

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO
Curso de Biomedicina

Paloma Regina Basilio de Lima

CÉLULAS ASTROCÍTICAS NA EPILEPSIA

São Paulo

2018

Paloma Regina Basilio de Lima

CÉLULAS ASTROCÍTICAS NA EPILEPSIA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Biomedicina do Centro Universitário São Camilo, orientada pela Profa. Dra. Roberta de Medeiros, como requisito parcial para obtenção do título em Bacharel em Biomedicina.

São Paulo

2018

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Padre Inocente Radrizzani

Lima, Paloma Regina Basilio de
Células astrocíticas na epilepsia / Paloma Regina Basilio de Lima. --
São Paulo: Centro Universitário São Camilo, 2018.
49 p.

Orientação de Roberta de Medeiros

Trabalho de Conclusão de Curso de Biomedicina (Graduação), Centro
Universitário São Camilo, 2018.

1. Astrócitos 2. Doenças do sistema nervoso 3. Epilepsia 4.
Glutamatos I. Medeiros, Roberta de II. Centro Universitário São Camilo III.
Título

CDD: 616.853

Paloma Regina Basilio de Lima

CÉLULAS ASTROCÍTICAS NA EPILEPSIA

São Paulo, 22 de abril de 2018

Profa. Dra. Roberta de Medeiros

Profa. Dra. Juliana Almada Colucci Barros

Profa. Dra. Gabrielly Denadai Chiarantin

Dedico este trabalho aos meus pais e irmão que me deram apoio ao longo desses anos de curso, e que não mediram esforços para que eu chegasse até esta etapa da minha vida, pois sem eles este trabalho não se realizaria.

Agradecimentos

Agradeço a minha orientadora Profa. Dra. Roberta de Medeiros pela orientação e sua grande ajuda que me forneceu, tirando dúvidas e me ajudando a entender melhor sobre o tema durante a realização do desenvolvimento deste trabalho, pois sem sua orientação não seria possível desenvolver este trabalho.

RESUMO: Sabe-se que a epilepsia é o mais frequente transtorno neurológico, atingindo 50 milhões de pessoas no mundo. Sendo que aproximadamente 30% dos pacientes são farmacoresistentes e crises epiléticas provocam perda neuronal, este trabalho tem como objetivo, por meio de levantamento bibliográfico, mostrar a importância das células astrocíticas na epilepsia, apontando-as como um possível alvo farmacológico, para tratar estes pacientes, pois estudos mostram que o hipocampo de epiléticos apresenta aumento da proliferação de astrócitos anormais e depleção de neurônios. Esses astrócitos apresentam alterações morfológicas, fisiológicas e moleculares importantes. Dentre essas as alterações destaca-se a redução na expressão de transportadores de glutamato (GLU) astrocitários, responsáveis pelo controle do neurotransmissor excitatório no espaço extraneural, como também o aumento de GLU e consequente hiperativação dos receptores de glutamato metabotrópicos (mGluR) astrocitários, eleva os níveis intracelulares de cálcio, com consequente liberação de gliomoduladores (D-serina) e aumento na oferta de cálcio para os neurônios via junções GAP que foi associada à disfunção mitocondrial astrocitária responsável pela morte neuronal. Além disso, ocorre redução da expressão dos canais de K⁺ retificadores de influxo (canais Kir 4.1), como também pode ocorrer um desequilíbrio osmótico envolvendo alterações na expressão da aquaporina 4. Esses eventos levam ao desenvolvimento de crises epiléticas. Finalmente, a reatividade astrocitária promove a formação da cicatriz glial, mecanismo considerado paradoxal pois por um lado é uma tentativa de reparo do tecido nervoso lesado, por isolamento da área afetada e reconstituição da barreira hematoencefálica, mas por outro lado inibe a regeneração axonal. Conclui-se, portanto que os astrócitos têm potencial papel como alvo terapêutico para alguns tipos de epilepsia.

Palavras chave: *Astrócitos; Doenças do Sistema Nervoso; Epilepsia; Glutamato*

ABSTRACT: It is known that epilepsy is the most frequent neurological disorder, reaching 50 million people in the world. Since approximately 30% of the patients are pharmacoresistant and epileptic seizures cause neuronal loss, this work aims, through a bibliographic survey, to show the importance of astrocytic cells in epilepsy, pointing them as a possible pharmacological target. Studies show that the hippocampus of epileptics presents increased proliferation of abnormal astrocytes and depletion of neurons. These astrocytes present important morphological, physiological and molecular changes. Among these, we highlight the reduction in the expression of astrocytic glutamate transporters (GLU), responsible for the control of the excitatory neurotransmitter in the extraneural space, as well as the increase of GLU and consequent hyperactivation of astrocyte metabotropic glutamate (mGluR) receptors, elevates the intracellular levels of calcium, with consequent release of gliomodulators (D-serine), and an increase in calcium supply to neurons via GAP junctions that was associated with astrocytic mitochondrial dysfunction responsible for neuronal death. In addition, there is a reduction in the expression of K canais channels of influx (Kir 4.1 channels), as well as osmotic imbalance involving changes in aquaporin 4 expression. These events lead to the development of epileptic seizures. Finally, astrocytic reactivity promotes the formation of glial scar, a mechanism considered paradoxical because on the one hand it is an attempt to repair damaged nervous tissue by isolation of the affected area and reconstitution of the blood-brain barrier, but on the other hand it inhibits axonal regeneration. It is concluded, therefore, that astrocytes have a potential role as a therapeutic target for some types of epilepsy.

Keywords: histopathological lesions; neuronal changes and epilepsy (DeCS), in conjunction with and, in and over combinations.

Lista de Figuras

Figura 1– Representação esquemática da relação entre astrócitos e neurônios pré e pós-sinápticos.....	14
Figura 2 – Comparação da morfologia e expressão da GFAP em astrócitos normais (não reativos) e após lesão do hipocampo (reativo).....	20
Figura 3 – Representação esquemática da variação da astrogliose reativa.....	21
Figura 4 – Representação esquemática das células envolvidas na cicatriz glial.....	24
Figura 5 – Astrócitos reativos recebem e enviam diversas instruções moleculares.....	25
Figura 6 – Cicatriz glial impede conexão entre os neurônios.....	26

Lista de Abreviaturas

AGC1: aspartato-glutamato isoforma 1

AMPA: 2-amino-5-metil propanoico ácido

AQP4: aquaporina 4

ATP: adenosina trifosfato

ATPase: adenosinatrifosfatases

BDNF: Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro

CG: crises generalizadas

CP: crises parciais

CPS: crises parciais simples

CPC: crises parciais complexas

CXCL10: interferon gama por proteína 10

DAE: drogas antiepilépticas

DNA: ácido desoxirribonucleico

EAATs: transportadores de aminoácidos excitatórios

EEG: eletroencefalograma

EGF: fator de crescimento epidérmico

ELTM-HS: epilepsia mesial do lobo temporal com esclerose do hipocampo

FGF-2: fator de crescimento de fibroblastos

GABA: ácido gama-aminobutírico

GDNF: fator neurotrófico derivado de células gliais

GFAP: proteína ácida fibrilar glial

GFS: fator de crescimento

GGE: epilepsias idiopáticas generalizadas

GLU: glutamato

ICEs: lesões corticais produzidas por eletrodos intracranianos

IGF-1: fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1

IHKA: ácido kaínico intra-hipocampo

IL-1: interleucina 1

IL-1 β : interleucina 1 beta

IL-6: interleucina 6

IL-10: interleucina 10

IL-11: interleucina 11

INF- γ : interferon gama

K⁺: potássio

Kir.4.1: canal de potássio retificador interno

LCN2: gene lipocalin 2

LPS: lipopolissacarídeo

LIF: linfócitos

MTLE: epilepsia mesial do lobo temporal

mGluR: receptores de glutamato metabotrópico

Na⁺: sódio

NADPH: nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato na forma reduzida

NE: norepinefrina

NGF: fator de crescimento nervoso

NH₄⁺: amônia

NMDA: N-metil-D-aspartato

NO: óxido nítrico

PAMPs: padrões moleculares associados a patógenos

PGE: prostaglandina

ROS: espécies reativas de oxigênio

SE: *status epilepticus*

SNC: sistema nervoso central

TCE: traumatismo crânio encefálico

TNF- γ : interferon gama

VEGF-A: fator de crescimento endotelial

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	1
2 OBJETIVO.....	5
3 METODOLOGIA.....	6
4 DESENVOLVIMENTO.....	7
4.1 Ictogênese e epileptogênese: mecanismos gerais.....	7
4.2 Alterações Celulares.....	12
4.2.1 Astrócitos.....	13
4.2.1.1 Alterações astrocíticas reativa.....	15
4.2.2 Astroglíose reativa	19
4.2.3 Canais de potássio.....	27
4.2.4 Aquaporina-4 na epilepsia.....	29
5 CONCLUSÃO.....	31
6 REFERÊNCIAS.....	32

1 INTRODUÇÃO

A epilepsia é um distúrbio cerebral, não transmissível, causado pela predisposição permanente das células nervosas apresentarem atividade excessiva e anormal, que podem culminar em uma crise epilética. Quando esse distúrbio ocorre, o cérebro interrompe temporariamente suas funções habituais e produz manifestações involuntárias no comportamento, no controle muscular, na consciência e na sensibilidade. A maioria dos casos de epilepsia se inicia na infância ou na adolescência, fato que favorece o diagnóstico precoce e permite tratamento para amenização dos sintomas (FISHER et al., 2005).

A epilepsia se manifesta por crises repetidas e, quando não se identifica as causas originárias das crises, é denominada epilepsia idiopática. Entretanto, é importante ressaltar que são descritas na literatura, mais de um tipo de crise epilética, que podem ser geradas isoladamente e desencadeada por súbitas mudanças na intensidade luminosa, consumo excessivo de álcool, febre alta, ansiedade, cansaço, uso de alguns medicamentos e drogas de abuso, distúrbios metabólicos, traumatismo craniano e algumas outras doenças, sem necessariamente sofrer da doença epilepsia. Nesses casos, pode ser chamada de epilepsia secundária ou sintomática (FERNANDES, 2013).

A epilepsia idiopática é definida pela ocorrência de crises epiléticas (pelo menos duas) espontâneas – não provocadas por febre, insultos agudos do Sistema Nervoso Central (SNC) ou desequilíbrios tóxico-metabólicos graves. A classificação de crises epiléticas se baseia na sua descrição clínica e nos achados eletroencefalográficos (EEG): divididas em crises parciais (CP) ou crises generalizadas (CG). As CP apresentam evidências clínicas e ou eletroencefalográficas de um início local (foco), enquanto as CG não apresentam qualquer evidência neste sentido (GALLUCCI NETO; MARCHETTI, 2005).

As CP são subdivididas em crises parciais simples (CPS), sem alteração da consciência, e crises parciais complexas (CPC), com alteração da consciência. As diferentes condições neurológicas, que tem em comum a recorrência de crises epiléticas, são organizadas e classificadas em síndromes epiléticas (GALLUCCI NETO; MARCHETTI, 2005).

Os sintomas da epilepsia são os que compõem as crises parciais e generalizadas. A crise parcial simples apresenta um início focal ocasionado em manifestações motoras nas mãos, pés ou face, alterações sensoriais como sensações de dormência e formigamento, disfunções autonômicas como palidez, sudorese, palpitação ou psíquicas como medo, transtorno transitório da compreensão da realidade, sem perda de consciência. Já a crise parcial complexa é a mais comum em adultos, podendo ser precedida de sintomas prodrômicos como, por exemplo, auras, sensações epigástricas e medo. A apresentação mais comum surge quando o indivíduo fixa o olhar em um ponto distante e parece desperto, mas não responde a estímulos ou comandos, podendo apresentar movimentos repetitivos chamados de automatismo, como mastigação ou movimentos manuais. Após a crise o paciente entra em estado pós-ictal caracterizada por sonolência e/ou confusão mental prolongada. Ocorre amnésia de todo período de duração da crise (LIGA BRASILEIRA DE EPILEPSIA, 2018; BEN et al. 2018).

