

# Epilepsia decorrente do traumatismo cranioencefálico\*

## *Epilepsy after traumatic brain injury*

Daniel Damiani<sup>1</sup>, Durval Damiani<sup>2</sup>

\*Recebido do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). São Paulo, SP.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** Com a alta prevalência de traumatismo cranioencefálico e suas comorbidades, é imprescindível um melhor conhecimento da sua fisiopatologia. Do ponto de vista prático, a presença de quadro convulsivo de instalação tardia (mais de sete dias após o trauma) é uma condição, em certas situações, bastante incapacitante. O objetivo deste estudo foi rever os conceitos atuais sobre o assunto, bem como explorar a melhor conduta terapêutica.

**CONTEÚDO:** Se, por um lado, o tratamento com anticonvulsivantes precocemente (nos primeiros sete dias) é eficaz em evitar o quadro epiléptico precoce, há razoável acordo de que este tratamento não previne as complicações epiléticas tardias. Ao lado disso, a utilização de medicamentos antiepiléticos traz consigo um importante conjunto de efeitos colaterais.

**CONCLUSÃO:** Até que novas modalidades terapêuticas sejam introduzidas, que são decorrência de um melhor conhecimento fisiopatológico, a utilização de medicamentos anticonvulsivantes deve ser realizada somente nos primeiros sete dias depois do traumatismo cranioencefálico.

**Descritores:** Anticonvulsivantes, Convulsões, Epilepsia pós-traumática, Traumatismo cranioencefálico.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** In view of the high prevalence of traumatic brain injury (TBI) and its comorbidities, it is quite important a better knowledge of the pathophysiology of this process. Our objective was to review the best way to manage these posttraumatic epilepsy cases.

**CONTENTS:** Under the practical point of view, the seizures occurring after 7 days of the TBI were, in certain cases, a very debilitating condition. If the precocious anticonvulsant therapy is efficacious in avoiding seizures in the first 7 days after TBI, there is good agreement that this kind of treatment is unable to avoid later convulsions. On the other hand, we must remember that anticonvulsant therapy has important and serious side effects.

**CONCLUSION:** Until new treatment modalities are not available, as a consequence of a better pathophysiological knowledge, the use of anticonvulsant drugs should be limited to the first 7 days after TBI and not beyond.

**Keywords:** Antiepileptic drugs, Posttraumatic epilepsy, Seizures, Traumatic brain injury.

### INTRODUÇÃO

A cada ano, somente nos Estados Unidos, meio milhão de pessoas sofrem de traumatismo cranioencefálico (TCE) grave, necessitando de internação. Esta entidade clínica é um grande problema da área de Saúde Pública no que diz respeito ao seu impacto neuropsicológico bem como na sua morbidade naqueles que sobrevivem<sup>1</sup>. O impacto do TCE como um fator de risco para o desenvolvimento de epilepsia é bem conhecido, representando a principal causa de epilepsia adquirida<sup>2</sup>. Por definição, crise epilética pós-traumática é a presença de uma ou mais crises epiléticas, não provocadas, ocorrendo num período tardio (pelo menos uma semana) após o TCE. Num estudo populacional, 86% dos pacientes que apresentam uma crise epilética pós-TCE, apresentarão uma segunda crise num período de dois anos<sup>1</sup>. O impacto dessa seqüela é intensa, sendo um fator que dificulta o retorno para as atividades diárias<sup>2</sup>. Após um TCE de grande impacto, seguido por contusões cerebrais ou mesmo ferimentos penetrantes, o risco para o desenvolvimento de crises epiléticas aumenta consideravelmente, sendo necessários estudos que mostrem a eficácia das estratégias profiláticas às crises. A probabilidade de ocorrência da crise epilética é diretamente proporcional à gravidade do TCE. Estudos revelam que após TCE, o risco global para o desenvolvimento de crises epiléticas fica em torno de 2% a 5%, aumentando para 7% a 39% naqueles com lesões corticais ou sequelas neurológicas. O primeiro ano após o TCE é o período crítico de maior probabilidade para uma crise epilética, diminuindo nos anos subseqüentes. Diversos estudos com a utilização de agentes anticonvulsivantes não mostram benefícios no que diz respeito à profilaxia de crises que podem ocorrer num período maior que uma semana após o TCE<sup>3</sup>. Vários estudos têm mostrado o sucesso dos fármacos antiepiléticos apenas na primeira semana após o TCE, as consideradas crises epiléticas precoces, não havendo, após este

