

UMA REVISÃO SOBRE A INFLUÊNCIA DA ESTIMULAÇÃO CEREBRAL DE BAIXA FREQUÊNCIA NA EPILEPSIA TEMPORAL REFRACTÁRIA

T. H. F. de Oliveira*, J. A. P. Setti* e S. L. Stebel*

*Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica, UTFPR, Curitiba, Brasil

e-mail: tatiana.hertwig@gmail.com

Resumo: A estimulação cerebral profunda (DBS) tem se mostrado uma ferramenta de grande utilidade no manejo da epilepsia refratária, principalmente por ser uma técnica reversível e pouco invasiva. Entretanto, seu modo de ação e os parâmetros ideais de estimulação ainda não foram completamente elucidados, assim como o papel da estimulação de baixa frequência (EBF). Após uma revisão bibliográfica da base PubMed, sete estudos experimentais em ratos com epilepsia temporal submetidos à EBF foram analisados, e resultados evidenciaram que a EBF tende a reduzir a atividade epileptiforme no eletroencefalograma. Desta forma, o presente estudo tem como objetivo revisar a literatura disponível a respeito da influência da EBF no tratamento da epilepsia temporal refratária.

Palavras-chave: baixa frequência, estimulação cerebral, DBS, estimulação cerebral profunda, epilepsia

Abstract: *Deep brain stimulation has been considered an useful tool for the treatment of refractory epilepsy, mainly due to its reversibility and minimal invasiveness. However, its mechanism of action and the ideal stimulation parameters have not been completely elucidated, as well as the role of low frequency stimulation (LFS). After a PubMed review, seven experimental studies regarding the use of LFS in rats with temporal lobe epilepsy were analyzed, and results seemed to evidence a potential influence of LFS in reducing epileptiform activity in the electroencephalogram. Therefore, the present study aims at reviewing the available literature concerning the LFS influence in refractory epilepsy management.*

Keywords: *low frequency, brain stimulation, DBS, deep brain stimulation, epilepsy*

Introdução

A epilepsia, caracterizada por um distúrbio cerebral que provoca crises epiléticas, é uma das doenças neurológicas crônicas mais comuns e afeta pelo menos dois milhões de pessoas somente nos Estados Unidos [1]. Quando um controle adequado das crises não é obtido mesmo com o uso de várias medicações, o que

ocorre em aproximadamente um terço dos pacientes [2], a epilepsia é considerada refratária. Nestes casos, a cirurgia de epilepsia tem se mostrado uma ferramenta bastante útil, com resultados que variam de 30-80% no controle de crises, na dependência de diversos fatores como tempo de seguimento e localização do foco epilético [3, 4]. Em pacientes com múltiplos focos independentes ou com focos epiléticos mal definidos, nos quais a cirurgia ressectiva não pode ser realizada, a estimulação cerebral tem se mostrado uma opção terapêutica promissora [5, 6].

Apesar de o mecanismo de ação da estimulação cerebral ainda não estar completamente elucidado, a hipótese inicial de que a estimulação com alta frequência (EAF >50 Hz) inibe a atividade neuronal [7] não parece explicar todos os efeitos observados. Estudos mais recentes sugerem que grupos celulares podem ser paradoxalmente ativados e induzir uma reorganização neuronal [8, 9]. Em consequência disto, os parâmetros ideais no tratamento com a estimulação cerebral ainda são variáveis e, apesar de a EAF ser amplamente utilizada para este fim [10, 11], a estimulação com baixa frequência (EBF < 20Hz) também aparenta exercer algum controle no número de crises [12, 13]. Com o intuito de esclarecer o papel da EBF na estimulação cerebral para o tratamento da epilepsia temporal, este estudo foi desenvolvido.

Materiais e métodos

Uma pesquisa no PubMed foi realizada para os artigos publicados até março de 2014 usando as seguintes palavras-chave “epilepsy” ou “frequency” ou “low frequency” ou “stimulation” ou “deep brain stimulation” ou “DBS”. Oitenta e sete destes artigos foram resultantes das buscas e cinco artigos foram escolhidos para avaliação após exclusão de estudos duplicados, de acordo com os seguintes critérios de inclusão: estudos experimentais publicados na língua inglesa, indução da atividade epileptiforme através de diferentes modelos, agudos ou crônicos, epilepsia temporal e EBF ou a comparação da mesma com EAF. As referências bibliográficas dos artigos apurados foram revisadas e outros dois artigos foram selecionados.

