

Influências do Ambiente Sobre a Susceptibilidade às Crises Epilépticas: As Lições dos Modelos Experimentais

Eduardo Henrique de Lima Umeoka^{a,#,*}, Victor Rodrigues Santos^{b,#,*}, Norberto Garcia-Cairasco^{a,b,#}

Ribeirão Preto School of Medicine, University of São Paulo – USP, SP, Brazil

RESUMO

O propósito principal desta revisão é discutir a influência do ambiente sobre a susceptibilidade a crises e a epilepsia. Nós estamos constantemente expostos a diversas condições que exercem influências, positivas e negativas, sobre a nossa qualidade de vida. Esses fatores externos são capazes de moldar nossos cérebros desde a vida intrauterina até a morte. Eventos estressantes são reconhecidos como fator desencadeador de crises em pacientes com epilepsia. Diversos estudos experimentais estão de acordo com esses achados clínicos e apontam a corticosterona como o principal fator pró-convulsivo. Entretanto, os dados experimentais são vastos e apenas com atenção podemos detectar as informações relevantes. Por outro lado, ambientes enriquecidos promovem alterações plásticas em nossos cérebros, particularmente através da neurogênese, e podem potencialmente reduzir a susceptibilidade a crises, o dano neuronal e a neurogênese anormal induzidos pelas próprias crises. Finalmente, a prática regular de exercício físico tem se mostrado capaz de reduzir a frequência de crises e retardar o processo epileptogênico em modelos animais de epilepsia, além de reduzir ou mesmo eliminar os efeitos do estresse.

Unitermos: estresse; epilepsia; neurogênese; qualidade de vida; exercício físico.

ABSTRACT

Environment influence over epileptic seizure susceptibility: the lessons from experimental models

The main purpose of this review is to bring out to discussion the environment influence over seizure susceptibility and epilepsy. We are constantly exposed to such different conditions that exert positive as well as negative influences in our quality of life. These external factors are able to shape our brains and neural circuits from intrauterine life until death. Stressful events are known as seizure precipitants in patients with epilepsy. Although several animal studies are in line with these clinical findings, pointing out that corticosterone is one of the major pro-convulsant factor, however the experimental data are vast and only with close attention we can detect the relevant information. On the other hand, enriched environments promote plastic changes in our brains, particularly through neurogenesis, that can potentially reduce seizure susceptibility, and the aberrant neurogenesis and neuronal damage both induced by the seizures themselves. Finally, regular practice of physical exercise has been shown to reduce seizure frequency and delay epileptogenic process in animal models of epilepsy, in addition to reduce, or even eliminate stress levels.

Keywords: stress; epilepsy; neurogenesis; quality of life; physical exercise.

^a Neuroscience and Behavioral Science Department – Ribeirão Preto School of Medicine, University of São Paulo – USP, Brazil.

^b Physiology Department – Ribeirão Preto School of Medicine, University of São Paulo – USP, Brazil.

[#] Neurophysiology and Experimental Neuroethology Laboratory, Ribeirão Preto School of Medicine, University of São Paulo – USP, Brazil.

*Igual contribuição.

Received December 05, 2012; accepted December 12, 2012.

OBJETIVOS

O objetivo desta revisão é trazer da literatura achados sobre a influência dos fatores do ambiente (externos), especialmente estresse, enriquecimento ambiental e atividade física sobre a susceptibilidade às crises epiléticas, observados na clínica e obtidos através de modelos experimentais de epilepsia, bem como discutir de que modo poderíamos fazer a interpretação destes dados. Entretanto, devemos explorar neste artigo a influência de apenas alguns desses fatores sobre a susceptibilidade às crises epiléticas, tanto em pacientes como em modelos animais para o estudo das epilepsias.

INTRODUÇÃO

Estamos constantemente expostos a diferentes condições do ambiente, que exercem influência tanto positiva quanto negativa em diversos aspectos das nossas vidas. As condições do ambiente que iremos discutir pouco têm a ver com clima ou geografia, e sim com fatores capazes de moldar circuitos neuronais, desde a vida pré-natal até a morte do indivíduo. Tais fatores podem ser acidentais, como adversidades na vida precoce, ou intencionais como intervenções específicas para promover bem-estar, por exemplo a prática regular de exercício físico¹.

Não é incomum nos dias de hoje ouvir pessoas se queixando de estresse, “um estado mental que envolve tanto o cérebro quanto o corpo, assim como suas interações; o estresse difere entre os indivíduos e interfere não apenas nos grandes eventos da vida, mas também nos conflitos e pressões do dia-a-dia”². Contudo, o que poucas pessoas sabem é que elas podem, intencionalmente, evitar ou diminuir a influência do ambiente nas suas vidas, mudando ou adotando novas práticas diárias. O entorno social bem como o ambiente físico ao qual os indivíduos são expostos têm efeitos poderosos sobre o corpo e sobre o cérebro através dos sistemas endócrino e autonômico e são capazes de promover alterações plásticas e funcionais em estruturas como hipocampo, amígdala e córtex pré-frontal^{1,2}.

