 2009.
 13. Endicott J, Cohen J, Nee J, et al. Hamilton depression rating scale. *Archives of General Psychiatry* 1981; 38: 98--103.
 14. Mello CF, Oliveira MS. Commentary on Kaushik et al.: Prostaglandin D2 is crucial for seizure suppression and postictal sleep. Novel evidence supporting a role for prostanoid receptors in seizure control. *Exp Neurol* 2008; 257: 157--161.
 15. Funck VR, de Oliveira CV, Pereira LM, et al. Differential effects of atorvastatin treatment and withdrawal on pentylenetetrazol- induced seizures. *Epilepsia* 2011; 52: 2094-2-104.
 16. Stella F. Memory disorders in epileptic patients. *Arq. Neuro-Psiquiatr* 1999; 57: 415--420.
 17. Chin J, Scharfman HE. Shared cognitive and behavioral impairments in epilepsy and Alzheimer's disease and potential underlying mechanisms. *Epilepsy Behav* 2013; 26: 343--351.
 18. Oliveira CV, Grigoletto J, Funck VR, et al. Evaluation of potential gender- related differences in behavioral and cognitive alterations following pilocarpine -induced status epilepticus in C57BL/6 mice. *Physiol Behav* 2015; 143: 142-1-50.
 19. Lubin FD. Epileptogenesis: can the science of epigenetics give us answers? *Epilepsy Curr* 2012; 12: 105--110.

20. Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, et al. Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012.
21. Carmeli E, Beiker R, Morad M. Nitric oxide and interleukin -6 levels in intellectual disability adults with epilepsy. *Res Dev Disabil* 2009; 567--571.
22. Dhir A. Novel discoveries in understanding the complexities of epilepsy and major depression. *Expert Opin Ther Targets* 2010; 14: 22--27.
23. Mazarati AM, Pineda E, Shin D, et al. Comorbidity between epilepsy and depression: role of hippocampal interleukin- 1beta. *Neurobiol Dis* 2010; 37: 461--467.
24. Goshen I, Yirmiya R. Interleukin- 1 (IL-1): a central regulator of stress responses. *Front Neuroendocrinol* 2009; 30: 30--45.
25. Dunn AJ, Swiergiel AH. Effects of interleukin- 1 and endotoxin in the forced swim and tail suspension tests in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 2005; 81: 688--693.
26. Parsadaniantz SM, Batsche E, Gegout Pottie P, et al. Effects of continuous infusion of interleukin 1 beta on corticotropin -releasing hormone (CRH), CRH receptors, proopiomelanocortin gene expression and secretion of corticotropin, beta-endorphin and corticosterone. *Neuroendocrinology* 1997; 65: 53--63.
27. Fastenau PS, Shen J, Dunn DW, et al. Neuropsychological predictors of academic underachievement in pediatric epilepsy: moderating roles of demographic, seizure and psychosocial variables. *Epilepsia* 2004; 45: 126-1-72.
28. Kawashima K, Fujii T. Extraneuronal cholinergic system in lymphocytes. *Pharmacol Ther* 2000; 86: 29--48.
29. Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature* 2000; 405: 458--462.
30. Pavlov VA, Ochani M, Gallowitsch--Puerta M, et al. Central muscarinic cholinergic regulation of the systemic inflammatory response during

endotoxemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 5219–5223.

31. Mabley JG, Pacher P, Szabo C. Activation of the cholinergic anti-inflammatory pathway reduces ricin--induced mortality and organ failure in mice. *Mol Med* 2009; 15: 166–172.
32. Vandame D, Ulmann L, Teigell M, et al. Development of NMDAR antagonists with reduced neurotoxic side effects: a study on GK11. *PLoS One* 2013; 8:e81004.
33. Gahring LC, Meyer EL, Rogers SW. Nicotine- induced neuroprotection against N- methyl-D-aspartic acid or beta--amyloid peptide occur through independent mechanisms distinguished by pro-inflammatory cytokines. *J Neurochem* 2003; 87: 1125–1136.
34. Hemmens B, Meyer B. Enzymology of nitric oxide synthases. *Methods Mol Biol* 1998; 100-1-32.
35. Bezzi P, Domercq M, Brambilla L, et al. "CXCR4- activated astrocyte glutamate release via TNF- α : amplification by microglia triggers neurotoxicity" *Nature Neuroscience* 2001; 4: 702--710.
36. Micheau O, Tschopp J. Induction of TNF receptor I- mediated apoptosis via two sequential signaling complexes. *Cell* 2003; 114: 181--190.
37. Skeldon AM, Faraj M, Saleh M. Caspases and inflammasomes in metabolic inflammation. *Immunology and Cell Biology* 2014; 92: 304--313.
38. Budihardjo I, Oliver H, Lutter M, et al. Biochemical pathways of caspases activation during apoptosis. *Annu Rev Cell Dev Biol* 1999; 15: 269-2-90.
39. Allan SM, Tyrrell PJ, Rothwell NJ. Interleukin- 1 and neuronal injury. *Nat Rev Immunol* 2005; 5: 629-6-40.

Table 1. Characteristics of Epilepsy and Control group.

Characteristic	Epilepsy (n=32)	Control (n=41)
Sex (%)		
Male	15 (46,87%)	21 (51,21%)
Female	17 (53,13%)	20 (48,78%)
Mean age (Years old)		
Male	31,4	20,17
Female	30,6	32,28
Mean duration of crisis (minutes)	6,2	0
AEDs use (%)		
None Kind	0	41 (100%)
One Kind	13 (40,62%)	0
≥ Two Kind	19 (59,38%)	0

AED = Antiepileptic drug. Data are expressed as percentage

Figure Legends

Figure 1. The working memory analysis (A), verbal semantic episodic memory (B), long-term semantic memory (C), short-term visual memory (D), prospective memory (E) and total memory (F) in epilepsy and control groups.

Decrease working memory, verbal semantic episodic memory, long-term semantic memory, short-term visual memory, prospective memory and total memory in epileptic patients when compared to control group. Data represents mean + SEM for $n = 32$ (epilepsy group); $n = 41$ (control group). According to unpaired t test, $*p < 0.05$ was considered significant.

Figure 2. Analysis of epilepsy and depression in epileptic and control groups.

There was a significant statistical analysis of epilepsy and depression in epileptic patients when compared to control group. Data represents mean + SEM for $n = 32$ (epilepsy group); $n = 41$ (control group). According to unpaired t test, $*p < 0.0001$ was considered significant.

Figure 3. IL1 β (A), TNF- α (B) and Acetylcholinesterase (C) levels in epilepsy and control groups.

Increase serum IL1 β , TNF- α and AChE in epileptic patients when compared to control group. Data represents mean + SEM for $n = 32$ (epilepsy group); $n = 41$ (control group). According to unpaired t test, $*p < 0.0001$ was considered significant.

Figure 4. Caspase 3 (A) determination and Picogreen analysis (B) in epilepsy and control groups.

Increase serum Caspase 3 and Picogreen determination in epileptic patients when compared to control group. Data represents mean + SEM for $n = 32$ (epilepsy group); $n = 41$ (control group). According to unpaired t test, $*p < 0.001$ was considered significant.

Figure 5. The correlation analysis of crisis duration with working memory (A), verbal semantic episodic memory (B), long-term semantic memory (C), short-term visual memory (D), prospective memory (E) and total memory (F) in epilepsy and control groups.

There was no significant correlation analysis of crisis duration with working memory, verbal semantic episodic memory, long-term semantic memory, short-term visual memory, prospective memory and total memory in control and epilepsy groups. Data represents mean + SEM $n = 32$ (epilepsy group); $n = 41$ (control group). According to unpaired Pearson's $*p > 0.05$ was considered no significant.