A crise generalizada terá um início de uma forma generalizada, com diversas manifestações, como as crises tônico-clônicas, de ausência, tônica, mioclônica, entre outras. A crise tônico-clônica é a crise mais conhecida e, quando generalizada desde o início, não é precedida de auras. Inicia-se com a fase tônica em que há perda de consciência e de postura, extensão das costas, pescoço e pernas, flexão dos antebraços, desvio ocular cefálico, respiração ruidosa e cianose. Seguindo-se a fase clônica, com espasmos musculares violentos e generalizados, podendo ser acompanhada de cianose e perda de esfínteres. Após essa fase vem o período pós-ictal, com cefaleia, dor muscular, fadiga, sonolência e confusão mental. A crise de ausência ocorre mais frequentemente na infância e caracteriza-se por perda súbita da consciência, sem perda da postura, com a fixação do olhar e sem resposta aos estímulos. Essas crises costumam durar entre 2 a 20s e podem se repetir várias vezes durante um dia. Podem ocorrer fenômenos motores breves, como piscamento e mastigação (BEN et al., 2018).

Crises epilépticas podem ser causadas por vários mecanismos. Entretanto, um princípio geralmente aceito é que as crises surgem quando há um rompimento do equilíbrio entre excitação e inibição no cérebro. Em condições normais, há mecanismos que facilitam o disparo neuronal normal e mecanismos de controle que protegem os neurônios de descargas excessivas

de potenciais de ação. O desequilíbrio entre esses dois mecanismos pode levar à geração de crises, isto é, ictogênese. Entretanto, outras teorias têm sido descritas para explicar as causas da epilepsia visto que a tentativa de reequilíbrio entre os sistemas de neurotransmissão central não conseguem tratar alguns tipos de epilepsia (SCHARFMAN, 2007).

Aproximadamente 70% dos pacientes com epilepsia respondem de forma adequada a medicamentos anticonvulsivantes. Os outros 30% têm crises refratárias ou farmacoresistentes; chamadas assim por apresentarem falta de resposta ao tratamento com dois ou mais medicamentos antiepilépticos corretamente indicados e bem tolerados para conseguir o controle das crises de forma sustentada (BETTING e GUERREIRO, 2008).

Considerada um problema de saúde pública, a epilepsia é o mais frequente transtorno neurológico, atingindo 50 milhões de pessoas no mundo. No Brasil, segundo o IBGE, estima-se que existam 177.450 pessoas epiléticas e baseando-se em estudos internacionais, pode-se então inferir aproximadamente 340 mil casos novos ao ano no mundo (estimativa de incidência anual de 190/100.000), 1,8 milhões de pessoas com epilepsia ativa (estimativa de 1% de prevalência pontual) e 9 milhões de pessoas que já apresentaram crises epiléticas alguma vez na vida (GALLUCCI NETO; MARCHETTI, 2005).

Dessa forma, diante da generalizada e alta incidência desse distúrbio neurológico, e, apesar de grandes avanços no tratamento das epilepsias, os efeitos colaterais das intervenções farmacológicas e cirúrgicas, além da refratariedade ao tratamento em 30% dos casos, indicam a necessidade de novos alvos farmacológicos para a redução de danos e controle das crises nos epiléticos.

A exploração das possíveis alterações celulares observados na epilepsia pode colaborar no esclarecimento da etiologia da doença e consequentemente na descoberta de novos tratamentos. Assim, visto que as crises epiléticas são acompanhadas de alterações celulares desde perda neuronal, ativação de células de suporte – células da glia, invasão de células inflamatórias, seguidas de reorganização neuronal anormal provocada por neurogênese e brotamento axonal (PITKÄNEN, 2010), o presente trabalho propõem-se a descrever o papel dos astrócitos da epilepsia.

2 OBJETIVO

Estudar através do levantamento bibliográfico as alterações celulares ocorridas na epilepsia, especialmente o papel dos astrócitos, a fim de contribuir para o desenvolvimento de novos tratamentos para as crises epiléticas e epilepsia.

3 METODOLOGIA

Revisão bibliográfica por meio de artigos científicos localizados no MedLine e LILACS, entre os anos de 1984-2017, sem restrição de tipo de estudo (ensaios clínicos, experimental ou revisão). Foram utilizadas as palavras-chave: *histopathological lesions*; *neuronal changes* e *epilepsy* (DeCS), em conjunto com combinações *and*, *in* e *or*. Inicialmente foi realizada a escolha dos artigos pelo título e, posteriormente foram selecionados a partir da leitura do *abstract*. Foram selecionados oitenta artigos, mas sessenta e oito foram utilizados, pois os dezenove excluídos abordavam o assunto de uma forma bem sucinta ou não traziam informações necessárias para a realização deste trabalho. Foram utilizadas também obras técnicas de referência na área de Epilepsia.

4 DESENVOLVIMENTO

A epilepsia é um transtorno cerebral que afeta mais de 50 milhões de indivíduos no mundo todo e está associado ao aumento da mortalidade, comorbidades significativas, estigmatização única de indivíduos afetados e alto custo societário. Os antiepiléticos atuais fornecem alívio sintomático das convulsões, mas apresentam diversos efeitos adversos e não são capazes de controlar as convulsões em até 30% das pessoas que apresentam este transtorno cerebral (KWAN et al., 2010).

O desenvolvimento de medicamentos mais eficazes tanto na prevenção ou no atraso das crises epiléticas depende de maior compreensão dos processos patológicos que geram as crises epiléticas em pacientes com epilepsia (ictogênese) e do processo envolvido no desenvolvimento da epilepsia secundária a uma lesão cerebral (epileptogênese). Segundo Cho e seus colaboradores, a razão pela qual a maioria das terapias farmacológicas atuais não consegue interromper a doença, mas somente controlar as crises convulsivas, pode ser devido a uma limitação da compreensão dos mecanismos básicos subjacentes ao desenvolvimento da epilepsia (CHO et al., 2015). As teorias atuais examinam os mecanismos de epileptogênese e ictogênese nos diferentes níveis do sistema nervoso: alterações de íons e membranas celulares, células e circuitos locais e, finalmente, das grandes redes neuronais (PAULETTI et al., 2017).

4.1 Ictogênese e epileptogênese: mecanismos gerais

O fenômeno ictal, gerador das crises epiléticas idiopáticas, pode estar relacionado com os mecanismos de potencial de membrana neural, especialmente o papel dos íons potássio e sódio. A despolarização de neurônios, por exemplo, pode ser facilitada pelo aumento da concentração de potássio extracelular. Em situações normais, a concentração desse íon é controlada pela atividade da bomba de sódio-potássio e por carreadores presentes nos astrócitos. Já na epilepsia, a falência desses mecanismos parece contribuir para a atividade ictal, que por sua vez, é seguida de um aumento extracelular de potássio, gerando um ciclo vicioso. Outro exemplo de alterações do potencial de membrana são as anomalias dos canais de sódio, que podem levar a uma diminuição no limiar de disparo neuronal. Uma

síndrome epiléptica específica (epilepsia generalizada com crises febris) é justamente causada por mutações em genes específicos que codificam subunidades de canais de sódio voltagem-dependente (MEISLER et al, 2001).

Para a ocorrência de crises ictais, é necessário que, além do aumento das descargas neuronais, haja também a sincronização de uma rede de neurônios. Em 1964, Matsumoto & Ajmon-Marsan mostraram que os eventos eletrográficos registrados na superfície cortical durante as crises correspondiam a despolarizações paroxísticas alteradas de células piramidais corticais ocorrendo sincronicamente (BROWN e JOHNSTON, 1984). Uma vez que as células piramidais do córtex estão extremamente interconectadas por sinapses glutamatérgicas, tais conexões poderiam ser um mecanismo gerador de sincronização. Outro mecanismo para sincronização seriam as junções comunicantes (*gap junctions*) dos neurônios corticais. Tais conexões permitem um fluxo de baixa resistência de uma célula a outra, de modo que os neurônios acoplados são rapidamente sincronizados. Imaginava-se que as *gap junctions* fossem raras, de modo que seria improvável que elas pudessem ter um papel importante na ictogênese, mas estudos posteriores demonstraram o grande impacto dessas conexões no funcionamento das redes neuronais (TRAUB et al, 2004).

Outro fenômeno gerador de sincronização envolve, paradoxalmente, os circuitos de inibição. Neurônios gabaérgicos controlam a inibição e fazem conexões com várias células piramidais do córtex cerebral. Consequentemente, a descarga de um único interneurônio pode sincronicamente hiperpolarizar uma população de células piramidais. Essa hiperpolarização irá ativar correntes voltagem-dependente nas células piramidais, mediadas, por exemplo, por canais de cálcio tipo T. O resultado da ativação desse tipo de corrente é uma despolarização sincrônica daquele grupo de células piramidais (COOB et al, 1996).

As mudanças plásticas que ocorrem no cérebro de indivíduos com epilepsia também podem provocar sincronização. Essas mudanças incluem a neurogênese e o crescimento de colaterais axonais (rebrotamento ou *sprouting*) em neurônios excitatórios, tais como os que usam o glutamato como neurotransmissor. O exemplo clássico é a célula granular do giro dentado do hipocampo. A reorganização sináptica dessas células não

somente dá origem a sincronização, mas também pode contribuir com o processo de epileptogênese (SUTULA, 2004).

A epileptogênese, por sua vez, é a geração de um ou mais focos epiléticos em uma porcentagem de indivíduos acometidos por lesões adquiridas do tecido cerebral, como traumatismo ou acidente vascular. Nesses casos, admite-se que a lesão induz uma reorganização dos circuitos cerebrais que, com o tempo, transforma-se em um foco gerador de descargas epiléticas. O risco para desenvolvimento de epilepsia após lesão cerebral varia conforme o tipo, a gravidade e as estruturas acometidas. As lesões cerebrais adquiridas mais frequentemente associadas ao desenvolvimento de epilepsia são traumatismo, acidente vascular, infecção e estado de mal epilético (*status epilepticus*, SE). SE pode ser conceituado como crises repetitivas ou uma crise prolongada capaz de provocar uma condição duradoura e invariável (GARZON, 2008). Estudos epidemiológicos indicam que até 50% dos casos de traumatismo, até 40% dos casos de SE, até 10% dos casos de acidente vascular e 7% dos casos de infecção do sistema nervoso podem desenvolver epilepsia em meses a anos após a lesão inicial (LOSSIUS et al, 2005).

Nas últimas décadas, estudos em modelos experimentais utilizando animais de laboratório possibilitaram a descoberta de vários mecanismos envolvidos no processo de epileptogênese (CAVALHEIRO et al, 1991). Os modelos clássicos de epileptogênese têm em comum a indução química ou elétrica de um SE que perdura por várias horas. As crises prolongadas promovem um desequilíbrio metabólico acompanhado da liberação maciça de substâncias excitatórias, resultando na lesão de estruturas cerebrais sensíveis, como por exemplo, o hipocampo. Essa lesão é caracterizada pela morte celular, rearranjo das conexões sinápticas e alterações nas propriedades intrínsecas das células nervosas. Após um período variável de recuperação, chamado fase latente, as redes neuronais tornam-se epileptogênicas, isto é, capazes de gerar crises (SILVA e CABRAL, 2008).

A sucessão de eventos celulares que culmina com o aparecimento das crises espontâneas inicia-se durante o estabelecimento da lesão inicial, quando ocorre a ativação de canais iônicos e receptores de membrana, resultando em acúmulo de glutamato e elevação dos níveis de cálcio intracelular. O cálcio intracelular age como um segundo mensageiro,

promovendo a ativação de enzimas presentes no citoplasma e modificando a expressão gênica e a síntese proteica. A partir de horas e estendendo-se por dias ou semanas, ocorre morte neuronal seletiva por necrose e apoptose, paralelamente à ativação de processo inflamatório, neurogênese e reorganização sináptica. Depois de um período latente variável, surgem as crises espontâneas e recorrentes que caracterizam a epilepsia crônica (DA COSTA et al, 1998).

