

POSSÍVEL RELAÇÃO ENTRE AÇÃO DA D3 NA ETIOLOGIA DA EPILEPSIA E SUDEP

POSSIBLE RELATIONSHIP BETWEEN THE ACTION OF D3 IN THE AETIOLOGY OF EPILEPSY AND SUDEP

Renata Jorge Nassif

Universidade Federal de São Paulo

Miriam Oliveira Ribeiro

Universidade Presbiteriana Mackenzie

Sobre os autores

Renata Jorge Nassif

Bióloga pela Universidade Presbiteriana Mackenzie, Mestranda em Neurologia/Neurociência da UNIFESP. re.nassif@uol.com.br.

Miriam Oliveira Ribeiro

Bióloga pela Universidade Mackenzie, Mestre e Doutora em Fisiologia pela USP. Professora do curso de Biologia e do Programa de Pós-Graduação em Distúrbios do Desenvolvimento, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Presbiteriana Mackenzie. miriamribeiro@mackenzie.br.

Apoio Financeiro:

CAPES, FAPESP

RESUMO

O T3 é fundamental para a integridade e a atividade dos tecidos cerebrais e os níveis intracelulares deste hormônio são regulados pelas enzimas desidases. As desidases D1 e D2 ativam o pró-hormônio T4 em T3, enquanto a desidase D3 inativa o T4 em T3 reverso e T3 em T2. Em adultos normais os níveis de D3 são muito baixos, mas sua expressão e atividade aumentam significativamente em pacientes criticamente doentes, principalmente em tecidos com lesão hipóxico-isquêmica. Há alta incidência de morte súbita em indivíduos com epilepsia crônica que pode ser causada pelas anormalidades respiratórias como edema pulmonar, apneia e hipóxia, frequentemente observadas nesses indivíduos. É possível que em indivíduos com epilepsia crônica haja hipóxia no Sistema Nervoso Central com conseqüente aumento na expressão da D3 e redução de T3 no cérebro destes indivíduos, uma vez que neurônios em cultura exibem aumento na atividade da D3 quando submetidos à hipóxia. Assim, embora não esteja claramente estabelecido, é possível que os níveis locais de T3 no SNC estejam relacionados com a epilepsia.

Palavras-chave: Hormônio Tireoidiano, Epilepsia, SUDEP, Desiodase Tipo III, Hipóxia.

ABSTRACT

T3 is essential for the integrity and activity of brain tissue. Intracellular levels of this hormone are regulated by deiodinase enzymes. The deiodinases D1 and D2 activate the prohormone T4 to T3, whereas deiodinase D3 inactivates T4 to T3 reverse and T3 in T2. In normal adults D3 levels are very low, but its expression and activity increase significantly in critically ill patients, especially in tissues with hypoxic-ischemic injury. There is a high incidence of sudden death in individuals with chronic epilepsy that can be caused by respiratory abnormalities such as pulmonary edema, apnea and hypoxia, often observed in these individuals. It is possible that in individuals with chronic epilepsy there is hypoxia in the central nervous system with consequent increase in the expression of D3 and reduction of T3 in the brain of these individuals, since neurons in culture exhibit increased activity of D3 when exposed to hypoxia. Thus, although not clearly established, it is possible that the local levels of T3 on the CNS are related to epilepsy.

Keywords: Thyroid Hormone, Epilepsy, SUDEP, Deiodinase type III, Hypoxia.

1- HORMÔNIOS TIREOIDIANOS

Os produtos sintetizados pela tireóide, que incluem a 3,5,3'-triiodotironina (T3) e a 3,5,3',5'-tetraiodotironina ou tiroxina (T4), requerem a presença de quantidades adequadas de iodo que oscilam entre 100 a 150 µg/dia em um indivíduo adulto (LARSEN; DAVIES; HAY, 1999). Na maior parte do mundo há pequenas quantidades de iodo nos alimentos devido a sua escassez no solo (GRANNER, 2003). Uma maneira simples e eficiente de se evitar a deficiência de iodo e a ocorrência de bócio endêmico é a implantação de política pública de se acrescentar o iodo ao sal de cozinha.

Em seres humanos o principal produto da tireóide é o T4 (90%), enquanto o T3 representa apenas 10% da produção dessa glândula. No entanto, o T3 é a forma biologicamente ativa que se liga ao seu receptor, sendo o T4 considerado como um pró-hormônio (CATALDO et al., 2001). Menos de 20% do total de T3 circulante é oriundo da secreção direta pela glândula (MEDEIROS-NETO; KNOBEL, 1992) sendo a maior parte derivada da desiodação do T4 nos tecidos por ação de enzimas chamadas desiodases (REED, 2002).

A desiodação do hormônio tireoídiano é dependente das desiodases do tipo I, II e III (D1, D2, D3, respectivamente). Essas três enzimas constituem um grupo de proteínas que podem ativar ou inativar o hormônio da tireóide. D1 e D2 agem ativando o pró-hormônio T4 em T3. A D1 é considerada cineticamente menos eficiente quando comparada à D2 e seu papel ainda não está muito claro (BIANCO; KIM, 2006). A D2 é encontrada na tireóide, cérebro, hipófise anterior, gordura marrom, coração, músculo esquelético e placenta e parece ser a principal responsável pelo T3 circulante (BIANCO; KIM, 2006). Em contraste, a D3 previne a ativação do T4, convertendo-o em T3 reverso (T3r) e transformando T3 em T2, que são consideradas formas inativas do hormônio. Assim, a D3 apresenta o papel único de causar

hipotireoidismo local, ou seja, apenas em alguns tecidos específicos. A D3 pode ser encontrada no cérebro, pele, intestino, útero e placenta. Embora seja expressa em poucos tecidos na vida pós-natal, é vastamente observada em pacientes criticamente doentes e sua atividade está associada à redução de T3 sistêmico (FISHER, 1990; BURROW et al., 1994; SIMONIDES et al 2008).

