



FMUC FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

AVALIAÇÃO DA ACUPUNCTURA NUM MODELO EXPERIMENTAL DE CONVULSÕES

VARÃO NOLASCO DIAS

Coimbra, 2012

Dissertação apresentada à Universidade de Coimbra para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Patologia Experimental, realizada sob a orientação científica do Professor Doutor Fontes Ribeiro (Universidade de Coimbra) e do Professor Doutor António Silvério Cabrita (Universidade de Coimbra)

AGRADECIMENTOS

- Ao Professor Doutor Fontes Ribeiro pela disponibilidade e orientação.
- Ao Professor Doutor Silvério Cabrita pela oportunidade, incentivo, orientação, confiança e amizade que me foram dados durante a evolução deste trabalho.
- Ao Fábio Almeida pela inestimável ajuda e colaboração durante todas as etapas do trabalho laboratorial.
- Ao Dr. Rodrigo Farinha, Ricardo Cabeças, Eduardo Costa, Rute Duarte, Gustavo Barandas e demais colaboradores do Instituto de Patologia Experimental pela ajuda, companheirismo e amizade que se vive neste Instituto.

Índice

List of figures	vii
List of tables	viii
Introdução	1
Conceito e História	3
Fisiopatologia	10
Modelos experimentais	20
Objectivos	24
Material e Métodos	25
Estudo piloto	32
Resultados	33
Resultados do protocolo A	33
Resultados do protocolo B	35
Resultados do protocolo C	37
Fase Mioclónica	44
Crise tónico-clónica parcial	45
Crise tónico-clónica generalizada	46
Discussão	51
Conclusões	56

Lista de Figuras

1	Representação esquemática do desenvolvimento temporal do estudo. . . .	26
2	Representação gráfica da classificação das alterações observadas e classificadas numa escala numérica.	27
3	Gráfico do número total de crises tónico-clónicas parciais em função do tempo	31
4	Gráfico do número total de crises tónico-clónicas generalizadas em função do tempo	31
5	No Gráfico as abcissas representam cada rato, e nas ordenadas temos o valor do integral da intensidade de cada crise em função do seu tempo de duração, calculado para cada rato	42
6	(a)	45
7	(b)	45
8	(a)	46
9	(b)	46
10	(c)	47
11	(d)	47
12	(e)	48
13	(f)	48
14	(g)	49
15	(h)	49
16	(i)	50
17	(j)	50

Lista de Tabelas

I	Canalopatias mediadas por transmissores (Iatreia, 2003, Vol. 16, nº 3, 228-238)	17
II	Quadro resumo dos critérios inclusão/exclusão	25
III	Descrição resumida dos abalos mioclônicos.	29
IV	Descrição resumida das crises tônico-clônicas parciais.	30
V	Descrição resumida das crises tônico-clônicas generalizadas.	30
VI	Resultados do estudo preliminar com PTZ, administrado na dose de 56mg/Kg e uma observação de 45 minutos	32
VII	Administração de PTZ (teste A - grupo referenciado a verde). Intensidade das crises e, entre parênteses, a sua quantificação. AM - abalos mioclônicos; TC-P - crises tônico-clônicas parciais; TC-G - crises tônico-clônicas generalizadas. Para o somatório das alterações observadas foram considerados três graus: I (1-3) - azul, II (4-8) - cor de laranja, III (>8) - vermelho. É de notar um coeficiente de variação muito elevado para a maioria dos elementos registados, traduzindo uma acentuada variabilidade individual.	34
VIII	Tabela resumindo os valores do coeficiente de pearson, para os elementos considerados no estudo, na aplicação do protocolo A:	35

IX	Administração de PTZ - Acupuntura (teste B - grupo referenciado a amarelo). Intensidade das crises e, entre parênteses, a sua quantificação. AM - abalos mioclônicos; TC-P - crises tônico-clônicas parciais; TC-G - crises tônico-clônicas generalizadas. Para o somatório das alterações observadas foram considerados três graus: I (1-3) - azul, II (4-8) - cor de laranja, III (>8) - vermelho. É de notar um coeficiente de variação muito elevado para a maioria dos elementos registados, traduzindo uma acentuada variabilidade individual.	36
X	Tabela resumindo os valores do coeficiente de pearson, para os elementos considerados no estudo, na aplicação do protocolo B:	37
XI	Administração de PTZ - Soro fisiológico (teste C - grupo referenciado a azul). F - faleceu no final do estudo. Intensidade das crises e, entre parênteses, a sua quantificação. AM - abalos mioclônicos; TC-P - crises tônico-clônicas parciais; TC-G - crises tônico-clônicas generalizadas. Para o somatório das alterações observadas foram considerados três graus: I (1-3) - azul, II (4-8) - cor de laranja, III (>8) - vermelho. É de notar um coeficiente de variação muito elevado para a maioria dos elementos registados, traduzindo uma acentuada variabilidade individual.	38
XII	Tabela resumindo os valores do coeficiente de pearson, para os elementos considerados no estudo, na aplicação do protocolo C.	39
XIII	Dados comparativos entre os testes A, B e C, utilizando o somatório das pontuações individualizadas, para cada animal em estudo.	40
XIV	Dados resumidos dos elementos de avaliação observados nos três protocolos ensaiados.	41
XV	Diferenças entre os tempos de latência das crises tônico-clônicas parciais, nos protocolos A e B e sua diferença (B-A)	41
XVI	Diferenças entre os tempos de latência das crises tônico-clônicas generalizadas, nos protocolos A e B e sua diferença (B-A).	42
XVII	Tabela com os valores das convulsões tônico-clônicas, por rato e por protocolo.	43
XVIII	Tabela geral dos dados dos abalos mioclônicos e crises tônico-clônicas.	53

XIX	Tabela resumo da avaliação motora.	56
XX	Tabela resumo da avaliação de ocorrências relacionadas com o SNA e sinais vitais.	56

Abstract

Epilepsy is a disease that presents complex problems of analysis, research and therapeutic. Nowadays, the antiepileptic therapeutic is the result of research that, beginning in 1980, has developed, as the mechanisms of the neurobiology of epilepsy are better known. In spite of the evolution in pharmacological therapeutic and even neurosurgical, 25 - 30% of the epileptic disorders are refractory to actual conventional therapeutics. This puts the challenge of the resort to complementary therapeutics as helpers of the actual therapeutics schemes. Among those therapeutics, acupuncture has been used with evident results in epileptic syndromes, namely in those with seizure symptomatology. The aim of this study is to assess if acupuncture has any interference in the neutralization of epileptic seizures. In this study, Wistar male rats with eight-week-old age were used. The animals were subjected to a seizure induction protocol with Pentilentetrazol (PTZ). In one of the protocols (A protocol), no treatment was made; in another, B protocol, acupuncture was used at the acupoints: 06 PC, 03 SI, 06 SP, 03 LIV, 34 GB, 14 GV, 16 VG and Yintang; in the third protocol (C protocol) intraperitoneal administration of physiological saline was done. The animals were observed during the thirty minutes following PTZ administration and the animal behaviour was registered in video. The analysis of the observations let us conclude that acupuncture, at the acupoints used, interfered with the temporal profile of the clinical picture and in the majority of the cases, it was efficient.

Resumo

A epilepsia é uma doença que nos coloca problemas complexos de análise, investigação e terapêutica. Na actualidade, a terapêutica antiepiléptica é o resultado de investigação que a partir de 1980 se tem desenvolvido à medida que se vão conhecendo melhor os mecanismos da neurobiologia da epilepsia. Apesar da evolução na terapêutica farmacológica e até neurocirúrgica, 25-30% das epilepsias são refractárias às actuais terapêuticas convencionais. Isto coloca o desafio do recurso a terapêuticas complementares como auxiliares dos esquemas terapêuticos actuais. Uma dessas terapêuticas, a Acupunctura, tem sido utilizada com aparentes resultados nos quadros epilépticos, nomeadamente, nos de expressão convulsiva. O objectivo deste trabalho é avaliar se a acupunctura tem alguma interferência na neutralização da sintomatologia convulsiva da epilepsia. Neste estudo utilizaram-se ratos Wistar, machos, com 8 semanas de idade. Os animais foram submetidos a um protocolo de indução de convulsões com Pentilenotetrazol (PTZ). Num protocolo (protocolo A) não foi efectuado qualquer tratamento, noutra, protocolo B, foi feita a acupunctura, fazendo a punctura de 06PE, 03ID, 06BP, 03FI, 34VB, 14DU, 16DU, Yintang e num terceiro protocolo (protocolo C), foi feita a administração de soro fisiológico, por via intraperitoneal. Os animais foram observados durante os 30 minutos imediatos à administração de PTZ, e foi feito o respectivo registo em vídeo. A análise das observações permitiram concluir que a acupunctura, nos pontos utilizados, interferiu com o perfil temporal do quadro clínico, sendo na maioria dos casos eficiente.

Introdução

O acontecimento mais evidente e exuberante da doença epiléptica são as convulsões que podem surgir nalguns quadros de epilepsia. A convulsão está associada a uma actividade hiper-síncrona, repetitiva, dum determinado “grupo”, “foco”, neuronal do córtex cerebral e apesar dos importantes progressos no conhecimento das crises convulsivas, com ou sem generalização, o seu controlo e tratamento continuam a ser um “leitmotiv” da terapêutica antiepiléptica. Embora os anticonvulsivantes actuem, neutralizando ou diminuindo a hiperexcitabilidade dos “neurónios epilépticos” com certa selectividade, apresentam, no entanto, efeitos secundários dependentes do tipo de droga e da dose e a sua eficácia não se verifica em 25 – 30% dos doentes. São as epilepsias generalizadas as de maior incidência na população mundial e, também, as mais difíceis de serem tratadas, o que faz com que se considerem com maior interesse para a investigação, tanto clínica como experimental [1]. É, por isso, que situações em que esta doença crónica não responda aos esquemas usuais dos tratamentos médicos ou nos quais as terapêuticas têm efeitos secundários significativos imediatos, a curto, médio ou longo prazo, são “handicaps” que motivam a procura de novas terapias em que se associem uma acção antiepiléptica mais eficaz e efeitos colaterais reduzi-

[1]Jallon P, The problem of intractability: the continuing need for new medical therapies in epilepsy. *Epilepsia*. 1997; 38; 37-42.