Há características peculiares do processo de epileptogênese conforme o tipo de evento desencadeante. Por exemplo, a lesão causada pelo SE é tipicamente bilateral, acometendo especialmente estruturas do lobo temporal, como hipocampo, amígdala, córtex entorrinal e piriforme. Já o dano resultante de traumatismo ou isquemia cerebral é predominantemente unilateral (perilesional), poupando o córtex entorrinal, piriforme e perirrinal. Da mesma forma, a expressão clínica das crises espontâneas varia conforme o modelo utilizado. Por exemplo, nos modelos pós-SE, as crises são geralmente focais e ocorrem numa frequência de até 30 episódios por dia, enquanto no modelo pós-traumatismo as crises são geralmente secundariamente generalizadas, com uma frequência de até uma crise por dia (PITKANEN, 2010).

Os fenômenos celulares e moleculares relacionados ao processo de epileptogênese não estão completamente esclarecidos. Entretanto, os resultados já obtidos, principalmente a partir dos modelos que utilizam o SE como evento precipitante, permitem a formulação de hipóteses sobre os mecanismos de epileptogênese. É possível admitir, por exemplo, que o processo se desenvolve em duas fases. Num primeiro momento, ocorre um prejuízo dos mecanismos inibitórios mediados pelo sistema Gabaérgico, seja pela morte de interneurônios ou disfunção dos receptores do tipo GABA-A. Tal prejuízo comprometeria a capacidade de filtrar estímulos excitatórios, deixando vulneráveis os neurônios mais sensíveis, como por exemplo, aqueles da região CA1 do hipocampo. Num segundo momento, ocorreria um aumento da transmissão excitatória, resultando na geração de descargas anormais, e uma recuperação compensatória dos circuitos inibitórios. Uma vez que os sistemas de inibição não são suficientes para conter o aumento da excitação, as descargas progridem e dão origem às crises epiléticas espontâneas e recorrentes (HOLTKAMP e MEIERKORD, 2007).

Em experimentos com animais o tipo, gravidade e distribuição de alterações patológicas variam dependendo do insulto epiléptico (PITKÄNEN; LUKASIUK, 2009). Da mesma forma, o espaço de tempo para o desenvolvimento dessas alterações varia de acordo com a gravidade da lesão, desencadeado por invasão celular que pode ou não ser provocada por um estímulo (PITKÄNEN, 2007). A maioria dos animais desenvolve epilepsia entre 2-4 semanas, enquanto que, após o traumatismo crânio encefálico (TCE) ou acidente vascular cerebral, a proporção de animais que desenvolvem epilepsia é menor e o período de latência é maior.

Já em seres humanos o curso da epileptogênese após vários tipos de insultos cerebrais não são bem conhecidos. A disponibilidade de dados sugere que a maioria dos pacientes desenvolve epilepsia dentro de dois anos após *status* epiléptico (SE), traumatismo crânio encefálico (TCE) ou acidente vascular cerebral, demonstrando alguma similaridade entre as etiologias (ENGLANDER et al., 2003). Mesmo que estudos *in vivo* tenham expandido a visão sobre a gravidade e extensão do dano cerebral no cérebro epiléptico humano, as análises patológicas do tecido geralmente são feitas a partir do hipocampo em indivíduos que apresentam convulsões refratárias a drogas e os dados apresentados raramente especificam os achados em diferentes etiologias (PITKÄNEN, 2010).

As alterações celulares que ocorrem na epilepsia podem gerar uma reorganização neuronal anormal, ocorrendo durante um longo período de tempo após um insulto cerebral específico. Podem ser observados neurodegeneração, neurogênese, brotamento axonal, lesão axonal, ativação de células gliais, invasão de células inflamatórias periféricas, dano vascular e angiogênese, como também alterações na matriz extracelular e na estrutura molecular de componentes celulares e canais iônicos com receptor (PITKÄNEN, 2010).

A neurogênese, definida como a formação de novos neurônios provenientes de células tronco neuronais e de progenitores neuronais, apesar de ser considerada um fenômeno fisiológico que ocorre ao longo da vida em uma grande variedade de espécies de mamíferos, incluindo humanos e primatas não humanos (SANTOS, 2011) também tem sido observada na epilepsia, especialmente no hipocampo. Nas crises epiléticas que levam a neurogênese aberrante do hipocampo pode-se incluir a proliferação

aumentada de progenitores neurais, produção de células de grânulos ectópicos (EGCs) e hipertrofia neuronal por exemplo (CHO et al., 2015).

4.2. Alterações Celulares

Como descrito anteriormente, além da neurogênese aberrante, as crises epiléticas podem ser acompanhadas de ativação de células gliais, lesão axonal, invasão de células inflamatórias periféricas, dano vascular e angiogênese (PITKÄNEN, 2010).

O papel de outros tipos de células nervosas na epilepsia tem sido objeto de estudo nos últimos anos, especialmente o papel das células da glia, antes meras coadjuvantes em relação aos neurônios. Os neurônios são as células nervosas que originam e propagam os impulsos elétricos para a comunicação neural, nomeada sinapse. As sinapses formam redes complexas, por onde é possível gerar e controlar os movimentos, os sentidos e todas as funções do sistema nervoso. Por outro lado, as células da glia apresentam diversas funções, mas por muito tempo foram relacionadas apenas com funções de proteção e nutrição dos neurônios. As células da glia, que foram descritas há mais de 150 anos, são um conjunto de vários tipos celulares, sendo as principais: astrócitos, oligodendrócitos, micróglias e endotélio.

Os astrócitos, células da glia mais comuns e mais abundantes do cérebro, são células grandes em forma de estrela, com prolongamentos, núcleo grande, cromatina frouxa e nucléolo central. Estão relacionados à homeostase do Sistema Nervoso Central (SNC), desempenhando funções como: funcionamento e formação de sinapses, nutrição dos neurônios, liberação de neurotransmissores, participação na barreira hematoencefálica, guia para a migração dos neurônios e impedimento da propagação desordenada de impulsos nervosos (CHRISTANTE, 2010).

Já que a epilepsia pode ser atribuída à desordem do cérebro, o papel dos astrócitos pode ser relevante. Além disso, visto que quase todos os antiepiléticos atuam na atividade de neurônios, principalmente em canais e receptores na membrana celular, um novo conhecimento de células gliais pode levar a uma maior compreensão da epilepsia e abrir uma nova porta de

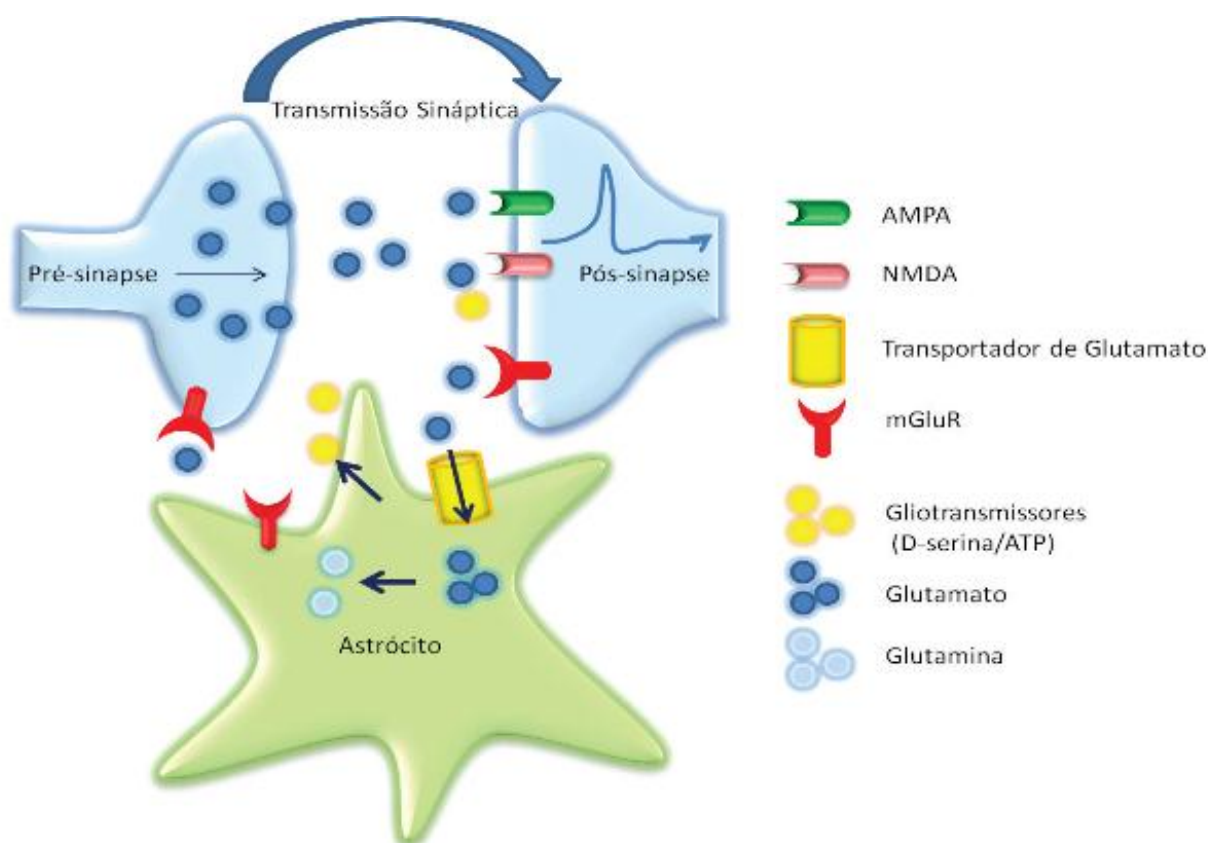
estratégias de tratamento complementar as terapias já existentes ou até mesmo a criação de novos tratamentos para os pacientes refratários (HEUSER; SZOKOL; TAUBOLL, 2014).

4.2.1. Astrócitos

Os astrócitos são elementos chave do cérebro que contribuem para o processamento da informação. Eles não só fornecem suporte metabólico e estrutural, mas também estão envolvidos na manutenção dos níveis iônicos do meio extracelular, alterados com a descarga de potenciais de ação dos neurônios; captação e liberação de diversos neurotransmissores, tendo um papel crítico no metabolismo dos neurotransmissores glutamato e GABA; participação na formação da barreira hematoencefálica; secreção de fatores tróficos essenciais para a sobrevivência e diferenciação dos neurônios, direcionamento de axônios e formação e funcionamento das sinapses (DOSSI; VASILE; ROUACH, 2017).

Muitos estudos têm demonstrado que os astrócitos podem modular dinamicamente a excitabilidade neuronal e a plasticidade sináptica, pois se envolvem em interações bidirecionais ativas com os neurônios. Pesquisa em roedores nas últimas duas décadas destacou inúmeras maneiras pelas quais os astrócitos podem interagir com os neurônios (MIN; SANTELLO; NEVIAN, 2012) (Figura 1).

Figura 1: Representação esquemática da relação entre astrócitos e neurônios pré e pós-sináptico.



Fonte: (GOMES et al, 2013)

O papel dos astrócitos na excitabilidade de neurônios foi aventada devido a troca de moléculas, fatores tróficos e neurotransmissores com os neurônios. Para tal, astrócitos expressam uma série de receptores de neurotransmissores na sua membrana e, portanto, podem receber sinais sinápticos inibitórios e excitatórios, mas não geram potencial de ação. Os neurotransmissores liberados dos neurônios, especialmente o glutamato, se ligam a receptores metabotrópicos de glutamato (mGluR) nos astrócitos e ativam vias de sinalização intracelular, acopladas a proteína G e consequentemente estimulam da via fosfolipase C, por exemplo. Essa ativação promove a produção de inositol 1,4,5 trifosfato (IP3), adenosina trifosfato (ATP), glutamato, lactato e D-serina. É especulado que os produtos astrocitários se difundem para os neurônios, através das junções intercomunicantes (GAPs) para controle do comportamento das sinapses. (TROTTER; et al., 2010; ORELLANA e STEHBERG, 2014).

Muitas evidências experimentais têm afirmado que estimulação de astrócitos pelo glutamato aumenta a concentração intracelular de cálcio nessa célula e pode elevar a concentração de cálcio em neurônios vizinhos. Vale

ressaltar, entretanto que apesar de muitas evidências da modulação astrocítica na sinapse, estudos *in vivo* sobre os mecanismos que regulam essa interação não são considerados esclarecidos (MANINNEN et al, 2018). Ainda sobre a função reguladora das sinapses, os astrócitos apresentam transportadores de GLU que removem o glutamato do espaço extraneural para evitar a excitotoxicidade deste (CHOUDHURY; DING, 2016).