1. Biomédico; Professor de Neurociências da Faculdade Santa Marina e Interno da Faculdade de Medicina da Universidade Nove de Julho. São Paulo, SP, Brasil

2. Professor Livre-Docente, Chefe da Unidade de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). São Paulo, SP, Brasil

Apresentado em 06 de maio de 2010

Aceito para publicação em 27 de agosto de 2010

Endereço para correspondência:

Daniel Damiani

Rua Bela Cintra 2117/9 – Jardins

01415-000 São Paulo, SP.

Fone: (11) 9655-2577

E-mail: dani.neurocirurgia@gmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

período, benefício evidente<sup>4</sup>.

Os fatores de risco independentes para a doença incluem a presença de um hematoma subdural ou mesmo extradural, contusão cerebral, TCE com perda da consciência ou mesmo com período amnésico maior que 24h, ocorrência de crise epiléptica imediatamente após o TCE e idade maior que 65 anos no momento do TCE. Fatores de risco independentes considerados adicionais incluem: período de coma maior que uma semana; lesão dural; fraturas de crânio depressivas sem tratamento cirúrgico<sup>1,3</sup>.

Há muitos pontos desconhecidos no que diz respeito à fisiopatologia das crises epiléticas após TCE: um número muito grande de mRNA é ativado no cérebro após o TCE ou uma convulsão *per se*<sup>5</sup>. Muitas outras anormalidades são encontradas, como alterações dos canais iônicos, de transportadores, dos receptores de membrana celular, das células da glia além do desenvolvimento de circuitos aberrantes<sup>6-8</sup>. Contudo, diversos mecanismos fisiopatológicos são ativados simultâneos e/ou sequencialmente após o TCE, abrindo possibilidade para diversas estratégias antiepilépticas<sup>9</sup> (Figura 1). O processo inflamatório decorrente do TCE origina ativações de novas transcrições gênicas, criando alterações anatômicas que incluem brotamento axonal e modificações dendríticas. Hoje, ainda não se dispõe de estratégias farmacológicas ou não farmacológicas que realmente sejam antiepilépticas<sup>2</sup>.

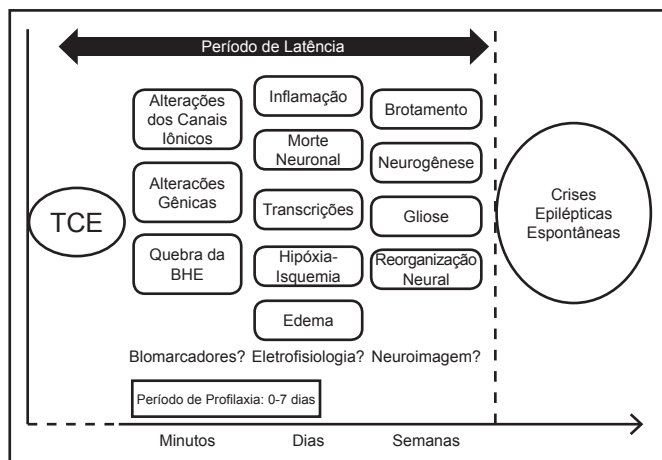


Figura 1 – Modelo epileptogênico

Note que o período em que deve ser administrado o agente anticonvulsivante varia do momento do trauma até, sete dias do mesmo.