Resultados e Discussão

Três estudos experimentais demonstraram que a estimulação da comissura hipocampal com baixas frequências é capaz de reduzir a atividade epileptiforme em ratos [14-16]. Kile “et al.” investigaram o papel da EBF em um modelo de ratos epiléticos transgênicos (n = 6) decorrente de uma mutação em canais de sódio. Após quatro dias do implante dos eletrodos, a estimulação cerebral a 3 Hz foi realizada pelo mesmo lapso de tempo e a monitorização contínua através de videoeletroencefalograma foi mantida por um período total de doze dias. Dos seis ratos implantados, quatro obtiveram redução, com significância estatística, da média de frequência das crises (21%), efeito constatado tanto no período em que foi realizada a estimulação como após o mesmo. Do mesmo modo, evidenciou-se atenuação da duração dos eventos epiléticos em 35%. Um animal, porém, evoluiu com aumento de crises no decorrer da EBF e piora progressiva do quadro. Por sua vez, Rashid “et al.” avaliaram o uso da EBF em um modelo crônico de epilepsia do lobo temporal, através da indução de estado epilético com estimulação da amígdala. Sete ratos, estimulados a 1 Hz por duas semanas e igualmente monitorizados de forma contínua através de video-eletroencefalograma, foram avaliados. Através da análise da frequência de eventos epiléticos em três momentos (antes, durante e após EBF), foi possível observar uma diminuição estatisticamente significativa de seu número, não apenas durante a estimulação (90%) mas também até duas semanas após a interrupção da mesma (57%), todavia sem alteração da duração das crises. Por conseguinte, Tang “et al.” apreciaram os efeitos da EBF em um modelo de epilepsia do lobo temporal agudo semelhante ao estado epilético obtido através da micro-injeção de líquido cerebral artificial no hipocampo. Para este fim, trinta ratos, divididos em dois grupos contendo quinze animais cada (estimulação e controle), foram implantados com eletrodos cerebrais. O grupo da estimulação foi, então, submetido à EBF a 5Hz, e a atividade epileptiforme durante e após a estimulação foi registrada. Ao comparar os registros de ambos grupos, foi evidenciada redução de 88% da atividade epilética no grupo estimulado, o que se manteve no período posterior à estimulação. Ademais, ao se avaliar a influência da intensidade do estímulo, evidenciou-se uma relação diretamente proporcional entre esta e a atenuação da excitabilidade neuronal.

Os mecanismos de ação pelos quais a estimulação cerebral e principalmente a EBF são capazes de modular a excitabilidade neuronal ainda são consideravelmente indeterminados. Hipóteses de que estímulos análogos à atividade epileptiforme de baixa frequência possam reduzir a atividade epileptiforme de alta frequência por intermédio da redução do ritmo cerebral parecem fundamental, pelo menos em parte, o fato de a resposta à EBF se prolongar por períodos além da estimulação [17]. Tang “et al.” evidenciaram que a atividade cerebral dos animais epiléticos era composta basicamente por

dois tipos morfológicos predominantes: um de alta e um de baixa frequência. Ambos os tipos eram observados na ausência de estimulação, porém a atividade morfológica de baixa frequência se mostrou dominante após horas da EBF. Outro fato extremamente interessante é que este padrão de atividade se manteve o mesmo após o término da EBF, sugerindo que esta poderia exercer uma influência de “arrastamento” da atividade epileptiforme, com redução da frequência basal. Ademais, a sincronização da atividade cerebral também foi eficazmente interrompida pela EBF [16]. Este fato corrobora a pressuposição de que a EBF interfere de forma inibitória na excitabilidade neuronal, provavelmente através da hiperpolarização celular [18].

Além de possibilitar o decremento da atividade cerebral irritativa, a EBF também aparenta evitar o aparecimento de alterações eletrofisiológicas características do modelo de indução de atividade epilética através da estimulação da amígdala. Ghotbedin “et al.” demonstraram este fato por meio da comparação de quatro grupos de ratos: um grupo virgem de qualquer tipo de intervenção, um grupo submetido ao implante do eletrodo cerebral porém não submetido a nenhum tipo de estimulação, um grupo submetido ao implante e estimulado de forma a induzir eventos epiléticos, e um último grupo submetido a todos os procedimentos descritos e ainda à EBF a 1 Hz. Nos animais induzidos, alterações epileptiformes foram identificadas. Nos animais em que a EBF foi aplicada imediatamente após a indução de atividade epilética, estas alterações não foram detectadas, corroborando o fato de que a EBF permitiria às células neuronais manter suas características funcionais de base [19].