Figure 1

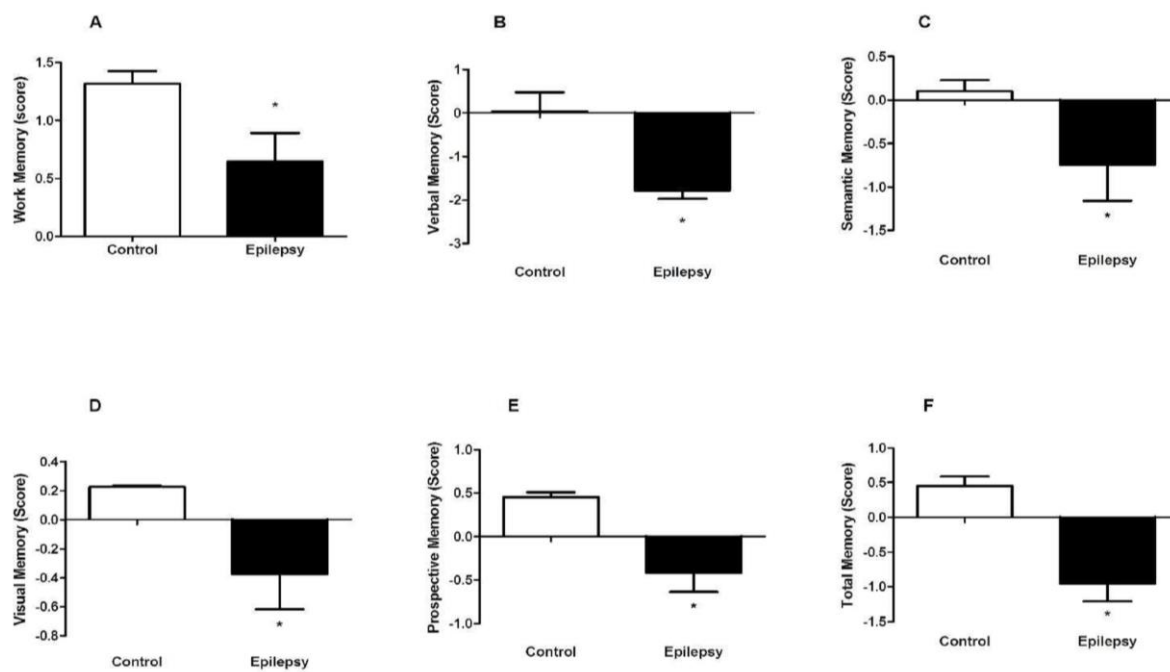


Figure 2

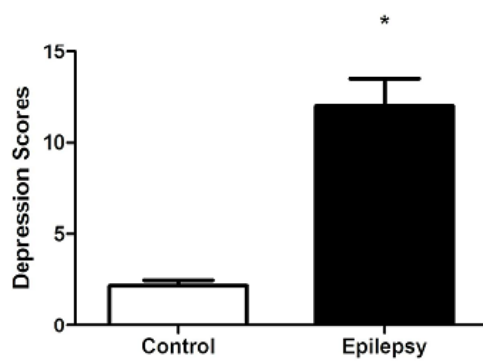


Figure 3

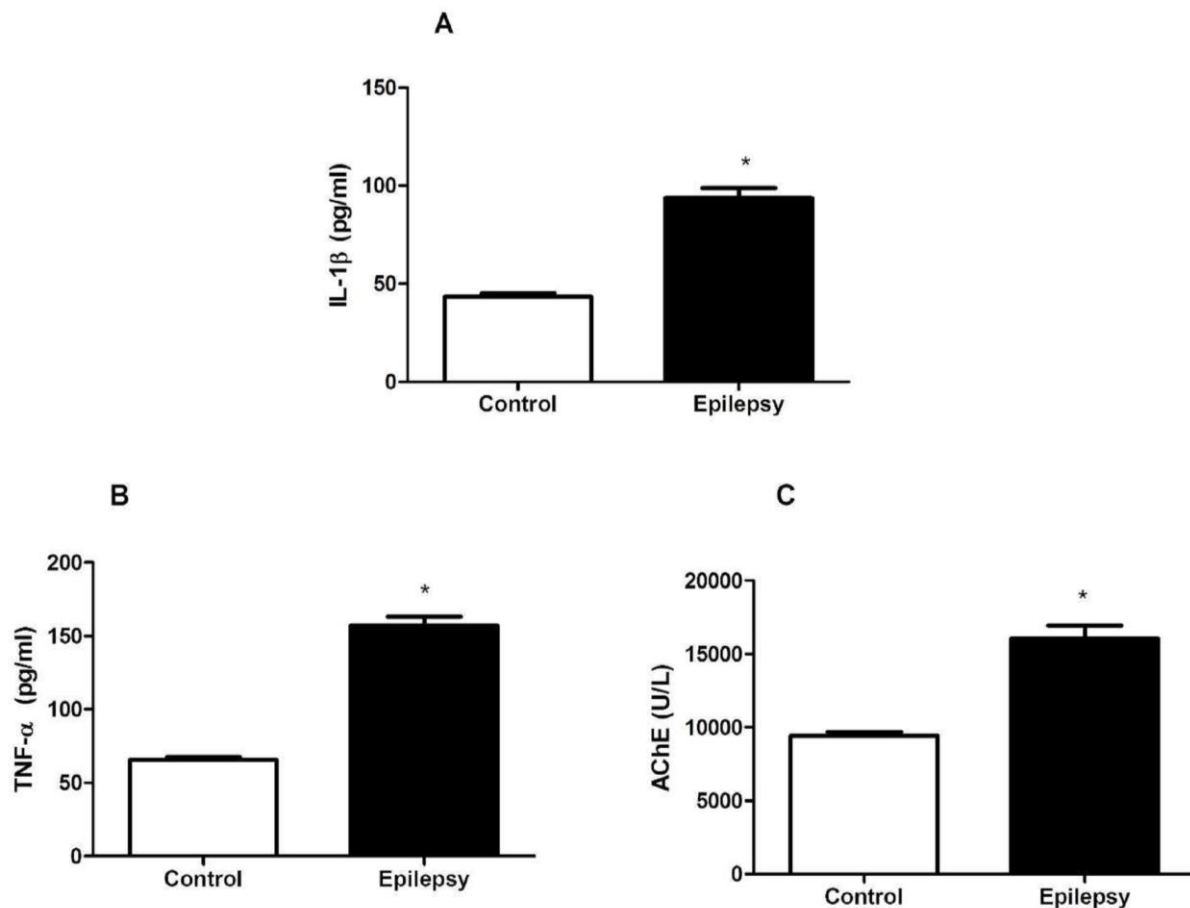


Figure 4

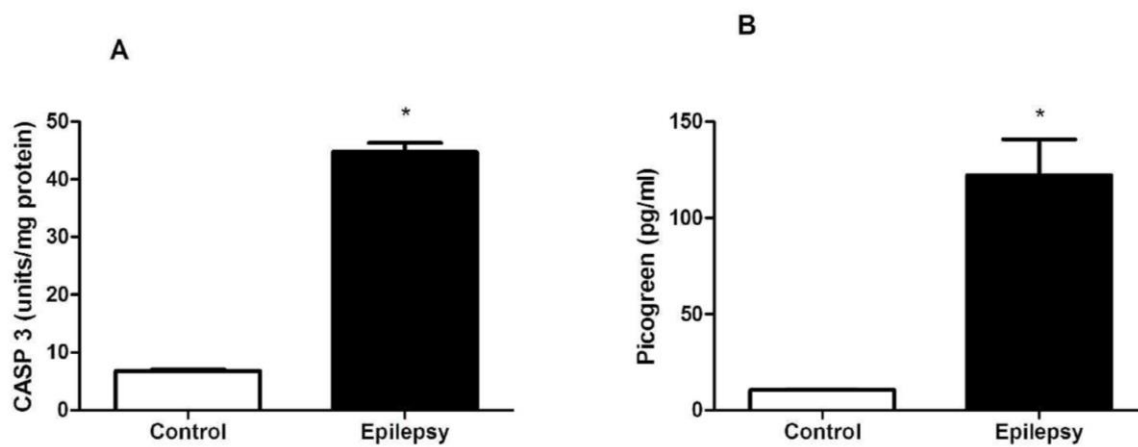
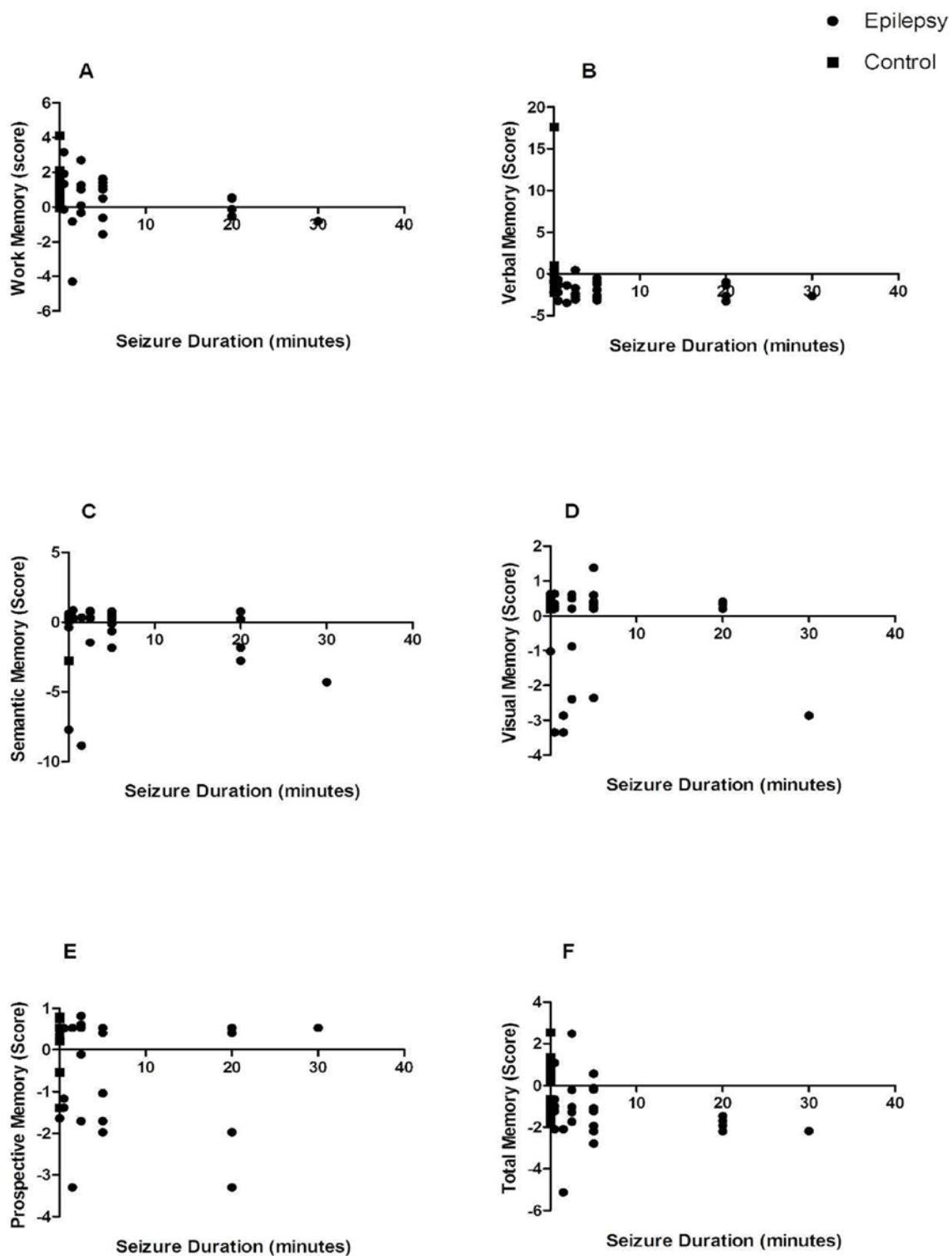


Figure 5



4. DISCUSSÃO

A neuroinflamação pode ser desencadeada em resposta a diversos fatores, como a presença de agentes infecciosos, traumas, dano cerebral, isquemias ou doenças crônico-degenerativas. Além disso, o papel da inflamação cerebral está relacionado a doenças neurológicas, como a epilepsia. (VEZZANI et al., 2011).

Inicialmente, o estímulo nocivo promove a liberação de citocinas, entre as quais podem ser citadas $TNF\alpha$, $IL-1\beta$ e $IL-6$, proteínas de potencial atividade pró-inflamatória liberadas no foco lesivo. Após sua liberação, as citocinas possuem a capacidade de atuar sobre a expressão e regulação gênica das células microgliais e astrócitos, ativando-as e aumentando a expressão de receptores para estas citocinas nas demais células do SNC. (ROGAWSKI e LOSCHER, 2004; VEZZANI et al., 2011).

O $TNF-\alpha$ é produzido por diversos tipos celulares incluindo macrófagos, monócitos e linfócitos. (BAUND e KARIN, 2001), e possui a capacidade de produzir efeitos excitatórios na geração e propagação da atividade epiléptica. (LUO et al., 2010; VEZZANI et al., 2011). Além disso, após a ligação do $TNF-\alpha$ aos seus receptores, podem ser ativadas diferentes vias sinalizadoras, entre elas, a via apoptótica. (PARK e BOWERS, 2010).