TCE = traumatismo cranioencefálico; BHE = Barreira hematoencefálica

(Modificado de Jensen FE. *Introduction posttraumatic epilepsy: treatable epileptogenesis*. *Epilepsia* 2009;50(Suppl 2):1-3.

Outra questão relevante é a definição do chamado *período crítico*, isto é, o intervalo entre o TCE e a apresentação convulsiva; diversos estudos mostram esse período em modelos animais. No entanto, em humanos, esse período de latência pode durar vários anos, não havendo ainda uma clara definição<sup>10,11</sup>.

No que diz respeito à estratégia profilática, pode-se inferir que há mais questões que respostas: há diversas formas de neuroplasticidade decorrentes das diferentes intensidades de lesões corticais. O tratamento profilático interfere nas funções motoras, sensitivas e cognitivas, mas ainda assim, pode ser ineficiente<sup>12</sup>.

O objetivo deste estudo foi rever os conceitos atuais sobre o assunto, bem como explorar a melhor conduta terapêutica.

## FENÔMENOS EPILEPTOGÊNICOS NA FASE DE LATÊNCIA

As respostas sobre os mecanismos que originam os fenômenos epileptogênicos possivelmente serão encontradas nos estudos que envolvem a fisiopatologia do TCE. Lesões por cisalhamento, lesões axonais difusas, hematomas, lacerações, fraturas cranianas com afundamento, hemorragias parenquimatosas e presença de corpos estranhos são o insulto inicial após o TCE. As lesões secundárias a esses processos incluem áreas de penumbra hipóxico-isquêmicas, edema e quebra da integridade da barreira hematoencefálica<sup>13</sup>.

### Aumento da circuitaria excitatória cerebral e o fenômeno do brotamento

Os experimentos utilizando imunocitoquímica revelaram intensa imunorreatividade para as proteínas neurofilamentosas de 68KDa e 200KDa nos primeiros três dias após o TCE, persistindo por semanas, acompanhando à lesão. Tanto as células piramidais como os interneurônios corticais mostram um aumento da expressão desses neurofilamentos. Essas alterações propiciam um brotamento axonal na região lesada<sup>14</sup>. Os brotamentos axonais são comprovados através de reações imunocitoquímicas utilizando-se anticorpos associados à proteína GAP43, muito prevalente nas terminações axonais. Há aumento do comprimento dos axônios, como também do número de ramificações colaterais, aumentando assim, os locais de sinapses. Alguns estudos mostram também que nestas regiões, há aumento dos circuitos excitatórios, constituindo circuitos hiperexcitáveis, o que acaba por criar uma região epileptogênica<sup>12</sup>. Através de comprovações eletrofisiológicas, verificou-se que as regiões de brotamento constituem novas áreas anatômicas e funcionais com a característica de serem hiperexcitáveis. Experimentos utilizando tetrodoxinas (TTX) revelam que uma vez administradas no período de latência, há prevenção às descargas epileptiformes evocadas e espontâneas. O mecanismo pelo qual a TTX bloqueia a hiperexcitabilidade é desconhecido; sabe-se que há um bloqueio dos canais de sódio voltagem-dependentes, eliminando, presumivelmente, a neurotransmissão no local da lesão. Muito provavelmente a TTX também impede o brotamento anormal, hiperexcitável dos axônios<sup>15</sup>. Através de estudos com imunorreatividade, verificou-se redução significativa da expressão de GAP43 como também do brotamento axonal após administração da TTX.

### Alterações dos neurônios GABAérgicos

A inibição pós-sináptica através dos receptores GABAérgicos é bem conhecida e tem-se especulado que esta via de regulação poderia estar implicada no desenvolvimento de tecidos corticais epileptogênicos. Estudos anatômicos e eletrofisiológicos revelam que há uma diminuição no número de interneurônios inibitórios pós-sinápticos tanto no neocórtex como no hipocampo (áreas CA1 e CA3) após TCE. Especula-se que estas alterações, muitas delas atrofias nas conexões GABAérgicas após a lesão, seja uma forma de reversão cortical ao estado de desenvolvimento, abrindo a possibilidade de uma nova reformulação e reorganização cerebral. Outro achado interessante é a diminuição da produção de BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) e de seu receptor

(TrkB) pelos interneurônios inibitórios, nos primeiros três dias após o trauma, mostrando assim sua atividade suprimida<sup>12</sup>.