Medicina tradicional chinesa (MTC)

[2] Kloster R, Larsson PG, Loussius R, Nakken KO, Dahi R, Xiu-Ling X, Wen-Xin Z, Kinge E, Rossberg E, The effect of acupuncture in chronic intractable epilepsy. *Seizure*. 1999; 8(3); 170-4.

[3]Van Niekerk J, Eckersley N, The use of acupuncture in canine epilepsy. *Journal of South African Veterinary Association*. 1988. 59(1);5.

[4]Mirella B.C.D., Michelle A, Vanessa S, Convulsão epiléptica em gato doméstico tratado com acupunctura. *Acupunctura Veterinária*, Recife. 2012.

[5]Klide A. M, Farnbach GC, Gallagher SM, Acupuncture Therapy for the treatment of Intractable Idiopathic Epilepsy in five dogs. *Acupuncture Electrotherapy Research*. 1987;12(1);71-4.

[6]Orrin Devinsky, Schachter S, Pacia S, *Complementary and Alternative Therapies for Epilepsy*. Ed. Demos Medical Publishing. *Complementary and alternative therapies for epilepsy. Relation to Western Medicine*. Chap.I. Jessica Levine, Orrin Devinsky and Acupuncture. Chap. XVIII, Karl O. Nakenn. 2011.

[7]Perez A.C.N, Martinez A.J.A, *Acupuntura Bioenergética y Moxibustão. Patologia y Tratamiento*. 2007.

[8] Araújo J. A, Valdizan E. M, De Las Cuevas I, Cuadrado A, *Avances en la fisiopatología de la epileptogénesis: aspectos moleculares*. *Rev. Neurol*. 2002; 34; 409-29.

dos; por isso, têm sido produzidas, laboratorialmente, drogas sintéticas ou semi-sintéticas que se aproximem daquele desiderato, assim como o recurso a terapêuticas naturais, como é o caso da acupunctura [2]. A Acupunctura é uma das componentes da Medicina Tradicional Chinesa (MTC) que, a seguir à Fitoterapia, é a prática terapêutica mais utilizada naquela medicina tradicional e que, em relação à sua aplicação no tratamento da epilepsia, tem vindo a justificar-se como uma opção. Muitos médicos da Medicina Ocidental não valoriza, não se revê nesta complementaridade terapêutica da acupunctura no tratamento da epilepsia, justificando-se na habitual “falta de provas científicas”. Porém, um número crescente de provas “baseadas na evidência”, portanto com suporte científico, demonstra a eficiência da acupunctura na epilepsia e sendo a sua aplicação determinada pelos conceitos da filosofia em que assenta a explicação da MTC: holismo e diferenciação. O objectivo da acupunctura nesta patologia, como em qualquer outra, não é tratar os sintomas, mas tratar a doença que provoca esses sintomas, num conceito holístico que engloba os domínios psíquico, físico e emocional do doente; a acupunctura responde a esses objectivos. Vários estudos [3, 4, 5, 6], comprovam que a acupunctura reduz a frequência e a intensidade das convulsões, embora possa levar algum tempo a produzir os seus efeitos; por isso, a necessidade de prolongar um tratamento para obter resultados. A postulada acção da acupunctura realizar-se-á equilibrando os estados disfuncionais bioenergéticos, neste caso com incidência principalmente cerebral [7], pelas acções fisiológicas específicas que a acupunctura determina na homeostasia e que, hoje, são objecto de investigação cada vez mais intensa e diversificada.

No campo da epileptologia, a envolvimento da investigação neuroquímico -fisiológica continua-se na da biologia molecular [8, 9, 10]. É neste panorama que a acupunctura tem surgido com destaque, tendo em conta os resultados promissores obtidos com a sua

aplicação integrada na Medicina Humana.

Conceito e História

A história natural e o significado da epilepsia são muito variáveis. A actual definição de Epilepsia proposta pela *International League Against Epilepsy* (ILAE) resume-a a “uma doença do cérebro caracterizada por uma latente predisposição para produzir convulsões epilépticas e em que, pelo menos, haja a ocorrência de uma convulsão espontânea” [11], sendo a convulsão “uma ocorrência transitória de sinais ou sintomas devidas a uma actividade anormal excessiva ou síncrona do cérebro” [12, 13]. Isto pressupõe uma quase sinonímia ou relação causa-efeito entre epilepsia e convulsão. No entanto, nem toda a epilepsia é convulsiva e, por isso, o conteúdo do conceito de epilepsia ultrapassa a simples manifestação convulsiva e reveste aspectos clínicos muito diversos que vão, desde a grande crise tónico-clónica da epilepsia generalizada, à ausência ou mioclonia do pequeno-mal, crise localizada motora, sensitiva, sensorial, crise psicomotora da epilepsia temporal.

Isto releva que a epilepsia e, por conseguinte, as convulsões, não tem uma etiologia única; pode ser sintomática duma lesão encefálica ou ser aparentemente primitiva, com ou sem predisposição hereditária [14]. O estudo experimental do fenómeno epiléptico com o desenvolvimento da investigação neurofisiológica e o aparecimento do Electroencefalograma (EEG), levaram os neurofisiologistas do século XIX, a reconhecer a “unidade” que existe por detrás dos aspectos polimorfos da epilepsia e a diferenciar as bases fisiopatológicas desta doença neurológica [14, 15].

Sobressai, para este contributo, Hughlings Jackson (1835-1911) que, em 1873, referiu: “... a epilepsia é resultante do aparecimento episódico duma descarga brusca, excessiva e rápida duma popu-

[9] Cabo de la Vega C, Villaneuva-Hernandez P, Prieto Martin A, Neuroquímica de la epilepsia, neurotransmisión inhibitoria y modelos experimentales: nuevas perspectivas. Rev. Neurolog. 2006: 42(3);75-93. [10] Mac Namara, J.O, Genetics of epilepsy. Molecular Neurology, Ed. Martin J. B. NY Scientific American Press. 1999.

[11] Commission of classification and terminology of the International League Against Epilepsy (ILAE). Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Epilepsy. 1989: 30; 389-9.

[12] Gomez Alonso J, Andrade C, Koukoulis A, On the definition of epileptic seizures and epilepsy. Epilepsy. 2005: 46(10); 1699-700.

[13] Salas-Puig J, Gil-Nagel A, Classification of epileptic seizures and syndromes: new proposals. Neurologia. 2004: 19(2); 59-66.

[14] Jasper H.H, Ward A.A, Pope A, Basic mechanisms of the epilepsies. Churchill Edts, London. 1969.

[15] Épilepsie. Abrégé de Neurologie, Ed. Masson & Cie. 1972.

International League Against Epilepsy (ILAE)

electroencefalograma (EEG)

[12] Gomez Alonso J, Andrade C, Koukoulis A, On the definition of epileptic seizures and epilepsy. *Epilepsy*. 2005; 46(10); 1699-700.

[16] Gastau H, Jasper H, Bancaud J, The physiopathogenesis of the epilepsies. Ed. C.C. Thomas, Springfield.1969.

antes de Cristo (a.C.)

lação mais ou menos extensa de neurónios da substância cinzenta do encéfalo” [16]. Na análise jacksoniana, entre a variedade de manifestações epilépticas, se se relevava o fenómeno convulsivo, destacava-se que o mais importante, é determinar qual a área do cérebro que está a originar as descargas anormais porque “ o diagnóstico de epilepsia não se baseia no tipo ou gravidade dum dado sintoma, mas sim na sua natureza paroxística” [12]. O legado histórico da Epilepsia é tão antigo como o do próprio Homem (Penfield e Jasper – 1954), atravessando, com o desenvolvimento deste, culturas e civilizações. As referências descritivas mais antigas de epilepsia encontram-se em textos da Ayurveda (4500-1500 a.C.), do Antigo Egipto e da Suméria (3000 a.C.). A etimologia da palavra epilepsia vem do grego e pode englobar-se ou dividir-se em duas palavras, dois conceitos: se se lhe atribui o significado de acontecimento súbito ou surpresa, a etimologia é a palavra *epi-lhya* (súbito, surpresa), pelo inesperado da crise convulsiva; mas também se atribui a sua origem à palavra *epilambanem* que significa “ser acometido ou apossado”, pela crença que havia de que o doente era apossado por forças sobrenaturais. Estes conceitos e significados surgem na actualidade civilizacional do período greco-romano da Idade Média.

Neste legado histórico, a relação entre epilepsia, convulsões e comportamento determinou, ao longo dos tempos, avaliações do fenómeno epiléptico que modelaram as atitudes das pessoas e das sociedades em relação às manifestações epilépticas convulsivas.

Na civilização europeia da época greco-romana, a epilepsia era considerada uma doença sagrada que resultava da invasão do corpo por um deus. Isto, porque “só um deus podia privar, dos sentidos, uma pessoa saudável, atirá-la ao chão, fazê-la convulsivar e depois, num tempo mais ou menos breve, recuperá-la para a sua anterior normalidade”.

No Museu Britânico, encontra-se um documento babilónico (

cerca de 2000 a.C.) que se refere à epilepsia e a descreve. Nele é expressa a conjectura que as diferentes formas de manifestações epilépticas são consequência da acção de vários demónios ou espíritos doentios; o começo do ataque epiléptico indicava o início da posse dos demónios ou espíritos e terminava quando estes abandonavam o corpo.