A despeito dos resultados favoráveis da EBF em diversos modelos animais de epilepsia temporal, esta técnica aparenta apresentar resultados inferiores quando comparada à EAF na redução da excitabilidade neuronal em ratos [20]. Wyckhuys “et al.” analisaram vinte ratos com epilepsia, os quais foram submetidos à estimulação cerebral e avaliados segundo alterações específicas no eletroencefalograma. Destes vinte animais, onze foram randomizados para a estimulação com alta frequência, enquanto nove foram randomizados para a estimulação com baixa frequência. Os parâmetros eletrofisiológicos utilizados para a avaliação da resposta à estimulação consistiam no limiar do estímulo e na latência para o advento da atividade epileptiforme. No decorrer da EAF, houve redução estatisticamente significativa dos dois parâmetros eletrofisiológicos, com retorno aos valores de base após o término da estimulação. O mesmo não foi observado durante a EBF, uma vez que os valores atingidos não apresentaram significância estatística. Este fato evidencia uma tendência de a EAF ser mais eficaz do que a EBF na redução da atividade epileptiforme.

A diversidade dos modelos animais de epilepsia, as diferentes técnicas de estimulação (aguda versus crônica), os tamanhos reduzidos das amostras, os diferentes parâmetros de avaliação (número e severidade de crises epiléticas, alterações

eletroencefalográficas) e o curto período de avaliação não nos permite afirmar com clareza se a estimulação de baixa frequência realmente apresenta alguma influência significativa na epilepsia. Aliás, a frequência não é o único parâmetro que pode ser alterado durante a estimulação cerebral e outros parâmetros, como a intensidade do estímulo podem, do mesmo modo, acarretar diversos graus de atenuação da atividade epileptiforme [16].

A área cerebral a ser estimulada também deve ser considerada, uma vez que a inibição de diferentes redes neuronais muitas vezes provoca reações diversas ou até mesmo divergentes. Enquanto o uso da EBF na região temporal [21], no fórnix [22], no núcleo caudado, no núcleo centromediano e no cerebelo [12], apresentam resultados animadores no manejo da epilepsia, a estimulação de outras áreas, como a substância negra, pode ser pouco eficaz ou mesmo ineficaz [23].

Ademais, apesar de ter sido estudada por um significativo lapso de tempo [24] e apresentar resultados satisfatórios em estudos clínicos não controlados [12], quando comparada à EAF em estudos experimentais [20] ou estudos clínicos com pequenas amostras [25], a EBF se mostrou inferior no controle de crises epiléticas e de alterações eletroencefalográficas irritativas (Tabela 1).

Tabela 1: Sumário da evidência do uso da EBF no manejo da epilepsia temporal refratária em ratos.

Estudo	Nº EBF	Controle	Parâmetro	% de redução do Nº de crises
Kile et al, 2010	6	Não	3 Hz, 100 μ s, \leq 400 μ A	21%, $p < 0,05$
Rashid et al, 2012	7	Não	1 Hz, 0,1 ms, 200 μ A	90%, $p < 0,05$
Tang et al, 2012	15	Sim	5 Hz, 100 μ s, 1-1,5 mA	88%, $p < 0,0001$
Sunderam et al, 2006	4	Não	9 – 15 Hz	Não analisado *
Ghotbedin et al, 2013	10	Sim	1 Hz, 100 μ s	Não analisado *
Wyckhuys et al, 2010	9	Sim (EAF)	5 Hz, 60 μ s, 100 -500 μ A	Não analisado *
Zhong et al, 2012	86	Sim	1 Hz, 100 μ s, 300 μ A	100% (subículo), $p < 0,001$

*. Outras variáveis como severidade das crises e alterações de hiperexcitabilidade no EEG foram analisadas.

Isso demonstra a necessidade do desenvolvimento de estudos clínicos controlados para que o verdadeiro papel desta técnica possa ser definido com maior segurança.