## PROFILAXIA DAS CRISES EPILÉPTICAS

Ensaio clínico têm mostrado que a utilização dos fármacos disponíveis atualmente não protege as vítimas de TCE da epileptogênese (caracterizadas clinicamente por crises epiléticas após o período de sete dias do TCE). Recomenda-se apenas a medicação anticonvulsivante numa fase aguda pós-traumática, isto é, nos primeiros sete dias após o TCE<sup>16</sup>. Não se pode deixar de lembrar que os fármacos antiepiléticos não são isentos de efeitos colaterais: a fenitoína, por exemplo, é responsável por diversas reações que incluem dermatites, lesões no local da administração endovenosa, granulocitopenia, hemiparesia transitória, imunodeficiência permanente de linfócitos B, hiperplasia gengival além de reações fatais de hipersensibilidade<sup>17</sup>.

Estudos que avaliaram a utilização desses fármacos com o intuito da profilaxia das crises epiléticas após neurocirurgias, em especial as craniotomias supratentoriais, também falharam na prevenção de crises tardias (as que ocorrem após 7 dias da intervenção cirúrgica). Em seis estudos para avaliação da fenitoína, carbamazepina, valproato e fenobarbital, dois admitiram pacientes somente com neoplasias cerebrais submetidos à neurocirurgia enquanto os outros quatro admitiram pacientes com etiologia variada. Os resultados foram muito semelhantes àqueles que consideraram como fator agressor o TCE: tanto a fenitoína, valproato, carbamazepina e o fenobarbital reduzem o risco de crises epiléticas ditas provocadas, isto é, as que ocorrem na primeira semana após a cirurgia (redução em torno de 40% a 50%). No entanto, após este período, não há sucesso profilático<sup>18</sup>.

Novas estratégias deverão ser desenvolvidas no intuito de aprimorar as medidas profiláticas. A grande dificuldade é que até hoje os fenômenos que alteram um cérebro normal e o momento em que ocorrem tais alterações não são completamente compreendidos. As técnicas de neuroimagem funcional (tais como RNM funcional e DTI – *diffusion tensor imaging*) e de neurofisiologia estão tentando documentar as alterações responsáveis pela epileptogênese. Também se tem tentado determinar biomarcadores que indiquem quais pacientes com TCE terão maior probabilidade de epileptogênese<sup>18,19</sup>.

O uso de corticosteroides além de não mostrar benefícios no controle das crises epiléticas, revelou ser um fator que aumentou as taxas de crises epiléticas pós-traumáticas<sup>20,21</sup>.

Simultaneamente às técnicas de neuroimagem, diversos modelos animais estão sendo desenvolvidos para o estudo da epileptogênese pós-traumática. Muitos destes modelos, no entanto, falharam ao tentar demonstrar as convulsões espontâneas. Porém, os modelos conseguiram mimetizar as sequelas cognitivas verificadas também nos humanos após o TCE. Os estudos, com diversos graus de sucesso, incluem como alvos terapêuticos os agentes bloqueadores dos canais glutamatérgicos, bloqueadores dos canais de cálcio, inibidores das caspases, agentes antiapoptóticos, agentes neurotróficos e transplantes de células-tronco<sup>22</sup>. Apesar de alguns resultados muito promissores, ainda restam grandes questões em seres humanos. Isto se deve ainda ao desconhecimento dos mecanismos patogênicos desta doença, bem como da linha do tempo

e seus fenômenos fisiopatológicos correspondentes – a “cascata epileptogênica pós-TCE”<sup>21,22</sup>.