ESTRESSE

O corpo humano procura manter-se em um estado de equilíbrio, tal estado é definido como homeostase^{3,4}. A ameaça à homeostase promove uma resposta adaptativa do organismo a fim de restabelecer o equilíbrio⁵, esta resposta é chamada de resposta do estresse^{6,7}.

A resposta do estresse pode ser dividida em duas etapas, que embora ocorram simultaneamente, apresentam cinéticas distintas. A primeira e mais rápida é a ativação do sistema simpático-adrenomedular, que promove um grande aumento nos níveis séricos de adrenalina e noradrenalina

e também um aumento da noradrenalina no cérebro. A segunda, mais lenta e duradoura, é a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA)^{5,8,9}.

A ativação do eixo HHA caracteriza-se pela liberação hipotalâmica do hormônio liberador de corticotrofina (CRH) e vasopressina (AVP), que atuam estimulando a hipófise a secretar o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), que por sua vez atua sobre o córtex da glândula adrenal, promovendo a liberação principalmente de cortisol em humanos e em roedores de corticosterona^{10,11}. As ações centrais do cortisol/corticosterona são mediadas por receptores de Glicocorticóides (GR) e Mineralocorticóides (MR), que apresentam afinidade e distribuição distintas no cérebro. O GR é expresso abundantemente em quase todo o cérebro, enquanto o MR, embora apresente afinidade cerca de dez vezes maior que o GR, é encontrado em regiões restritas do cérebro, especialmente em estruturas do sistema límbico, como hipocampo e amígdala^{12,13}.

Além das catecolaminas, dos hormônios do eixo HHA e dos glicocorticóides, a resposta do estresse envolve a participação de diversos mediadores como neurosteróides, urocortina, serotonina, dopamina, orexina e dinorfina, entre outros¹¹.

EPILEPSIA

Epilepsia é uma doença caracterizada pela ocorrência de crises recorrentes espontâneas que podem ser convulsivas ou não^{14,15,16}, e acomete cerca de 1% da população mundial^{15,17}. De um modo geral, entre todas as epilepsias, a Epilepsia de Lobo Temporal (ELT) é a mais comum entre adultos e se instala geralmente após um insulto inicial (trauma, crise febril ou *Status Epilepticus* – SE) ou em decorrência de outras patologias como tumor, encefalites, esclerose tuberosa, entre outras¹⁵. O intervalo variado entre o insulto inicial e a primeira crise espontânea é reconhecido como período latente¹⁸. Processos que causem alterações estruturais (macroscópicas ou microscópicas) ou funcionais que alterem a atividade normal dos neurônios cerebrais podem predispor às crises epiléticas, especialmente durante o período latente, ou epileptogênese.

A abordagem terapêutica mais utilizada para o controle de crises em pacientes epiléticos é o tratamento farmacológico. Entretanto, uma fração considerável dos pacientes com ELT não responde aos medicamentos convencionais^{19,20,21} e a maioria dos medicamentos, se não todos, apresenta efeitos colaterais significativos²². Nesses casos, de pacientes fármaco-resistentes, as ressecções cirúrgicas de focos epiléticos situados em estruturas como, por exemplo, o hipocampo, são bastante eficazes no controle das crises^{20,23} entretanto, esta abordagem está associada, em alguns casos, a importantes déficits cognitivos e de memória²⁴.

Terapias não farmacológicas complementares podem ser utilizadas por pacientes com epilepsia como terapias auxiliares, na tentativa de diminuir a susceptibilidade e frequência de crises e também os efeitos deletérios crônicos causados pelas crises. Neste contexto, podemos destacar a prática de exercícios físicos e o enriquecimento ambiental (EA), como abordagens diárias promissoras utilizadas por pacientes ou em modelos animais que exercem ações diretas na plasticidade cerebral e nas epilepsias^{25,26}.

O período entre a ocorrência do insulto precipitante inicial e a instalação da fase crônica da epilepsia (com crises recorrentes espontâneas), corresponde a uma importante janela para intervenção terapêutica utilizando abordagens que tenham potencial para prevenir ou retardar a fase crônica, ou os danos a longo prazo no aprendizado e na memória.