Hipócrates (460 - 377 a.C.) veio demarcar-se destas opiniões e, no seu Tratado sobre a Doença Sagrada, escreveu que a epilepsia “*não era sagrada*”, isto é, devida aos deuses, porque nenhum deus poluiria o corpo humano, mas era o cérebro o local desta doença. Hipócrates rejeitava a *teoria divina* da epilepsia, e atribuía-a à acumulação de *fleumas* no cérebro que causavam dano cerebral. Seria necessário que Hipócrates vivesse mais quase 25 séculos para ver a sua hipótese confirmada! Os ensinamentos de Hipócrates não foram suficientes para vencerem a superstição e o estigma da doença e, por isso, as *etiologias* divinas continuaram a justificar e explicar as incidências epiléptico-convulsivas. Daqui resultou que as perturbações comportamentais associadas à epilepsia determinassem expressões que, ainda hoje, perduram na nossa linguagem anedótico-popular. Assim, os deuses habitavam nos corpos celestes, os astros, um dos quais era a Lua; os doentes epilépticos começaram a ser chamados de *lunáticos*; os doentes mentais que eram *invadidos pelo demónio*, eram maníacos [15, 16, 17]. Esta associação de epilepsia e doença mental persistiu, no senso comum, para além do século XVIII, os doentes epilépticos eram considerados doentes mentais ou tendo perturbações mentais [18, 19]. Esta circunstância influenciou a história da terapêutica química da epilepsia que, exceptuando a era do charlatanismo que vigorou até meados do século XIX, se reparte por duas épocas. A primeira delas é referida como a época da causalidade e que se repartiu do meio do século XIX (1857) a 1980 e, a partir daqui, a época contemporânea, a da actualidade. Es-

[15] Épilepsie. Abrégé de Neurologie, Ed. Masson & Cie. 1972.

[16] Gastau H, Jasper H, Bancaud J, The physiopathogenesis of the epilepsies. Ed. C.C. Thomas, Springfield.1969.

[17] Trimble M. R, Reynolds E.H, The clinical concept of epilepsy; an historical perspective. What is epilepsy?. Ed. Churchill Livingstone, Edimburg. 1986.

[18] Trimble M.R, Reynolds E.H, Epilepsy, Behaviour and Cognitive Function. Ed. Wiley Medical Publication, England. 1988.

[19] Eadie M.J, The understanding of epilepsy across three millennia. Clin. Exp. Neurol. 1994: 31;1-12.

[22] Guerreiro A.M.C, Historical origin and antiepileptic drug development. J. Epilepsy Clin. Neurophysiol. 2006; 2; 18-21.

brometo de potássio ([BrK](#))

tas designações cronológicas têm a sua justificação já que, na era da causalidade, os medicamentos químicos para a epilepsia foram descobertos por acaso. Em consequência do conceito de que os doentes epiléticos eram doentes mentais, começaram a ser tratados com medicamentos psiquiátricos e, casualmente, verificou-se serem eficazes na epilepsia. A maior parte dos medicamentos que, hoje, ainda se utilizam na terapêutica da epilepsia, surge deste acaso médico-terapêutico [22].

Foi Charles Locock que, em 1857, utilizou o Brometo de Potássio (BrK), a primeira substância conhecida com eficácia anticonvulsiva. O que Charles Locock pretendia era tratar, controlar, a hiperactividade sexual dos doentes mentais na qual o BrK é eficiente. Aos doentes epiléticos, como doentes mentais que, supostamente eram, também era administrado BrK e Locock verificou que havia melhoria clínica da sintomatologia epilético-convulsiva: alteração da qualidade e diminuição da quantidade das crises convulsivas.

Adolf von Bayer (1864) desenvolveu o fenobarbital para ser utilizado como hipnótico; o psiquiatra Hauptman utiliza o fenobarbital como sedativo e hipnótico nas suas terapêuticas psiquiátricas e verifica a sua eficácia anticonvulsivante nos doentes mentais epiléticos. O fenobarbital tinha efeitos secundários pesados e, para ultrapassar este “handicap”, Merrit e Putman (1937) desenvolveram a fenitoína (difenilhidantoína); a Geigy, na pesquisa duma substância antipsicótica com eficiência equivalente á clorpromazina, descobre a carbamazepina; o valproato era utilizado pelos Laboratórios Meunier (França, Grenoble) como solvente em testes com drogas insolúveis e verificou-se que a mistura pós-teste tinha propriedades antiepiléticas; veio a concluir-se que a actividade antiepilética era devida ao valproato. O topiramato foi inicialmente investigado e desenvolvido como hipoglicemiante e revelou-se como uma eficaz droga antiepilética. Os Laboratórios Wellcome pesquisavam

um antifolato e descobriram a lamotrigina [22, 23].

Na actualidade as drogas antiepilépticas (DAE) resultam da investigação experimental, paralelamente e á medida que se vão conhecendo melhor os mecanismos neuroquímico-fisiológicos da fenomenologia epiléptica. Fundamentalmente, do que hoje se conhece, a actuação das DAE engloba: o bloqueio da repetição das descargas neuronais; a estabilização das membranas neuronais pré-sinápticas para impedir a libertação de neurotransmissores excitatórios (glutamato e aspartato); aumento do neurotransmissor inibitório GABA (ácido gama-aminobutírico) e reforço da sua interacção agonista com os receptores; o bloqueio dos canais de cálcio nos circuitos corticotalâmicos; bloqueio de canais de Na⁺ e de receptores glutamérgicos [9].

O processo de diferenciação entre epilepsia e doença mental só começou no século XIX e esteve ligado ao desenvolvimento da Neurologia como disciplina independente.

Na segunda metade do século XIX, os conceitos sobre epilepsia foram radicalmente alterados por John H. Jackson. Jackson estudou, em necrópsias post-mortem, o cérebro de muitos dos seus doentes para localizar onde se encontrava a lesão cortical causal da doença epiléptica. Demonstrou que as crises epilépticas precedidas de aura visual, estavam associadas a lesões no córtex occipital; com aura auditiva, relacionadas com lesões das circunvoluções temporais e as crises precedidas por auras somestésicas correspondiam a lesões da área pós-rolândica. Em 1873, Jackson reavaliou e definiu “epilepsia” em termos neurofisiológicos e não, clínicos: “Epilepsia é o nome para descargas ocasionais, bruscas, excessivas e rápidas numa população mais ou menos extensa de neurónios da substância cinzenta do encéfalo”. Esta foi a primeira teoria neuronal da epilepsia, o marco, a referência, do nosso moderno conceito de epilepsia (14;16).

Von Marxon fez os primeiros registos electroencefalográficos,

[22] Guerreiro A.M.C, Historical origin and antiepileptic drug development. *J. Epilepsy Clin. Neurophysiol.* 2006; 2; 18-21.

[23] Melo, L.E.A.M, O desenvolvimento de novas estruturas moleculares. Tratamento medicamentoso das epilepsias. Ed. Lemos; São Paulo. 1998. Yacubian E.M.T. (107-116).

droga antiepiléptica (DAE)

ácido gama-aminobutírico (GABA)

[9] Cabo de la Vega C, Villaneuva-Hernandez P, Prieto Martin A, Neuroquímica de la epilepsia, neurotransmisión inhibitoria y modelos experimentales: nuevas perspectivas. *Rev. Neurolog.* 2006; 42(3);75-93.

[14] Jasper H.H, Ward A.A, Pope A, Basic mechanisms of the epilepsies. Churchill Edts, London. 1969.

[16] Gastau H, Jasper H, Bancaud J, The physiopathogenesis of the epilepsies. Ed. C.C. Thomas, Springfield. 1969.

[18] Trimble M.R, Reynolds E.H, *Epilepsy, Behaviour and Cognitive Function*. Ed. Wiley Medical Publication, England. 1988.

[20] Reynolds E.H, Trimble M. R, *The bridge between Neurology and Psychiatry*. Ed. Churchill Livingstone, Edimburg. 1989.

[21] *Psychopathology in Epilepsy: social dimensions*. Ed. Whitman and B.P.Hermann. Oxford University Press / New York. 1986.

[24] Bell GS, Sander JW, *The epidimiology of epilepsy: the size of the problem*. *Seizure*. 2002; 10; 306-14.

em humanos, nos primeiros anos do século XX e Berger, a partir de 1928, dando continuidade a este projecto, criou o Electroencefalograma.

O aparecimento do Electroencefalograma e o posterior desenvolvimento dos trabalhos de Lennox (16) a partir de 1930, o desenvolvimento da investigação neurofisiológica e o estudo experimental do fenómeno epiléptico, vieram fundamentar a concepção jacksoniana. Isto levou ao culminar dum processo que só se consumou nos últimos 30 anos do século XX, em que o diagnóstico de epilepsia per se foi, finalmente, retirado das classificações nacionais e internacionais de doença psiquiátrica (Hill-1981) [18]. Deste pseudo-litígio, doença neurológica/doença mental, resultou que este último período do século XX, foi um período em que houve um crescente e empenhado estudo nas relações entre epilepsia e perturbação mental. Estudos epidemiológicos (Pond -1985), sugerem que um terço ou mais de doentes com epilepsia activa, têm significativas deficiências psicológicas adicionais que podem variar desde a deficiência cognitiva às perturbações de comportamento [20, 21]. A complexidade das alterações psicológicas associadas à epilepsia, a sua natureza e amplitude, situam esta problemática, claramente, na ponte ou interface entre a Neurologia e a Psiquiatria.

A actualidade desta investigação recorre á contribuição de recentes metodologias como a Psicometria, Psicologia Cognitiva e Comportamental, Psicopatologia.