Talvez a maior compreensão venha das análises eletrofisiológicas após o TCE. Nestas condições, conseguir-se-á avaliar diretamente a rede neural, as alterações da circuitaria cerebral, bem como identificar as alterações que precedem as crises epiléticas pós-traumáticas<sup>12</sup>. As observações dos modelos animais, através de eletrodos que gravam as atividades elétricas cerebrais, mostram que há um prejuízo das sinapses inibitórias GABAérgicas ou mesmo perda dos interneurônios GABAérgicos. Outros pesquisadores revelaram que alterações das sinapses glutamatérgicas também estariam alteradas, sendo um gatilho para as crises epiléticas<sup>12,21</sup>. Há dois grandes estudos sobre agentes antiepiléticos e seus efeitos nas crises epiléticas pós-TCE<sup>23</sup>. Deve-se realizar melhor triagem dos pacientes vítimas de TCE através da realização do eletroencefalograma (EEG) bem como criar biomarcadores eletrofisiológicos que indiquem maior risco de epilepsia pós-traumática. Técnicas de neuroimagem também deverão contribuir nesse sentido.

## CONCLUSÃO

As crises epiléticas pós-traumáticas são um problema clínico, de elevada morbidade, muitas vezes incapacitantes. Os pacientes são, na maioria das vezes, fármacos-resistentes aos agentes anticonvulsivantes atuais e não são bons candidatos à neurocirurgia<sup>4</sup>. Os poucos estudos aleatórios que abordam a eficácia dos agentes anticonvulsivantes na prevenção das crises epiléticas tardias pós-traumáticas mostram a ineficácia desses fármacos. Algumas razões para esse fracasso podem incluir o uso de uma dose subterapêutica; o momento do início e a duração do tratamento, que ainda não estão bem definidos; um conhecimento ainda insuficiente sobre a fisiopatologia dessa doença ou ainda, a ausência de componentes intrínsecos antiepiléticos de alguns agentes testados<sup>1</sup>. Dentre os fármacos que se dispõem atualmente, apenas se tem sucesso no controle das crises epiléticas consideradas precoces, isto é, aquelas que ocorrem dentro da primeira semana após o TCE. Após este período, não se realiza profilaxia, caso contrário, estar-se-ia apenas expondo o paciente aos numerosos efeitos colaterais destes fármacos<sup>4,16,18,24,25</sup>. Não há uma diretriz sobre a utilização de antiepiléticos após TCE ou mesmo uma intervenção neurocirúrgica. No entanto, tanto a *Brain Trauma Foundation* como a *American Association of Neurological Surgeons* recomendam que seja feita a profilaxia o quanto antes após a lesão traumática, porém por um período de apenas sete dias após o evento<sup>18,24,25</sup>.

As crises epiléticas pós-TCE são, seguramente, uma forma de epileptogênese tratável e estudos deverão ser realizados no intuito de entender seu mecanismo de instalação e seus fenômenos moleculares. Com isso, novos alvos terapêuticos, ainda hoje indisponíveis, tornarão possíveis com posterior controle da doença. Dentro do enorme espectro e classificações das epilepsias, a crise epilética pós-traumática possui grandes possibilidades de ser curada. Novas condutas diagnósticas vindas das bancadas dos laboratórios de pesquisa básica, incluindo a neuroimagem e a própria eletrofisiologia, estão começando a ser aplicadas à clínica médica no intuito de elucidar os mecanismos fisiopatológicos dessa doença<sup>25</sup>.