2- AÇÃO DOS HORMÔNIOS TIREOIDIANOS

Os hormônios tireoídianos apresentam uma extensa variedade de efeitos sobre desenvolvimento, crescimento e fundamentalmente modulam todas as rotas metabólicas através de alterações no consumo de oxigênio e mudança no metabolismo das proteínas, lipídeos, carboidratos e vitaminas (RIBEIRO, 2008; SMITH et al., 2002).

Sabe-se que o hormônio da tireóide desempenha um papel crucial no desenvolvimento e maturação do sistema nervoso central (SNC). A deficiência do hormônio tireoídiano durante os períodos críticos do desenvolvimento do SNC de mamíferos leva a danos profundos e irreversíveis, pois a ação deste hormônio está relacionada com crescimento axonal e neurítico, sinaptogênese, migração e sobrevivência neuronal, mielinização e eficácia sináptica (THOMPSON; POTTER, 2000).

O hipotireoidismo congênito é uma das causas de deficiência mental em humanos e seus efeitos variam com a amplitude da deficiência (GOODMAN; GILBERT, 2007). O cretinismo é o quadro mais severo relacionado ao hipotireoidismo congênito e compreende sintomas como espasticidade, retardo mental severo e surdez (MORREALE DE ESCOBAR et al., 1987). Também se relacionam com o hipotireoidismo congênito a coordenação motora pobre, ataxias, displegia espástica, hipotonia muscular, estrabismo e distúrbios de aprendizado (BUYUKGEBIZ, 2003).

Estudos demonstram que existe uma alta densidade de receptores para T3 nos cérebros de ratos, e a distribuição espacial e regional dos receptores dos hormônios da tireóide foram descritos nos cérebros tanto durante o desenvolvimento como no estágio adulto (SMITH et al., 2002; LUNARDELLI et al., 2007).

Apesar do seu papel inequívoco durante o desenvolvimento do SNC, pesquisas recentes enfatizam a importância dos hormônios da tireóide nas funções neurológicas comportamentais em indivíduos adultos. Níveis alterados de hormônios tireoidianos influenciam o processo de aprendizado e memória (SMITH, 2002; LUNARDELLI et al., 2007). Quadros de depressão e distúrbios de memória também se fazem presentes nos adultos hipotireoideos (RIVAS; NARANJO, 2007). Lunardelli e colaboradores (2007) avaliaram modelos de animais com hiper e hipotireoidismo e demonstraram que essas perturbações tireoidianas comprometem a integridade de tecidos cerebrais como o hipocampo e o córtex parietal, sugerindo um importante papel destes hormônios nos processos de memória. Uma das possíveis explicações para as alterações observadas nos animais hipotireoideos seria a inibição da atividade da enzima Na⁺,K⁺-ATPase que pode levar à morte celular no SNC com conseqüente déficit cognitivo.

Além disso, um estudo recente demonstrou que pacientes hipotireoideos apresentam diferenças morfológicas nos neurônios piramidais em diferentes regiões do hipocampo. A redução do HT provoca uma diminuição de ramificações dos dendritos e levam ao aumento da densidade nas espinhas dendríticas destes neurônios. É possível que estas alterações morfológicas no hipocampo sejam um mecanismo compensatório para evitar a perda de funcionalidade causada pela redução do hormônio da tiroide (MADEIRA et al., 1992; SALA-ROCA, 2008).

Em indivíduos adultos o hipotireoidismo é caracterizado por diversos sintomas neurológicos, incluindo anormalidades afetivas

e déficit cognitivo, que podem ser tão graves como em doenças neurodegenerativas, sendo então definido como uma "demência reversível". Além disso, a disfunção da tireóide tem sido citada como um possível fator de risco para a doença de Alzheimer, pois foi descrito uma redução na expressão do receptor de hormônio tireoidiano no hipocampo de pacientes com Alzheimer. (LOOSEN, 1992; SUTHERLAND et al., 1992; CALZÀ, 1998).

Portanto, pelo exposto acima, fica claro que há uma importante interação entre o HT e o SNC que deve ser mais bem compreendida e explorada.

3- EPILEPSIA

O termo epilepsia refere-se a um distúrbio da atividade cerebral, caracterizado pela ocorrência periódica e espontânea de atividade elétrica altamente sincronizada, acompanhada de manifestações de comportamento. Desse modo, a epilepsia não é considerada uma doença específica ou uma síndrome única, mas representa um grupo complexo de distúrbios, decorrentes de funções cerebrais alteradas, que podem ser secundárias a um grande número de processos patológicos (SCORZA, 2007).

A epilepsia é uma enfermidade que afeta aproximadamente 60 milhões de pessoas em todo o mundo, e cerca de 150.000 novos casos ocorrem a cada ano. Os epiléticos constituem, portanto, cerca de 1% da população mundial o que justifica estudos a respeito de suas manifestações e seus mecanismos (MONTEIRO, 2001). Acredita-se que dos novos casos de epilepsia a cada ano, cerca de 30 a 40% dos pacientes serão refratários às atuais terapias farmacológicas e, conseqüentemente, apresentarão crises epiléticas recorrentes pelo restante de suas vidas (KWAN, 2004).

As crises epiléticas são fenômenos clínicos transitórios, decorrentes da descarga excessiva e sincronizada da rede neuronal. Essas crises podem surgir espontaneamente ou ser desencadeadas por situações como: febre,

distúrbio eletrolítico, intoxicação, doenças degenerativas e alterações vasculares (SCORZA, 2007).