Qual a influência que os factores psicossociais e biológicos têm em doentes com epilepsia, é assunto da actualidade, em avaliação, e esta inclui os efeitos de convulsões de diferentes tipos e combinações; duração e gravidade da epilepsia; idade do início da doença e grau de maturação do Sistema Nervoso; o local e o grau da lesão ou dano cerebral; factores genéticos; terapêutica anti-epiléptica (quantidade, duração, consequências metabólicas e efeitos secundários) [24]. O desenvolvimento de técnicas cada vez mais

específicas de monitorização clínica, electrofisiológica e farmacológica, acrescentaram o seu contributo relevante para a compreensão da fenomenologia epiléptica; acresce-se a Biologia Molecular e a moderna imagiologia funcional cerebral, como a Ressonância Nuclear Magnética Funcional (RNMF) e a Tomografia por Emissão de Positrões (PET) que nos permitem a observação directa do cérebro, duma maneira temporal e espacial, um grande contributo para a compreensão da natureza dos seus mecanismos (8;25).

Na história da Medicina Tradicional Chinesa, não há referências de que a epilepsia e os ataques epilépticos fossem atribuídos a agentes sobrenaturais. Literalmente, na tradução, Epilepsia, diz-se Dian que significa “doença que faz cair” e *Xian* significa convulsão. O primeiro documento conhecido referindo-se a epilepsia (Dian Xian), aparece no Clássico de Medicina Interna do Imperador Amarelo, Huang Di Nei King, no período de 770-221 a.C. A descrição de epilepsia que se fazia nessa época, limitava-se, apenas, às convulsões generalizadas, não sendo referidas as crises epilépticas parciais ou ausências.

Atribui-se a Caoyuan Fang (610 d.C.) a primeira classificação das epilepsias assim distribuídas: 1) epilepsia Yang Dian; 2) epilepsia Yin Dian; 3) epilepsia Feng Dian; 4) epilepsia Shi Dian; 5) epilepsia Lao Dian ou, numa tradução mais adaptável á nossa ocidentalização: epilepsia Yin; epilepsia Yang; epilepsia por Vento; epilepsia por Humidade; epilepsia por Cansaço (stress), respectivamente, consoante a etiologia das disfuncionalidades bioneréticas responsáveis pelo síndrome em causa. Posteriormente, acrescentaram-se outras particularidades taxonómicas consoante os gritos ou ruídos dos epilépticos durante as crises, fossem comparados a gritos ou “fonética” de animais e, também, segundo atribuição nominal dos “órgãos viscerais” a que eram atribuídas as responsabilidades das crises (26-27).

ressonância nuclear magnética funcional (RNMF)

Positron emission tomography (PET)

depois de Cristo (d.C.)

[8] Araújo J. A, Valdizan E. M, De Las Cuevas I, Cuadrado A, Avances en la fisiopatología de la epileptogénesis: aspectos moleculares. Rev. Neurol. 2002; 34; 409-29.

[25] Bankstal JP, Bankstal M, Kuntner C, Stanek J, Wanek T, Meier M, Ding XQ, Muller M, Langer O, Loscher H, A novel Positron Emission Tomography protocol identifies seizure-induced regional overactivity of P-glycoprotein at the blood-brain barrier. The Journal of Neuroscience. 2011; 31(24); 8803-11.

[26] Lai CW, Lai YH, History of epilepsy in Chinese Traditional Medicine. Epilepsia. 1991; 32(3); 289-302.

[27] Lee TM, Yang SH, Ng PK, Epilepsy in Chinese Culture. American Journal of Chinese Medicine. 2001; 29(1); 181-4.

[15] Épilepsie. Abrégé de Neurologie, Ed. Masson & Cie. 1972.

[28] A. Pitkanen, P.A. Schwartzkroin, S.L. Moshé, Models of seizures and epilepsy. Ed. Elsevier; Amsterdam. 2006.

Fisiopatologia

A comunicação neuronal normal está regulada por um complexo equilíbrio entre os estímulos inibidores e excitadores que os neurónios recebem. Se este equilíbrio se altera por excitação ou por diminuição da inibição que normaliza a comunicação interneuronal, podem surgir descargas que produzem impulsos excitadores e determinam uma crise epiléptica.

A definição de epilepsia como o conjunto de manifestações patológicas resultantes de uma actividade eléctrica anormal de certo número de neurónios que, pelas suas características súbitas, explosivas, paroxísticas, hipersíncronas e susceptível de se propagar a outras regiões neuronais cerebrais, resume-nos as particularidades fisiopatológicas do fenómeno epiléptico. Aquele “certo número de neurónios” conduz-nos ao conceito de foco epileptógeno e à crise focal. A importância do foco epileptógeno releva a evidência da discussão etiológica das epilepsias já que, na medida em que é possível relacionar a epilepsia a uma causa, esta produzirá os seus efeitos por intermédio desse foco epileptógeno. Neste foco, esta zona do córtex cerebral onde estes neurónios são responsáveis por essa actividade eléctrica anormal permanente, o tecido nervoso está alterado mas não está destruído. A natureza da alteração responsável é variável; tanto podem ser alterações de natureza metabólica (por exemplo, região parcialmente isquémica nas margens duma zona de necrose vascular; alterações do ambiente metabólico dos neurónios numa zona de edema), ou tratar-se de alterações estruturais do tecido sob a forma duma cicatriz glio-vascular (epilepsias pós-traumáticas) ou transformação de natureza neoplásica do tecido glial (astrocitoma, glioblastoma, oligodendroglioma, entre outros) [15, 28]. Isto integra-se nos chamados fenómenos da plasticidade neuronal e que estão intrinsecamente envolvidos na fisiopatologia da epilepsia. A neuroplasticidade com-

preende os processos de reorganização neuronal, morfológicos, fisiológicos, e bioquímicos que acontecem no cérebro e incluem alterações na ultra-estrutura glio-neuronal e sináptica, com a aquisição e expressão de novas características celulares [29, 30].

Nos modelos experimentais de focos epileptógenos que reproduzem características comparáveis à epilepsia humana, verifica-se que a alteração do funcionamento desses neurónios pode corresponder a diferentes mecanismos: despolarização prolongada produzida por descarga eléctrica; bloqueio das sinapses inibitórias, perturbações metabólicas ou alterações da estrutura tecidual, induzidas por uma substância química.

A sensibilidade epileptógena do córtex cerebral não é, politopicamente, uniforme; algumas áreas cerebrais apresentam maior susceptibilidade epiléptica que outras; dentre as áreas mais vulneráveis, destacam-se a região rolândica, o hipocampo e a amígdala; são as zonas de mais baixo limiar de excitabilidade. A amígdala, por exemplo, é uma estrutura que tem a capacidade de se transformar, espontaneamente ou por uma estimulação repetida química, sensorial ou eléctrica - (kindling), numa zona epileptogénica. A excitabilidade dos neurónios do foco epiléptico é, caracteristicamente, uma manifestação autónoma, o que é confirmado pela persistência das descargas paroxísticas do foco, mesmo depois do isolamento desse "córtex epiléptico" das regiões vizinhas. Esta excitabilidade é resultante duma despolarização parcial permanente da membrana neuronal dos neurónios focais o que determina perturbações no metabolismo celular, supressão de acções neuronais inibitórias e desaferentação dos neurónios.

Na vertente electroencefalográfica que regista a excitabilidade anormal dos neurónios do foco epiléptico, o traçado é constituído por pontas e por ondas lentas. As pontas representam a despolarização síncrona dos neurónios hiperexcitáveis; as ondas lentas correspondem aos potenciais inibidores hiperpolarizantes.

[29] Chevassus N.A.L., Niquet J, Ben Ari Y, Represa A, Cellular plasticity in epilepsy; a comprehensive textbook. Ed. Lippicort / Raven Publishers. 1997.

[30] Dichter M.A., The neurobiology of epilepsy. Epilepsy: A Comprehensive Text Book. Ed. Lippincort-Raven Publisher. 1997.

[15] Épilepsie. Abrégé de Neurologie, Ed. Masson & Cie. 1972.

No foco epiléptico há, portanto, uma sequência alternada de fenómenos de inibição e de excitação. A inibição pode ser cortical ou ter origem aferencial e opõe-se aos mecanismos que favorecem a generalização da crise; até porque uma das propriedades do foco cortical é a indução de focos secundários à distância; inclusive, o hemisfério oposto ao que alberga o foco primário, pode ser sede de focos secundários induzidos por esse foco e do qual se tornam autónomos na sua epileptogénese [15]. Isto questiona o desenvolvimento da crise epiléptica; como se desenrola e quais os circuitos anatómicos cerebrais envolvidos já que estes variam de acordo com a região cerebral interessada neste processo (neocórtex, amígdala, hipocampo). Além disso, temos que integrar nesta avaliação, qual a modalidade indutiva (química, física, luminosa, sonora) e a maturidade cerebral (a idade do doente epiléptico). Portanto, o objectivo da percepção dos detalhes da crise epiléptica comporta: o seu início, como crise focal; a sua evolução: se acaba rapidamente ou lentamente; se evolui para a generalização tónico-clónica; se há evolução para um estado de mal epiléptico.

No início da crise, as descargas hipersíncronas ultrapassam os “neurónios epilépticos do foco” para se propagarem aos neurónios normais do córtex e também aos núcleos subcorticais através dos circuitos de reversibilidade cortico-tálamo-corticais, alargando o campo de excitação e descargas.

As descargas hipersíncronas, da fase inicial, traduzem-se, electroencefalograficamente, por pontas e expressam a fase tónica da crise; sequencialmente, sucedem-se as ondas lentas que indicam a entrada em acção de mecanismos inibitórios tálamo-corticais donde resulta um equilíbrio entre os dois dispositivos – excitador e inibidor – e o aparecimento da fase clónica. Desta interacção depende o final da crise.