Quanto ao papel dos astrócitos na plasticidade neural, destaca-se a secreção astrocitária da citocina TGF- β 1, fator de crescimento transformador – beta 1. A TGF- β 1 induz a síntese e secreção de uma segunda molécula, o neuromodulador D-serina. A D-Serina, um d-aminoácido, é descrito como o principal coagonista do receptor glutamatérgico N-metil D-Aspartato (NMDA) no córtex cerebral. Essa molécula tem forte envolvimento na formação da potenciação de longa duração (LTP), plasticidade sináptica e memória (FOSSAT; et al., 2011).

4.2.1.1 Alterações astrocitárias

Alterações astrocitárias são comuns em diversas patologias neurais e lesões cerebrais caracterizadas por alterações morfológicas, fisiológicas e moleculares nos astrócitos, conhecidas como reatividade astrocitária. Na reatividade astrocitária, a célula tem um ganho de funções anormais e perde a capacidade de exercer suas funções de suporte do tecido neural. Esse processo é constituído por um grupo de alterações graduais, como mudanças na morfologia, na expressão de um grande número de proteínas e na captação e liberação de diversos fatores. Esse processo é ambíguo e muitas vezes pode causar um efeito contraditório, já que em alguns casos exerce um efeito neuroprotetor e, em outros, um resultado negativo, culminando na perda sináptica e até na morte neuronal (GOMES, TORTELLI e DINIZ, 2013).

Além disso, a capacidade de regular os níveis de neurotransmissores na fenda sináptica, importante função astrocitária, está prejudicada em diversas doenças. Esse processo é caracterizado pela elevação da concentração de glutamato extracelular e estimulação excessiva de receptores neurais de glutamato, conhecido como excitotoxicidade do glutamato, fenômeno responsável por perda sináptica e morte neuronal (RAO et al., 2003).

Na epilepsia, estudos apontam os astrócitos como a célula mais característica às alterações histológicas envolvidas no quadro. No hipocampo de epiléticos são descritos aumento da proliferação destas células e depleção de neurônios. Os astrócitos hipocampais na epilepsia exibem muitas propriedades incomuns em comparação com os astrócitos do cérebro a partir de regiões não epiléticas. Estas mudanças são observadas nas proteínas de membrana (receptores, transportadores, canais iônicos), fisiologia da membrana, enzimas, expressão gênica e relações neurovasculares (LANEROLLE; LEE; SPENCER, 2012).

Na epilepsia, astrócitos reativos ocorrem tanto em modelos animais da doença como em pacientes com displasia cortical focal, esclerose mesial temporal, esclerose tuberosa, encefalopatia de Rasmussen, entre outras síndromes que causam epilepsia. Nesses casos, os astrócitos apresentam não só redução da expressão de transportadores de glutamato, o que causa excitotoxicidade, mas também redução da expressão dos canais de potássio retificadores de influxo (canais Kir4.1) responsáveis pela remoção de íons K^+ que ficam acumulados durante intensa atividade sináptica. Isso causa um desequilíbrio osmótico e aumento local de íons K^+ , ocasionando crises epiléticas e enfatizando a importância do estudo desta célula como possível alvo farmacológico em casos de epilepsia (DEVINSKY; et al., 2013).

A redução nos transportadores de glutamato na epilepsia promove consequente hiperativação dos receptores de glutamato metabotrópicos (mGluR) astrocitários, resultando assim, em alterações nos níveis intracelulares de cálcio (QUINTERO; DEITMER; BECKER, 2017). O cálcio é o segundo mensageiro da ativação dos mGluR astrocitários e a elevação da concentração intracelular desse íon tem sido associada a liberação dos gliomoduladores e a oferta de cálcio para os neurônios via junções GAP. A passagem de cálcio de astrócitos para neurônios pré-sinápticos intensifica ainda mais a excitabilidade neural visto ser um disparo de sinal para a liberação de neurotransmissor pelo terminal pré-sináptico e para a resposta do neurônio pós-sináptico.

A redução nos transportadores de glutamato na epilepsia promove também hiperativação dos receptores de glutamato dos neurônios: NMDA (N-metil-D-aspartato) e AMPA (2-amino-5 metil propanoico ácido) (SANTOS, 2011).

No entanto, em condições alteradas a capacidade de neurônios controlarem o influxo de cálcio e o volume intracelular do íon fica comprometida. O aumento de cálcio citoplasmático causa aumento da concentração do íon na mitocôndria, fazendo com que haja inibição da cadeia respiratória mitocondrial e consequente formação de radicais livres. Os radicais livres, por sua vez, promovem dano estrutural da célula, ao atingir o DNA, lipídeos e proteína (MATTSON, 2007).

Já se sabe que no sistema nervoso ocorre o processo de apoptose e necrose em casos de lesões por excitotoxicidade durante o processo de desenvolvimento. Pesquisas realizadas com modelos animais demonstraram que crises epilépticas prolongadas ou SE podem causar morte neuronal, mas na prática clínica tem sido difícil dissociar as causas e consequências dos quadros epilépticos e se a lesão neural pode gerar o desenvolvimento de novas crises convulsivas recorrentes levando a neurodegeneração (SANTOS, 2011).

Estudos recentes apontam que as alterações bioquímicas estão envolvidas nos quadros de epilepsias e que estas estão relacionadas às alterações celulares, especialmente nos astrócitos. Estudos realizados com camundongos mostram que existe uma relação entre o metabolismo mitocondrial de astrócitos e do glutamato que podem estar associados aos quadros convulsivos.

O papel das mitocôndrias de astrócitos também tem sido estudado na etiologia das crises epilépticas. A família de transportadores localizados na membrana mitocondrial - (SLC25), é capaz de transportar uma grande diversidade de metabólitos, nucleotídeos e cofatores através da membrana mitocondrial, entre eles o GLU (PALMIERI; MONNÉ, 2016).

Pacientes com crises epilépticas intratáveis, encefalopatia epiléptica, convulsões parciais migratórias na infância, atraso no desenvolvimento e hipotonia apresentam mutações no transportador SLC25-A22, que codifica a isoforma 1 do transportador glutamato-aspartato (GC1) (FALK et al, 2014; SAKURAI et al., 2010; PODURI et al., 2013). A fim de compreender os mecanismos pelos quais a inatividade do carreador mitocondrial de GLU pode provocar epilepsia, Goubert e seus colaboradores em 2017 realizaram estudo *in vitro* em cultura de astrócitos corticais. O objetivo do trabalho foi avaliar se a ausência de GC-1 altera o catabolismo do GLU e/ou altera as funções

mitocondriais, visto que as mitocôndrias são essenciais para o controle de produção de energia celular. Os pesquisadores observaram que o silenciamento do GC-1 promoveu redução na síntese de RNAm para transcrição do transportador conjuntamente com redução na atividade de GC-1 em carrear o GLU. Observaram também redução na síntese de NADPH dependente de GLU. A queda na produção de NADPH foi revertida com oferta de glicose na cultura desses astrócitos, mas não foi alterada quando estimulada pelo GLU, resultando em baixas concentrações de ATP intracelular. Além disso, observaram acúmulo de GLU intracelular. Os autores concluem, portanto que as mitocôndrias respondem ao GLU por meio da respiração mitocondrial e produção de ATP. Certamente, o avanço nessa área permitirá compreender melhor crises epiléticas que podem ser geradas por diversos distúrbios cerebrais que ainda estão sendo estudados (GOUBERT et al., 2017).

O íon cálcio também está envolvido na respiração mitocondrial estimulada pelo GLU, fato que indica o papel modulador do cálcio na função mitocondrial. Rueda e colaboradores postulam que a respiração mitocondrial dependente de cálcio é parte do efeito imediato do GLU, isto é, o efeito agudo do GLU requer ativação da respiração mitocondrial dependente de cálcio para responder à elevada demanda de energia que os efeitos metabólicos desse neurotransmissor requer. A entrada de cálcio nas mitocôndrias depende também dos mesmos transportadores de GLU mitocondrial, isto é, o GC-1. Dessa forma, a estimulação exagerada de GLU durante a excitotoxicidade promove sobrecarga de cálcio intracelular e disfunção mitocondrial que podem levar a morte neuronal (RUEDA et al., 2016).

O papel dos astrócitos em recaptar o GLU também tem sido demonstrado na epilepsia severa e intratável da Malformação Cortical do Desenvolvimento (DCM). A etiologia das crises epiléticas nas DCMs ainda é desconhecida, mas o desenvolvimento de modelos experimentais permitiu demonstrar o papel dos transportadores astrocitários de GLU na manifestação das crises epiléticas. No modelo de DCMs desenvolvido por Hanson e colaboradores foram observados que os sintomas se manifestam quando ocorre atraso ou interrupção no desenvolvimento da membrana dos astrócitos levando a grande redução na recaptação de GLU. Entretanto, no citado modelo, os autores observaram alterações na localização e no desenvolvimento de outro

tipo de carreadores de GLU, os transportadores de aminoácidos excitatórios (EAATs) (HANSON; DANBOLT; DULLA, 2016).

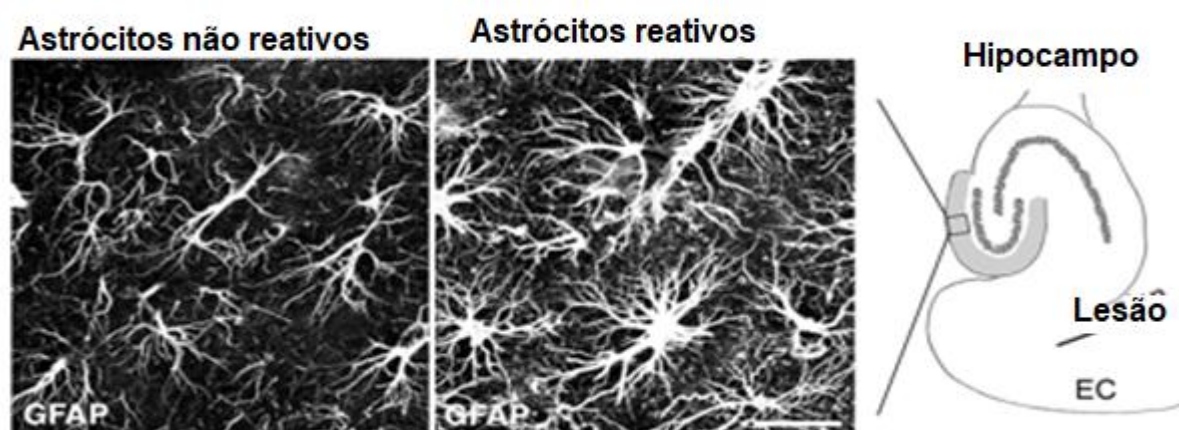
No cérebro epiléptico, os astrócitos tornam-se reativos, caracterizado por hipertrofia morfológica e alteração na expressão proteica: expressão aumentada da proteína ácida fibrilar glial (GFAP) (SOFRIENIEW, 2009). Essas alterações interferem também no transporte de glutamato que pode ser interrompido. Vale ressaltar, entretanto, que as alterações na expressão do transportador de glutamato em astrócitos reativos ainda precisa ser melhor estudada. (KAKITA et al., 2005; CAVUS et al., 2005).

Para que possamos entender melhor como as células da glia, mais especificamente os astrócitos estão relacionados com o desenvolvimento dos quadros epilépticos é necessário abordar alguns eventos fisiológicos e metabólicos alterados que podem explicar melhor a epilepsia.

4.2.2. Astrogliose reativa

Trata-se de uma mudança astrocítica que ocorre em resposta a toda lesão e doença no SNC que envolve perda transitória da integridade da barreira hematoencefálica e aumento dos sinais pró-inflamatórios, alterações típicas da epilepsia. As alterações progressivas que ocorrem nos astrócitos são a hipertrofia celular progressiva (Figura 2) e, em casos graves, proliferação astrocítica e formação de cicatriz. (SOFRONIEW, 2014). Esses fenômenos podem ser considerados benéficos, pois são uma tentativa de reparo do tecido nervoso lesado, por isolamento da área afetada e reconstituição da barreira hematoencefálica.