Tutucuonglu et al. (2001) observou em pacientes com epilepsia multifocal e do lobo temporal (ELT) um aumento da $IL-1\beta$ em amostra de soro logo após a crise epiléptica de pacientes. Além disso, Haspolat et al. (2002) encontrou um aumento da $IL-1\beta$ no líquido cefalorraquidiano de pacientes com doença febril não-convulsiva 6 horas após a sua manifestação.

A ativação dos receptores nicotínicos em macrófagos foi relatado em estudos onde observou-se uma redução significativa da liberação de citocinas pró-inflamatórias, como $TNF-\alpha$, $IL-1\beta$ e $IL-6$, enquanto que a produção de citocinas anti-

inflamatórias, como IL-10, não foi alterada. (BOROVIKOVA et al., 2000; WANG et al., 2003).

De acordo com Nizri et al., 2006, a redução dos níveis de TNF- α e IL-1 β em cultura de linfócitos se deve à inibição da atividade da AChE. Inibidores da AChE reduzem a proliferação de linfócitos e a secreção de citocinas pró-inflamatórias, atenuando a inflamação através do aumento da concentração de ACh no espaço extracelular (NIZRI et al., 2006). Além da via inflamatória estar envolvida na epilepsia, Bengzon et al. (2002) e Crespel et al. (2002) descrevem que a morte celular pode ser desencadeada pelas crises epiléticas. Porém, o mecanismo exato encontra-se não totalmente esclarecido.

De fato, os resultados deste estudo mostraram que pacientes com epilepsia apresentaram elevados níveis de marcadores inflamatórios (TNF- α , IL1 β e AChE), assim como um aumento nos níveis do marcador de morte celular (caspase 3) e dano ao DNA (Picogreen), sugerindo a participação das vias inflamatória e de morte celular na epilepsia.

De acordo com Dodrill (1986), os pacientes epiléticos que apresentam crises refratárias ao tratamento medicamentoso tendem a apresentar maiores complicações cognitivas, psíquicas e sociais quando comparados a indivíduos sem a doença, sugerindo que quanto maior a frequência das crises, maior é a probabilidade de comprometimento do funcionamento intelectual. Alguns sintomas clínicos são capazes de interferir na qualidade de vida e rotinas diárias de pacientes epiléticos. Entre estes sintomas destaca-se o prejuízo da memória, considerado um déficit cognitivo provocado pela epilepsia.

Memória e atenção são processos interligados, sendo necessários para funcionamento do organismo e adaptação da vida cotidiana. A atenção concentra sua importância em proporcionar a capacidade de selecionar - de todas as fontes de estimulação fornecidas - somente a informação que é útil ou importante para tarefas ou ações desempenhadas. (KANDEL, 2000).

A memória constitui-se de redes neurais, as quais possuem grande interdependência com as redes ligadas à atenção. Desta forma, dificuldades com a

atenção podem ser expressas como dificuldades de memória. (GALDURÓZ e SANTOS, 2006).

Além de a atenção estar interligada com a memória, outro importante componente que se encontra interligado é o hipocampo, o qual tem sido considerado a estrutura no desencadeamento da síndrome amnésica associada ao lobo temporal mesial, observando-se uma correlação entre o grau de prejuízo e a magnitude do comprometimento do hipocampo. (SCOVILLE e MILNER, 1957).

Segundo Portuguez (1998), a avaliação neuropsicológica evidencia a alteração da memória verbal ou não verbal nos pacientes com comprometimento de estruturas hipocampais no hemisfério dominante ou não dominante, respectivamente. Pacientes com epilepsia do lobo temporal mesial (ELTM) frequentemente apresentam alteração de memória, visto que o foco epileptogênico está localizado na área mais relacionada a funções de memória (hipocampo).

Um estudo realizado com 100 pacientes com epilepsia refratária do lobo temporal demonstrou que 70-80% apresentaram prejuízo cognitivo, com comprometimento da memória verbal ou visual. (HELMSTAEDTER et al., 2003). Outro estudo comparando pacientes com epilepsia de lobo frontal (ELF) e epilepsia de lobo temporal (ELT) mostraram prejuízos na memória prospectiva, contrariando a hipótese inicial de que pacientes com ELT teriam um maior comprometimento na memória diária. (CAHN-WEINER et al., 2009).

A função da memória prospectiva é muito utilizada no cotidiano, sendo requisitada tanto em tarefas de curto prazo, como cuidar de desligar uma panela no fogo; tarefas de longo prazo episódicas, como se lembrar de dar um recado a um amigo, ou então, em tarefas de rotina, como tomar uma medicação diariamente em um determinado horário (McDANIEL et al., 2009).

De fato, os resultados deste estudo demonstraram um declínio das memórias: de trabalho, verbal episódico-semântica, semântica de longo prazo, visual de curto prazo, prospectiva e total nos pacientes epiléticos. Além disso, uma análise de correlação foi testada para investigar se o tempo de duração das crises está correlacionado com o prejuízo dos diferentes tipos de memória. No entanto, esta

correlação mostrou-se não significativa, sugerindo que o prejuízo da memória em pacientes com epilepsia não está correlacionado com o tempo de duração das crises, mas sim com a condição epiléptica do paciente. Analisou-se também a correlação da memória com o marcador inflamatório AChE. No entanto, esta análise não foi significativa, sugerindo que independentemente dos altos níveis de AChE em pacientes epiléticos, estes não estão correlacionados com o prejuízo da memória.

Outro fator relacionado à epilepsia, capaz de interferir de forma significativa na vida de pacientes epiléticos é a depressão. Esta comorbidade pode ser decorrente da epilepsia, provavelmente devido a uma complexa interação entre diversos fatores que podem estar associados.

Conceitua-se depressão como uma doença que se caracteriza por alterações do humor e da atividade motora, alterações vegetativas, do ritmo circadiano, da cognição e do comportamento. (ZORZETTO, 2009). Encontra-se classificada no grupo das doenças afetivas, isto é, entre aquelas que têm uma evolução cíclica, onde se alternam períodos depressivos com fases de absoluta sanidade. (MARRONI, 2006).

Quando comparado com a população em geral, há uma maior frequência de distúrbios psiquiátricos em pessoas com epilepsia. A prevalência de qualquer distúrbio psiquiátrico varia de 19 a 48%, com diferenças acentuadas entre os tipos de epilepsia considerados. (KANDRATAVICIUS et al., 2007).

Um estudo epidemiológico de Blum et al.(2002), realizado nos Estados Unidos, encontrou uma prevalência de 29% de depressão em pacientes com epilepsia comparado a 9% na população geral. Kanner (2005) descreve que a prevalência de depressão é de 10 a 20% nos pacientes com crises controladas, enquanto que em pacientes com epilepsia refratária, esta prevalência varia entre 20 e 60%.

A depressão pode ser uma consequência da epilepsia, uma vez que fatores biológicos, assim como as alterações químicas e estruturais estão envolvidas nos circuitos do sistema límbico, responsáveis pela sede do processamento das emoções e do comportamento. (MARCANGELO et al., 2007). Desta forma, fatores

ambientais que possam estar envolvidos no desenvolvimento de comorbidades psiquiátricas, como a depressão na epilepsia, incluem o estigma social, a perda da independência, as limitações legais (por exemplo: licença para dirigir veículos), entre outras. (DE BOER et al., 2008).

Finalmente, os resultados encontrados neste estudo mostraram que do total de pacientes epiléticos avaliados para o teste de depressão, 65,6% apresentaram diferentes níveis de depressão. Porém, uma análise de correlação mostrou-se não significativa quando comparado o tempo da duração das crises com a depressão, sugerindo que independente do tempo da duração da crise epilética, a doença é a responsável pelo desenvolvimento da depressão (quadro depressivo). Além disso, não houve correlação significativa quando comparada a depressão com os diferentes tipos de memória, sugerindo a ideia de que a epilepsia é a responsável pelo desenvolvimento de diferentes quadros de depressão e prejuízos de memória.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os dados encontrados sugerem que o aumento dos níveis da AChE pode estar relacionado com as crises epiléticas, disfunção cognitiva e sintomas psicológicos. Além disso, o aumento na atividade da colinesterase também pode estar associado à inflamação no sistema nervoso através da produção de citocinas. Estes eventos levam à ativação das caspases pela via apoptótica e culminam no dano ao DNA. (Ilustração 4)

Desta forma, é importante considerar que a inibição da inflamação cerebral e a modulação colinérgica possam fornecer um novo padrão para o desenvolvimento de estratégias para o tratamento do prejuízo de memória em pacientes epiléticos. No entanto, são necessários maiores estudos para o melhor entendimento desta relação.