ESTRESSE E EPILEPSIA

Evidências clínicas indicam o estresse como o fator desencadeador de crises mais relatado por pacientes com epilepsia²⁷⁻³¹, sendo o estresse emocional o mais frequente³². Em um trabalho recente foi observado que, em 51% das crianças com epilepsia estudadas, o estresse pôde provocar crises³³. Estudos destacam desastres naturais como terremoto³⁴ e ameaça de inundação³⁵ (evidentes ameaças ao equilíbrio do organismo), como fatores que promovem a resposta do estresse numa grande quantidade de indivíduos e conseqüentemente um aumento na frequência de crises, epiléticas ou não. Há também indícios sobre o efeito do estresse sobre susceptibilidade às crises provenientes de estudos realizados em zonas de guerra. Soldados em campo de batalha apresentam maior frequência de crises quando comparados com soldados submetidos a condições menos estressantes³⁶, e crianças com epilepsia que vivem em zona de conflito têm maior frequência de crises quando comparadas às crianças que vivem em regiões pacíficas³⁷.

Embora as evidências clínicas da literatura mostrem um relativo consenso sobre a influência do estresse sobre a susceptibilidade às crises, não se sabe muito sobre os mecanismos através dos quais o estresse exerce seu efeito pró-convulsivo, e nesse sentido os estudos em modelos animais de epilepsia ajudam a elucidar tais mecanismos. O trabalho em laboratório possibilita um grande controle sobre as variáveis do estudo, sobretudo daquelas que não podemos controlar na clínica. Entretanto, quando olhamos para os estudos experimentais sobre a relação estresse-epilepsia encontramos uma gama heterogênea de animais, modelos de indução de crises, ferramentas tecnológicas, mediadores da resposta do estresse, substratos anatômicos, fase do desenvolvimento e, como não poderia ser diferente, uma variedade de achados^{7,8}.

Grande parte dos estudos com modelos animais de epilepsia, utilizam os modelos de ELT, muito possivelmente devido à relevância clínica, visto que é o tipo mais comum de epilepsia em adultos^{15,17}. Um modelo muito utilizado para indução de ELT em ratos é o abrasamento (*kindling*) elétrico³⁸ do hipocampo ou da amígdala. Estudos utilizando abrasamento do hipocampo mostram que ratos machos adultos que recebem um implante subcutâneo liberador de corticosterona atingem o estado máximo do *kindling*, mensurado através da escala de Racine³⁹, mais brevemente, e apresentam maior amplitude média de disparos quando comparado com animais que receberam implantes placebo⁴⁰. Ratas, tratadas com corticosterona, submetidas ao *kindling* do hipocampo ou *kindling* da amígdala mostraram uma diminuição no limiar para pós descargas em comparação com fêmeas do grupo controle⁴¹; e ratas, ovariectomizadas, tratadas com corticosterona na água da dieta precisaram de menor quantidade de estímulos para alcançar o estado máximo do *kindling* (Racine classe V) e tiveram uma maior duração das pós descargas em comparação com as ratas do grupo controle⁴². O efeito da corticosterona no modelo de *kindling* elétrico é mediado pelos dois tipos de receptores de corticosterona⁴³.

Assim como nos modelos de *kindling*, os modelos de indução de ELT através de agentes químicos são importantes para o estudo dos efeitos dos mediadores da resposta do estresse sobre a susceptibilidade às crises. Trabalhos utilizando pilocarpina (PILO), um agonista muscarínico que provoca SE e subseqüentemente crises espontâneas¹⁸, mostram que camundongos tratados com corticosterona (s.c.) após o SE apresentam maior frequência e duração de eventos epileptiformes em registros EEGráficos espontâneos recorrentes do que os animais tratados com veículo⁴⁴, e que o protocolo de estresse por separação materna é responsável pela diminuição no limiar para crises em ratos⁴⁵. O ácido caínico (AC) agonista dos receptores para glutamato, assim como a PILO, é amplamente utilizado para indução de ELT em roedores. Trabalhos mostram que a corticosterona é um agente pró-convulsivo tanto em ratos⁴⁶ como em camundongos⁴⁷ adultos submetidos a SE induzido por AC.

Evidenciamos com esses achados o papel da corticosterona em modelos de ELT, pois a corticosterona tem participação crucial na resposta do estresse, uma vez que é o efetor final do eixo HHA, além disso a expressão dos dois receptores de corticosterona confere ao hipocampo um papel central na mediação da resposta do estresse e na geração de crises. Embora a corticosterona tenha evidente importância, os demais mediadores da resposta do estresse, já mencionados, também devem ser considerados relevantes na relação estresse-epilepsia.

Outros modelos experimentais de epilepsia, além dos modelos de ELT, também sofrem influência dos

mediadores da resposta do estresse, os trabalhos ainda não são abundantes na literatura, mas apontam para uma relação do estresse com modelos genéticos de epilepsia de ausência⁴⁸ e audiogênica⁴⁹.