## REFERÊNCIAS

1. D'Ambrosio R, Perucca E. Epilepsy after head injury. *Curr Opin Neurol* 2004;17(6):731-5.
2. Jensen FE. Introduction Posttraumatic epilepsy: treatable epileptogenesis. *Epilepsia* 2009;50(Suppl 2):1-3.
3. Temkin NR, Jarell AD, Anderson GD. Antiepileptogenic agents: how close are we? *Drugs* 2001;61(8):1045-55.
4. Garga N, Lowenstein DH. Posttraumatic epilepsy: a major problem in desperate need of major advances. *Epilepsy Curr* 2006;6(1):1-5.
5. Raghavendra Rao VL, Dhodda VK, Song G, et al. Traumatic brain injury-induced acute gene expression changes in rat cerebral cortex identified by GeneChip analysis. *J Neurosci Res* 2003;71(2):208-19.
6. Dudek FE, Sutula TP. Epileptogenesis in the dentate gyrus: a critical perspective. *Prog Brain Res* 2007;163:755-73.
7. Jin X, Prince DA, Huguenard JR. Enhanced excitatory synaptic connectivity in layer v pyramidal neurons of chronically injured epileptogenic neocortex in rats. *J Neurosci* 2006;26(18):4891-900.
8. Huberfeld G, Wittner L, Clemenceau S, et al. Perturbed chloride homeostasis and GABAergic signaling in human temporal lobe epilepsy. *J Neurosci* 2007;27(37):9866-73.
9. Lowenstein DH. Epilepsy after head injury: an overview. *Epilepsia* 2009;50(Suppl 2):4-9.
10. Salazar AM, Jabbari B, Vance SC, et al. Epilepsy after penetrating head injury. I. Clinical correlates: a report of the Vietnam Head Injury Study. *Neurology* 1985;35(10): 1406-14.
11. D'Ambrosio R, Fender JS, Fairbanks JP, et al. Progression from frontal-parietal to mesial-temporal epilepsy after fluid percussion injury in the rat. *Brain* 2005;128(Pt 1):174-88.
12. Prince DA, Parada I, Scalise K, et al. Epilepsy following cortical injury: cellular and molecular mechanisms as targets for potential prophylaxis. *Epilepsia* 2009;50(Suppl 2):30-40.
13. Halliday AL. Pathophysiology. In: Marion DW, (editor). *Traumatic brain injury*. New York: Thieme Medical Publishers; 1999. p. 29-38.
14. King CE, Canty AJ, Vickers JC. Alterations in neurofilaments associated with reactive brain changes and axonal sprouting following acute physical injury to the rat neocortex. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2001;27(2):115-26.
15. Houweling AR, Bazhenov M, Timofeev I, et al. Homeostatic synaptic plasticity can explain post-traumatic epileptogenesis in chronically isolated neocortex. *Cereb Cortex* 2005;15(6):834-45.
16. Beghi E. Overview of studies to prevent posttraumatic epilepsy. *Epilepsia* 2003;44(Suppl 10):21-6.
17. Hunt EA. Phenytoin in traumatic brain injury. *Arch Dis Child* 2002;86(1):62-3.
18. Temkin NR. Prophylactic anticonvulsants after neurosurgery. *Epilepsy Curr* 2002;2(4):105-7.
19. Diaz-Arrastia R, Agostini MA, Madden CJ, et al. Posttraumatic epilepsy: the endophenotypes of a human model of epileptogenesis. *Epilepsia* 2009;50(Suppl 2):14-20.
20. Watson NF, Barber JK, Doherty MJ, et al. Does glucocorticoid administration prevent late seizures after head injury? *Epilepsia* 2004;45:690-4.
21. Willmore LJ, Ueda Y. Posttraumatic epilepsy: hemorrhage, free radicals and the molecular regulation of glutamate. *Neurochem Res* 2009;34(4):688-97.
22. Pitkanen A, Schwartzkroin P, Moshe S, (editors). *Models of seizures and epilepsy*. Elsevier Academic Press, 2006. p. 477-93.
23. Dichter MA. Posttraumatic epilepsy: the challenge of translating discoveries in the laboratory to pathways to a cure. *Epilepsia* 2009;50(Suppl 2):41-5.
24. Chang BS, Lowenstein DH. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: antiepileptic drug prophylaxis in severe traumatic brain injury: report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2003;60(1):10-6.
25. Temkin NR. Preventing and treating posttraumatic seizures: the human experience. *Epilepsia* 2009;50(Suppl 2):10-3.