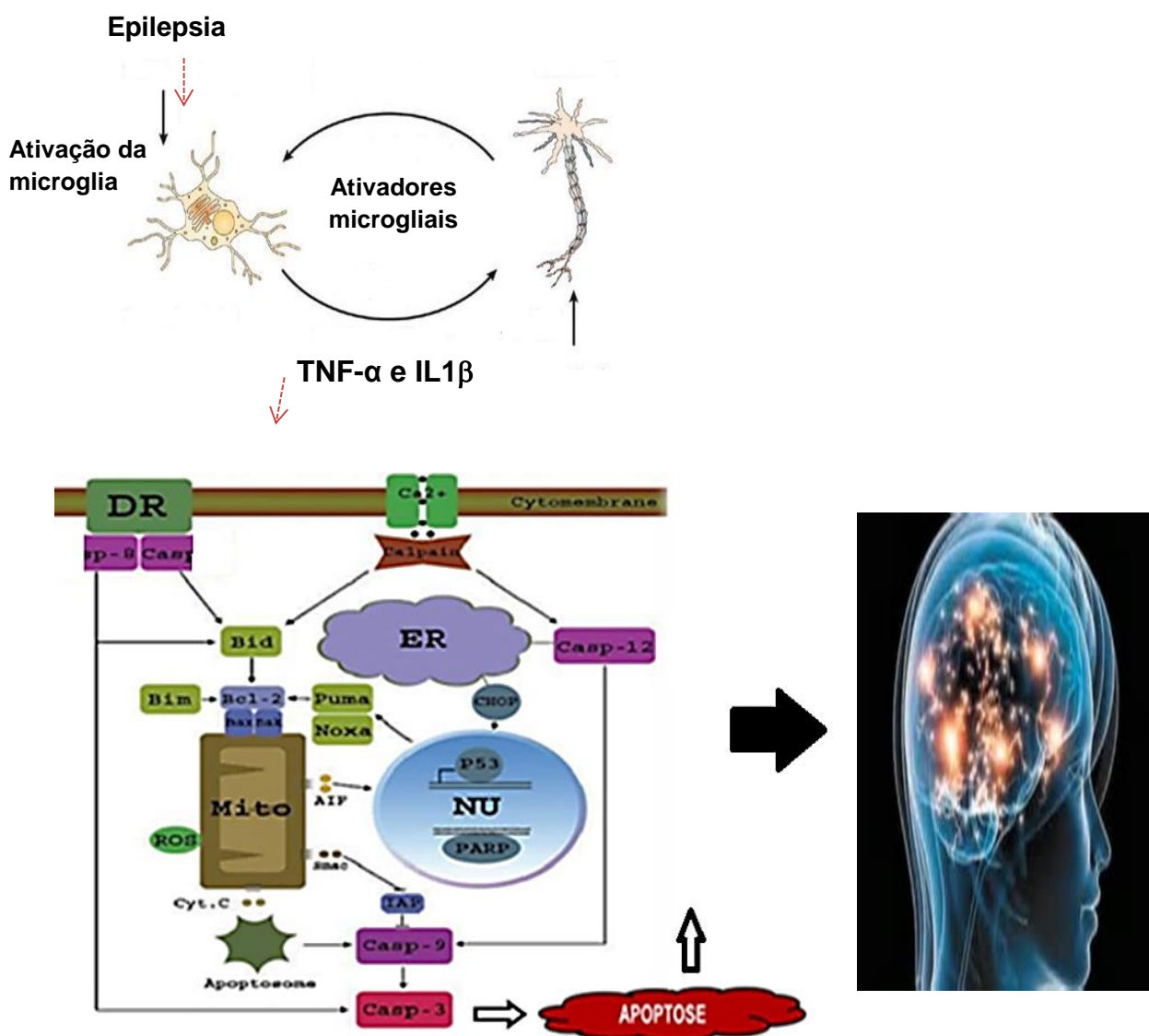


Ilustração 4- Possíveis mecanismos responsáveis pela disfunção cognitiva e epilepsia.

*Detalhamento: As crises epiléticas induzem a ativação microglial, consequentemente liberando fatores inflamatórios ($\text{TNF-}\alpha$ e $\text{IL } 1\beta$) causando o dano neuronal. A injúria neuronal libera fatores neurotóxicos (ativadores microgliais) que reativam a microglia, gerando um ciclo vicioso. Após a ligação do $\text{TNF-}\alpha$ ao seu receptor de morte (DR), ocorre a ativação de caspases executoras, como a CASP 8, através da via extrínseca da apoptose. Da mesma forma, a $\text{IL-}1\beta$ induz a apoptose através da ativação da CASP 8. A caspase 8 também pode induzir a ativação da via apoptótica intrínseca através da clivagem da Bcl-2, contribuindo para a oligomerização de Bax e Bak e iniciando os eventos apoptóticos mitocondriais. Estes eventos induzem um aumento da produção de espécies reativas e liberação de fatores apoptogênicos mitocondriais (como o citocromo c) ao citosol, conduzindo a uma ativação da caspase 3 e dano ao DNA. Esses eventos podem resultar na disfunção cognitiva observada neste estudo.

Fonte: Adaptado por BLOCK et al., (2007) BEN e ASSAYAG et al., (2010)

REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K. et al. **Imunologia celular e molecular**. Rio de Janeiro, Elsevier, 2008.

ALVES, C. et al. **Epilepsia + Tratamento com dieta cetogênica**, 2009.

ANDRADE, W. **Banco de dados do programa SIE, módulo biblioteca, aplicáveis às Ciências Farmacêuticas**. 2011. 84 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2011.

ARONICA, E.; CRINO, P. B. Inflammation in epilepsy: clinical observations. **Epilepsia**, v. 52 Suppl 3, p. 26–32, 2011.

BALOSSO, S. et al. A novel non-transcriptional pathway mediates the proconvulsive effects of interleukin-1 β . **Brain**. n.131, p. 3256-3265, 2008.

BATUT, A. et al. Neural responses associated with positive and negative emotion processing in patients with left versus right temporal lobe epilepsy. **Epilepsy e Behavior**, v. 9, p. 415-423, 2006.

BAUND, V.; KARIN, M. Signal transduction by tumor necrosis factor and its relatives. **Trends Cell Biol**, v. 11, n. 9, p. 372–377, 2001.

BEAR, M. F.; CONNORS, B. W. & PARADISO, M. A. **Neurociência: Desvendando o Sistema Nervoso**. 2ed. Porto Alegre: Editora Artmed, 2002.

BEN ASSAYAG, E. et al. Serum Cholinesterase Activities Distinguish between Stroke Patients and Controls and Predict 12-Month Mortality. **Mol Med**, v. 16, p. 278-286, 2010.

BENIGNER, T. et al. Epilepsy increases vulnerability of long-term face recognition to proactive interference. **Epilepsy e Behavior**, v. 8, p. 220-227, 2006.

BENGZON, J. et al. Neuronal apoptosis after brief and prolonged seizures. **Prog Brain Res**, v. 135, p. 111-119, 2002.

BERG, A. T. et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE. Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. **Epilepsia**, v. 51, n. 4, p. 676-685, 2010.

BINDER, D. K. and Steinhäuser C. Functional changes in astroglial cells in epilepsy. **Glia**, v. 54, n.5, p. 58-68, 2006.

BLUM, D.; REED, M.; METZ, A. Prevalence of Major Affective Disorders and Maniac Symptoms in Persons with Epilepsy: a Community Survey. **Neurology**, v. 58, n. 4, p. 175, 2002.

BOATRIGT, K. M.; SALVESEN, G. S. Mechanisms of caspase activation. **Curr Opin Cell Biol**, v.15, p. 725-31. 2003.

BOLOGNANI, S. A.; GOUVEIA, P. A. et al. Memória implícita e sua contribuição à reabilitação de um paciente amnésico. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v. 58, n. 3-B, p. 924–930, 2000.

BOROVIKOVA, L. V. et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. **Nature**, v. 405, n. 6785, p. 458-462, 2000.

BRADLEY et al. **Neurology in Clinical Practice**. Ed. Elsevier, Fifth edition, 2004.

BRIGGS, S. W.; GALANOPOULOU, A. S. **Altered gaba signaling in early life epilepsies. Neural Plasticidade**, 2011.

BURNEO, G. J.; TELLEZ, Z. J.; WIEBE, S. Understanding the burden of epilepsy in Latin America: A systematic review of its prevalence and incidence. **Epilepsy Research**, v. 66, p. 63–74, 2005.

CAHN-WEINER, D. A.; WITTENBERG, D.; McDONALD C. Everyday cognition in temporal lobe and frontal lobe epilepsy. **Epileptic Disord**, v.11, n.3, p. 222-7, 2009.

CHEUNG, M. et al. Effects of illness duration on memory processing of patients with temporal lobe epilepsy. **EPILEPSIA**, v. 8, p. 1320-1328, 2006.

CIASCA, S. M.; GUIMARÃES, I. E.; TABAQUIM, M. L. M. **Neuropsicologia do Desenvolvimento: Aspectos Teóricos e Clínicos**. In Mello, C. B.; Miranda, M. C.; Muszkat, M. Neuropsicologia do desenvolvimento. São Paulo: Memnon; p. 14-25, 2006.

COCKERELL, O. C. et al. Prognosis of epilepsy: a review and further analysis of the first nine years of the British National General Practice Study of Epilepsy, a prospective population-based study. **Epilepsia**, v. 38, n. 1, p. 31-46, 1997.

CONSELHO FEDERAL DE PSICOLOGIA. **Código de Ética Profissional do Psicólogo**. Brasília, Brasil, 2005.

COSTA, J. C. et al. **Fundamentos Neurobiológicos da Epilepsia: Aspectos Clínicos e Cirúrgicos**. Ed. Lemos, First Edition, 1998.

CRESPER, A. et al. Inflammatory reactions in human medial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. **Brain Res**, v. 952, n. 2, p. 159-169, 2002.

CHOI, J.; KOH, S. Role of Brain Inflammation in Epileptogenesis. **Yonsei Medical Journal**, v. 49, n. 1, p.1–18, 2008.

DE BOER, H. M.; MULA, M.; SANDER, J. W. The global burden and stigma of epilepsy. **Epilepsy Behav**, v. 12, p. 540-6, 2008.

DEL VECCHIO, N. et al. Dissociation between implicit and explicit verbal memory in left temporal lobe epilepsy. **Epilepsia**, p.112 –1133, 2004.

DENAULT, J. B.; SALVESEN, G, S. Caspases: keys in the ignition of cell death. **Chem Rev**, v.102, p. 4489-500, 2002.

DODRILL, C. B. Correlates of generalized tonic-clonic seizures with intellectual, neuropsychological, emotional and social function in patients with epilepsy. **Epilepsia**, v. 27, n.4, p.339-411, 1986.

ENDICOTT, J. et al. **Hamilton depression rating scale**. Archives of General Psychiatry, London, Archives of General Psychiatry, v. 38 p. 98-103, 1981.

FATEMEH, BEHMANES et al, and Shabnam Shahsavand. **Evaluation of Interleukin 1 in Febrile Convulsion**, 2012.

FERRARI, E. A. M.; TOYODA, M. S. S. et al. Plasticidade Neural: Relações com o comportamento e abordagens experimentais. **Psicologia Teoria Pesquisa**, v. 27, n.2, p.1-14, 2001.

FONSECA, R. P.; SALLES, J. F. S.; PARENTE, M. A. M. P. **NEUPSILIN: Instrumento de Avaliação Neuropsicológica Breve**. São Paulo: Vetor, 2009.

GALDURÓZ, J.; SANTOS, R. **Transtornos mentais e prejuízos de memória**. In: Porto W. G. Emoção e memória. São Paulo: Artes Médicas; p.133-42, 2006.

GATTI, S. et al. **Febrile Seizures**. Chapter 12. Academic Press, San Diego, p. 169-184, 2002.

GAZZANINGA, M. et al. **As Funções Executivas e os Lobos Frontais**. In: Rosat R, editor. Neurociência Cognitiva. 2ª ed. São Paulo: Artmed; p. 517-54, 2006.

GRELL, M. et al. The type1 receptor (CD120a) is high-affinity receptor for soluble tumor necrosis factor. Proc. Natl. Acad. Sci USA. v. 95, p. 570-575.1998.

GUERREIRO, C. et al. Clinical patterns of patients with temporal lobe epilepsy and pure amygdalar atrophy. **Epilepsia**, v. 40, n. 4, p. 453-461, abr. 1999.