Os achados experimentais de indução de crises, associados com estresse de nado forçado, tanto em camundongos^{50,51} como em ratos⁵² adultos, mostram que a resposta do estresse age não somente de maneira pró-convulsiva, mas também de maneira anticonvulsiva. Os efeitos anticonvulsivos da resposta do estresse são atribuídos às catecolaminas atuando em receptores Beta-1 e Alpha-2^{50,51} e à tetrahydrodeoxicorticosterona (THDOC), um neurosteróide metabólito da deoxycorticosterona (DOC)⁵².

Portanto, a influência da resposta do estresse sobre a susceptibilidade às crises epiléticas não deve ser considerada um evento singular, e sim multifatorial, com fatores atuando sinergicamente e/ou antagonicamente, a depender de múltiplos fatores, como tipo, intensidade e duração do evento estressor, idade do indivíduo quando submetido ao estresse e quando avaliado, contexto, sítio de atuação dos mediadores. Além, é claro, do tipo de epilepsia associada com cada uma dessas variáveis.

ENRIQUECIMENTO AMBIENTAL E EXERCÍCIO FÍSICO

Estudos recentes mostram que algumas dessas terapias não farmacológicas complementares, tais como prática regular de exercícios físicos, técnicas de redução ou controle do estresse e EA são promissoras na melhora nos sintomas de déficits neurológicos em modelos animais das doenças de Parkinson, Alzheimer e Huntington⁵³.

No EA, a exposição de animais à um ambiente que aumente a interação social e os estímulos sensoriais, cognitivos e motores produz expressivas alterações na fisiologia e no comportamento do animal⁵³. As principais alterações na estrutura cerebral são aumento do peso e espessura do córtex⁵⁴, do comprimento e do número de ramificações dendríticas, do número de espinhos dendríticos⁵⁵, e no tamanho das sinapses de algumas populações neuronais⁵⁶.

A neurogênese (geração de novos neurônios no cérebro adulto) ocorre durante toda a vida no hipocampo e é mediada por células tronco residentes na camada subgranular do giro denteado (SGZ)⁵⁷. Além de alterações nas células já existentes nos circuitos cerebrais, o EA promove expressivo aumento do número de novos neurônios hipocampais através do aumento da proliferação de células progenitoras, da diferenciação de novos neurônios e incorporação destes à circuitaria hipocampal^{58,59}. O aumento da neurogênese pode estar associado à amplificação na expressão de diversos fatores de crescimento⁶⁰, tais como: o fator de

crescimento endotelial vascular (*vascular endothelial growth factor* – VEGF)⁶¹, fator de crescimento derivado do cérebro (*brain-derived neurotrophic factor* – BDNF) e fator de crescimento neural (*nerve growth factor* – NGF)^{62,63}. Muito embora durante a fase aguda, como após o SE, ocorra um aumento expressivo na proliferação do número de novas células no hipocampo⁶⁴, as alterações no número de novos neurônios vem acompanhadas de diversas alterações aberrantes na morfologia e de migração para locais ectópicos,^{65,66} bem como, na redução drástica do número de espinhos dendríticos em células novas do hipocampo de diferentes idades^{67,68}. Após alguns meses, na fase crônica, há um déficit na geração de novos neurônios⁶⁹, podendo essa redução, na geração dessas células, estar relacionada a déficits cognitivos e de memória vistos em alguns pacientes.

O EA, utilizado como ferramenta para reverter os efeitos deletérios na cognição e memória causados pela epilepsia, pode ter ação na melhora da função cognitiva através do aumento na neurogênese hipocampal. Diversos trabalhos da literatura mostram que animais expostos a ambientes enriquecidos, seguidos do aumento da neurogênese, apresentam melhor performance em testes de memória espacial e aprendizado em labirintos aquáticos⁵⁸ e tarefas de aprendizado dependentes do hipocampo⁵⁶. Uma das possíveis causas desta melhora pode ser atribuída ao EA que exerce influência em várias etapas da neurogênese, aumentando desde a proliferação celular até a taxa de incorporação dos novos neurônios ao circuito existente⁶⁰ associados com a melhora das funções cognitivas e de memória^{25,53}. O aumento na neurogênese está associado também aos efeitos antidepressivos dos fármacos bloqueadores seletivos da recaptção de serotonina⁷⁰.

Trabalhos vêm demonstrando a perda significativa de neurônios em diversas áreas cerebrais, principalmente no hipocampo, de animais e de pacientes com ELT, e traçando uma relação direta entre número de crises e quantidade de neurônios em degeneração^{71,72,73}. O EA tem mostrado efeitos neuroproteores em modelos químicos e elétricos de ELT. Animais mantidos em ambientes enriquecidos apresentam menor susceptibilidade às crises induzidas por AC, com significativa redução da morte de neurônios hipocampais, mesmo quando tratados com uma dose supralimiar de AC⁷⁴ e apresentam aumento no limiar para indução de crises induzidas por *kindling* elétrico da amígdala⁷⁵ quando comparados aos animais que foram mantidos em caixas padrão.