Por suas manifestações clínicas peculiares, como a perturbação da consciência, por exemplo, há milênios a epilepsia vem despertando curiosidade popular e científica. No Brasil, um estudo recente demonstrou que a prevalência das epilepsias foi 186 por 1000 habitantes (BORGES, 2004). A alta incidência das epilepsias nos países em desenvolvimento parece ser decorrente da assistência pré-natal e maternal deficiente, alto índice de prematuridade, desnutrição, traumas durante o parto, convulsões febris da infância e de infecções, particularmente as decorrentes de parasitismo (FERNANDES, 1999). Além disso, a alta incidência e prevalência das epilepsias provocam repercussões nos aspectos sócio-econômicos à medida que aumentam os custos econômicos diretos provenientes dos gastos médicos, drogas e hospitalizações e indiretos, tais como perda de produção econômica por desemprego, licença médica ou morte prematura. Além disso, o custo médio das drogas antiepilépticas é 25% mais alto que nos Estados Unidos, e 145% mais alto que na Europa (KOCHEN, 1996).

Segundo a classificação das síndromes epiléticas da Liga Internacional Contra a Epilepsia (ILAE), as crises estão divididas em generalizadas e parciais, de acordo com a região cortical de origem e com a presença ou não de alteração de consciência durante o episódio. As crises generalizadas são aquelas que as descargas epiléticas envolvem ambos os hemisférios cerebrais simultaneamente, desde o início da crise, enquanto que nas crises parciais a atividade epilética está limitada a uma área focal do cérebro. As crises generalizadas são ainda divididas em tônico-clônica, de ausência, mioclônica, tônica, atônica e crises clônicas. As crises parciais são divididas em parciais simples e parciais complexas (de acordo com a preservação ou alteração da consciência).

Na área da epileptologia ocorreram diversas mudanças desde que as classificações de 1981 e

1989 foram adotadas, principalmente devido aos avanços das técnicas de imagem por ressonância magnética, vídeo-eletroencefalografia e a uma melhor compreensão das bases neuroquímicas e genéticas da epilepsia. Tais mudanças motivaram a revisão do sistema de classificação e a ILAE propôs a uma nova classificação dos diferentes tipos de crises, que são agora consideradas entidades diagnósticas. As crises epiléticas foram então divididas em três subgrupos: 1) crises isoladas ou autolimitadas (crises generalizadas ou crises focais), 2) crises contínuas, configurando o *status epilepticus* - SE (SE generalizado ou SE focal) e 3) crises reflexas, em que os fatores precipitantes podem desencadear crises focais ou generalizadas. Esta proposta ocorreu devido à necessidade de um sistema mais abrangente que viabilizasse a categorização das epilepsias sob vários aspectos (ENGEL, 2001). Em 2005, a ILAE propôs nova definição para o termo crise epilética e epilepsia, visando expressar o significado e as características essenciais desses dois termos. De acordo com a nova proposição, crise epilética é uma ocorrência transitória de sinais e/ou sintomas devido à atividade anormal excessiva ou atividade neuronal sincrônica no cérebro. Na mesma proposta, as epilepsias são definidas como um distúrbio do cérebro caracterizado pela predisposição em gerar crises epiléticas em condições neurobiológicas, psicológicas, cognitivas e conseqüências sociais dessa condição. Além disso, a caracterização de epilepsia requer a ocorrência de pelo menos uma crise epilética. Também foi proposta nesta nova classificação a utilização preferencial do termo focal ao termo parcial (FISHER, 2005).

Dentre todos os tipos de epilepsias, os dados epidemiológicos mostram que a mais comum é a epilepsia do lobo temporal (ELT), que ocorre em cerca de 40% de todos os casos de epilepsias e é a forma mais comum nos adultos (WALCZAK, 1995).

Por sua alta prevalência e por ser, em geral, refratária ao tratamento medicamentoso, a ELT é alvo de intensa investigação. Segundo a tabela de classificação internacional das síndromes

epilépticas, a ELT é caracterizada por crises parciais recorrentes, simples e complexas e corresponde à cerca de 50% das epilepsias (Ho et al., 1998).

Mais recentemente, a ELT foi subdividida em mesial e neocortical ou lateral, de acordo com a origem e semiologia das crises (ENGEL, 2001).

A epilepsia do lobo temporal mesial (ELTM), é a forma mais comum de epilepsia sintomática focal, correspondendo cerca de 60% dos casos de ELT (ENGEL, 2001) e esta associada a esclerose mesial temporal, mais pode ser ocasionada por outras lesões (displasia cortical, tumores, malformação vascular, etc.) (TRENTIN, 2007). Suas crises originam-se das estruturas do sistema límbico, como a amígdala, hipocampo, giro parahipocampal, córtex entorrinal, o neocórtex temporal lateral, tálamo medial e lobo frontal inferior (SPENCER, 2002).

A importância clínica da ELTM decorre de sua alta prevalência e elevada proporção de pacientes com crises epiléticas refratárias ao tratamento farmacológico, com um índice aproximado de 50% a 70%, porém estes apresentam um bom prognóstico ao tratamento cirúrgico (ENGEL, 2001; PAGLIOLI-NETO; CENDES, 2000).

A ELTM, na maioria das vezes, surge no final da infância ou no início da adolescência e tem como característica um perfil clínico conhecido, com crises parciais complexas, precedidas ou não de auras, crises parciais simples, auras isoladas, ou crises parciais com ou sem generalização secundária, embora o tratamento medicamentoso suprima a maioria dessas (TRENTIN, 2007; KOBAYASHI; CENDES, 2000).