HASPOLAT, S. et al. O. Interleukin 1 beta, tumor necrosis factor-alpha, and nitrite levels in febrile seizures. **J. Child. Neurol**, v.17, p. 749-751, 2002.

HELMSTAEDTER, et al and ELGER, C. E. Chronic epilepsy and cognition: A longitudinal study in temporal lobe epilepsy. **Ann Neurol**, v.54, n. 4, p. 425-32, 2003.

KANDEL, E. R.; SCHWARTZ, J. H.; JESSELL, T. M. **Princípios da Neurociência**. Barueri: Manole Editora, 2003.

KANDEL, E. R.; SCHWARTZ, J. H. and JESSEL, T. M. **Mecanismos celulares do aprendizado e da memória**: Fundamentos da neurociência e do comportamento. New York: Mcgraw-Hill, 2000.

KANDEL, E.; SCHWARTZ, J. H, JESSEL, T. M. Capítulo 35: **Aprendizagem e memória**: Fundamentos da Neurociência e do Comportamento. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000.

KANDRATAVICIUS, L.; HALLAK, J. E. C. and LEITE, J. P. Psicose e depressão na epilepsia do lobo temporal. **J. Epilepsy Clin Neurophysiol**, v.13, n.4, p.163-167, 2007.

KANNER, A. M. Depression in epilepsy: A neurobiologic perspective. **Epilepsy Curr**, v. 5, n.1, p. 21-7, 2005.

KANNER, A. M.; BALABANOV, A. Depression and epilepsy. How closely related are they? **Neurology**, v. 58, p. 27-S39, 2002.

KAWASHIMA, K.; FUJII, T. The lymphocytic cholinergic system and its contribution to the regulation of immune activity. **Life Sci**, v. 74, n. 6, p. 675-696, 2003.

KERR, J. F.; WYLLIE A. H.; CURRIE, A. R. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. **Br J. Câncer**. v.6, p. 239-57, 1972.

LESAK, M. S. **Neuropsychological assessment**. New York: Oxford Universities Press, 1995.

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

LOCKSHIN, R. A.; WILLIAMS, C. M. Programmed cell death Endocrine potentiation of the breakdown of the intersegmental muscles of silkworms. **J Insect Physiol**, v.10, p. 643-49, 1964.

MADER-JOQUIN, M. J. **O neuropsicólogo e seu paciente: introdução aos princípios da avaliação neuropsicológica**. In: Malloy-Diniz, L. F.; Fuentes. D.; Mattos, P.; Abreu, N. e cols. Avaliação neuropsicológica. p. 46–47, 2010.

MARCANGELO, M. J; OVSIEW, F. Psychiatric aspects of epilepsy. **Psychiatr Clin North Am**, v.30, p. 781-802, 2007.

MAROSO, M. et al. Toll-like receptor4 and high mobility group box 1 are involved in iktogenesis and can be targeted to reduce seizures. **Nat Med**, v.16, p. 413-419, 2010.

MARRONI, S. P. **Qualidade de vida em pacientes com epilepsia refratária ao tratamento medicamentoso: Perspectiva imediata e remota do procedimento cirúrgico**. (Dissertação). Programa de Pós-Graduação em Medicina - Neurociências, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, PUCRS, Porto Alegre, RS, 2006.

MCCLELLAND, S. et al. Facial emotion recognition after curative nondominant temporal lobectomy in patients with mesial temporal sclerosis. **Epilepsia**, v. 8, p. 1337-1342, 2006.

McDANIEL, M. A. & Einstein, G. O. An Overview and Synthesis of an Emerging Field. Thousand Oaks, CA: **Sage Publications**; 2007.

MEIER, P.; FINCH, A.; EVAN, G. Apoptosis in development. **Nature**, v. 407, p. 796-801, 2000.

MELETTI, S. et al. Emotions induced by intracerebral electrical stimulation of the temporal lobe. **Epilepsia**, v. 47, n. 5, p. 47-51, 2006.

NATOLI, G., et al. Tumor necrosis factor (TNF) receptor1 signaling downstream of TNF receptor associated factor kappa2 nuclear B (NFkappaB)-inducing kinase requirement for activating protein 1 and NF kappa B but not of the c-Jun N-Terminal kinase/stress-activated protein kinase. **J. Biol Chem**, v. 272. p. 26079-26082, 1997.

NICHOLSON, D. W.; THORNBERRY N. A. Caspases: The killer proteases. **Trends Biochem. Sci**, v. 22, n. 299–306, 1997.

NIZRI, E. et al. Anti-inflammatory properties of cholinergic up-regulation: A new role for acetylcholinesterase inhibitors. **Neuropharmacology**, v. 50, n. 5, p. 540-547, 2006.

NOEMÍ, C. R.; ELVIA, G-U. et al and Liliana C-A. Modulation of Antioxidant Enzymatic Activities by Certain Antiepileptic Drugs (Valproic Acid, Oxcarbazepine, and Topiramate): **Evidence in Humans and Experimental Models**, 2013.

NUNES, A. et al. Hippocampal sclerosis and ipsilateral headache among mesial temporal lobe epilepsy patients. **Seizure**, v. 20, p. 480-484, 2011.

OLIVEIRA, B. L. M. B.; PARREIRAS, M. S.; DORETTO M. C. Epilepsia e Depressão: Falta diálogo entre a Neurologia e a Psiquiatria? **J. Epilepsy Clin Neurophysiol**, v.13, n. 3, p. 109-113, 2007.

PARK, k. M.; BOWERS, J. Tumor Necrosis Factor-alpha Mediated Signaling in Neuronal Homeostasis and Dysfunction. **Cell Signal**, 2010.

PAVLOV, V. A.; TRACEY, K. J. The cholinergic anti-inflammatory pathway. **Brain Behav Immun**, v. 19, n. 6, p. 493-499, 2005.

PHELPS, E.; LABAR, K.; SPENCER, D. Memory for emotional words following unilateral temporal lobectomy. **Brain and Cognition**, v. 35, p. 85-109, 2007.

PORTUGUEZ, M. **Avaliação neuropsicológica do lobo temporal: Linguagem e memória**. In: Costa Da Costa, J.; Palmini, A. L. F. and Yacubian, E. M. T. (Ed). Fundamentos neurobiológicos das epilepsias - aspectos clínicos e cirúrgicos. São Paulo: Lemos Editorial, p. 1439, 1998.

PITKANEN, et al. Models of seizures and epilepsy. **Elsevier Academic Press**; 2006.

PURVES, D. **Neurociências**. Porto Alegre, RS: Artmed, p. 728, 2005.

PRADO, M. A. et al. Regulation of acetylcholine synthesis and storage. **Neurochem Int**, v. 41, n. 5, p. 291-299, 2002.

PRUETER, C.; NORRA, C. Mood disorders and their treatment in patients with epilepsy. **J. Neuropsychiatry Clin Neurosci**, v.17, p. 20-8, 2005.

RAFNSSON, V. et al. Cause-specific mortality in adults with unprovoked seizures. A population-based incidence cohort study. **Neuroepidemiology**, v. 20, n. 4, p. 232-236, 2001.

RAVEN, J. C. **Teste das Matrizes Progressivas**. Escala Geral: Séries A, B, C, D e E. Rio de Janeiro, 4ª edição, 2008.

ROGAWSKI, M. A.; LOSCHER, W. The neurobiology of antiepileptic drugs. **Nat. Rev. Neurosci.** v.1, p. 553-564. 2004.

RUPNARAIN, C, DLAMINI, Z. et al. Colon cancer: genetics and apoptotic events. **Biol Chem**, v. 385, p. 449-64, 2004.

SANDER, J. W. The epidemiology of epilepsy revisited. **Curr Opin Neurol**, v. 16, n. 2, p. 165-170, 2003.

SANTOS, G. de S. **Farmacologia neuro transmissão elétrica anormal**. Sistema nervoso central, 2009.

SOREQ, H.; SEIDMAN, S. Acetylcholinesterase-new roles for an old actor. *Nat Rev. Neurosci*, v. 2, n. 4, p. 294-302, 2001.

SILVA, A. V.; CABRAL, F. R. Ictogenesis, epileptogeneses and mechanism of action of the drugs used for prevent and treat epilepsy. **J. Epilepsy Clin. Neurophysiol.** Vol. 14. Suppl. 2 Porto Alegre, 2008.

SILVA, A. RM. et al. Animal models of epilepsy. In: Tatlisumak T, Fisher M, editors. *Handbook of Experimental Neurology: Methods and Techniques in Animal Research*. **Cambridge University Press**; 2006

SCOVILLE, W. B. and MILNER, B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. **J. Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 20, n.1, p.11-21, 1957.

STILES, J. Neural plasticity and cognitive development. *Developmental Neuropsychology*, Lawrence Erlbaum Associates, v.18, n. 2, p. 237-72, 2000.

WILSON, B. **Compreendendo a memória e as dificuldades mnemônicas**. In: Wilson B, editor. *Reabilitação da memória: integrando teoria e prática*. Porto Alegre: Artmed; p.22-37, 2011.

TUTUCUONGLU, S. et al. Proinflammatory cytokines, prostaglandins and zinc in febril e convulsions. **Pediatr Int**, v. 43, p. 235-239, 2001.

VEZZANI, A. et al. The role of inflammation in epilepsy. *Nat. Rev Neurol*, v. 7, p. 31-42, 2011.

VEZZANI, A. Inflammation and epilepsy. **Epilepsy Curr**, v. 5, n. 1, p. 1-6, 2005.

YU, S. P.; CHOI, D. W. Ions, cell volume, and apoptosis. *ProcNatl. Acad Sci USA*, v. 97, p. 9360-362, 2000.

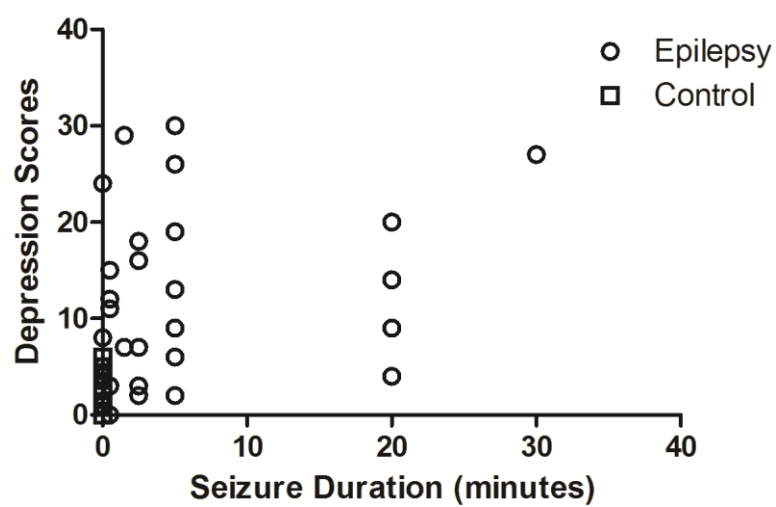
ZETTERSTROM, M. et al. Delineation of the proinflammatory cytokine cascade in fever production. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, v. 856, p. 48-52, 1998.