Apesar dos dados positivos desses trabalhos, ambos utilizaram o EA antes do insulto inicial (SE ou *kindling*), como uma forma preventiva da epileptogênese. Entretanto, para fins terapêuticos é interessante a avaliação do efeito da exposição ao EA em situações pós insulto inicial. Alguns trabalhos têm sido realizados com essa abordagem, contudo

os dados ainda não são conclusivos e mais experimentos são necessários para um melhor entendimento dos efeitos do EA sobre o processo epileptogênico e, por fim, vislumbrar uma possível intervenção terapêutica auxiliar aos fármacos.

Outra abordagem complementar alternativa utilizada por pessoas com epilepsia é a prática regular de exercícios físicos. Estudos em animais de laboratório têm demonstrado o papel do exercício físico no controle de crises. Arida e colaboradores, 1998 demonstraram que a prática regular de exercícios pode retardar o desenvolvimento do *kindling* da amígdala em ratos. Em animais epilépticos, durante o período de exercício físico regular, foi observada a redução de crises espontâneas na fase crônica da doença⁷⁶. O exercício físico também é uma eficiente terapia utilizada na redução do estresse⁷⁷, já discutido antes como o fator precipitante de crises mais frequentemente relatado por pessoas com epilepsia.

CONCLUSÕES

Os dados apresentados e discutidos nesta revisão evidenciam a influência do ambiente e do estilo de vida adotado por cada indivíduo sobre a plasticidade cerebral, susceptibilidade a crises epilépticas, e, conseqüentemente, sobre a qualidade de vida de pessoas que vivem com epilepsia. Fatores ambientais que desencadeiam a resposta do estresse são potenciais gatilhos para crises, entretanto intervenções voluntárias em atividades diárias são capazes de proporcionar efeitos positivos na vida desses pacientes, seja através de ambientes favoráveis (enriquecidos), seja por meio da prática regular de exercícios físicos. Tais abordagens, dependendo da janela de intervenção, podem ser consideradas como terapias complementares e podem aumentar significativamente a qualidade de vida das pessoas com epilepsia, pela redução do número de crises, mas também pela melhora da performance cognitiva.

AGRADECIMENTOS

FAPESP, FAPESP-CINAPCE, CAPES, CNPq, FAEPA, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo e a todos os membros do Laboratório de Neurofisiologia e Neuroetologia Experimental, que contribuíram de alguma forma na elaboração deste manuscrito.