Figura 2: Comparação da morfologia e expressão da GFAP em astrócitos normais (não reativos) e após lesão do hipocampo (reativo).



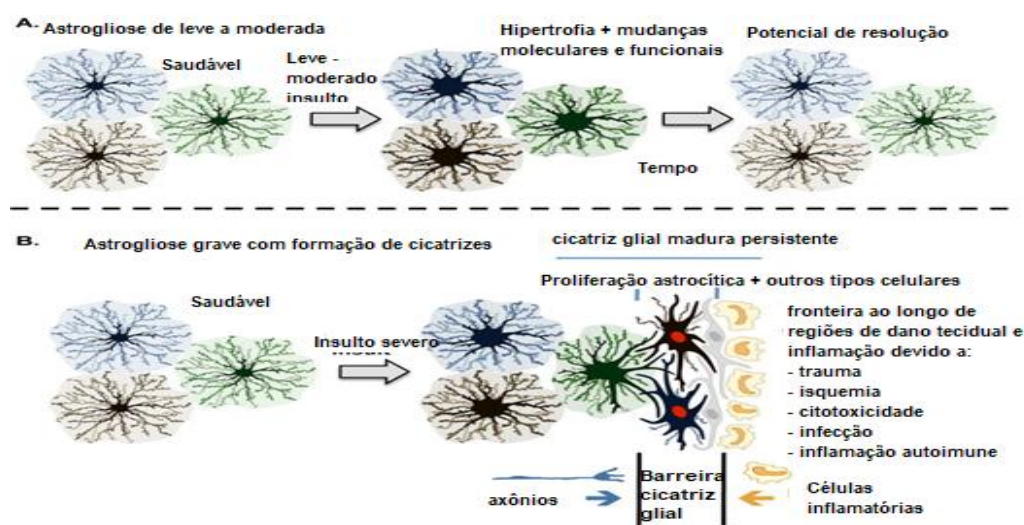
Fonte: Modificado de (Wilhelmsson et al, 2006)

A astrogliose não é uma resposta estereotípica simples, mas sim mudanças potenciais com estreita sintonia. Essas mudanças podem variar de alterações reversíveis na expressão gênica e hipertrofia celular à proliferação celular pronunciada com cicatriz compacta, formação e reorganização permanente do tecido (SOFRONIEW, 2009). As evidências disponíveis apontam para uma ampla gama de mecanismos de sinalização molecular que regulam aspectos específicos da astrogliose, em vez de um único programa estereotípico que é regulado de forma *on-off*. Portanto, a astrogliose pode manifestar-se com características comuns como a regulação de GFAP e hipertrofia celular, mas deve ser considerado como um fenômeno complexo e multivariado. A diversidade nos eventos de sinalização celular e o contexto em que a astrogliose se manifesta, possivelmente justificam as

diferentes manifestações, bem como a severidade da astrogliose. Pode ser observado alterações antagônicas dos astrócitos, tanto pelo ganho quanto pela perda de funções que impactam de forma benéfica ou não as células neurais circundantes. (PEKONY; NILSSON, 2005).

Na figura a seguir podemos observar a representação esquemática de diferentes severidades de astrogliose reativa que variam com a gravidade do insulto (Figura 3)

Figura 3: Representação esquemática da variação da astrogliose reativa.



Fonte: Modificado de (SOFRONIEW, 2009)

A letra A da figura 3 mostra a astrogliose reativa leve à moderada caracterizada por alterações variáveis na expressão molecular e na atividade funcional, juntamente com graus variáveis de hipertrofia celular. Estas mudanças ocorrem após um trauma leve ou em locais distantes de uma lesão mais grave, ou também após insultos metabólicos ou moleculares moderados ou ainda, infecções mais leves ou ativação inflamatória. Essas mudanças variam com a gravidade do insulto, envolvendo pouca sobreposição anatômica dos processos de astrócitos vizinhos e exibem o potencial de resolução estrutural se o insulto disparador for removido ou resolvido. Já na letra B é representada a astrogliose reativa severa com cicatrização persistente que geralmente ocorre ao longo das bordas de áreas cerebrais danificadas e inflamações celulares. A formação de cicatrizes gliais inclui astrócitos recentemente proliferados (com núcleos vermelhos) e outros tipos de células (núcleos cinzentos), como células fibroblastos e outras células

gliais. Na cicatriz glial madura, os astrócitos já não ocupam domínios discretos e, em vez disso, possuem processos sobrepostos. As cicatrizes gliais maduras tendem a persistir por longos períodos e iram atuar não só como barreiras para a regeneração do axônio, como também atuam em células inflamatórias protegendo o tecido saudável das áreas próximas do local da inflamação intensa.

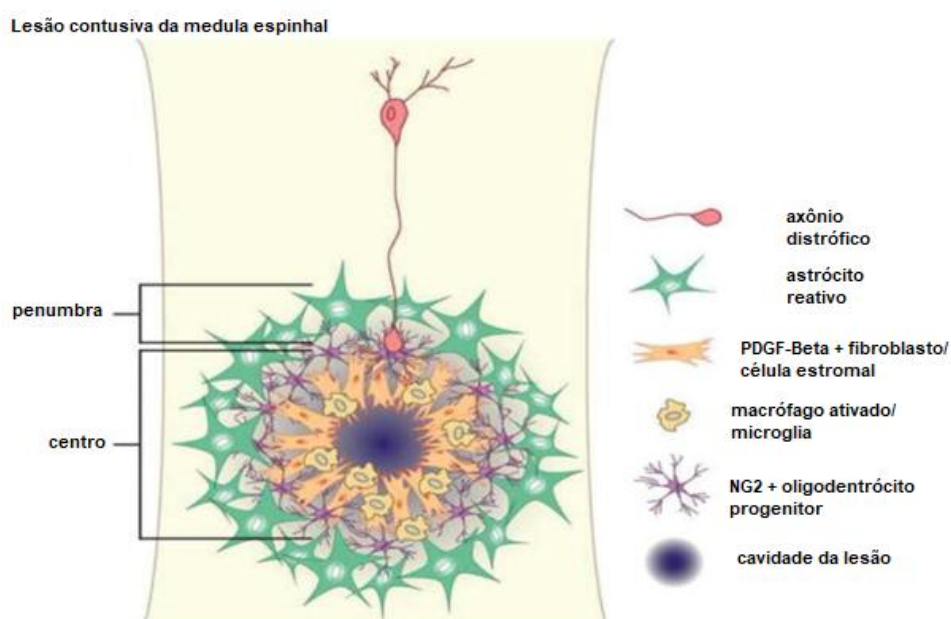
A astrogliose pode ser classificada em três tipos: astrogliose leve a moderada, astrogliose difusa severa e astrogliose grave com cicatrização compacta.

- **Astrogliose de leve a moderada:** consiste em alterações na expressão gênica de astrócitos junto com variáveis graus de hipertrofia dos processos do corpo celular e do caule, sem alteração substancial na localização e proliferação de astrócitos isolados (SOFRONIEW; VINTERS, 2010). Apresenta também expressão aumentada da GFAP, porém pouco proporcional ao grau de reatividade. Os astrócitos isolados na matéria cinzenta saudável são mais ou menos preservados no cérebro e medula espinhal (WILHELMSSON et al., 2006) Geralmente está associada a traumatismo leve e não persistente, ou com ativação imune inata difusa (infecções virais, infecções bacterianas do sistema nervoso) ou pode ocorrer em áreas que estão distantes das lesões focais do SNC. Após insultos únicos e agudos, como lesões traumáticas ou isquêmicas, a astrogliose leve a moderada apresenta um potencial considerável para se resolver (WANNER et al., 2013).
- **Astrogliose Difusa:** é caracterizada por alterações na expressão gênica com elevação de GFAP, hipertrofia celular, proliferação dispersa de astrócitos e também sobreposição de astrócitos vizinhos com consequente redução de astrócitos individuais (SOFRONIEW, 2009). Essas mudanças se espalham difusamente em áreas substantivas e podem ocorrer em diversas situações, como insultos neurodegenerativos crônicos, trauma difuso, isquemia difusa ou até mesmo em alguns tipos de infecções. Pode também ocorrer uma reorganização tecidual considerável e prolongada, visto que o processo de resolução e retorno à estrutura normal será reduzido (SOFRONIEW; VINTERS, 2010).

- **Astroglíose grave com formação de cicatriz compacta:** As cicatrizes astrogliais compactas têm como função primária proteger neurônios preservados em áreas do sistema nervoso que sofreram alguma lesão ou injúria. Os astrócitos envolvidos na cicatriz glial são derivados quase inteiramente de astrócitos recém-proliferados. Apresentam formas mais alongadas, cujos processos celulares se sobrepõem e se entrelaçam extensivamente para formar bordas compactas que circundam e demarcam áreas de danos teciduais, necrose e inflamação após traumatismo, acidente vascular cerebral, infecção, infiltração inflamatória desencadeada por doença autoimune ou neurodegenerativa (WANNER et al., 2013; WHITE; MCTIGUE; JAKEMAN, 2009). Além dos astrócitos novos, astrócitos maduros que reentram no ciclo celular e proliferam (BARDEHLE et al., 2013); células progenitoras de oligodendrócitos (NG2) no parênquima local (MAGNUS et al. 2007), ou progenitores de células ependimárias (MELETIS et al., 2008) também podem estar envolvidos.

Nas cicatrizes, os astrócitos interagem diretamente entre si e com isso, cercam uma variedade de tipos de células não neurais no núcleo central das lesões teciduais, incluindo fibroblastos, derivados perivasculares, fibrócitos e outras células gliais (SOFRONIEW, 2014). Portanto, a astroglíose não acontece de forma isolada, mas sim fazendo parte de uma resposta multicelular coordenada aos insultos do SNC que inclui múltiplos tipos de células da glia, bem como neurônios e diferentes tipos celulares não neuronais que são intrínsecos ao SNC ou que entram da corrente sanguínea (BURDA; SOFRONIEW, 2014) (Figura 4).

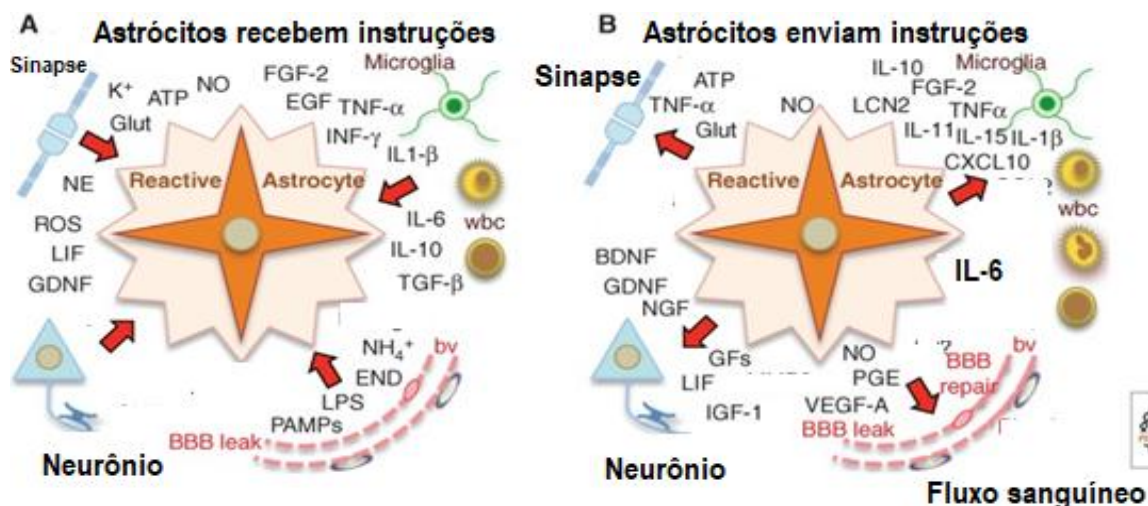
Figura 4: Representação esquemática das células envolvidas na cicatriz glial.



Fonte: Modificado de (CREGG et al, 2013)

Os astrócitos participam dessas interações, pois recebem e enviam sinais instrutivos para outras células (Figura 5). Na letra A da Figura 5 estão representados os sinais moleculares recebidos, indicação de que os astrócitos estão reativos, pois recebem estímulos de células neurais e não neurais. Na letra B os astrócitos reativos estão liberados para instruir outras células.