As auras correspondem as manifestações sensitivo-sensoriais, vegetativas ou psíquicas subjetivas (THEODORE et al., 1983) e as mais frequentes são auras epigástricas, alterações dismnéstica e também as manifestações disfásicas ou afetivas (TRENTIN, 2007). Possuem características clínicas determinadas, como olhar fixo não responsivo, automatismos

oroalimentares, postura “irregular”, como distonia e paresia contralateral ao hemisfério cerebral de origem das crises e automatismos motores estereotipados da mão ipsilateral (GLOOR, 1990; KOTAGAL, 1991; FRENCH, et al., 1993). As crises típicas da ELTM começam com crise focal simples e evolui para crise focal complexa, com comprometimento da consciência e das funções motoras descritas. Após a crise, o paciente apresenta déficit de memória recente, amnésia ao evento, desorientação e afasia. (ENGEL, 1996).

Foram evidenciadas características estereotipadas do hipocampo de pacientes com ELTM. As anormalidades estruturais encontradas foram perda neuronal das regiões hílares, CA1 e CA3 e perda e dispersão das células do giro denteado (BRUTON, 1988; MELDRUM et al., 1992). Outra característica importante é a intensa gliose fibrilar, o que resulta na cicatrização e atrofia do tecido (BABB et al., 1991) Esse conjunto de características foram descritas por Sommer (1880) e, desde então, é chamado esclerose do Corno de Amon ou esclerose hipocampal.

O mecanismo atribuído às lesões neuronais durante a crise epilética não foi completamente esclarecido. Acredita-se que há um desequilíbrio entre o sistema de neurotransmissão glutamatérgico e GABAérgico (NAFFAH-MAZZACORATI; AMADO, 2002).

A liberação de grande quantidade de substâncias excitatórias na fenda sináptica, como o glutamato, ativa receptores ionotrópicos e metabotrópicos fazendo com que aumente a entrada de cálcio na célula pós-sináptica (LORENZO; SUN, 2006), alterando os mecanismos homeostáticos e causando hiperexcitabilidade neuronal com conseqüente morte celular (OLNEY et al., 1983; AUER; SIESJO, 1988). Assim é possível esclarecer a susceptibilidade variável de determinadas regiões cerebrais à lesão, como o hipocampo e o neocórtex temporal, os quais são mais sensíveis à ação do glutamato, pois apresentam maior quantidade de receptores glutamatérgicos nestas regiões (ANDRADE-VALENÇA et al., 2006).

As dificuldades para o estudo dos mecanismos dessa patologia em humanos levaram ao desenvolvimento de modelos experimentais em outras espécies animais, capazes de mimetizar completa ou parcialmente as diversas manifestações dos vários tipos de epilepsia que hoje se conhecem. Os bons resultados que vêm sendo obtidos têm contribuído muito para o desenvolvimento de tratamentos alternativos e eficazes, que afastam cada vez mais os portadores de epilepsia de intervenções cirúrgicas. Existem, atualmente, modelos animais para praticamente todos os tipos de epilepsia segundo as classificações da ILAE, e muitos outros têm sido desenvolvidos (MONTEIRO, 2001).

4- MODELO PILOCARPINA

O mecanismo das epilepsias foi mais bem compreendido a partir de estudos em modelos experimentais animais, principalmente em ratos e camundongos. Esses modelos experimentais podem ser considerados adequados quando reproduzem aspectos fisiopatogênicos, eletroencefalográficos e comportamentais do fenômeno epiléptico (SCORZA et al., 2007).

O modelo da pilocarpina é um dos mais utilizados modelos de epilepsia, pois mimetiza a ELT de humanos. A pilocarpina é um alcalóide extraído das folhas da planta jaborandi (*Pilocarpus jaborandi*), que age em receptores colinérgicos muscarínicos no cérebro, induzindo “o estado de mal epiléptico” (SE), tanto administrada diretamente no encéfalo como por via intraperitoneal, resultando em lesões encefálicas específicas e movimentos estereotipados convulsivantes (TURSKI et al., 1983; SCORZA, 2009).

Uma única aplicação desta droga faz com que o SE dure de 6 a 12 horas, sendo este considerado o período agudo do modelo. Após a recuperação dos animais, deparamos com o período latente no qual não há crises e alterações comportamentais, podendo durar de 4 a 44 dias. Em seguida, os animais começam a exibir crises epilépticas espontâneas recorrentes,

caracterizando o período crônico, o qual apresenta de 2 a 15 episódios críticos por mês. As crises do período crônico são demonstradas por automatismos faciais, clonias dos membros anteriores com elevação do corpo sobre os membros posteriores e perda de equilíbrio com convulsões generalizadas (CAVALHEIRO et al., 1995, SCORZA, 2009).

5- SUDEP – *Sudden Unexpected Death in Epilepsy*

Indivíduos com epilepsia apresentam duas a três vezes mais chances de morrerem subitamente quando comparados com indivíduos sem epilepsia, sendo que a categoria de morte mais comum nesses casos é o fenômeno da morte súbita e inesperada na epilepsia (SUDEP) (SCORZA et al, 2008).

SUDEP é definida como a morte súbita, não esperada, sem afogamento, testemunhada ou não, não traumática, com ou sem evidências de uma crise convulsiva e com a exclusão de SE documentado, em que a autópsia não revela uma causa toxicológica ou anatômica da morte (ARIDA et al, 2007).

Existe uma alta incidência da SUDEP em pacientes com epilepsia crônica (1 a 2/1000 pessoas/ano) que é ainda maior nos indivíduos refratários ao tratamento farmacológico (3 a 9/1000 pessoas/ano) (SCORZA et al, 2008). Fatores de risco para SUDEP são conflitantes, porém os aspectos ligados à etiopatogenia mais comuns são: idade, início precoce das epilepsias, tempo de duração das epilepsias, descontrole e frequência das crises epilépticas, tipos de crises epilépticas, regime de drogas antiepilépticas adotado, temperaturas frias.

A apnéia central ou obstrutiva pós-ictal, ou seja, após uma crise epiléptica, parece representar mecanismo provável, além de arritmia cardíaca, transtorno autonômico e hipóxia, mas, no entanto, a causa parece ser multifatorial (SCORZA et al, 2008).