Como já foi referido, a indução à distância dum actividade focal e a generalização dessa actividade, comporta a entrada em

acção, além das estruturas tálamo-corticais que intervêm na extensão regional, de vias de associação corticais intrahemisféricas e interhemisféricas (corpo caloso, principalmente) e a substância reticulada do tronco cerebral cujo envolvimento será responsável pela perda de consciência.

Acresce que a explicação exige saber, além dos sistemas neuroanatômicos de neurotransmissão, quais os agentes neuroquímicos corresponsáveis por esse “spread”, por essa transmissão.

Na recente investigação da fisiopatologia da epilepsia tem-se referenciado e estudado a acção inibitória do sistema Gabaérgico e a acção excitatória do sistema Glutamérgico como os principais intervenientes da dinâmica neuronal epiléptica e qual a sua interacção com os receptores [9]. No entanto, não é só o desequilíbrio entre os sistemas neurotransmissores gabaérgicos e glutamérgicos que leva à hiperexcitabilidade; também os sistemas de neurotransmissão catecolaminérgicos e peptídeo-opióides estão envolvidos na epileptogénese .

A neurotransmissão excitatória é mediada, principalmente, pelo neurotransmissor L-glutamato (ácido glutâmico). Os neurónios glutamérgicos compreendem mais de 70% da população neuronal do córtex cerebral.

Quando um neurónio recebe um estímulo, o seu potencial de membrana altera-se, abrindo canais de Na⁺ e permitindo a entrada de iões Na⁺ para dentro da célula, dando-se sequência à despolarização da membrana neuronal; com a despolarização da membrana, o L-glutamato é libertado das vesículas do terminal do axónio, onde está armazenado, na fenda sináptica, para se ligar aos seus receptores específicos - (ionotrópicos ou metabotrópicos) – no neurónio post-sináptico. Após a sua acção, o L-glutamato é recaptado da fenda sináptica pela membrana da célula glial e transformado em glutamina; esta é veiculada da célula glial para o neurónio pré-sináptico, convertida em L-glutamato pela enzima

[9] Cabo de la Vega C, Villaneuva-Hernandez P, Prieto Martin A, Neuroquímica de la epilepsia, neurotransmissão inibitória y modelos experimentales: nuevas perspectivas. Rev. Neurolog. 2006; 42(3):75-93.

N-metil-D-aspartato (NMDA)

ácido aminometilpropiónico (AMPA)

sistema nervoso central (SNC)

ácido gama-aminobutírico (GABA)

colecistoquinina (CCK)

[8] Araújo J. A, Valdizan E. M, De Las Cuevas I, Cuadrado A, Avances en la fisiopatología de la epileptogénesis: aspectos moleculares. Rev. Neurol. 2002; 34; 409-29.

glutaminase e rearmazenado nas vesículas do terminal do axónio.

A regularidade desta sequência, estabelece a homeostase sináptica, porque as alterações na transmissão glutamérgica são resultantes da activação sustentada de receptores amino-ácido excitatórios o que determina uma despolarização prolongada. Acontece que, num terreno epiléptico, nomeadamente o convulsivo, as concentrações de ácido glutâmico no meio extracelular e na fenda sináptica são elevados o que leva a uma activação continuada dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) e, também, ácido aminometilpropiónico (AMPA). Isto conduz a um excesso de Ca^{++} intracelular com a produção de espécies reactivas de oxigénio que levam à degradação pré-apoptótica das proteínas da estrutura do citoesqueleto neuronal e morte celular [8]. Este processo degradativo é conhecido como excitotoxicidade glutaminérgica, expressão utilizada por Onley (1990), significando, com ela, precisamente, a participação que o glutamato (e outros amino-ácidos excitatórios) tem no dano e na apoptose neuronal.

A neurotransmissão gabaérgica é o principal mecanismo de inibição no sistema nervoso central (SNC). E, por isso, é referido que um dos principais mecanismos dos actuais medicamentos antiepilépticos é reforçar e aumentar a acção inibitória do sistema gabaérgico.

Muitos trabalhos experimentais concluíram que substâncias bloqueadoras da neurotransmissão do ácido gama-aminobutírico (GABA) provocam epilepsia e convulsões; também está demonstrado que os agonistas potenciadores do sistema GABA têm acção anti-epiléptica e anticonvulsiva, já que reforçam a hiperpolarização da membrana nos receptores GABA, potenciada pela entrada do ião Cl^{-} no neurónio, mediada pelo co-transportador colecistoquinina - K2 (CCK2) [8].

O percurso da actuação Gabaérgica inicia-se quando, por estímulo, o ácido gama-amino-butírico (GABA) é libertado das vesícu-

las pré-sinápticas onde se encontra armazenado. Esta libertação do GABA faz-se para a fenda sináptica para se ligar aos seus receptores específicos – Gaba A e Gaba C (ionotrópicos) e Gaba B (metabotrópicos) - no neurónio pós-sináptico. Finda a sua actuação sináptica, o Gaba é recuperado pela célula glial e, nesta, catabolizado, numa cascata de eventos cujas etapas vão desde o ácido succínico ao alfa-cetoglutarato e glutamina e, já no neurónio, após transferência da glutamina para este, é feita a sua reconversão proveniente da glutamina e do L-glutamato, pela acção da enzima glutamato descarboxilase, com novo rearmazenamento nas vesículas pré-sinápticas, disponível para nova etapa de actividade.

Na anatomopatologia de amostras tecidulares obtidas em cirurgias para tratamento de epilepsias fármaco-resistentes, tem sido revelado que estas epilepsias estão associadas a uma redução de neurónios e displasias histológicas corticais, nas zonas ressecadas, que afectam a transmissão gabaérgica local; isto fundamenta a hipótese que a perda de neurónios inibidores estará na origem destas epilepsias refractárias á terapêutica farmacológica [31].

A etiologia da epilepsia de tipo idiopático está frequentemente relacionada com a evolução da maturação cerebral. Nas etapas do desenvolvimento cerebral poderão surgir perturbações na migração neuronal que podem causar displasias, malformações e alterações celulares em determinadas regiões do cérebro que são responsáveis por epilepsias. Além disso, pode também surgir uma epilepsia de tipo mais “fisiológico” atribuível à particularidade que o cérebro tem, em fase de maturação, para a excitabilidade; isto, porque os sistemas de neurotransmissão inibitória gabaérgico e glicinérgico ainda não atingiram a sua eficácia funcional [34]. Exceptuando os casos em que a epilepsia é referenciada a uma lesão adquirida, a incidência familiar da epilepsia tem justificado o seu estudo como uma patologia de base genética [10].

A identificação de mutações e deleções cromossómicas num

ácido gama-aminobutírico (GABA)

[10] Mac Namara, J.O, Genetics of epilepsy. Molecular Neurology, Ed. Martin J. B. NY Scientific American Press. 1999.

[31] Calcagnoto ME, Paredes MF, Tihan T, Bárbaro NM, Baraban SC, Dysfunction of synaptic inhibition in epilepsy associated with focal cortical dysplasia. J. Neurosc. 2005; 25; 9649-57.

[34] Holmes G.L, Khazipov R, Ben Ari Y, New concepts in neonatal seizures. Neuroreport. 2002; 13(1); A3-8.

ácido gama-aminobutírico (GABA)

[33] Lerche H, Weber YG, Jurkat-Rott K, Lehmann-Horn F, Ion channel defects in idiopathic epilepsies. *Curr. Pharm. Des.* 2005; 11; 2737-52.

número crescente de quadros epiléticos com envolvimento familiar revelou que muitos dos genes implicados nesta patologia, codificam proteínas que estruturam canais iónicos na membrana neuronal e determinam alterações funcionais destes canais, na passagem selectiva para determinado tipo de iões. É o caso, por exemplo, de mutações no gene da colecistoquinina B que é co-transportador de K^+/Cl^- , permitindo a abertura dos canais iónicos aos iões Cl^- ; estes migram para o interior do neurónio, produzem uma hiperpolarização da membrana sináptica e, por esta hiperpolarização, estabelecem o mecanismo inibidor da activação dos receptores GABA.

A realidade destas mutações em genes que codificam os canais iónicos em muitos síndromes epiléticas, situam a epilepsia dentro do grupo das perturbações conhecidas como canalopatias, neste caso, canalopatias epiléticas. É por isso que um dos mecanismos postulados (como já vimos referenciando) para alguns tipos de epilepsia, nomeadamente as de características hereditárias, relacionam-se com os genes que codificam os canais iónicos; as anomalias canulares que aumentam a permeabilidade destes canais iónicos, favorecem a hiperexcitabilidade do neurónio; o glutamato, neurotransmissor excitatório, é libertado em grandes quantidades desses neurónios o que, por via sináptica, leva á libertação de Ca^{2+} que em concentração excessiva é neurotóxico, contribuindo para vulnerabilidade epilética e conseqüente “spread” da excitação [33]. Os canais iónicos são estruturas proteicas heterogéneas que se inserem na camada lipídica celular e que, no Sistema Nervoso, têm responsabilidade essencial pela transmissão neuronal.