Figura 5: Astrócitos reativos recebem e enviam diversas instruções moleculares.



Fonte: Modificado de (SOFRONIEW, 2014)

Com isso, após insultos do SNC, a astrogliose reativa irá proteger os neurônios saudáveis. Sendo assim, pesquisadores afirmam que os danos causados no SNC resultam da ativação de astrócitos e consequente indução da astrogliose reativa. Portanto, a astrogliose é uma resposta universal e rápida a todos os tipos de insultos cerebrais para favorecer o reparo e recuperação no sistema nervoso (ZHANG et al., 2010).

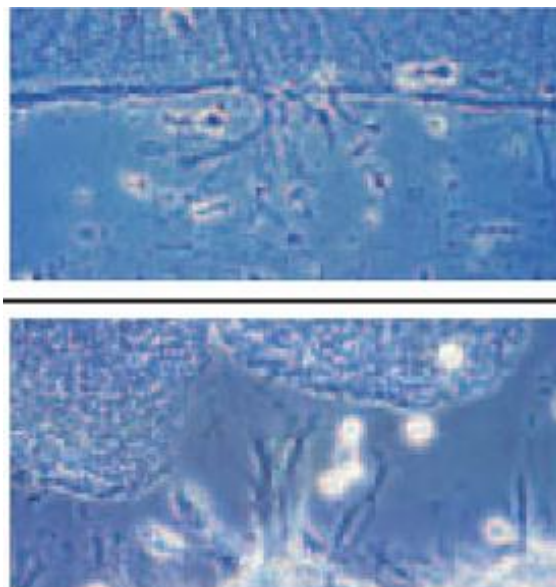
Além disso, a astrogliose é capaz de inibir a regeneração axonal, visto que a ativação prolongada de astrócitos prejudica o crescimento de axônios (PRIVAT, 2003). Os astrócitos hipertróficos envolvem o local da lesão e se depositam na matriz extracelular inibitória constituída principalmente por proteoglicanos de condroitin sulfato (CAFFERTY et al., 2007). Essa reação tecidual resulta na formação da cicatriz glial, uma barreira química e física inibitória da regeneração e do restabelecimento da conexão funcional do axônio (ROLLS; SHECHTER; SCHWARTZ, 2009). Pode-se dizer então que, embora a astrogliose reativa ainda não tenha seu papel muito bem definido e caracterizado nos distúrbios do SNC, envolve características que promovem tanto a sobrevivência neuronal quanto a lesão neuronal retardada (ZHANG et

al., 2010). Dessa forma, é possível que o processo de reatividade astrogliar seja realmente uma tentativa de recuperação do SNC, porém a inibição da regeneração axonal pode ser considerada como o mecanismo primário nos distúrbios do SNC (HAMBY; SOFRONIEW, 2010).

A inibição da regeneração axonal em longo prazo pode acarretar em impedimento do rebrotamento axonal como também prejudicar a restauração de conexões e de funções normais dos astrócitos (GOC et al., 2014) (Figura 6) .

Na Figura 6 a seguir é possível observar que a cicatriz glial separa os neurônios que estavam conectados antes da lesão e constitui um obstáculo sério para o estabelecimento de novas conexões. Isso ocorre, porque os astrócitos perto de uma região lesada adquirem uma aparência muito mais fibrosa, associada ao aumento da expressão do GFAP. Como dito anteriormente, esta descrição da astrogliose pode ser considerada a definição morfológica operacional de um astrócito reativo. Mas, o significado da palavra "reativa" referente à astrócitos está longe de ser exato, pois, em seu significado comum, indica que as células aumentam de tamanho em relação à forma em repouso e que expressam mais filamentos intermediários, o que lhes conferem seu aspecto fibroso. Já a cicatriz glial constitui em um acúmulo de astrócitos reativos na superfície da lesão, que representa a tentativa do SNC de isolar-se das influências descontroladas do processo inflamatório instaurado (CREGG et al, 2013).

Figura 6: Cicatriz glial impede conexão entre os neurônios.



Fonte: (MARAGATO, 2013)

Entretanto, é importante ressaltar que os efeitos da formação de cicatrizes gliais na epileptogênese precisam ainda ser melhor estudados, pois disfunções astrocíticas em qualquer etapa do processo podem ser relevantes na epileptogênese.

4.2.3 Canais de potássio

O efluxo de potássio, por meio da bomba de sódio/potássio, após a despolarização de neurônios resulta em aumento na concentração de potássio no espaço extracelular em torno das sinapses. Os astrócitos apresentam uma grande importância na regulação de potássio extracelular, evitando o acúmulo transitório durante a atividade neuronal prolongada ou a hiperexcitabilidade. Esta peculiaridade astrocítica é mediada principalmente pelos canais de potássio Kir 4.1, com grande probabilidade de abertura durante o repouso neural e, conseqüentemente provoca aumento da condutância de potássio (DOSSI; VASILE; ROUACH, 2017 e HEUSER; SZOKOL; TAUBOLL, 2014).

A remoção de potássio ocorre por meio dos transportadores de membrana, especialmente astrocitários, mas talvez o canal mais importante de passagem deste íon que se conheça seja o Kir 4.1 (retificação interna de potássio). (DJUKIC et al., 2007).

Diversos estudos confirmam que as alterações funcionais no Kir 4.1 estão associadas aos quadros de convulsões na epilepsia. Heuser e seus colaboradores observaram redução na remoção de potássio extraneural no hipocampo em camundongos com silenciamento dos genes envolvidos na expressão do carreador Kir 4.1, como ocorre por exemplo em pacientes que apresentam epilepsia mesial do lobo temporal com esclerose do hipocampo (ELTM-HS) (HEUSER et al. 2012),

O trabalho pioneiro do grupo de Kuffler em 1966 demonstrou que, após os impulsos nervosos e despolarização neural, ocorre influxo de K^+ através da membrana das células gliais. Sendo assim, propuseram a hipótese de *buffering* do K^+ , afirmando que os astrócitos absorvem o excesso de íons de

potássio extracelular e realizam a passagem do íon em locais em que a concentração extracelular de potássio é baixa (DJUKIC et al., 2007).

A importância de se estudar a remoção do K^+ na etiologia da epilepsia deve-se a atuação de fármacos na regulação dos níveis de K^+ extracelular e consequentemente de neurotransmissores, em particular do glutamato, e liberação de substâncias neuroativas ou gliotransmissores, todos os quais demonstrou modular diretamente a excitabilidade e transmissão neuronal (HAYDON, 2006).

O gene que codifica a proteína Kir 4.1 - KCNJ10 apresenta maior expressão no cérebro, mas também no ouvido interno, olhos e rins. Seu papel é reciclar o K^+ que é necessário para o funcionamento da $Na^+ / K^+ ATPase$ ativa primária. Além disso, Kir 4.1 apresenta um papel importante na manutenção do potencial de membrana em repouso ao transportar potássio do espaço extracelular para células gliais no SNC. Dessa forma, o gene que codifica o canal de potássio, KCNJ10 pode estar relacionado à susceptibilidade das GGE (epilepsias idiopáticas generalizadas) e também à eficácia de fármacos antiepilépticos (GUO et al., 2015).

Estudos recentes mostram que uma redução da atividade de canais Kir 4.1 em astrócitos de camundongos está associada a déficits no *buffer* de K^+ e glutamato, indicando que polimorfismos e mutações no gene KCNJ10 podem justificar a variabilidade na susceptibilidade às convulsões tanto em camundongos quanto em humanos (INYUSHIN et al., 2010).

Uma pesquisa realizada por Heuser e colaboradores demonstrou que um acúmulo de K^+ extracelular torna os neurônios hiperexcitáveis e pode se traduzir rapidamente em convulsões epiléticas. Os dados eletrofisiológicos indicaram que o MTLE pode estar associado a um tratamento com K^+ deficiente e apontou para possíveis perturbações do transporte de K^+ através da família de canais K^+ retificadores internos. Redução na taxa de síntese de Kir 4.1 pode ocorrer como um efeito indireto da perda neuronal e consequente demanda reduzida de *buffer* de K^+ (KOFUJI; NEWMAN, 2004). Essa demanda é difícil de avaliar, pois irá depender não apenas do número de neurônios sobreviventes, mas de sua atividade fisiológica. Com isso, não é possível determinar o que vem primeiro se é a morte neuronal (que leva a uma menor demanda de *buffer* K^+ e de *down-regulation* do canal), ou a perda

de Kir 4.1 (que leva a alteração na depuração de K^+ e secundariamente à morte neuronal). A ocorrência da morte neuronal é evidente em camundongos que tem uma perda primária de Kir 4.1 devido ao fenótipo de epilepsia mais grave, muito semelhante ao observado em seres humanos com mutações no gene correspondente. Além do que, os polimorfismos de nucleotídeos únicos no gene Kir 4.1 humano (KCNJ10) estão associados à epilepsia do lobo temporal (HAJ-YASEIN et al., 2011) . Embora os mecanismos precisos permaneçam a ser estabelecidos, a redistribuição de Kir 4.1 no hipocampo dos pacientes com MTLE é de interesse considerável porque essa redistribuição pode ser um importante fator contribuinte para a epileptogênese (HEUSER et al., 2012).

A regulação de Kir 4.1 apresenta um impacto patológico importante em astrócitos, pois este não conseguirá exercer sua função de captação de glutamato, e conseqüentemente uma potenciação sináptica de curto prazo. Com isso, é possível ocorrer uma abertura transitória da barreira hematoencefálica que é suficiente para a epileptogênese focal. Além disso, a *down-regulation* de Kir 4.1, altera a permeabilidade dos astrócitos ao cálcio, em baixas concentrações extracelulares de K^+ , e pode desencadear oscilações de cálcio e liberação de gliotransmissor, ocorrendo uma exacerbação das condições patológicas (HUBBARD et al., 2016).

Com isso o canal Kir 4.1 se torna um importante alvo terapêutico, já que alterações nas codificações gênicas do KCNJ10 e a alteração destes canais estão envolvidos nos quadros convulsivos de pacientes com diferentes tipos de epilepsias.

4.2.4 Aquaporina-4 na epilepsia

As aquaporinas são uma família de pequenos canais de água que apresentam uma membrana hidrofóbica facilitadora do transporte de água em resposta a gradientes osmóticos. A aquaporina-4 (AQP4), principal canal de água no cérebro e na medula espinhal, se expressa nas células gliais, especialmente em domínios de membrana especializados, incluindo os pés finais astrogliais que estão em contato com vasos sanguíneos e membranas de astrócitos que transmitem as sinapses glutamatérgicas (HUBBARD et al., 2016).

Sabe-se que a maturação do desenvolvimento da aquaporina-4 e expressão Kir 4.1 ocorre dentro da mesma janela de tempo pós-natal. Em comparação com o Kir 4.1, a AQP4 exibe um perfil laminar pronunciada, com forte expressão em regiões vasculares, onde o tempo de AQP4 e Kir 4.1 apresentam *up-regulation* paralelo à redução do espaço extracelular, enfatizando seu impacto para a homeostase de K^+ (COULTER; STEINHAUSER, 2015). Análises ultra-estruturais mostraram sobreposição espacial de Kir 4.1 e o canal de AQP4 em extremidade astrogliar, sugerindo dessa forma que a depuração de K^+ através dos canais de Kir pode depender do fluxo transmembranar da água dissipando desequilíbrios osmóticos. Portanto a redistribuição de K^+ acarreta na diminuição dos canais de AQP4 e também na deterioração do bloqueio de K^+ , podendo ocasionar convulsões prolongadas em camundongos que apresentam canais de AQP4 (SEIFERT et al., 2009).

Entretanto em 2016, pesquisadores usaram como modelo animal camundongos com ácido kaínico intra-hipocampo (IHKA), utilizado para estudos da epilepsia do lobo temporal, para analisar a regulação de AQP4 durante a epileptogênese. Por meio de análises RT-PCR (uma reação da transcriptase reversa, seguida de reação em cadeia da polimerase), imunohistoquímica e *Western Blot*, concluíram que convulsões intensas regulam a expressão de AQP4, podendo levar a uma alteração funcional astrocítica relevante na captação de glutamato e à homeostase de água e potássio durante a epileptogênese (HUBBARD et al., 2016).