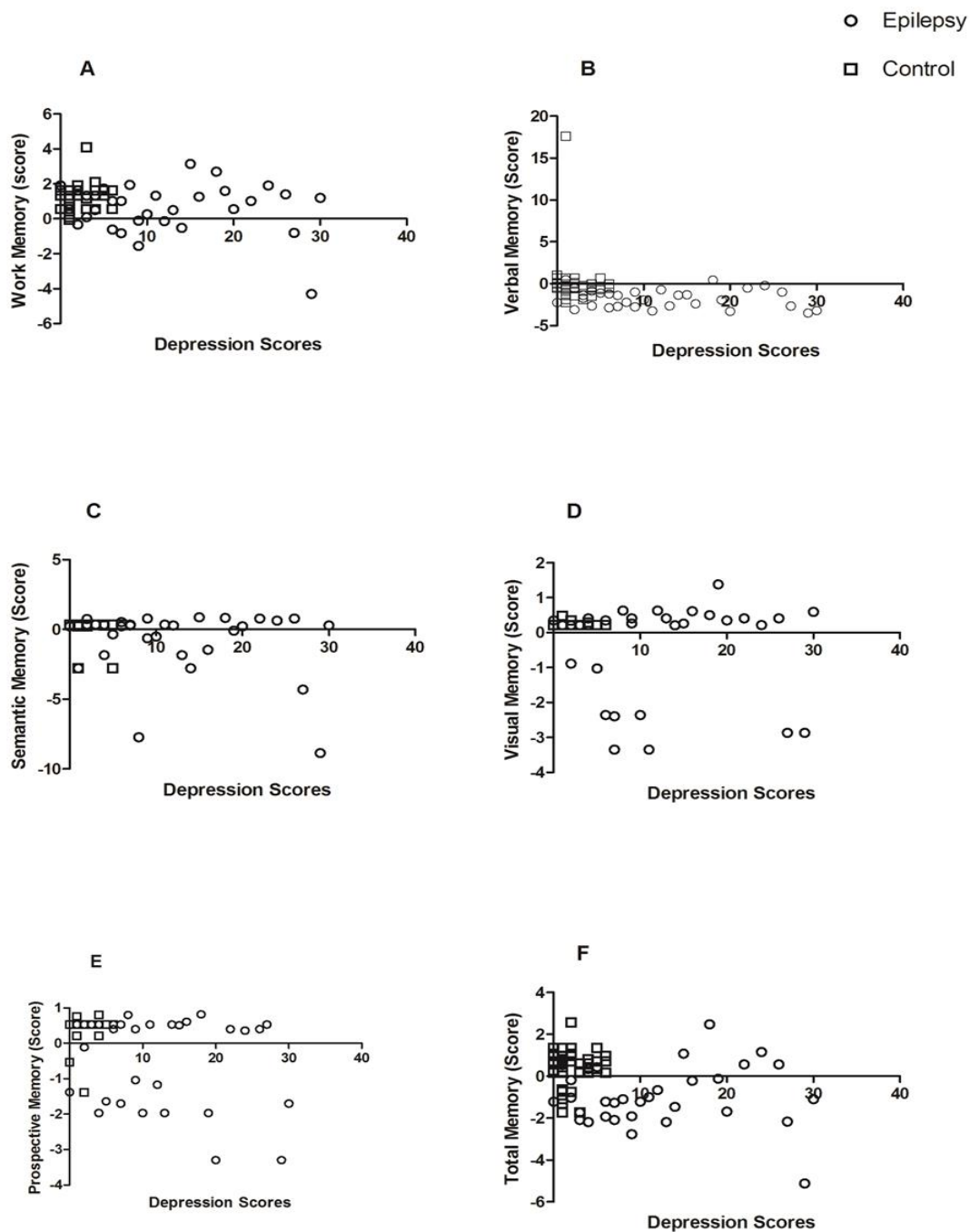
ZORZETTO, F. D. **Neuropsicologia da depressão**. In: Lacerda, A. L. T.; Quarantini, L. C.; Miranda-Scippa, A. and Del Porto, J. A. (Ed.). **Depressão: Do neurônio ao funcionamento social**. Porto Alegre, RS: Artmed, 2009.

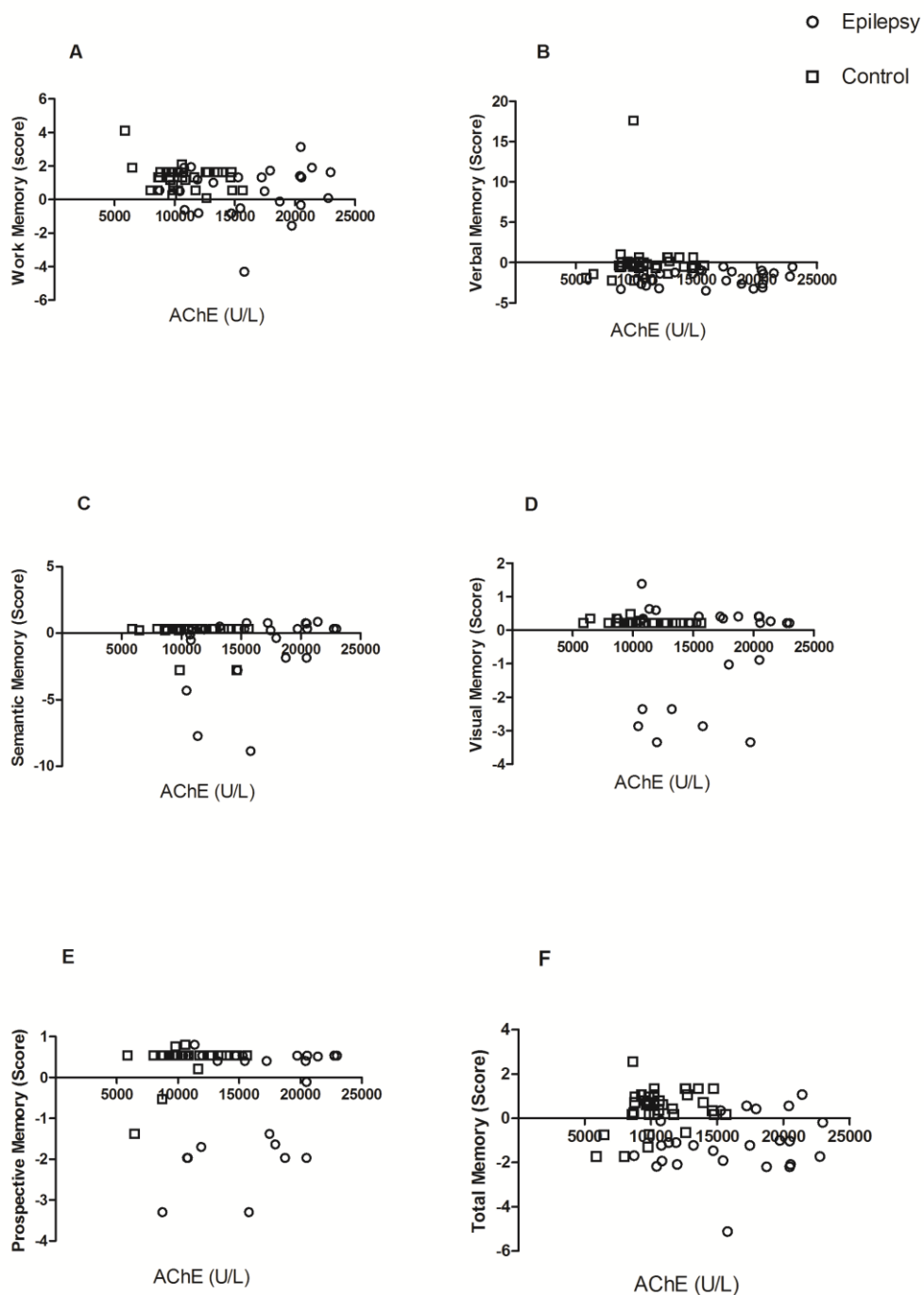
ANEXOS

Anexo A - Correlação da duração das crises com a depressão. * $p > 0.05$

Dados não mostrados

Figura 6.

Anexo B - Correlação da depressão e memória em grupos controle e epilepsia.* $p > 0.05$ **Figura 7.**

Anexo C- Correlação da acetilcolinesterase e memória. *p>0.05**Figura 8.**

Anexo D - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para os Pacientes com Epilepsia

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para os Pacientes com Epilepsia

Título do projeto: AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA, E DOS MARCADORES INFLAMATÓRIOS NOS PACIENTES COM EPILEPSIA

Pesquisador responsável: médica e professora da neurologia, Dr^a. Michele Rechia Fighera

Instituição/departamento: HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE SANTA MARIA/ CCS.

Telefone para contato: (55) 3220 8544; (55) 8124 9886 (Médica responsável Michele Rechia Fighera)

Local da coleta de dados: AMBULATÓRIO DE EPILEPSIA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE SANTA MARIA.

Eu _____, residente na _____ n° _____, com telefone n° _____, portador da carteira de identidade n° _____, aceito participar do projeto de pesquisa do curso de Medicina da UFSM com o título: "Avaliação Neuropsicológica e dos Marcadores Inflamatórios nos Pacientes com Epilepsia". Um estudo de caso controle. Informo que fui esclarecido sobre o significado do projeto e que os dados fornecidos sobre minha pessoa ou da pessoa a qual me responsabilizo de acordo com o Código Civil Brasileiro, não serão nomeados e identificados diretamente, mas farão parte de um banco de dados coletivo, de todos os participantes que tiveram suas informações coletadas. Dessa forma, os pesquisadores do presente projeto se comprometem a preservar a privacidade dos pacientes cujos dados serão coletados no ambulatório de epilepsia do HUSM, por meio de questionários aplicados pelo médico responsável e os alunos do curso de medicina, sob sua orientação.

Concordam, igualmente, que estas informações serão utilizadas única e exclusivamente para execução do presente projeto.