Nas canalopatias epiléticas, os canais melhor conhecidos e estudados são os canais de K^+ , Na^+ , Ca^{2+} e Cl^- que são activados pelas diferenças de potencial (gradientes de voltagem) através da membrana celular. Os canais de Potássio são reguladores da

excitabilidade celular e já se identificaram mais de setenta genes que codificam estes canais K^+ . Os canais de Sódio são selectivos para a passagem de Na^+ e são responsáveis por uma condução rápida do impulso nervoso. Os canais de Cálcio têm também uma função relevante na transmissão do influxo nervoso. Se a célula está em potencial de repouso, estes canais estão fechados; potenciais crescentes levam à despolarização celular e à sua abertura, dando passagem exclusiva aos iões Ca^{2+} ; estes activam vários processos intracelulares, entre eles, a secreção de neurotransmissores e a contracção muscular; a acumulação intracelular de Ca^{2+} e a despolarização prolongada inactiva estes canais. Os canais de Cloro regularizam os potenciais da membrana celular, actuam na sinalética celular e são selectores para a passagem dos iões Cl^- . Na activação destes canais, além dos gradientes de voltagem, o volume celular e as concentrações de Mg^{2+} e Ca^{2+} têm uma função adjuvante nessa activação. Um outro tipo de canais engloba os canais activados por transmissores intracelulares ou extracelulares (Ver Tabela I), cada qual com a sua selectividade iónica.

Tabela I: Canalopatias mediadas por transmissores (Iatreia, 2003, Vol. 16, nº 3, 228-238)

Localização do transmissor	Tipo de transmissor	Selectividade iónica
Extracelular	GABA	Cl^-
	Glicina	Cl^-
	Acetilcolina	$Na^+ ; K^+ ; Ca^{2+}$
	Serotonina	$Na^+ ; K^+$
	Glutamato	$Na^+ ; K^+ ; Ca^{2+}$
	ATP	$Ca^{2+} ; K^+ ; Na^+$
Intracelular	cGMP	$Na^+ ; K^+$
	cAMP	$Na^+ ; K^+$
	Trifosfato de inositol	Ca^{2+}

Uma terceira espécie inclui aqueles que têm, como activado-

[8] Araújo J. A, Valdizan E. M, De Las Cuevas I, Cuadrado A, Avances en la fisiopatología de la epileptogenesis: aspectos moleculares. Rev. Neurol. 2002; 34; 409-29.

[9] Cabo de la Vega C, Villaneuva-Hernandez P, Prieto Martin A, Neuroquímica de la epilepsia, neurotransmisión inhibitoria y modelos experimentales: nuevas perspectivas. Rev. Neurolog. 2006; 42(3);75-93.

[24] Bell GS, Sander JW, The epidemiology of epilepsy: the size of the problem. Seizure. 2002; 10; 306-14.

[37] Kupferberg H. Animal models used in the screening of antiepileptic drugs. Epilepsie. 2001. 42(4); 7-12.

[40] Moog J. C, Ochoa W. C, Canalopatías Epilépticas. Revision del Tema. Iatreia. 2003; 16(3); 228-238.

droga antiepiléptica (DAE)

ácido gama-aminobutírico (GABA)

res, factores mecânicos como a pressão ou o estiramento.

Na maioria das epilepsias Idiopáticas são as anomalias mutacionais nos genes dos canais iônicos os causadores da disrupção na normalidade da transmissão do influxo nervoso.

Actualmente, considera-se que a susceptibilidade genética está implicada em, pelo menos, 30% das epilepsias humanas e desconhecem -se os factores que transformam uma parte dum cérebro normal em epilético [24]. É ainda muito limitado o conhecimento dos mecanismos celulares e moleculares nas diferentes formas de epilepsia; naturalmente, novas formas de epilepsia virão a ser identificadas à medida que estes mecanismos da biologia celular e molecular forem sendo conhecidos [8, 9].

O estudo desta fisiopatologia genética determina orientações terapêuticas a estabelecer pela emergente e dimensional farmacogenética. Vai ser relevante o conhecimento específico do genótipo dum pessoa para a adequada aplicação de terapêutica correspondente [40]. O recurso, neste campo, à investigação, em modelos experimentais animais, foi e é imprescindível para o conhecimento da fisiopatologia da epilepsia e conseqüentemente para o estudo e descoberta das drogas antiepilépticas [37] que, actualmente, esquematizam a sua actuação segundo os conhecimentos já obtidos, realizando: 1) bloqueio da repetição das descargas neuronais; 2) estabilização das membranas neuronais pré-sinápticas para impedir a libertação de neurotransmissores excitatórios – glutamato e aspartato -; 3) aumento do neurotransmissor inibitório GABA e reforço da sua interacção agonista com os receptores; 4) bloqueio dos canais de cálcio nos circuitos corticotalâmicos; 5) bloqueio dos canais de Na⁺ e dos receptores glutamérgicos.

Porém a acupunctura não é uma DAE e os mecanismos pelos quais pode controlar a epilepsia e as suas convulsões, porque não estão esclarecidos, exige, uma continuada investigação clínica e em modelos experimentais. Terminar-se-à, assim, com o “esoté-

rico” que ainda nebula a acupuntura e continuar no caminho da sua “fé científica” que, para já, se reconhece no aumento de neurotransmissores (endorfinas, serotonina, Gaba, entre outros) que a estimulação acupunctural provoca.

Sob o ponto de vista do paradigma oriental, a doença epiléptica, na Medicina Tradicional Chinesa (MTC), chama-se *Xian Zheng* (síndrome epiléptico) ou *Dian Xian* (epilepsia) e a sua expressão sintomatológica tem, como factores desencadeantes, a formação e acumulação de Fleumas e o excesso de Calor no Mestre do Coração (pericárdio). Para a MTC a epilepsia resulta da interacção de três factores: 1) Terreno; 2) Fleumas (*Tan*); 3) Calor no Mestre do Coração (*Xin bao re*). Quanto ao “terreno”, define-se na identidade hereditária e congénita como factores predisponentes para o aparecimento da epilepsia.

No epiléptico, a vida emocional altera o Mestre do Coração que reflecte o seu disfuncionamento sobre o Zhongjiao (Triplo Aquecedor Médio = Estômago / Baço-Pâncreas), provocando o seu stress metabólico, o que leva a uma estimulação do *Yang* do Fígado com libertação de Vento endógeno. Perante a cronicidade epiléptica e na consequência dos ciclos de Produção e de Controlo, o Coração e o Rim acabam por ser afectados, alterando a bioenergética do *Qi* e do *Xue*. A formação de fleumas resulta das perturbações metabólicas do binário Estômago / Baço-Pâncreas que dá origem a substâncias não metabolizadas (*Tan*); estas fleumas invadem o Mestre do Coração utilizando o curso dos seus Meridianos Distintos. A combinação destas fleumas com excessivo calor no Mestre do Coração, dá origem a fleumas ascendentes que, seguindo os trajectos supraorgânicos dos respectivos Meridianos Distintos, via Janelas do Céu, se destinam à extremidade cefálica, mais especificamente, ao cérebro. Num cérebro idiosincrásico, o excesso de fleumas interfere na vida sináptica neuronal, podendo bloquear a sua regularidade e provocar as manifestações paroxísticas carac-

Medicina tradicional chinesa (MTC)

[7] Perez A.C.N, Martinez A.J.A, Acupuntura Bioenergética y Moxibustão. Patología y Tratamiento. 2007.

[28] A. Pitkanen, P.A. Schwartzkroin, S.L.Moshé, Models of seizures and epilepsy. Ed.Elsevier; Amsterdam.2006.

[39] Meldrum, B.S, In vivo and in vitro models of epilepsy and their relevance to man. Anatomy of epileptogenesis. Ed. John Libbey; Paris. 1988: 27-42.

terísticas do síndrome epiléptico [7].

Modelos experimentais

A complexidade na compreensão das crises epiléticas e os seus mecanismos neuroquímico-fisiológicos, levaram ao desenvolvimento de modelos experimentais e clínicos para interpretar as manifestações epiléticas [28].

Os objectivos e vantagens dos modelos experimentais animais, além de se testarem novos fármacos ou esquemas terapêuticos, são, saber, compreender, as variáveis envolvidas na fenomenologia epilética convulsiva e não convulsiva; quais os mecanismos neurais responsáveis pelas epilepsias humanas; circuitos neuro-anatómicos e sinápticos envolvidos; neuroquímica da interacção neuronal e a cascata destes envolvimentos: síntese, libertação, degradação, receptores, entre outros, até á uniformidade genética.

No entanto, um modelo tem as suas limitações; nenhum modelo mimetiza, exactamente, o fenómeno epilético humano. Na epilepsia humana, uma das suas características é o aparecimento de múltiplas e recorrentes convulsões espontâneas; por isso, a indução experimental de actividade convulsiva é considerada um modelo de convulsão, mas não o é de epilepsia (Engel 1992), porque não há uma patologia prévia nem a presença dum foco ou alterações anatómicas ou psicológicas.

Qual a espécie de modelo e qual a natureza do estímulo que provoca a convulsão, são outras questões a colocar, mas qualquer modelo deve, *ab initio*, preencher os requisitos de demonstrar a presença de actividade epileptiforme nos registos electroencefalográficos e, clinicamente, apresentar uma actividade semelhante à crise epilética humana [39].

Numa síntese de revisão sobre modelos experimentais para o estudo da fenomenologia epilética focando a sua envolvência his-

tórica e características fisiopatológicas, constata-se que a maioria dos trabalhos experimentais com epilepsia utiliza como animal de estudo, o rato, mas há um significativo número de outras espécies utilizadas como, por exemplo, o murganho, a cobaia, o gerbo e o macaco. É aceite que o rato, embora não seja o que melhor mime-tize as características da epilepsia humana, é o mais utilizado pela facilidade e disponibilidade do animal no laboratório [32].

Várias formas de indução das crises epiléticas podem ser utilizadas: estímulos químicos (drogas, toxinas); físicas (electricidade, som, luz, frio, calor). Actualmente, os estudos empregam sobretudo cinco formas de induzir convulsões epiléticas: 1) pentileno-tetrazol; 2) "kindling"; 3) ácido caínico; 4) pilocarpina; 5) electro-choque, pela sua ordem decrescente de utilização.