Fazendo uma comparação com estudos anteriores podemos dizer que a descoberta de um aumento de concentração AQP4 e Kir 4.1 em astrócitos apresenta um envolvimento crítico no regulamento de água no cérebro, regulação de volume e homeostasia de potássio. Consequentemente, ocorrerá uma lise do complexo perivascular AQP4 / Kir 4.1 prejudicando a homeostase K^+ e promovendo a epilepsia (COULTER; STEINHAUSER, 2015).

5 CONCLUSÃO

O presente trabalho permitiu concluir que ocorrem importantes alterações astrocitárias na epilepsia. A resistência ao tratamento, bem como melhoria da qualidade de vida desses pacientes ou mesmo a redução de danos dos efeitos colaterais dos antiepilépticos disponíveis, justifica estimular o estudo do papel dos astrócitos na doença.

As alterações nas células astrocitárias são muito diversas e apresentam uma grande importância no desenvolvimento da epilepsia. Dessa forma, o conhecimento da etiologia da doença irá ajudar os pesquisadores a desenvolverem novas drogas que sejam mais efetivas e com uma menor taxa de efeitos adversos. Conclui-se então que estudando melhor os mecanismos gerais, tanto fisiológicos quanto bioquímicos envolvendo os astrócitos, será possível descobrir suas alterações quando um paciente apresenta epilepsia, podendo assim criar terapias que sejam mais eficazes do que as já existentes no mercado.

6 REFERÊNCIAS

BABB, Thomas L. et al. Distribution of Pyramidal Cell Density and Hyperexcitability in the Epileptic Human Hippocampal Formation. **Epilepsia**, [s.l.], v. 25, n. 6, p.721-728, dez. 1984. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1157.1984.tb03483.x>.

BARDEHLE, Sophia et al. Live imaging of astrocyte responses to acute injury reveals selective juxtavascular proliferation. **Nature Neuroscience**, [s.l.], v. 16, n. 5, p.580-586, 31 mar. 2013. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/nn.3371>.

BETTING, Luiz Eduardo; GUERREIRO, Carlos A. M.. Tratamento das Epilepsias Parciais. **SciELO**, Campinas-sp, v. 14, n. 2, p.25-31, 22 ago. 2008. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jecn/v14s2/v14s2a05.pdf>>. Acesso em: 08 fev. 2018.

BETTING BEN, Angela Jornada et al. **Resumo Clínico – Crise Epiléptica e Epilepsia**. Disponível em: <www.telessauders.ufrgs.br>. Acesso em: 08 fev. 2018.

BURDA, Joshua e.; SOFRONIEW, Michael v. Reactive Gliosis and the Multicellular Response to CNS Damage and Disease. **Neuron**, [s.l.], v. 81, n. 2, p.229-248, jan. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2013.12.034>.

CAVALHEIRO, E. A. et al. Long-Term Effects of Pilocarpine in Rats: Structural Damage of the Brain Triggers Kindling and Spontaneous I Recurrent Seizures. **Epilepsia**, [s.l.], v. 32, n. 6, p.778-782, dez. 1991. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1157.1991.tb05533.x>.

CAVUS, Idil et al. Extracellular metabolites in the cortex and hippocampus of epileptic patients. **Annals Of Neurology**, [s.l.], v. 57, n. 2, p.226-235, 2005. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.20380>.

CAFFERTY, W. B. J. et al. Functional Axonal Regeneration through Astrocytic Scar Genetically Modified to Digest Chondroitin Sulfate Proteoglycans. **Journal Of Neuroscience**, [s.l.], v. 27, n. 9, p.2176-2185, 28 fev. 2007. Society for Neuroscience. <http://dx.doi.org/10.1523/jneurosci.5176-06.2007>.

CAHOY, J. D. et al. A Transcriptome Database for Astrocytes, Neurons, and Oligodendrocytes: A New Resource for Understanding Brain Development and Function. **Journal Of Neuroscience**, [s.l.], v. 28, n. 1, p.264-278, 2 jan.

2008. Society for Neuroscience. <http://dx.doi.org/10.1523/jneurosci.4178-07.2008>.

CHRISTANTE, Luciana. Os novos astros do cérebro. **Unesp Ciência**, São Paulo, v. 14, n. 1, p.18-22, fev. 2010.

CHO, Kyung-ok et al. Aberrant hippocampal neurogenesis contributes to epilepsy and associated cognitive decline. **Nature Communications**. Texas, p. 1-13. 26 mar. 2015. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/ncomms7606.pdf>>. Acesso em: 20 maio 2017.

CILANEROLLE, Nihal C. de; LEE, Tih-shih; SPENCER, Dennis D. Histopathology of Human Epilepsy. In: NOEBELS, Jeffrey et al. **Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies**. 4. ed. Reino Unido: Oxford University Press, 2012. Cap. 30. p. 387-396.

COBB, S. R. et al. Synchronization of neuronal activity in hippocampus by individual GABAergic interneurons. **Nature**, [s.l.], v. 378, n. 6552, p.75-78, nov. 1995. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/378075a0>.

COULTER, D. A.; STEINHAUSER, C.. Role of Astrocytes in Epilepsy. **Cold Spring Harbor Perspectives In Medicine**, [s.l.], v. 5, n. 3, p.1-12, 1 mar. 2015. Cold Spring Harbor Laboratory. <http://dx.doi.org/10.1101/cshperspect.a022434>.

CHOUDHURY, Gourav Roy; DING, Shinghua. Reactive astrocytes and therapeutic potential in focal ischemic stroke. **Neurobiology Of Disease**, Colômbia, v. 85, n. 1, p.234-244, jan. 2016.

CREGG, Jared M. et al. Functional regeneration beyond the glial scar. **Experimental Neurology**, [s.l.], v. 253, p.197-207, mar. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.expneurol.2013.12.024>.

Da Costa JC, Palmini A, Yacubian EMT, Cavalheiro EA. **Fundamentos neurobiológicos das epilepsias: aspectos clínicos e cirúrgicos**. São Paulo: Lemos Editorial; 1998.

DJUKIC, B. et al. Conditional Knock-Out of Kir4.1 Leads to Glial Membrane Depolarization, Inhibition of Potassium and Glutamate Uptake, and Enhanced Short-Term Synaptic Potentiation. **Journal Of Neuroscience**, [s.l.], v. 27, n. 42, p.11354-11365, 17 out. 2007. Society for Neuroscience. <http://dx.doi.org/10.1523/jneurosci.0723-07.2007>.

DOSSI, Elena; VASILE, Flora; ROUACH, Nathalie. Human astrocytes in the diseased brain. **Brain Research Bulletin**, Paris, v. 1, n. 17, p.1-17, mar. 2017.

EL-FAWAL, Hassan A.n.; O'CALLAGHAN, James P.. Autoantibodies to neurotypic and gliotypic proteins as biomarkers of neurotoxicity: Assessment of trimethyltin (TMT). **Neurotoxicology**, [s.l.], v. 29, n. 1, p.109-115, jan. 2008. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuro.2007.09.009>.

ENGLANDER, Jeffrey et al. Analyzing Risk Factors for Late Posttraumatic Seizures: A Prospective, Multicenter Investigation. **Arch Phys Med Rehabil**, São Francisco, v. 84, n. 3, p.365-373, mar. 2003.

FALK, Marni J. et al. AGC1 Deficiency Causes Infantile Epilepsy, Abnormal Myelination, and Reduced N-Acetylaspartate. **Jimd Reports**, Philadelphia, v. 14, n. 1, p.77-85, fev. 2014.

FERNANDES, Maria José da Silva. Epilepsia do lobo temporal: mecanismos e perspectivas. **Estudos Avançados**, [s.l.], v. 27, n. 77, p.85-98, 2013. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0103-40142013000100007>. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-40142013000100007>. Acesso em: 14 dez. 2016.

FISHER, Robert S. et al. Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). **Epilepsia**, [s.l.], v. 46, n. 4, p.470-472, abr. 2005. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x>.

GALLUCCI NETO, José; MARCHETTI, Renato Luiz. Aspectos epidemiológicos e relevância dos transtornos mentais associados à epilepsia. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, [s.l.], v. 27, n. 4, p.323-328, dez. 2005. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1516-44462005000400013>.

GARZON, Eliana. Estado de mal epiléptico. **Journal Of Epilepsy And Clinical Neurophysiology**, [s.l.], v. 14, n. 2, p.7-11, nov. 2008. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1676-26492008000600002>.

GAZZERRO, Elisabetta; STRIANO, Pasquale. Gap Junctions and Epileptogenesis: No Laughing Matter. **Ebiomedicine**, [s.l.], v. 8, p.5-6, jun. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.05.024>.

GOMES, Flávia Carvalho Alcantara; TORTELLI, Vanessa Pereira; DINIZ, Luan. Glia: dos velhos conceitos às novas funções de hoje e as que ainda virão. **Estudos Avançados**, [s.l.], v. 27, n. 77, p.61-84, 2013. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0103-40142013000100006>.

GUO, Yong et al. Common Variants of KCNJ10 Are Associated with Susceptibility and Anti-Epileptic Drug Resistance in Chinese Genetic Generalized Epilepsies. **Plos One**, [s.l.], v. 10, n. 4, p.1-11, 13 abr. 2015. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0124896>.

GOUBERT, Emmanuelle et al. Inhibition of the Mitochondrial Glutamate Carrier SLC25A22 in Astrocytes Leads to Intracellular Glutamate Accumulation. **Frontiers In Cellular Neuroscience**, França, v. 11, n. 149, p.1-15, 31 maio 2017.

GOC, Joanna et al. A spatiotemporal study of gliosis in relation to depth electrode tracks in drug-resistant epilepsy. **European Journal Of Neuroscience**, [s.l.], v. 39, n. 12, p.2151-2162, 26 mar. 2014. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/ejn.12548>.

JOHNSTON, Daniel; BROWN, Thomas H.. The synaptic nature of the paroxysmal depolarizing shift in hippocampal neurons. **Annals Of Neurology**, [s.l.], v. 16, n. 1, p.65-71, 1984. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.410160711>.

HANSON, Elizabeth; DANBOLT, Niels Christian; DULLA, Chris G.. Astrocyte membrane properties are altered in a rat model of developmental cortical malformation but single-cell astrocytic glutamate uptake is robust. **Neurobiology Of Disease**, [s.l.], v. 89, p.157-168, maio 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nbd.2016.02.012>.

HAMBY, Mary E.; SOFRONIEW, Michael V. Reactive astrocytes as therapeutic targets for CNS disorders. **Neurotherapeutics**, [s.l.], v. 7, n. 4, p.494-506, out. 2010. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nurt.2010.07.003>.

HAYDON, P. G.. Astrocyte Control of Synaptic Transmission and Neurovascular Coupling. **Physiological Reviews**, [s.l.], v. 86, n. 3, p.1009-1031, 1 jul. 2006. American Physiological Society. <http://dx.doi.org/10.1152/physrev.00049.2005>.

HAJ-YASEIN, Nadia Nabil et al. Evidence that compromised K⁺ spatial buffering contributes to the epileptogenic effect of mutations in the human kir4.1 gene (KCNJ10). **Glia**, [s.l.], v. 59, n. 11, p.1635-1642, 11 jul. 2011. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/glia.21205>.

HASSANIAN-MOGHADDAM, Hossein et al. Phenobarbital overdose presenting with status epilepticus: A case report. **Seizure**, [s.l.], v. 40, p.57-58, ago. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2016.06.003>.

HEUSER, Kjell; SZOKOL, Karolina; TAUBØLL, Erik. Gliacellenes rolle ved epilepsi. **Tidsskrift For Den Norske Legeforening**, [s.l.], v. 134, n. 1, p.37-41, 2014. Norwegian Medical Association. <http://dx.doi.org/10.4045/tidsskr.12.1344>.

HEUSER, Kjell et al. Loss of Perivascular Kir4.1 Potassium Channels in the Sclerotic Hippocampus of Patients With Mesial Temporal Lobe Epilepsy. **Journal Of Neuropathology & Experimental Neurology**, [s.l.], v. 71, n. 9, p.814-825, set. 2012. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1097/nen0b013e318267b5af>.