REFERÊNCIAS

- Davidson RJ, McEwen BS. Social influences on neuroplasticity: stress and interventions to promote well-being. *Nature neuroscience* 2012;15:689-95.
- McEwen BS. Correction for McEwen, Brain on stress: How the social environment gets under the skin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2013;110:1561.
- McEwen BS. Mood disorders and allostatic load. *Biological Psychiatry* 2003;54:200-7.
- Chrousos PG. Stress and disorders of the stress system. *Nature Reviews Endocrinology* 2009;5:374-81.
- De Kloet ER, Joëls M, Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nature Reviews Neuroscience* 2005;6:463-75.
- McEwen BS. Physiology and Neurobiology of Stress and Adaptation: Central Role of the Brain. *Physiological reviews* 2007;87:873-904.
- Joëls M. Stress, the hippocampus, and epilepsy. *Epilepsia* 2009;50:586-97.
- Sawyer NT, Escayg A. Stress and Epilepsy: Multiple Models, Multiple Outcomes. *Journal of Clinical Neurophysiology* 2010;27:445-52.
- Valentino RJ, Van Bockstaele E. Convergent regulation of locus coeruleus activity as an adaptive response to stress. *European Journal of Pharmacology* 2008;583:194-203.
- Herman JP, Figueiredo H, Mueller NK, Ulrich-Lai Y, Ostrander MM, Choi DC, Cullinan WE. Central mechanisms of stress integration: hierarchical circuitry controlling hypothalamo-pituitary-adrenocortical responsiveness. *Frontiers in Neuroendocrinology* 2003;24:151-80.
- Joëls M, Baram TZ. The neuro-symphony of stress. *Nature Reviews Neuroscience* 2009;10:459-66).
- De Kloet ER, Oitzl MS, Joëls M. Functional implications of brain corticosteroid receptor diversity. *Cellular and molecular neurobiology* 1993;13:433-55.
- Kloet ERDE, Vreugdenhil E, Oitzl MS, Pharmacology M, Amsterdam L. Health and Disease. *Endocrine reviews* 1998;19:269-301.
- Engel Jr J. Introduction to temporal lobe epilepsy. *Epilepsy* 1996;26:41-50.
- McNamara JO. Emerging insights into the genesis of epilepsy. *Nature* 1999;399:A15-22.
- Engel Jr J. Concepts of Epilepsy. *Epilepsia* 1995;36(Suppl 1):S23-9.
- Pitkänen A. et al. Epileptogenesis in Experimental Models. *Epilepsia* 2007;48:13-20.
- Leite JP, Bortolotto Z, Cavalheiro E. Spontaneous recurrent seizures in rats: an experimental model of partial epilepsy. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 1990;14:511-7.
- Regesta G, Tanganelli P. Clinical aspects and biological bases of drug-resistant epilepsies. *Epilepsy research* 1999;34:109-22.
- Engel J. Mesial Temporal Lobe Epilepsy: What Have We Learned? *The Neuroscientist* 2001;7:340-52.
- McKeown MJ, McNamara JO. When Do Epileptic Seizures Really Begin? *Neuron* 2001;30:1-9.
- Mula M. Recent and future antiepileptic drugs and their impact on cognition: what can we expect? *Expert Review of Neurotherapeutics* 2012;2:667-71.
- Terra-Bustamante VC, Inuzuca LM, Fernandes RM, Funayama S, Escorsi-Rosset S, Wichert-Ana L, Santos AC, Araujo D, Machado HR, Sakamoto AC. Temporal lobe epilepsy surgery in children and adolescents: clinical characteristics and post-surgical outcome. *Seizure* 2005;14:274-81.
- Richardson MP, Strange BA, Thompson PJ, Baxendale SA, Duncan JS, Dolan RJ. Pre-operative verbal memory fMRI predicts post-operative memory decline after left temporal lobe resection. *Brain* 2004;127:2419-26.
- Dhanushkodi A, Shetty AK. Is exposure to enriched environment beneficial for functional post-lesional recovery in temporal lobe epilepsy? *Neuroscience and biobehavioral reviews* 2008;32:657-74.
- Schachter SC. Complementary and alternative medical therapies. *Current opinion in neurology* 2008;21:184-9.
- Frucht MM, Quigg M, Schwaner C, Fountain NB. Distribution of seizure precipitants among epilepsy syndromes. *Epilepsia* 2000;41:1534-9.
- Spector S, Cull C, Goldstein LH. Seizure precipitants and perceived self-control of seizures in adults with poorly-controlled epilepsy. *Epilepsy research* 2000;38:207-16.
- Da Silva Sousa P, Lin K, Garzon E, Sakamoto AC, Yacubian EM. T. Self-perception of factors that precipitate or inhibit seizures in juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure* 2005;14:340-6.