Os modelos a utilizar devem ser avaliados nas suas vantagens e limitações e seleccionados de acordo com as respostas que se pretendam obter. O possível relacionamento das manifestações epiléticas tónicas e clónicas com diferentes estruturas neuroana-tómicas [41], permite classificar os modelos animais em modelos de prosencéfalo (cérebro) ou de tronco cerebral (bolbo e protube-rância), conforme as estruturas neurais primariamente envolvidas. Cada demonstração deverá ser feita em mais que um modelo ex-perimental para eliminar aspectos que possam ser específicos de determinado(s) modelo(s) e permitir a generalização dos resulta-dos

Dos cinco modelos experimentais referidos e das suas rela-ções comparativas com as formas das epilepsias no ser humano, a estimulação química com o Pentileno-tetrazol (PTZ) – cujo iní-cio se reporta a 1960, é um exemplo dum convulsivante que actua electivamente no Prosencéfalo e produz uma sintomatologia aguda de crises: abalos e mioclonias da face e membros anteriores, es-pasmos clónicos; elevação do corpo e quedas. Se é envolvido o Tronco Cerebral no cortejo epileptiforme, surgem as convulsões

[32] Freitas R. M, Neurotransmitter systems involved in epilepsy model: a Literature Review. Rev. Neurocienc. 2011: 19(1); 128-138.

[41] Assumpção G.A, Ensaio pré-clínico do composto anticonvulsivante Bromo-Benzaldeído Semicarbazona em ratos e cães. Dissertação de Mestrado em Fisiologia. Instituto de Ciências Biológicas da UFMG. Recife.2007.

pentileno-tetrazol (PTZ)

[28] A. Pitkanen, P.A. Swartzkroin, S.L.Moshé, *Models of seizures and epilepsy*. Ed.Elsevier; Amsterdam.2006.

pentilenotetrazol (PTZ)

ácido gama-aminobutírico (GABA)

tónico-clónicas precedidas ou não por corridas “*fugas*”. Esta sintomatologia aguda de pequeno-mal e crises generalizadas provocadas pelo PTZ resultam, neste modelo, do bloqueio selectivo dos canais Cl⁻ no complexo zonal dos receptores GABA_A; a actuação nos antagonistas dos receptores GABA_A, leva a um decréscimo na função e neurotransmissão gabaérgica, o que favorece a densidade e sensibilidade dos receptores do glutamato excitatório.

O modelo experimental por “*kindling*” foi iniciado nos últimos anos da década de 1960 (Graham Godart-1967) [28] e baseia-se na sensibilidade e predisposição que um cérebro adquire de repetir novas manifestações epileptiformes após ter sido estimulado, anteriormente, por repetidos estímulos eléctricos de baixa intensidade ou químicos. A repetida estimulação baixa o limiar da excitabilidade neuronal e mais convulsões podem ocorrer; a extensão da duração e intensidade desta excitabilidade, pode manter-se, durante muito tempo, sem necessidade de nova administração de substância química ou estimulação eléctrica. A expressão *kindling*, que podemos traduzir por “abrasamento”, em epilepsia, é um figurativo que estabelece uma semelhança entre pequenos gravetos – cavacos de madeira – que podem atear um grande fogo; aqui, um repetido e pequeno estímulo irá gerar grandes convulsões Este modelo é muito utilizado para o estudo da fenomenologia epiléptica do lobo temporal, mas os seus mecanismos e as suas correlações neuroquímicas ainda não estão devidamente esclarecidos.

O ácido caínico é muito utilizado nos modelos experimentais da epilepsia humana do lobo temporal. A sua excitotoxicidade neuronal é comprovada pela presença de proto-oncogenes c-Fos e c-Jun. A actividade epiléptica induzida pelo ácido caínico resulta das alterações na neurotransmissão interactiva mediada pelo GABA (inibitório) e o glutamato (excitatório). Há uma activação sustentada dos receptores dos aminoácidos excitatórios, produzindo uma despolarização prolongada e, sequencialmente, edema

neuronal e morte celular; a concomitante redução da acção inibitória gabaérgica envolve a downregulation do enzima glutamato descarboxilase GAD-67 que catalisa a descarboxilação do glutamato em GABA e CO₂.

O modelo experimental da pilocarpina, em ratos, foi iniciado em 1983, por Tursk e colaboradores; mimetiza, também, as características da epilepsia do lobo temporal, tanto nos aspectos agudos como nos aspectos evolutivos precoces ou tardios de vários meses. A pilocarpina, extraída da planta *Pilocarpus jaborandi*, é um alcalóide com propriedades colinérgicas, que pode induzir status epilepticus. O processo convulsivo no modelo pilocarpina, em ratos, parece depender da activação de receptores muscarínicos e o envolvimento de outros neurotransmissores gaba, noradrenalina, serotonina, dopamina.

A Electroconvulsão é um procedimento que consiste na indução de convulsões generalizadas, com duração variável de 20 s a 2 min 30 s pela passagem de corrente eléctrica pelo cérebro e que se iniciou, em 1934, como terapêutica de patologias psiquiátricas associadas á esquizofrenia [32]. A Electroconvulsivoterapia teve o seu desenvolvimento até 1970; a partir daqui, a sua utilização tem sido residual, em consequência do advento da psicofarmacologia e tendo, também em conta as intercorrências graves que podem surgir, pós-convulsões. A estimulação electroconvulsiva aplicada experimentalmente no rato tem, como técnica mais comum, a colocação de dois clips, um em cada orelha do rato. Os parâmetros do estímulo eléctrico variam entre 50 mA (murganho) e 150 mA (rato), com uma largura de pulso de 0,6 ms; 50 a 60 Hz de frequência e duração do estímulo de 0,2 s. Dentro destes parâmetros, o electrochoque provoca, nos animais, crises convulsivas de tipo tónico-clónico.

Seja qual for o modelo, a sua finalidade é a mimetização dos fenómenos epilépticos humanos. Na nossa própria experiência,

ácido gama-aminobutírico (GABA)

[32] Freitas R. M, Neurotransmitter systems involved in epilepsy model: a Literature Review. Rev. Neurocienc. 2011: 19(1); 128-138.

[38] Varão Nolasco, Ivone Souza, Ana Rafael, Rodrigo Farinha, A.M. Silvério Cabrita. Behavioral evaluation of acupuncture treatment after AMPH experimental administration-Preliminary study. *Journal of the Portuguese Experimental Pathology Association*.2007. (45.1.3), and *Journal of the Federation of American Society for Experimental Biology*. 2008: 22 (713.3).

[39] Meldrum, B.S. In vivo and in vitro models of epilepsy and their relevance to man. *Anatomy of epileptogenesis*. Ed. John Libbey; Paris. 1988: 27-42.

pentilenotetrazol (PTZ)

trabalhámos, já, a indução experimental de convulsões por administração de anfetamina no modelo animal rato Wistar e, nesse estudo, foi testada e verificada a eficiência da acupunctura na redução ou neutralização da sintomatologia convulsiva [38].

Aos habituais modelos animais “*in vivo*”, seguem-se, recentemente, os sofisticados modelos “*in vitro*” em que apenas são utilizados tecido cerebral ou cultura de células [39], com as limitações próprias do sistema *in vitro*. Em qualquer deles, o objectivo principal é avaliação dos processos biológicos e neuroquímicos envolvidos na génese da epilepsia. Isto determinará a escolha do(s) modelo(s) a utilizar.

Objectivos

O objectivo deste estudo é avaliar a acção da acupunctura num modelo experimental de convulsões. Este trabalho foi perspectivado no sentido de estudar e avaliar os possíveis efeitos anti-epiléptico-anticonvulsivantes da acupunctura, num modelo experimental de epilepsia induzida pelo pentilenotetrazol (PTZ) no rato Wistar e o provável aproveitamento translacional dos resultados nos doentes epilépticos.

Material e Métodos

No estudo foram usados 10 ratos Wistar, machos, com 8 semanas de idade. Os animais foram submetidos previamente a uma semana de quarentena após o que iniciaram o estudo. Após o período de quarentena os animais que cumpriram os critérios de inclusão foram admitidos no protocolo de estudo (tabela II). Durante o estudo todos os animais foram mantidos em condições fisiológicas de acordo com as normas aplicáveis em vigor.

Tabela II: Quadro resumo dos critérios inclusão/exclusão

critério	inclusão	exclusão
peso no final da quarentena	dentro dos limites para a idade	fora dos limites para a idade
características do pelo	sem alterações	com alterações
feridas cutâneas	sem alterações	tem uma ou mais
respiração	normal	com alterações
movimentos da marcha	sem alterações	com alterações
equilíbrio	normal	com alterações
convulsões	não observadas	observada pelo menos uma
coloração dos olhos	normal	com alterações
palpação do corpo	normal	presença de massas
fezes	normal	alteradas
malformações ou amputações	ausente	presente

pentilenotetrazol (PTZ)

As experiências foram realizadas mantendo um horário estabelecido entre as 9 e 12 horas, procurando manter-se sempre as mesmas pessoas envolvidas nas experiências e o mesmo ambiente. No início de cada experiência, os animais foram previamente pesados; os valores obtidos, individualmente, serviram de base para o cálculo do volume de Pentilenotetrazol (PTZ) que seria necessário injectar para atingir o limiar que desencadeasse convulsões. Todos os animais foram submetidos a três momentos de convulsões induzidas, administrando pentilenotetrazol (PTZ) na dose de 45mg/kg de peso corporal, numa solução com a concentração de 10mg/ml em água destilada, em injeção única, por via intraperitoneal. Estas administrações foram efectuadas com uma semana de intervalo (Figura 1). O comportamento animal, em cada experiência, foi filmado durante 30 minutos.