Diversos estudos têm investigado possíveis alterações do sistema cardiovascular como um

potencial mecanismo patológico para SUDEP. Durante as crises epiléticas, a avaliação concomitante do EEG/ECG tem demonstrado que estas estão diretamente associadas com um aumento da frequência cardíaca, embora outros estudos mostrem que ocorre bradicardia sinusal, que pode ser consequência da apnéia registrada durante as crises (SCORZA et al, 2008; ARIDA et al., 2007).

Anormalidades funcionais do sistema cardiovascular em pacientes com epilepsia também são relatadas. Essas alterações cardíacas foram mais pronunciadas nos pacientes que morreram subitamente quando comparados com os que não evoluíram para óbito (TAVERNOR et al, 1996; SCORZA et al, 2008)

Recentes estudos relatam mudanças pulmonares ictais e interictais em indivíduos epiléticos, que morreram subitamente. Essas anormalidades respiratórias, como edema pulmonar, apnéia central e obstrutiva e hipóxia, indicam a possibilidade de SUDEP pulmonar induzida por convulsão em pacientes com epilepsia (SCORZA et al, 2009).

Seguindo esse raciocínio, um estudo que avaliou as mudanças cardiorrespiratórias ictais em adultos com epilepsia, mostrou que a atividade respiratória do tronco encefálico é suprimida diretamente pela atividade convulsiva ou indiretamente por hipóxia a partir de parada cardíaca ictal (SCORZA et al, 2009). Grandes avanços foram feitos em relação à SUDEP. Entretanto, o mecanismo exato por trás da SUDEP, bem como a melhor forma de preveni-la, ainda é desconhecido.

A hipóxia e a isquemia cerebral estão sendo associadas ao desenvolvimento de crises epiléticas durante a infância e em adultos. Este modelo está sendo utilizado em ratos para investigar o início dos danos causados pela epilepsia do lobo temporal mesial (SCHUELE et al, 2010).

Estudos anteriores sugerem que a hipóxia, no começo da vida, acompanhada de crises leva a déficits neurológicos incluindo retardo mental,

deficiências no aprendizado e memória, anormalidades comportamentais e até mesmo epilepsia. Consequências patológicas da hipóxia, em idade precoce, podem ocorrer em grande parte devido a alterações na diferenciação morfológica dos neurônios GABAérgicos e perda significativa de células que expressam receptores do tipo GABAa (POZDNYAKOVA et al, 2011).

Em contraste com o exposto acima, múltiplos mecanismos contribuem para término das crises epiléticas (LADO & MOSHE, 2008). Esgotamento energético pode abolir a atividade sináptica excitatória e suprimir os disparos neuronais sincrônicos. A hipóxia parece desempenhar um papel crucial na auto-regulação da interrupção das crises epiléticas, visto em vários modelos animais. Consequentemente uma falha nesta inibição, desencadeia o prolongamento do status epiléticos (MCLEAN; WIMALARATNA, 2007). Por outro lado, excessiva inibição cerebral durante as crises pode desempenhar um papel importante na SUDEP (MCLEAN; WIMALARATNA, 2007). Portanto, ainda não é claro se a hipóxia seria um mecanismo protetor do SNC ou se agravador do status epiléticos.

6- EPILEPSIA, D3 E HIPÓXIA

Os modelos atualmente utilizados para se avaliar a ação do HT, sustentam a hipótese de que a atividade das desidases regula a quantidade intracelular de T3 por meio da ativação e inativação do hormônio de forma independente dos níveis plasmáticos de T3. Assim, a D2 acelera a ativação de T4 a T3 aumentando a ação local do hormônio tireoidiano, enquanto a D3 inativa irreversivelmente tanto o T4 quanto o T3, diminuindo a ação do hormônio e levando ao hipotireoidismo local.

A expressão da D3 é bastante ampla durante o desenvolvimento dos vertebrados, mas após o nascimento se reduz a níveis basais, apresentando alguma atividade no cérebro e na pele (GALTON, 2005). No entanto, estados

patológicos podem reativar a atividade e a expressão da D3 em diversos tecidos de seres humanos adultos e em outros mamíferos (PEETERS et al., 2003; HUANG; BIANCO, 2008).

Por exemplo, a hipertrofia do ventrículo direito de miocárdio de ratos causada por hipertensão pulmonar resulta em um aumento de cerca de cinco vezes na atividade local de D3 (WASSEN et al., 2002). De fato, a indução da D3 nesse modelo parece ser dependente da hipóxia e do acúmulo do Fator Indutível pela Hipóxia (HIF), levando à redução local de T3 neste tecido (SIMONIDES et al., 2008).

Em cultura de células de neurônios e hepatócitos submetidos à hipóxia observa-se aumento da expressão da D3. Nesse estudo, tanto a atividade da D3 quanto seu RNAm foram aumentados pela hipóxia, levando estas células ao um estado hipotireoideo (SIMONIDES et al., 2008).

Em outro estudo realizado em ratos submetidos ao protocolo de infarto do miocárdio também ocorreu aumento na atividade da D3 nos coração destes animais. Assim, a hipóxia causada pelo infarto também induziu à redução do T3 local (OLIVARES et al, 2007).

A redução da quantidade de T3 local parece ser um fator protetor para os tecidos durante estados patológicos críticos. Estudo recentemente publicado com animais que não expressam a D3 especificamente no coração corroboram essa hipótese. Esses animais quando submetidos ao protocolo de insuficiência cardíaca por tratamento com isoproterenol apresentaram piora significativa e o dobro de mortalidade quando comparados aos animais controle (UETA et al, 2012).