30. Sperling MR, Schilling C, Glosser D, Tracy JI, Asadi-Pooya A. Self-perception of seizure precipitants and their relation to anxiety level, depression, and health locus of control in epilepsy. *Seizure* 2008;17:302-7.
31. Lunardi MDS, Sukys-Claudino L, Guarnieri R, Walz R, Lin K. Seizure precipitants and inhibiting factors in mesial temporal lobe epilepsy. *Journal of the neurological sciences* 2011;308:21-4.
32. Nakken KO et al. Which seizure-precipitating factors do patients with epilepsy most frequently report? *Epilepsy & behavior* 2005;6: 85-9.
33. Campen S, Van Jansen FE, Steinbusch LC, Braun KPJ. Stress sensitivity of childhood epilepsy is related to experienced negative life events. *Epilepsia* 2012;53(9):1554-62.
34. Shibahara I, Osawa SI, Kon H, Morita T, Nakasato N, Tominaga T, Narita N. Increase in the number of patients with seizures following the Great East-Japan Earthquake. *Epilepsia* 2013;1-4.
35. Swinkels WA, Engelsman M, Kasteleijn-Nolst Trenité DG, Baal MG, de Haan GJ, Oosting J. Influence of an evacuation in February 1995 in The Netherlands on the seizure frequency in patients with epilepsy: a controlled study. *Epilepsia* 1998;39:1203-7.
36. Moshe S, Shilo M, Chodick G, Yagev Y, Blatt I, Korczyn AD, Neufeld MY. Occurrence of seizures in association with work-related stress in young male army recruits. *Epilepsia* 2008;49:1451-6.
37. Bosnjak J, Vukovic-Bobic M, Mejaski-Bosnjak V. Effect of war on the occurrence of epileptic seizures in children. *Epilepsy & Behavior* 2002;3:502-9.
38. McIntyre DANC, Leech CK. From Daily in Brain Electrical Function Stimulation Resulting. *Experimental neurology* 1969;330:295-330.
39. Racine RJ, Method G. Modification of Seizure Activity by Electrical Modification of After-Discharge. *Electroencephalography Clinical Neurophysiology* 1972;32(3):269-79.
40. Karst H, De Kloet ER, Joëls M. Episodic corticosterone treatment accelerates kindling epileptogenesis and triggers long-term changes in hippocampal CA1 cells, in the fully kindled state. *The European journal of neuroscience* 1999;11:889-98.
41. Edwards HE, Burnham WM, Mendonca, Bowlby D, MacLusky NJ. Steroid hormones affect limbic afterdischarge thresholds and kindling rates in adult female rats. *Brain research* 1999;838:136-50.
42. Taher TR, Salzberg M, Morris MJ, Rees S, O'Brien TJ. Chronic low-dose corticosterone supplementation enhances acquired epileptogenesis in the rat amygdala kindling model of TLE. *Neuropsychopharmacology* 2005;30:1610-6.
43. Kumar G, Couper A, O'Brien TJ, Salzberg MR, Jones NC, Rees SM, Morris MJ. The acceleration of amygdala kindling epileptogenesis by chronic low-dose corticosterone involves both mineralocorticoid and glucocorticoid receptors. *Psychoneuroendocrinology* 2007;32:834-42.
44. Castro OW, Santos VR, Pun RY, McKlveen JM, Batie M, Holland KD, Gardner M, Garcia-Cairasco N, Herman JP, Danzer SC. Impact of Corticosterone Treatment on Spontaneous Seizure Frequency and Epileptiform Activity in Mice with Chronic Epilepsy. *PLoS One* 2012;7:1-9.
45. Lai M-C et al. Effect of neonatal isolation on outcome following neonatal seizures in rats--the role of corticosterone. *Epilepsy research* 2006;68:123-36.
46. Smith-Swintosky VL, Pettigrew LC, Sapolsky RM, Phares C, Craddock SD, Brooke SM, Mattson MP. Metyrapone, an inhibitor of glucocorticoid production, reduces brain injury induced by focal and global ischemia and seizures. *Journal of cerebral blood flow and metabolism* 1996;16:585-98.
47. Roberts J, Keith LD. Mineralocorticoid receptors mediate the enhancing effects of corticosterone on convulsion susceptibility in mice. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 1994;270:505-11.
48. Schridde U, Van Luijtelaar G. Corticosterone increases spike-wave discharges in a dose- and time-dependent manner in WAG/Rij rats. *Pharmacology, biochemistry, and behavior* 2004;78:369-75.
49. Umeoka EHL, Britto S, Antunes-Rodrigues J, Elias LLK, Garcia-Cairasco N. Functional characterization of the hypothalamic – pituitary – adrenal axis of the Wistar Audiogenic Rat (WAR) strain. *Brain Research* 2011;1381:141-7.
50. Pericic D, Jazvinscak M, Svob D, Mirkovic K. Beta-1 adrenoceptor antagonists potentiate the anticonvulsive effect of swim stress in mice. *Pharmacology, biochemistry, and behavior* 2000;67:507-10.
51. Pericic D, Svob D, Jazvinscak M, Mirkovic K. The involvement of alpha2-adrenoceptors in the anticonvulsive effect of swim stress in mice. *Psychopharmacology* 2001;158:87-93.
52. Reddy DS, Rogawski MA. Stress-induced deoxycorticosterone-derived neurosteroids modulate GABA(A) receptor function and seizure susceptibility. *Journal of Neuroscience* 2002;22(9):3795-805.
53. Nithianantharajah J, Hannan AJ. Enriched environments, experience-dependent plasticity and disorders of the nervous system. *Nature Reviews Neuroscience* 2006;7:697-709.
54. Bennett EL, Rosenzweig MR, Diamond MC. Rat Brain: Effects of Environmental Enrichment on Wet and Dry Weights Monosodium L-Glutamate: Its Pharmacology and Role in the Chinese Restaurant Syndrome. *Science* 1969;163(3869):825-6.
55. Leggio MG, Mandolesi L, Federico F, Spirito F, Ricci B, Gelfo F, Petrosini L. Environmental enrichment promotes improved spatial abilities and enhanced dendritic growth in the rat. *Behavioural Brain Research* 2005;163(1):78-90.
56. Rampon C, Tang YP, Goodhouse J, Shimizu E, Kyin M, Tsien JZ. Enrichment induces structural changes and recovery from nonspatial memory deficits in CA1 NMDAR1-knockout mice. *Nature neuroscience* 2000;3:238-44.
57. Gage FH. Mammalian Neural Stem Cells. *Science* 2000;287:1433-8.
58. Kempermann G, Kuhn HG, Gage FH. More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. *Nature* 386(6624):493-5.
59. Praag H, Van Kempermann G, Gage FH. Neural Consequences of Environmental Enrichment. *Nature Reviews Neuroscience* 2000;1:1-8.
60. Olson AK, Eadie BD, Ernst C, Christie BR. Environmental Enrichment and Voluntary Exercise Massively Increase Neurogenesis in the Adult Hippocampus via Dissociable Pathways. *Hippocampus* 2006;260, 250-60.
61. During MJ, Cao L. VEGF, a Mediator of the Effect of Experience on Hippocampal Neuro-genesis. *Current Alzheimer Research* 2006;29-33.
62. Pham TM, So S. Effects of environmental enrichment on cognitive function and hippocampal NGF in the non-handled rats. *Behavioural Brain Research* 1999;103:63-70.
63. Torasdotter M, Metsis M, Henriksson BG, Winblad B, Mohammed H. Environmental enrichment results in higher levels of nerve growth factor mRNA in the rat visual cortex and hippocampus. *Behavioural brain research* 1998;93:83-90.
64. Parent JM et al. Dentate granule cell neurogenesis is increased by seizures and contributes to aberrant network reorganization in the adult rat hippocampus. *Journal of Neuroscience* 1997;17:3727-38.
65. Walter C, Murphy BL, Pun RYK, Spieles-engemann AL, Danzer SC. Pilocarpine-Induced Seizures Cause Selective Time-Dependent Changes to Adult-Generated Hippocampal Dentate Granule Cells. *Journal of Neuroscience* 2007;27:7541-52.
66. Jessberger S, Zhao C, Toni N, Clemenson Jr GD, Li Y, Gage FH. Seizure-associated, aberrant neurogenesis in adult rats characterized with retrovirus-mediated cell labeling. *Journal of Neuroscience* 2007;27(35):9400-7.
67. Murphy BL, Pun RY, Yin H, Faulkner CR, Loepke AW, Danzer SC. Heterogeneous Integration of Adult-Generated Granule Cells into the Epileptic Brain. *Journal of Neuroscience* 2011;31:105-17.
68. Santos VR, de Castro OW, Pun RY, Hester MS, Murphy BL, Loepke AW, Garcia-Cairasco N, Danzer SC. Contributions of mature granule cells to structural plasticity in temporal lobe epilepsy. *Neuroscience* 2011;197:348-57.
69. Hattiangady B, Rao MS, Shetty AK. Chronic temporal lobe epilepsy is associated with severely declined dentate neurogenesis in the adult hippocampus. *Neurobiology of Disease* 2004;17:473-90.
70. Sahay A, Hen R. Adult hippocampal neurogenesis in depression. *Nature Neuroscience* 2007;10:1110-5.
71. Fujikawa DG. Prolonged seizures and cellular injury: understanding the connection. *Epilepsy & behavior* 2005;7(Suppl 3):S3-11.