Conclusão

Apesar de a EBF estar relacionada a uma redução da excitabilidade neuronal e do número de crises epiléticas em situações específicas, ainda não é possível definir com clareza se estas propriedades são capazes de exercer um papel significativo no tratamento dos pacientes com epilepsia refratária, uma vez que a superioridade desta técnica à de EAF ainda não foi

amplamente demonstrada. Para este fim, faz-se necessário o desenvolvimento de estudos clínicos randomizados, duplo-cegos com placebo e EAF, na tentativa de aferir o grau de eficácia no controle de crises, bem como a relevância, para o paciente, da melhoria proporcionada em sua qualidade de vida.

Ademais, com a finalidade de elucidação dos mecanismos de ação desta técnica, seria de extrema importância a análise conjunta das alterações eletroencefalográficas presentes durante a estimulação e das substâncias químicas específicas relacionadas à excitabilidade e/ou inibição neuronal para identificar, possivelmente, novos alvos para intervenções terapêuticas.

Referências

- [1] M. L. Zupanc, E. J. Rubio, R. R. Werner, M. J. Schwabe, W. M. Mueller, S. M. Lew, C. J. Marcuccilli, S. E. O'Connor, M. S. Chico, K. A. Eggener, and K. E. Hecox, "Epilepsy surgery outcomes: quality of life and seizure control," *Pediatr Neurol*, vol. 42, pp. 12-20, Jan 2010.
- [2] S. U. Schuele and H. O. Luders, "Intractable epilepsy: management and therapeutic alternatives," *Lancet Neurol*, vol. 7, pp. 514-24, Jun 2008.
- [3] L. E. Jeha, I. Najm, W. Bingaman, D. Dinner, P. Widdess-Walsh, and H. Luders, "Surgical outcome and prognostic factors of frontal lobe epilepsy surgery," *Brain*, vol. 130, pp. 574-84, Feb 2007.
- [4] J. F. Tellez-Zenteno, R. Dhar, and S. Wiebe, "Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis," *Brain*, vol. 128, pp. 1188-98, May 2005.
- [5] R. S. Fisher, "Direct brain stimulation is an effective therapy for epilepsy," *Neurology*, vol. 77, pp. 1220-1, Sep 27 2011.
- [6] J. D. Rolston, D. J. Englot, D. D. Wang, T. Shih, and E. F. Chang, "Comparison of seizure control outcomes and the safety of vagus nerve, thalamic deep brain, and responsive neurostimulation: evidence from randomized controlled trials," *Neurosurg Focus*, vol. 32, p. E14, Mar 2012.
- [7] A. L. Benabid, A. Benazzous, and P. Pollak, "Mechanisms of deep brain stimulation," *Mov Disord*, vol. 17 Suppl 3, pp. S73-4, 2002.
- [8] F. Agnesi, M. D. Johnson, and J. L. Vitek, "Deep brain stimulation: how does it work?," *Handb Clin Neurol*, vol. 116, pp. 39-54, 2013.
- [9] C. C. McIntyre, M. Savasta, B. L. Walter, and J. L. Vitek, "How does deep brain stimulation work? Present understanding and future questions," *J Clin Neurophysiol*, vol. 21, pp. 40-50, Jan-Feb 2004.
- [10] R. Fisher, V. Salanova, T. Witt, R. Worth, T. Henry, R. Gross, K. Oommen, I. Osorio, J. Nazzaro, D. Labar, M. Kaplitt, M. Sperling, E. Sandok, J. Neal, A. Handforth, J. Stern, A. DeSalles, S. Chung, A. Shetter, D. Bergen, R.