Conforme exposto anteriormente, a hipóxia parece estar envolvida na SUDEP relacionada à epilepsia, mas não é claro o seu papel nessa patologia. Como existem evidências de que a crise epilética cause hipóxia em determinadas regiões do SNC envolvidas na epilepsia, tais como o hipocampo, é possível que haja aumento

na atividade e expressão da D3 nessas regiões do cérebro de indivíduos epiléticos.

Desta forma, é possível fazer uma correlação entre as consequências da epilepsia e uma redução local da atividade do hormônio tireoidiano nesta patologia. Embora os possíveis mecanismos envolvidos na interação epilepsia e HT não estejam totalmente esclarecidos, é possível que a menor ação deste hormônio durante as crises epiléticas possa representar um efeito neuroprotetor. A redução dos níveis locais de hormônio da tireóide diminui o metabolismo das células do SNC, e isso poderia proteger a integridade das células do SNC durante os estados de hiperexcitabilidade, tais como a crise epilética. Assim começa a se delinear um possível papel do T3 na epilepsia e na SUDEP que deve ser investigado.

Em conclusão, embora muitos avanços tenham sido feitos na compreensão da morte súbita relacionada à epilepsia, ainda não são claros os mecanismos envolvidos nessa patologia. Os estudos mais recentes sugerem um possível envolvimento do T3 durante a hipóxia que pode estar relacionada à maior incidência de SUDEP na epilepsia.

7- REFERÊNCIAS

- ARIDA, R.M., CAVALHEIRO, E.A., DE ALBUQUERQUE, M., DA SILVA, A.C., SCORZA, F.A. Physical exercise in epilepsy: the case in favor. **Epilepsy Behav.** v.11, pag. 478-9, 2007.
- ANDRADE-VALENÇA, P. A; VALENÇA, M.M.; VELASCO, T.R.; LEITE, J.P. Epilepsia do lobo temporal mesial associada à esclerose hipocampal. **Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology**, v.12, n.1, 2006.
- AUER, R.N.; SIESJÖ, B.K. Biological differences between ischemia, hypoglycemia, and epilepsy. **Ann Neurol.**, v.24, p. 699-707, 1988.

- BABB, T.L. Bilateral pathological damage in temporal lobe epilepsy. **Can J. Neurol. Sci.**, v. 18, p. 645-8, 1991.
- BEN-ARI, Y. et al. A new model of focal status epilepticus: intra-amygdaloid application of kainic acid elicits repetitive secondarily generalized convulsive seizures. **Brain Res.**, v. 9, p. 176-9, 1979.
- BIANCO, A.C.; KIM, B.W. Deiodinases: implications of the local control of thyroid hormone action. **J. Clin. Invest.**, p.116; 2571-9, 2006.
- BORGES, M. et al. Urban prevalence of epilepsy: populational study in São José do Rio Preto, a medium-sized city in Brazil. **Arq Neuropsiquiatr.**, v. 62, n. 2A, p. 199-204, 2004.
- BRUTON, C.J. The neuropathology of temporal lobe epilepsy. **Oxford University Press**, New York, 1988.
- BÜYÜKGEBİZ, A. Congenital hypothyroidism clinical aspects and late consequences. **Pediatr Endocrinol Rev.** Dec;1 Suppl 2:185-90; discussion 190, 2003.
- CALZÀ, L.; ALOE L.; GIARDINO L. Thyroid Hormone-Induced Plasticity in the Adult Rat Brain. **Brain Research Bulletin**, 1998.
- CATALDO, M. L. S., et al. Desenvolvimento embrionário da glândula tireóide. Em: CORONHO V. et al. **Tratado de endocrinologia e cirurgia endócrina**. 1ª. ed. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan. p.351-5, 2001.
- CAVALHEIRO, E.A. The pilocarpine model of epilepsy. **Italy J. Neurol. Sci.**, v. 16, p. 33-7, 1995.
- CORONHO V. et al. **Tratado de endocrinologia e cirurgia endócrina**. 1ª. ed. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan, p.351-5, 2001.
- ENGEL, J. J. Introduction to temporal lobe epilepsy. **Epilepsy Research** Volume 26, Issue 1, 1996.
- ENGEL, J. J. Mesial temporal lobe epilepsy: what have we learned? **Neuroscientist**, v. 7, n. 4, p. 340-52, 2001.
- FERNANDES, M. et al. Correlation between hypermetabolism and neuronal damage during status epilepticus induced by lithium and pilocarpine in immature and adult rats. **J. Cereb. Blood Flow Metab.**, v. 19, n. 2, p. 195-209, 1999.
- FISHER, D.A. **Euthyroid low thyroxine (T4) and triiodothyronine (T3) states in prematures and sick neonates**. *Pediatr. Clin. North Am.*, p. 1297-312, 1990.
- FISHER, R. et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). **Epilepsia**, v. 46, n. 4, p. 470-2, 2005.
- FLAMANT, F. et al. Thyroid hormones signaling is getting more complex: STORMs are coming. **Mol Endocrinol [S.L.]**, v. 21, n. 2, p. 321-33, 2007.
- FRENCH, J. et al. Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: I. Results of history and physical examination. **Ann Neurol.** v. 34, p. 774-80, 1993.
- FORREST, D.; SJOBERG, M.; VENNSTROM, B. Contrasting development and tissue-specific expression of alpha and beta thyroid hormone receptor genes. **EMBO J**, v. 9, pag. 1519-1528, 1990.
- FREEDMAN, L.P. Anatomy of the steroid receptor zinc finger region. **Endocrine Reviews** 13 129–145, 1992.
- GALTON VA The roles of the iodothyronine deiodinases in mammalian development. **Thyroid** 15:823–834, 2005.
- GRANNER, D.K. The diversity of endocrine system. **The McGraw-Hill Companies**, ed. 26, p. 434-455, 2003.
- GREENSPAN, F. S. A glândula tireóide. Em: GREENSPAN, F. S.; STEWLER, G. J. **Endocrinologia Básica & Clínica**. 5ª ed. Ed.

- Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. p.142-194.
- GLOOR, P. Experiential phenomena of temporal lobe epilepsy. **Facts and hypotheses. Brain**, v. 113, p. 1673-94, 1990.
- GODDARD, G.V. **Development of epileptic seizures through brain stimulation at low intensity**. Nature, 1967.
- GOODMAN, J.H., GILBERT, M.E. Modest thyroid hormone insufficiency during development induces a cellular malformation in the corpus callosum: a model of cortical dysplasia. **Endocrinology**. v. 148, pag. 2593-7, 2007.
- HO, S. et al. Temporal lobe developmental malformations and epilepsy: dual pathology and bilateral hippocampal abnormalities. **Neurology [S.I.]**, v. 50, n. 3, p. 748-54, 1998.
- HODIN, R.A. Identification of a thyroid hormone receptor that is pituitary-specific. **Science**. v. 7, pag. 244-4900, 1989.
- HUANG SA, BIANCO AC **Reawakened interest in type III iodothyronine deiodinase in critical illness and injury**. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 4:148–155, 2008.
- ICHIKAWA, K.; HASHIZUME, K.; Thyroid hormone action in the cell. **Endocrinology Journal**, 1995.
- KOBAYASHI, E.; CENDES, F. Epilepsias parciais familiares. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, vol.58, n.3, 2000.
- KOCHEN, S. Costing of antiepileptic drugs. **Lancet**. v. 27, pag.347(8996):266, 1996.
- KOTAGAL, P. **Seizure symptomatology of temporal lobe epilepsy**. Epilepsy Surgery, p. 143-156, 1991.
- KWAN, P.; SANDER, J. The natural history of epilepsy: an epidemiological view. J. Neurol. Neurosurg. **Psychiatry [S.I.]**, v. 75, n. 10, p. 1376-81, 2004.
- LADO, F.A., MOSHÉ, S.L. How do seizures stop? **Epilepsia**. v. 49, pag.1651-64, 2008.
- LARSEN, P. R.; DAVIES, T. F.; HAY, I. D. The Thyroid Gland. Em: WILSON, J. D. et al. Williams Textbook of Endocrinology. Philadelphia: **W. B. Saunders Company**, ed. 9, p.390-475, 1999.
- LAZAR, M. Thyroid hormone receptors: multiple forms, multiple possibilities. **Endocr Rev**, 14:184-193, 1993.
- LOOSEN, P.; Effects of thyroid hormones on central nervous system in aging. IN., **Psychoneuroendocrinology**, 1992.
- LORENZO, D.; SUN, R.J. **Basic mechanisms in status epilepticus: role of calcium in neuronal injury and the induction of epileptogenesis**. Adv. Neurol., p.97; 187-197, 2006.
- LUNARDELLI, E. et al. Effects of Thyroid Hormones on Memory and on Na⁺, K⁺-ATPase Activity in Rat Brain, Bentham Science Publishers, v. 4, 184-193, 2007.
- McLEAN, B.N., WIMALARATNA, S. Sudden death in epilepsy recorded in ambulatory EEG. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**. v. 78, pag.1395-7, 2007.
- MEDEIROS-NETO, G.; KNOBEL, M. Fisiologia da Tireóide. Em: WAJCHENBERG, B. L. **Tratado de Endocrinologia Clínica**. São Paulo: Roca. p.295-307, 1992.
- MELDRUM, B.S. et al. Reduction of glutamate release and protection against ischemic brain damage by BW 1003C87. **Brain Res.**, v. 9, p. 1-6, 1992.
- MONTEIRO, M. A. Estudo da pressão arterial e da frequência cardíaca em modelos experimentais de epilepsia generalizada do tipo ausência e epilepsia do lobo temporal. **Dissertação (Mestrado em Neurociências)-Unifesp/SP**, São Paulo, 2001
- MORREALE DE ESCOBAR, G., et al. Fetal and maternal thyroid hormones. **Horm Res**. 26(1-4):12-27, 1987.
- NAFFAH-MAZZACORATTI, M.G.; AMADO D. Glycosaminoglycan levels and proteoglycan expression are altered in the hippocampus of