72. Furtado M, Castro OW, Del Vecchio F, De Oliveira JC, Garcia-Cairasco N. Study of spontaneous recurrent seizures and morphological alterations after status epilepticus induced by intrahippocampal injection of pilocarpine. *Epilepsy & Behavior* 2011;20:257-66.
73. Castro OW, Furtado MA, Tilelli CQ, Fernandes A, Pajolla GP. Comparative neuroanatomical and temporal characterization of FluoroJade-positive neurodegeneration after status epilepticus induced by systemic and intrahippocampal pilocarpine in Wistar rats. *Brain Research* 2010;1374:43-55.
74. Young D, Lawlor P, Leone P, Dragunow M, During MJ. Environmental enrichment inhibits spontaneous apoptosis, prevents seizures and is neuroprotective. *Nature medicine* 1999;5:448-53.
75. Auvergne R et al. Delayed kindling epileptogenesis and increased neurogenesis in adult rats housed in an enriched environment. *Brain research* 2002;954:277-85.
76. Arida RM, Scorza F, Dos Santos NF, Peres C, Cavalheiro E. Effect of physical exercise on seizure occurrence in a model of temporal lobe epilepsy in rats. *Epilepsy research* 1999;37:45-52.
77. Arida RM et al. Physical exercise in epilepsy: what kind of stressor is it? *Epilepsy & behavior* 2009;16:381-7.

Endereço para correspondência:

Eduardo Henrique de Lima Umeoka
Norberto Garcia-Cairasco
Neurophysiology and Experimental Neuroethology Laboratory (LNNE)
Physiology Department – Ribeirão Preto School of Medicine
University of São Paulo (USP)
Av. Bandeirantes, 3900
CEP 14049-900, Ribeirão Preto, SP, Brasil
Phone: (55-16) 3602-3330
E-mail: eduardoumeoka@gmail.com
ngcairas@fmrp.usp.br