As informações somente poderão ser divulgadas de forma anônima e serão mantidas na sala 1445, do Dept^o de Neuropsiquiatria, sob a responsabilidade da médica Michele Rechia Fighera.

Sei que não há riscos à minha saúde e que apenas irei fornecer informações à pesquisa, sendo que isto não irá afetar diretamente meu tratamento. Fui esclarecido que esta pesquisa tem o objetivo de melhorar os conhecimentos sobre a minha patologia e a possibilidade de um tratamento mais adequado.

A médica e professora Dr^a Michele Rechia Fighera é a orientadora do projeto e com ela posso me comunicar caso necessário.

Minha imagem e dados pessoais serão reservados, sendo utilizados apenas com meu expresso consentimento. Meu nome será mantido em pleno sigilo e os resultados da pesquisa

serão usados apenas para fins científicos (publicação em revistas médicas e provavelmente apresentação em congressos).

Estou consciente de que esta pesquisa se justifica pelo apontamento de cientistas que referem a importância de conhecer os pacientes com epilepsia de sua comunidade, para melhor comparar a eficácia dos tratamentos aplicados em Santa Maria com resultados de outros grupos nacionais e internacionais, assim, em um futuro breve, caso necessário, melhorar a estrutura e forma de atendimento e tratamento. Sei que esse levantamento de dados será realizado através da aplicação de um questionário, e que ele não oferece riscos para mim.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas e explicadas verbalmente para mim, neste estudo.

Eu discuti com a médica Michele Rechia Fighera, sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais os propósitos do estudo e as garantias de confidencialidade (lido e anexado por escrito a este termo de consentimento que irei assinar) e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Por fim, declaro-me disposto a servir com meus dados médicos e afins que possam ser relevantes neste projeto, que visa saber o conjunto de pessoas com epilepsia que se tratam no Hospital Universitário de Santa Maria, reunindo informações médicas e socioeconômicas que possam ser úteis, bem como os resultados desta pesquisa podem contribuir com a vida de outras pessoas que sofrem do mesmo problema. Portanto, permito a publicação dos resultados.

Assinatura do/a Participante

N. identidade(CI)

Assinatura do responsável pelo estudo

Data: ___/___/___

Endereço para contato: Ambulatório de Epilepsia - Hospital Universitário de Santa Maria, HUSM.

Faixa de Camobi, Km 9 – Campus Universitário. CEP: 97105-900

Santa Maria/RS – Brasil. Telefone: (55) 32208544 ou 32208427 (Dra. Michele Fighera)

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido de Acordo com a Resolução 196/1996 do Conselho Nacional de Saúde

Anexo E - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para os controles que Participaram da Pesquisa

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para os Controles que Participaram da Pesquisa

Título do projeto: AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA E DOS MARCADORES INFLAMATÓRIOS NOS PACIENTES COM EPILEPSIA

Pesquisador responsável: Médica e professora da neurologia, Dr^a. Michele Rechia Fighera

Instituição/departamento: HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE SANTA MARIA/ CCS.

Telefone para contato: (55) 3220 8544; (55) 8124 9886 (Médica responsável Michele Rechia Fighera)

Local da coleta de dados: AMBULATÓRIO DE EPILEPSIA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE SANTA MARIA.

Eu _____, residente na _____ n° _____, com telefone n° _____, portador da carteira de identidade n° _____, aceito participar do projeto de pesquisa do curso de Medicina da UFSM com o título "Avaliação Neuropsicológica e dos Marcadores Inflamatórios nos Pacientes com Epilepsia." Um estudo de caso controle. Informo que fui esclarecido sobre o significado do projeto e que os dados fornecidos sobre minha pessoa ou da pessoa a qual me responsabilizo de acordo com o Código Civil Brasileiro, não serão nomeados e identificados diretamente, mas farão parte de um banco de dados coletivo, de todos os participantes que tiveram suas informações coletadas. Dessa forma, os pesquisadores do presente projeto se comprometem a preservar a privacidade dos participantes cujos dados serão coletados por meio de questionários aplicados pelo médico responsável e os alunos do curso de medicina, sob sua orientação. Concordam, igualmente, que estas informações serão utilizadas única e exclusivamente para execução do presente projeto. As informações somente poderão ser divulgadas de forma anônima e serão mantidas na sala 1446, do Deptº de Neuropsiquiatria, sob a responsabilidade da médica Michele Rechia Fighera.

Fui esclarecido que esta pesquisa tem o objetivo de melhorar os conhecimentos sobre a epilepsia e a possibilidade de um tratamento mais adequado para os pacientes.

A médica e professora Dr^a Michele Rechia Fighera é a orientadora do projeto e com ela posso me comunicar caso necessário.

Minha imagem e dados pessoais serão reservados, sendo utilizados apenas com meu expresso consentimento. Meu nome será mantido em pleno sigilo e os resultados da pesquisa

serão usados apenas para fins científicos (publicação em revistas médicas e provavelmente apresentação em congressos).

Estou consciente de que esta pesquisa se justifica pelo apontamento de cientistas que referem a importância de conhecer os pacientes com epilepsia de sua comunidade comparando com o grupo controle para melhor comparar a eficácia dos tratamentos aplicados em Santa Maria com resultados de outros grupos nacionais e internacionais, assim, em um futuro breve, caso necessário, melhorar a estrutura e forma de atendimento e tratamento. Sei que esse levantamento de dados será realizado através da aplicação de um questionário, e que ele não oferece riscos para mim.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas e explicadas verbalmente para mim, neste estudo.

Eu discuti com a médica Michele Rechia Figuera e/ou com as alunas Aline Kegler e Josi Arend, sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais os propósitos do estudo e as garantias de confidencialidade (lido e anexado por escrito a este termo de consentimento que irei assinar) e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Por fim, declaro-me disposto a servir com meus dados médicos e afins que possam ser relevantes neste projeto, que visa saber o conjunto de pessoas com epilepsia que se tratam no Hospital Universitário de Santa Maria, reunindo informações médicas e socioeconômicas que possam ser úteis, bem como os resultados desta pesquisa podem contribuir com a vida de outras pessoas que sofrem do mesmo problema. Portanto, permito a publicação dos resultados.

Assinatura do/a Participante

N. identidade(CI)

Assinatura do responsável pelo estudo

Data: ___/___/___

Endereço para contato: Ambulatório de Epilepsia - Hospital Universitário de Santa Maria, HUSM.
Faixa de Camobi, Km 9 – Campus Universitário. CEP: 97105-900
Santa Maria/RS – Brasil.
Telefone: (55) 32208544 ou 32208427 (Dra. Michele Fighera)

**Termo de Consentimento Livre e Esclarecido de acordo com a resolução 196/1996 do
Conselho Nacional de Saúde**

Anexo F- Termo de Confidencialidade

Título do projeto: AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA E DOS MARCADORES INFLAMATÓRIOS NOS PACIENTES COM EPILEPSIA

Pesquisador responsável: Prof: Dra Michele Rechia Figheira

Instituição/Departamento: UFSM/Departamento de Neuropsiquiatria

Telefone para contato: (55) 32208544; (55) 81249886 (Médica responsável Michele Rechia Figheira)

Local da coleta de dados: AMBULATÓRIO DE EPILEPSIA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE SANTA MARIA

Os pesquisadores do presente projeto se comprometem a preservar a privacidade dos pacientes cujos dados serão coletados através da ficha de avaliação no Ambulatório de Epilepsia. Concordam, igualmente, que estas informações serão utilizadas única e exclusivamente para execução do presente projeto. As informações somente poderão ser divulgadas de forma anônima e serão mantidas na sala 1446, do Depto de Neuropsiquiatria, Centro de Ciências da Saúde, por 5 anos sob responsabilidade da médica Michele Rechia Figheira. Após este período, os dados serão destruídos. Este projeto de pesquisa foi revisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFSM em 20/11/2012 com o número CAAE 10554612.1. 0000.5346

Santa Maria.....de.....de 20.....

.....

Assinatura do pesquisador responsável

Anexo G- Questionário Clínico

Identificação			
1. SAME:	2. Idade	3.Data:	
4. Retorno nº:	5. Procedência:		
6. Escolaridade:			
7. Familiar: Renda R\$			
8. Informante: Escolaridade			
Fornecimento de Informações			
9. Paciente: () 1. Informa tudo. () 2. Informa parcialmente. () 3. Não informa.			
10. Acompanhante (<i>grau de relação, p.ex: mãe</i>):..... () 1. Informa tudo. () 2. Informa parcialmente. () 3. Não informa.			
Caracterização das crises			
11. Com que idade ocorreu a 1ª crise convulsiva: 1. () < 28 dias. 2. () 1 – 6 meses. 3. () 6 – 12 meses. 4. () 1 – 2 anos. 5. () 2 – 5 anos. 6. () 6 – 10 anos. 7. () 11 – 14 anos. 8. () 14 – 17 anos. 9. () 18 – 29 anos. 10. () 30 – 49 anos. 11. () 50 – 65 anos. 12. () >65 anos. 13. () Não sabe informar.			
12. Com relação às crises, ocorria perda da consciência: 1. () Sim. 2. () Não. 3. () Não sabe informar.			
13. Antes da ocorrência das crises, o paciente sentia (referia sentir) algum sintoma: 1. () Sim. 2. () Não. 3. () Não sabe informar. Qual: 1.1. () Náusea e/ou vômito 1.2. () Cefaléia 1.3. () Paresia/paralisia/parestesia (sublinhar). Onde:..... 1.4. () Alteração visual. Qual:..... 1.5. () Alteração auditiva. Qual:..... 1.6. () Alteração gustativa. Qual:..... 1.7. () Alteração comportamental. Qual:.....			
Semiologia das crises parciais			
14. Aura: () 1. Somato-Sensorial Elementar () 3. Auditiva Elementar Viscerosensorial () 5. Cefálica () 7. Confusão Consciente de Queimor () 9. Experiencial	() 2. Visual () 4. () 6. Vertigem () 8. Sensação () 10. Não	15. Presença de automatismos: () 1. Sim () 2. Não	16. Automatismos Gestuais: () 1. Sim D () 2. Sim E () 3. Sim Bilateral () 4. Não
17. Automatismos Mastigatórios: () 1. Sim () 2. Não			