- Bakay, J. Henderson, J. French, G. Baltuch, W. Rosenfeld, A. Youkilis, W. Marks, P. Garcia, N. Barbaro, N. Fountain, C. Bazil, R. Goodman, G. McKhann, K. Babu Krishnamurthy, S. Papavassiliou, C. Epstein, J. Pollard, L. Tonder, J. Grebin, R. Coffey, and N. Graves, "Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy," *Epilepsia*, vol. 51, pp. 899-908, May 2010.
- [11] K. Vonck, M. Sprengers, E. Carrette, I. Dauwe, M. Miatton, A. Meurs, L. Goossens, D. E. H. V. R. Achten, E. Thiery, R. Raedt, V. A. N. R. D., and P. Boon, "A decade of experience with deep brain stimulation for patients with refractory medial temporal lobe epilepsy," *Int J Neural Syst*, vol. 23, p. 1250034, Feb 2013.
- [12] S. A. Chkhenkeli, M. Sramka, G. S. Lortkipanidze, T. N. Rakviashvili, E. Bregvadze, G. E. Magalashvili, T. Gagoshidze, and I. S. Chkhenkeli, "Electrophysiological effects and clinical results of direct brain stimulation for intractable epilepsy," *Clin Neurol Neurosurg*, vol. 106, pp. 318-29, Sep 2004.
- [13] F. Mina, P. Benquet, A. Pasnicu, A. Biraben, and F. Wendling, "Modulation of epileptic activity by deep brain stimulation: a model-based study of frequency-dependent effects," *Front Comput Neurosci*, vol. 7, p. 94, 2013.
- [14] K. B. Kile, N. Tian, and D. M. Durand, "Low frequency stimulation decreases seizure activity in a mutation model of epilepsy," *Epilepsia*, vol. 51, pp. 1745-53, Sep 2010.
- [15] S. Rashid, G. Pho, M. Czigler, M. A. Werz, and D. M. Durand, "Low frequency stimulation of ventral hippocampal commissures reduces seizures in a rat model of chronic temporal lobe epilepsy," *Epilepsia*, vol. 53, pp. 147-56, Jan 2012.
- [16] Y. Tang and D. M. Durand, "A novel electrical stimulation paradigm for the suppression of epileptiform activity in an in vivo model of mesial temporal lobe status epilepticus," *Int J Neural Syst*, vol. 22, p. 1250006, Jun 2012.
- [17] S. Sunderam, N. Chernyy, J. Mason, N. Peixoto, S. L. Weinstein, S. J. Schiff, and B. J. Gluckman, "Seizure modulation with applied electric fields in chronically implanted animals," *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, vol. 1, pp. 1612-5, 2006.
- [18] S. Toprani and D. M. Durand, "Long-lasting hyperpolarization underlies seizure reduction by low frequency deep brain electrical stimulation," *J Physiol*, vol. 591, pp. 5765-90, Nov 15 2013.
- [19] Z. Ghotbedin, M. Janahmadi, J. Mirnajafi-Zadeh, G. Behzadi, and S. Semnianian, "Electrical low frequency stimulation of the kindling site preserves the electrophysiological properties of the rat hippocampal CA1 pyramidal neurons from the destructive effects of amygdala kindling: the basis for a possible promising epilepsy therapy," *Brain Stimul*, vol. 6, pp. 515-23, Jul 2013.
- [20] T. Wyckhuys, R. Raedt, K. Vonck, W. Wadman, and P. Boon, "Comparison of hippocampal Deep Brain Stimulation with high (130Hz) and low frequency (5Hz) on afterdischarges in kindled rats," *Epilepsy Res*, vol. 88, pp. 239-46, Feb 2010.
- [21] K. Zhong, D. C. Wu, M. M. Jin, Z. H. Xu, Y. Wang, W. W. Hou, X. M. Li, S. H. Zhang, and Z. Chen, "Wide therapeutic time-window of low-frequency stimulation at the subiculum for temporal lobe epilepsy treatment in rats," *Neurobiol Dis*, vol. 48, pp. 20-6, Oct 2012.
- [22] M. Z. Koubeissi, E. Kahriman, T. U. Syed, J. Miller, and D. M. Durand, "Low-frequency electrical stimulation of a fiber tract in temporal lobe epilepsy," *Ann Neurol*, Apr 24 2013.
- [23] H. Guo, H. Zhang, Y. Kuang, C. Wang, X. Jing, J. Gu, and G. Gao, "Electrical Stimulation of the Substantia Nigra Pars Reticulata (SNr) Suppresses Chemically Induced Neocortical Seizures in Rats," *J Mol Neurosci*, Jan 8 2014.
- [24] J. Gaito, J. N. Nobrega, and S. T. Gaito, "Interference effect of 3 Hz brain stimulation on kindling behavior induced by 60 Hz stimulation," *Epilepsia*, vol. 21, pp. 73-84, Feb 1980.
- [25] C. Boex, S. Vulliemoz, L. Spinelli, C. Pollo, and M. Seeck, "High and low frequency electrical stimulation in non-lesional temporal lobe epilepsy," *Seizure*, vol. 16, pp. 664-9, Dec 2007.