HOLTKAMP, M.; MEIERKORD, H.. Anticonvulsant, antiepileptogenic, and antiictogenic pharmacostategies. **Cellular And Molecular Life Sciences**, [s.l.], v. 64, n. 15, p.2023-2041, 18 maio 2007. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s00018-007-7021-2>.

HUBBARD, Jacqueline A. et al. Regulation of astrocyte glutamate transporter-1 (GLT1) and aquaporin-4 (AQP4) expression in a model of epilepsy.

Experimental Neurology, [s.l.], v. 283, p.85-96, set. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.expneurol.2016.05.003>.

KAKITA, Akiyoshi et al. Pathologic Features of Dysplasia and Accompanying Alterations Observed in Surgical Specimens From Patients With Intractable Epilepsy. **Journal Of Child Neurology**, [s.l.], v. 20, n. 4, p.341-350, abr. 2005. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/08830738050200041301>.

KOFUJI, P.; NEWMAN, E.a.. Potassium buffering in the central nervous system. **Neuroscience**, [s.l.], v. 129, n. 4, p.1043-1054, jan. 2004. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2004.06.008>.

LIGA BRASILEIRA DE EPILEPSIA (São Paulo). **O que é Epilepsia**. Disponível em: <<http://epilepsia.org.br/o-que-e-epilepsia/>>. Acesso em: 08 fev. 2018.

LOSSIUS, Morten I. et al. Poststroke Epilepsy: Occurrence and Predictors-A Long-term Prospective Controlled Study (Akershus Stroke Study). **Epilepsia**, [s.l.], v. 46, n. 8, p.1246-1251, ago. 2005. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2005.57904.x>.

MAGNUS, Tim et al. Adult glial precursor proliferation in mutant SOD1G93A mice. **Glia**, [s.l.], v. 56, n. 2, p.200-208, 2007. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/glia.20604>.

MEISLER, Miriam H. et al. Identification of Epilepsy Genes in Human and Mouse. **Annual Review Of Genetics**, [s.l.], v. 35, n. 1, p.567-588, dez. 2001. Annual Reviews. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.genet.35.102401.091142>.

MARAGATO. **Promotor de crescimento glial derivado de células-tronco neurais: um instrumento de reparação de traumas espinhais**. 2013. Disponível em: <http://ilevolucionista.blogspot.com.br/2013/10/glia-promotora-del-crecimiento-derivada_3915.html>. Acesso em: 4 mar. 2018.

MATTSON, Mark P.. Calcium and neurodegeneration. **Aging Cell**, [s.l.], v. 6, n. 3, p.337-350, jun. 2007. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1474-9726.2007.00275.x>.

MELETIS, Konstantinos et al. Spinal Cord Injury Reveals Multilineage Differentiation of Ependymal Cells. **Plos Biology**, [s.l.], v. 6, n. 7, p.168-182, 22 jul. 2008. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pbio.0060182>.

MANNINEN, Tiina; HAVELA, Riikka; LINNE, Marja-leena. Computational Models for Calcium-Mediated Astrocyte Functions. **Frontiers In Computational Neuroscience**, [s.l.], v. 12, p.1-27, 4 abr. 2018. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fncom.2018.00014>.

MIN, Rogier; SANTELLO, Mirko; NEVIAN, Thomas. The computational power of astrocyte mediated synaptic plasticity. **Front Comput Neuroscience**. Suíça, p. 1-15. 01 nov. 2012.

NA1, Oberheim et al. Astrocytic complexity distinguishes the human brain. **Trends Neurociencia**. Nova York, p. 547-553. ago. 2006.

NYUSHIN, Mikhail et al. Potassium channel activity and glutamate uptake are impaired in astrocytes of seizure-susceptible DBA/2 mice. **Epilepsia**, [s.l.], v.

51, n. 9, p.1707-1713, 28 maio 2010. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02592.x>.

ORELLANA, Juan A.; STEHBERG, Jimmy. Hemichannels: new roles in astroglial function. **Frontiers In Physiology**, [s.l.], v. 5, p.1-8, 17 jun. 2014. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2014.00193>.

PAPOUIN, Thomas et al. Astrocytic control of synaptic function. **Philosophical Transactions Of The Royal Society B: Biological Sciences**, [s.l.], v. 372, n. 1715, p.2016-2024, 16 jan. 2017. The Royal Society. <http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2016.0154>.

PAULETTI, Alberto et al. Targeting oxidative stress improves disease outcomes in a rat model of acquired epilepsy. **Brain A Journal Of Neurology**. Milão, p. 1-15. 26 mar. 2017.

PALMIERI, Ferdinando; MONNÉ, Magnus. Discoveries, metabolic roles and diseases of mitochondrial carriers: A review. **Biochimica Et Biophysica Acta (bba) - Molecular Cell Research**, [s.l.], v. 1863, n. 10, p.2362-2378, out. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbamcr.2016.03.007>.

PEKONY, Milos; NILSSON, Michael. Astrocyte activation and reactive gliosis. **Glia**, [s.l.], v. 50, n. 4, p.427-434, 2005. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/glia.20207>.

PODURI, Annapurna et al. SLC25A22 is a novel gene for migrating partial seizures in infancy. **Annals Of Neurology**, [s.l.], v. 74, n. 6, p.873-882, 17 out. 2013. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.23998>.

PITKÄNEN, Asla; ENGELJR., Jerome. Past and Present Definitions of Epileptogenesis and Its Biomarkers. **Springer Link**, Califórnia, v. 11, n. 11, p.231-241, abr. 2014.

PITKÄNEN, Asla. Therapeutic approaches to epileptogenesis—Hope on the horizon. **Epilepsia**, Filândia, v. 3, n. 51, p.2-17, julho 2010. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/> don the horizon. Epilepsia, [s.l.], v. 51, p.2-17, 1 jul. 2010. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02602.x>.

PRIVAT, A.. Astrocytes as support for axonal regeneration in the central nervous system of mammals. **Glia**, [s.l.], v. 43, n. 1, p.91-93, 16 maio 2003. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/glia.10249>.

QUINTERO, Linda S. Forero; DEITMER, Joachim W.; BECKER, Holger M.. Reduction of epileptiform activity in ketogenic mice: The role of monocarboxylate transporters. **Nature**, Alemanha, v. 7, n. 1, p.1-13, jul. 2017.

ROLLS, Asya; SHECHTER, Ravid; SCHWARTZ, Michal. The bright side of the glial scar in CNS repair. **Nature Reviews Neuroscience**, [s.l.], v. 10, n. 3, p.235-241, mar. 2009. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/nrn2591>.

RUEDA, Carlos et al. Glutamate excitotoxicity and Ca²⁺-regulation of respiration: Role of the Ca²⁺ activated mitochondrial transporters (CaMCs). **Biochimica Biophys Acta**, Nova York, v. 1857, n. 8, p.1158-1166, ago. 2016.

SANTOS, Victor Rodrigues. **Avaliação da neuroplasticidade em modelos experimentais de epilepsia do lobo temporal**. 2011. 199 f. Tese (Doutorado) - Curso de Psicologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, 2011.

SEIFERT, G. et al. Analysis of Astroglial K⁺ Channel Expression in the Developing Hippocampus Reveals a Predominant Role of the Kir4.1 Subunit. **Journal Of Neuroscience**, [s.l.], v. 29, n. 23, p.7474-7488, 10 jun. 2009. Society for Neuroscience. <http://dx.doi.org/10.1523/jneurosci.3790-08.2009>.

SILVA, Alexandre Valotta da; CABRAL, Francisco Romero. Ictogênese, epileptogênese e mecanismo de ação das drogas na profilaxia e tratamento da epilepsia. **J. Epilepsy Clin. Neurophysiol.**, [s.i.], v. 14, n. 2, p.39-45, 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1676-26492008000600007&script=sci_abstract&tlng=pt>. Acesso em: 15 abr. 2018.

SUTULA, Thomas P.. Mechanisms of epilepsy progression: current theories and perspectives from neuroplasticity in adulthood and development. **Epilepsy Research**, [s.l.], v. 60, n. 2-3, p.161-171, jul. 2004. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2004.07.001>.

Sakurai et al. Slc25a12 disruption alters myelination and neurofilaments: a model for a hypomyelination syndrome and childhood neurodevelopmental disorders. **Biological Psychiatry**, Nova York, v. 9, n. 67, p.887-894, maio 2010.

SCHARFMAN, Helen E.. The Neurobiology of Epilepsy. **Curr Neurol Neurosci**, [s.l.], v. 4, n. 7, p.348-354, 31 jul. 2008.

SILVA, Alexandre Valotta da; CABRAL, Francisco Romero. Ictogênese, Epileptogênese e Mecanismo de Ação das Drogas na Profilaxia e Tratamento da Epilepsia. **Journal Of Epilepsy And Clinical Neurophysiology**. São Paulo, p. 39-45. set. 2008.

SOFRONIEW, Michael V.. Molecular dissection of reactive astrogliosis and glial scar formation. **Trends In Neurosciences**, [s.l.], v. 32, n. 12, p.638-647, dez. 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tins.2009.08.002>.

SOFRONIEW, Michael V.. Astrogliosis. **Cold Spring Harb Perspect in Biology**, [s.i.], v. 7, n. 2, p.1-16, nov. 2014.

SOFRONIEW, Michael V.; HV, Vinters. Astrocytes: biology and pathology. **Acta Neuropathologica**, [s.l.], v. 119, n. 1, p.7-35, jan. 2010.

SOFRONIEW, Michael V.. Astrogliosis. **Cold Spring Harbor Perspectives In Biology**, [s.l.], v. 7, n. 2, p.400-420, 7 nov. 2014. Cold Spring Harbor Laboratory. <http://dx.doi.org/10.1101/cshperspect.a020420>.

STIPURSKY, Joice et al. Neuron–Astroglial Interactions in Cell-Fate Commitment and Maturation in the Central Nervous System. **Neurochemical Research**, [s.l.], v. 37, n. 11, p.2402-2418, 22 maio 2012. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s11064-012-0798-x>.

TROTTER, Jacqueline; KARRAM, Khalad; NISHIYAMA, Akiko. NG2 cells: Properties, progeny and origin. **Brain Research Reviews**, [s.l.], v. 63, n. 1-2, p.72-82, maio 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainresrev.2009.12.006>.

VALASQUES JUNIOR, Gildomar Lima. **Fármacos anticonvulsivantes**. Jequié: Uesb, 2015. 43 slides, color. Disponível em: <<http://www.uesb.br/eventos/farmacologiaclinicasnc/materiais/farmacos-anticonvulsivantes.pdf>>. Acesso em: 09 jan. 2018.

WANNER et al. Glial scar borders are formed by newly proliferated, elongated astrocytes that interact to corral inflammatory and fibrotic cells via STAT3-dependent mechanisms after spinal cord injury. **The Journal Of Neurosciences**, [s.i.], v. 33, n. 31, p.12870-12886, jul. 2013.

WILHELMSSON, U. et al. Redefining the concept of reactive astrocytes as cells that remain within their unique domains upon reaction to injury. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, [s.l.], v. 103, n. 46, p.17513-17518, 7 nov. 2006. Proceedings of the National Academy of Sciences. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0602841103>.

WHITE, Robin E.; MCTIGUE, Dana M.; JAKEMAN, Lyn B.. Regional heterogeneity in astrocyte responses following contusive spinal cord injury in mice. **The Journal Of Comparative Neurology**, [s.l.], p.1370-1390, 2009. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/cne.22282>.

XIA, Lu; OU, Shuchun; PAN, Songqing. Initial Response to Antiepileptic Drugs in Patients with Newly Diagnosed Epilepsy As a Predictor of Long-term Outcome. **Frontiers In Neurology**, [s.l.], v. 8, p.1-7, 8 dez. 2017. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2017.00658>.

ZHANG, Dan et al. Astroglisis in CNS Pathologies: Is There A Role for Microglia?. **Molecular Neurobiology**, [s.l.], v. 41, n. 2-3, p.232-241, 12 fev. 2010. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s12035-010-8098-4>.