<p>18. Presença e tipo outras manif. Motoras/Vegetativas:</p> <p>() 1. Clonia Facial : ()1.1. D. ()1.2. E. () 1.3. Não.</p> <p>() 2. Versão da cabeça :()2.1. D ()2.2. E ()2.3. Bil ()2.4. Não</p> <p>() 3. Clonia MsSs: ()3.1. D ()3.2. E ()3.3. Bil ()3.4. Não</p> <p>() 4. Clonia MsIs: ()4.1. D ()4.2. E ()4.3. Bil ()4.4. Não</p>	<p>19. Automatismos Hipermotores:</p> <p>() 1. Sim D () 2. Sim E () 3. Sim bilateral () 4. Não</p>	<p>20. Desconexão:</p> <p>() 1. Sim () 2. Não</p>	<p>21. Distonia:</p> <p>() 1. Sim D () 2. Sim E () 3. Sim bilateral () 4. Não</p>
Semiologia das crises parciais com generalização			
<p>22. Aura:</p> <p>() 1. Somato-Sensorial Elementar () 2. Visual () 3. Auditiva Elementar () 4. Viscerosensorial () 5. Cefálica () 6. Vertigem () 7. Confusão Consciente () 8. Sensação de Queimor () 9. Experiencial () 10. Não</p>	<p>23. Presença de automatismos:</p> <p>() 1. Sim () 2. Não</p>	<p>24. Automatismos Gestuais:</p> <p>() 1. Sim D () 2. Sim E () 3. Sim bilateral () 4. Não</p>	<p>25. Automatismos Mastigatórios:</p> <p>() 1. Sim () 2. Não</p>
<p>26. Presença e tipo outras manif. Motoras/Vegetativas:</p> <p>() 1. Clonia Facial : ()1.1. D. ()1.2. E. () 1.3. Não.</p> <p>() 2. Versão da cabeça :()2.1. D ()2.2. E ()2.3. Bil ()2.4. Não</p> <p>() 3. Clonia MsSs: ()3.1. D ()3.2. E ()3.3. Bil ()3.4. Não</p> <p>() 4. Clonia MsIs: ()4.1. D ()4.2. E ()4.3. Bil ()4.4. Não</p>	<p>27. Automatismos Hipermotores:</p> <p>() 1. Sim D () 2. Sim E () 3. Sim bilateral () 4. Não</p>	<p>28. Desconexão:</p> <p>() 1. Sim () 2. Não</p>	<p>29. Distonia:</p> <p>() 1. Sim D () 2. Sim E () 3. Sim bilateral () 4. Não</p>
Semiologia das crises generalizadas			
<p>30. Aura:</p> <p>() 1. Somato-Sensorial () 2. Visual Elementar () 3. Auditiva Elementar () 4. Viscerosensorial () 5. Cefálica () 6. Vertigem () 7. Confusão Consciente () 8. Sensação de Queimor () 9. Experiencial () 10. Não</p>	<p>31. Presença de automatismos:</p> <p>() 1. sim () 2. não</p>	<p>32. Automatismos Gestuais:</p> <p>() 1. Sim D () 2. Sim E () 3. Sim bilateral () 4. Não</p>	<p>33. Automatismos Mastigatórios:</p> <p>() 1. Sim () 2. Não</p>

() 3.2. bil			
VEEG			
52. Descrição da crise:			
Neuropsicologia			
53. Dominância: () 1. Direita () 2. Esquerda	54. Ap. Verbal:	55. QI estimado:	
56. Boston:	57. Mem. Lógica I:	58. Mem lógica II:	
59. Fig. Rey Cópia:	60. Fig. Rey Record:	61. Cubos:	62. Vocab.:
Medicações			
63. Que medicações está usando atualmente: <input type="checkbox"/> 1. Fenobarbital. <input type="checkbox"/> 2. Fenitoína. <input type="checkbox"/> 3. Carbamazepina. <input type="checkbox"/> 4. Ácido Valpróico. <input type="checkbox"/> 5. Oxcarbazepina <input type="checkbox"/> 6. Topiramato. <input type="checkbox"/> 7. Lamotrigina. <input type="checkbox"/> 8. Vigabatrina. <input type="checkbox"/> 9. Clobazam. <input type="checkbox"/> 10. Nitrazepam. <input type="checkbox"/> 11. Clonazepan. <input type="checkbox"/> 12. Diamox. <input type="checkbox"/> 13. Etoxin. <input type="checkbox"/> 14. Não sabe informar. <input type="checkbox"/> 15. Outra			
64. Qual foi a primeira medicação usada para controlar as crises: 1. <input type="checkbox"/> Fenobarbital. 2. <input type="checkbox"/> Fenitoína. 3. <input type="checkbox"/> Carbamazepina. 4. <input type="checkbox"/> Ácido Valpróico. 5. <input type="checkbox"/> Oxcarbazepina. 6. <input type="checkbox"/> Etoxin. 7. <input type="checkbox"/> Clobazan. 8. <input type="checkbox"/> Clonazepan. 9. <input type="checkbox"/> Diamox. 10. <input type="checkbox"/> Nitrazepam. 11. <input type="checkbox"/> Lamotrigina. 12. <input type="checkbox"/> Não sabe informar.			
65. Que outras medicações já utilizou, porém foram suspensas: 1. <input type="checkbox"/> Fenobarbital. 2. <input type="checkbox"/> Fenitoína. 3. <input type="checkbox"/> Carbamazepina. 4. <input type="checkbox"/> Ácido Valpróico. 5. <input type="checkbox"/> Oxcarbazepina. 6. <input type="checkbox"/> Topiramato. 7. <input type="checkbox"/> Lamotrigina. 8. <input type="checkbox"/> Vigabatrina. 9. <input type="checkbox"/> Clobazam. 10. <input type="checkbox"/> Clonazepan. 11. <input type="checkbox"/> Nitrazepam. 12. <input type="checkbox"/> Diamox. 13. <input type="checkbox"/> Etoxin. 14. <input type="checkbox"/> Não sabe informar.			
66. Que medicações está usando atualmente: 1. <input type="checkbox"/> Fenobarbital. 2. <input type="checkbox"/> Fenitoína. 3. <input type="checkbox"/> Carbamazepina. 4. <input type="checkbox"/> Ácido Valpróico. 5. <input type="checkbox"/> Oxcarbazepina. 6. <input type="checkbox"/> Topiramato. 7. <input type="checkbox"/> Lamotrigina. 8. <input type="checkbox"/> Vigabatrina. 9. <input type="checkbox"/> Clobazam. 10. <input type="checkbox"/> Nitrazepam. 11. <input type="checkbox"/> Clonazepan. 12. <input type="checkbox"/> Diamox. 13. <input type="checkbox"/> Etoxin. 14. <input type="checkbox"/> Não sabe informar.			
15. Dose e posologia:.....			

67. Já usou ou faz uso de medicamentos genéricos:

1. () Sim. 2. () Não. 3. () Não sabe informar.

68. Dose e

posologia:.....

Fatores de risco

69. Apresentou crises febris simples:

1. () Sim. 2. () Não. 3. () Não sabe informar.

72. Apresentou crises febris complicadas:

1. () Sim. 2. () Não. 3. () Não sabe informar

75. Já teve crise epilética provocada por febre:

1. () Sim. Com que idade:.....

2. () Não.

Quantas: 1.1. () 1
 1.2. () Menos de 3.
 1.3. () Menos de 5.
 1.4. () Mais de 5.
 1.5. () Não sabe informar.

78. Já sofreu traumatismo cranioencefálico grave (*lembrar definição do termo, confirmar no prontuário*):

1. () Sim. Com que

70. Já foi submetido à cirurgia neurológica:

1. () Sim.

Motivo:.....

.....

2. () Não.

3. () Não sabe informar

73. Está em tratamento para ou possui outra doença crônica:

1. () Doença Cardiovascular.

Qual:.....

.....

2. () Doença Respiratória.

Qual:.....

.....

3. () Doença Gastrointestinal.

Qual:.....

.....

4. () Doença Hematológica.

Qual:.....

.....

5. () Doença Endocrinológica.

Qual:.....

.....

6. () Doença Neurológica.

Qual:.....

.....

7. () Doença Infecto-contagiosa.

Qual:.....

.....(*focar em HIV, TB, cisticercos*)

8. () Outra.

Qual:.....

.....

.....

71. Em relação à idade gestacional do paciente ao nascimento:

1. () RNPréT <37sem. 2. () RNAT. 3. () RNPósT _42 sem. 4. () Não sabe informar.

74. Em relação ao peso do paciente ao nascimento:

1. () Menos de 1000g. 2. () 1000 – 1500g.
 3. () 1500 – 2000g. 4. () 2000 – 2500g.
 5. () > 2500g. 6. () Não sabe informar.

76. Em relação ao escore de APGAR:

1. 1º minuto:..... 2. 5º

minuto:..... 3. 10º

minuto:.....

4. () Dados indisponíveis.

77. Em relação à intercorrências no período neonatal, o paciente apresentou:

1. () Asfixia neonatal.

2. () Sepses neonatal. Com meningite neonatal: 2.1 () sim. 2.2 () não.

3. () Infecção congênita do grupo TORCH.

4. () Icterícia neonatal.

5. () Toco-traumatismo.

6. () Não teve intercorrências.

7. () Não sabe informar.

79. Já teve outra doença que necessitou internação hospitalar:

1. () Sim. Qual e com que

idade:.....

.....

2. () Não. 3. () Não sabe informar

idade:..... . 2. () Não. 3. () Não sabe informar. 80. Tem diagnóstico confirmado de alguma doença ou síndrome genética: 1. () Sim. Qual:..... 2. () Não. 3. () Não sabe informar.	9. () Não. 10. () Não sabe informar.	81. Possui exame de imagem demonstrando lesão ou alteração cerebral: 1. () Sim, local e tipo de lesão:..... 2. () Não. 3. () Não sabe informar.
Neuroimagem		
82. Critérios Hipocampo: () 1. Posição Medial em Relação a Corno Temporal () 2. Redondo; Aspecto Globular; Orientação Vertical () 3. Fissura Coroidal Vazia () 4. Fímbria Misplaced () 5 normal () 6. atrófico	83. Sulco Colateral: () 1. Profundo e Verticalizado () 2. Penetrando na fissura coroidea vazia () 3. Normal	38. Giro Parahipocampal: () 1. Redução da porção adjacente à fissura hipocampal () 2. Normal
84. Subiculum: () 1. Anormal; Grosso () 2. Normal	85. Outras patologias associadas: 1. () Disgenesia 2. () alteração espessura subst cinzenta 3. () Esclerose 4. () Redução do pólo temporal 5. () Cisto 6. () Alteração de sinal da sub branca 7. () displasia 8. () Perda da interface entre a sub.branca e cinzenta 9. () Normal 10. () Atrofia de c. mamilar 11. () Atrofia hemisfério 12. () Fornix atrofiado 13. () encefalomalácea	