- patients with mesial temporal lobe epilepsy. **Brain Res. Bull.**, v.15, p. 509-16, 2002.
- NASHEF, L., HINDOCHA, N., MAKOFF, A. Risk factors in sudden death in epilepsy (SUDEP): the quest for mechanisms. **Epilepsia.** v.48, pag 859-71, 2007.
- OLNEY, J.W. et al., "Epileptic" brain damage in rats induced by sustained electrical stimulation of the perforant path. II. Ultrastructural analysis of acute hippocampal pathology. **Brain Res Bull.**, v. 10, p. 699-712, 1983.
- PAGLIOLI, N.E, CENDES, F. Tratamento cirúrgico. **Epilepsia**, ed. 3, p. 379-93, 2000.
- PEETERS RP, WOUTERS PJ, KAPTEIN E, VAN TOOR H, VISSER TJ, VAN DEN BERGHE G Reduced activation and increased inactivation of thyroid hormone in tissues of critically ill patients. **J Clin Endocrinol Metab** 88:3202–3211, 2003.
- POZDNYAKOVA, N., YATSENKO, L., PARKHOMENKO, N., HIMMELREICH, N. Perinatal hypoxia induces a long-lasting increase in unstimulated gaba release in rat brain cortex and hippocampus. The protective effect of pyruvate. **Neurochem Int.** v. 58, pag 14-21, 2011.
- REED, H.L. Thyroid physiologic: synthesis and release, iodine metabolism, binding and transport. Hagerstown, **Lippincott Williams and Wilkins Publishers**, ed. 3, p. 513-522, 2002.
- RIBEIRO, M.O. Effects of thyroid hormone analogs on lipid metabolism and thermogenesis. **Thyroid**, v. 18, p. 197-203, 2008.
- RIVAS, M., NARANJO, J.R. Thyroid hormones, learning and memory. **Genes Brain Behav.** v. 6 Suppl, pag 1:40-4, 2007.
- RÜSCH, A. et al. Thyroid hormone receptor beta-dependent expression of a potassium conductance in inner hair cells at the onset of hearing. **Proc Natl Acad Sci U.S.A.** v. 22;95(26):15758-62, 1998.
- SALA-ROCA, J.; MARTÍ-CARBONELL, M.A.; GARAU, A.; PERPINA, E.E.; BALADA, F. Effects of adult dysthyroidism on the morphology of hippocampal neurons, **Behavioural Brain Research**, 2008.
- SCORZA, F.A. et al. Cardiovascular alterations and sudden death in epilepsy. **Arq Neuropsiquiatr [S.I.]**, v. 65, n. 2B, p. 461-6, Junho 2007.
- SCORZA, F.A. et al. Morte súbita na epilepsia: todos os caminhos levam ao coração. **Rev. Assoc. Med. Bras.** vol.54 no.3, 2008.
- SCORZA, F.A; CAVALHEIRO, E.A. Temporal Lobel Epilepsy in Humans: Searching for Answers through the Pilocarpine Model. **Encyclopedia for Basic Epilepsy Research**, v. 2, p. 798-803, 2009.
- SCORZA, A.F. et al. Respiratory findings in sudden unexpected death in epilepsy: a point of convergence for clinical pulmonologists and neurologists. **J Bras Pneumol**, v.35, pag. 613-4, 2009.
- SHARMA A.K., REAMS R.Y., JORDAN W.H., MILLER M.A., THACKER H.L., SNYDER P.W. **Mesial temporal lobe epilepsy: pathogenesis, induced rodent models and lesions.** Toxicol Pathol. 2007
- SIMONIDES, S.W., et al. Hypoxia-inducible factor induces local thyroid hormone inactivation during hypoxic-ischemic disease in rats. **J. Clin. Invest.**, v. 118, p. 975–983, 2008.
- SMITH, J.W, et al. Thyroid hormones, brains functions and cognitive: a brief review. **Neurosci. Behav. Reviews**, p. 26; 45-60, 2002.
- SPENCER, D.C., et al. Temporal lobe magnetic resonance spectroscopic imaging following selective amygdalohippocampectomy for treatment-resistant epilepsy. **Acta. Neurol. Scand.**, v. 112, p. 6-12, 2005.
- SOMMER W. Erkrankung des ammonshorns als aetiologisches moment der epilepsie. **Arch. Psychiatr. Nervenkr.**, v.10, p. 631-675, 1880.
- STRAIT, K.A.; SCHWARTZ, H.L.; PEREZ-CASTILLO, A.; OPPENHEIMER, J.H.

- Relationship of c-erbA mRNA content to tissue triiodothyronine nuclear binding capacity and function in developing and adult rats. **J Biol. Chem**, 265:10514-10521, 1990.
- STÖLLBERGER, C., FINSTERER, J. Cardiorespiratory findings in sudden unexplained/unexpected death in epilepsy (SUDEP). **Epilepsy Res.**;59(1):51-60, 2004.
- SCHUELE, S.U., BERMEO, A.C., ALEXOPOULOS, A.V., BURGESS, R.C. Anoxia-ischemia: a mechanism of seizure termination in ictal asystole. **Epilepsia**. v.51(1):170-3, 2010.
- SUTHERLAND, K.M.K.; et al. Reduction of thyroid hormone receptor c-erb A α mRNA levels in the hippocampus of Alzheimer as compared to Huntington brain. **Neurobiology Aging**, 1992.
- TAVERNOR, S.J., BROWN, S.W, TAVERNOR, R.M, GIFFORD, C. Electrocardiograph QT lengthening associated with epileptiform EEG discharges: a role in sudden unexplained death in epilepsy? **Seizure**. v.5, pag.79-83, 1996.
- THEODORE, W.H.; PORTER, R.J.; PENRY, J.K. Complex partial seizures: clinical characteristics and differential diagnosis. **Neurology**, n. 33, p. 1115-1121, 1983.
- THOMPSON, C.C.; POTTER, G.B. Thyroid hormone action in neural development. **Cereb Cortex**. v.10, pag.939-45, 2000.
- TRENTIN, M.M. Padrão alternante cíclico nas epilepsias do lobo temporal. Mestrado. **Universidade Federal do Rio Grande do Sul**, 2007.
- TURSKI, W.A, et al. Cholinomimetics produce seizures and brain damage in rats. **Experientia**, v. 15, p. 1408-11, 1983.
- UETA CB, OSKOEI BN, OLIVARES EL, PINTO JR, CORREA MM, SIMOVIC G, SIMONIDES WS, HARE JM, BIANCO AC. Absence of myocardial thyroid hormone inactivating deiodinase results in restrictive cardiomyopathy in mice. **Mol Endocrinol**. 26(5):809-18, 2012.
- WALCZAK, T. Neocortical temporal lobe epilepsy: characterizing the syndrome. **Epilepsia [S.I.]**, v. 36, n. 7, p. 633-5, 1995.
- WASSEN FW, SCHIEL AE, KUIPER GG, KAPTEIN E, BAKKER O, VISSER TJ, SIMONIDES WS Induction of thyroid hormone-degrading deiodinase in cardiac hypertrophy and failure. **Endocrinology** 143: 2812–2815, 2002.
- WILLIAMS, G. R.; FRANKLYN, J. A. Physiology of the steroid-thyroid hormone nuclear receptor superfamily. Bailliere's Clinics Endocrinol. **Metabolism**, 1994.