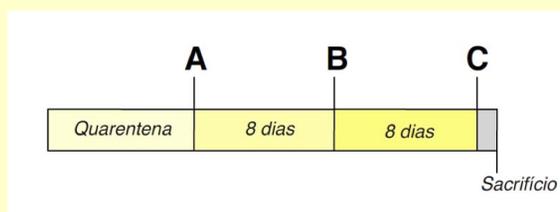


Figura 1: Representação esquemática do desenvolvimento temporal do estudo.

A primeira administração, designada teste A, não foi seguida de tratamento, aguardando-se a remissão espontânea do quadro clínico. A segunda administração, designada teste B, foi precedida de tratamento por acupunctura. A terceira administração, designada teste C, foi precedida de tratamento por administração intraperitoneal de soro fisiológico, na dose de 0,5ml.

A acupunctura foi iniciada antes da administração de PTZ, com permanência das agulhas durante 30 minutos, e os pontos usados foram: 06PE, 03ID, 06BP, 03FI, 34VB, 14DU, 16DU, Yintang.

Material de acupunctura utilizado: agulhas esterilizadas, de

aço com revestimento de prata, com as medidas: diâmetro/ comprimento 0,16 x 6,5 mm, descartáveis e utilização única.

A avaliação do quadro clínico para descrição da crises convulsivas e sua conversão numa tabela numérica, teve como elementos de avaliação: os abalos mioclónicos (AM), as crises convulsivas parciais -cabeça e membros anteriores - (TC-P) e as crises tónico-clónicas generalizadas (TC-G), numa observação efectuada nos 30 minutos seguintes à administração de PTZ.

abalos mioclónicos	0	1	2	3
crises tónico-clónicas parciais	0	4	5	
crises tónico-clónicas generalizadas	0	6	7	
TOTAL: 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15				

Figura 2: Representação gráfica da classificação das alterações observadas e classificadas numa escala numérica.

Os abalos mioclónicos foram pontuados em: 0, se ausentes; 1, se de intensidade fraca ou moderada e de pouca duração; 2, se de grande intensidade ou grande duração; 3, se inclui elevação anterior. As crises parciais foram pontuadas em: 0, se ausentes; 4, se de intensidade fraca ou moderada e de pouca duração e 5, se de grande intensidade ou grande duração. As crises tónico-clónicas generalizadas foram pontuadas em: 0 se ausentes; 6, se de intensidade fraca ou moderada e de pouca duração e 7, se de grande intensidade ou grande duração. A intensidade da crise epilética foi classificada de acordo com o somatório dos elementos descritos em: ausente - 0; fraca - 1 a 2; moderada - 3 a 4; intensa - 5 e muito intensa > 5 (Figura 2).

Consideraram-se ainda os períodos de latência, a duração dos episódios e o número de episódios. Relativamente aos abalos mioclónicos classificámos quanto ao seu número em: ausentes

abalos mioclónicos (AM)
tónico-clónica parcial (TC-P)
tónico-clónica generalizada (TC-G)
pentilenotetrazol (PTZ)

quando igual a 0, raros quando se situavam no intervalo [1; 10], frequentes quando se situavam no intervalo [11; 30], muito frequentes quando superiores a 30.

Relativamente às crises convulsivas parciais considerou-se o número de episódios ou frequência, o período de latência em minutos e a duração em segundos. Quanto à frequência foram classificadas em: ausentes se 0, raras quando o seu número variou no intervalo [1; 2], frequentes quando o seu número se encontrava no intervalo [3; 4] e muito frequentes quando superiores a 4. Quanto ao tempo de latência foram classificadas em: precoces quando o seu início ocorreu nos primeiros dois minutos]0; 2], médias quando o seu início ocorreu entre os dois minutos e quatro minutos]2; 4], tardias quando o seu início ocorreu após os quatro minutos e até aos 10 minutos]4; 10] e muito tardias quando se iniciaram após os 10 minutos,]10 ; 30[. A duração destas crises foi classificada em: de curta duração quando ocorreu por um tempo máximo de 10 segundos]0; 10], de duração média quando durou mais que 10 segundos mas não ultrapassou os 15 segundos]10;15] e de grande duração quando superior a 15 segundos.

As crises tónico-clónicas generalizadas foram classificadas segundo o seu número, tempo de latência e duração. Quanto ao seu número consideraram-se três grupos: raras se apenas se verificou uma, de ocorrência frequente se se observaram duas e de ocorrência muito frequente se se observaram três ou mais.

Quanto ao tempo de latência foram classificadas em: precoces quando o seu início ocorreu nos primeiros dois minutos]0; 2], médias quando o seu início ocorreu entre os dois minutos e quatro minutos]2; 4], tardias quando o seu início ocorreu após os quatro minutos e até aos 10 minutos]4; 10] e muito tardias quando se iniciaram após os 10 minutos,]10 ; 30[. A duração destas crises foi classificada em: de curta duração quando ocorreu por um tempo máximo de 20 segundos]0; 20], de duração média quando

Tabela III: Descrição resumida dos abalos mioclônicos.

abalos mioclônicos	frequência	latência	duração
raros	[1; 10]	intervalo de tempo em segundos, desde a aplicação do agente indutor até ao início do primeiro abalo	duração da ocorrência em segundos
frequentes	[11; 30]	intervalo de tempo em segundos, desde a aplicação do agente indutor até ao início do primeiro abalo	duração da ocorrência em segundos
muito frequentes	n > 30	intervalo de tempo em segundos, desde a aplicação do agente indutor até ao início do primeiro abalo	duração da ocorrência em segundos

durou mais que vinte segundos mas não ultrapassou os 59 segundos]20;59] e de grande duração quando superior a 59 segundos e inferior a dois minutos]59; 120] e de duração muito grande se superior a dois minutos.

Considerando o somatório das pontuações atribuídas a cada animal durante o período de observação consideram-se ainda três graus de crises: grau 0 com uma pontuação de 0, grau I com uma pontuação [1; 3], grau II com uma pontuação [4; 8] e grau III com uma pontuação]8; 15].

Para cada rato, em cada protocolo, foi calculado o valor do integral referente à curva que traduz as pontuações atribuídas às crises tónico-clónicas, durante todo o período de observação (Figura 5). Este período foi repartido por três períodos iguais, de 10 minutos cada, que designámos por período inicial, período médio e período final (Figura 3 e 4).

Tabela IV: Descrição resumida das crises tônico-clônicas parciais.

crises parciais	frequência	latência (momento de início em minutos)	duração em segundos
raras	[1;2]		
frequentes	[3; 4]		
muito frequentes	n >4		
precoces]0; 2]	
médias]2; 4]	
tardias]4; 10]	
muito tardias]10; 30[
curta]0; 10]
média]10; 15]
grande			t >15

Tabela V: Descrição resumida das crises tônico-clônicas generalizadas.

crises generalizadas	frequência	latência (momento de início em minutos)	duração em segundos
raras	[0;1]		
frequentes	[2; 3]		
muito frequentes	n >3		
precoces]0; 2]	
médias]2; 4]	
tardias]4; 10]	
muito tardias]10; 30[
curta]0; 20]
média]20; 59]
grande]59;120]
muito grande			t >120

$$\int_{t_0}^{t_{30}} I(t)dt \quad (1)$$

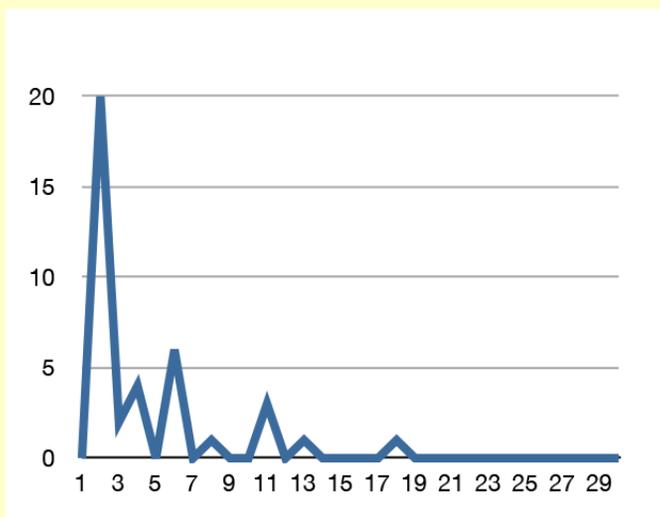


Figura 3: Gráfico do número total de crises tônico-clônicas parciais em função do tempo

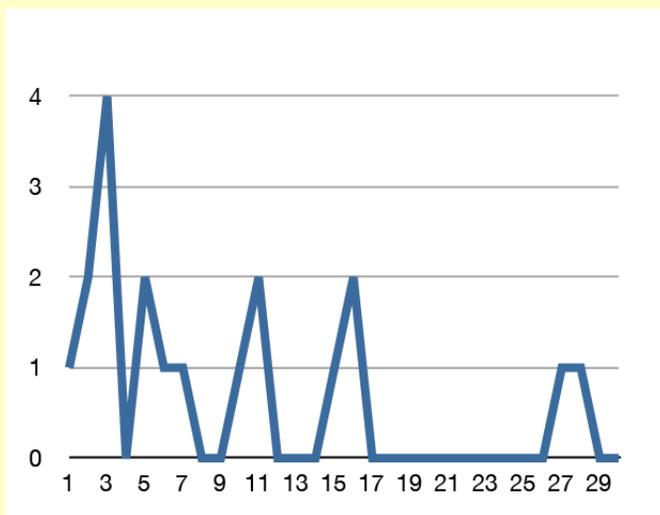


Figura 4: Gráfico do número total de crises tônico-clônicas generalizadas em função do tempo

pentilenotetrazol (PTZ)

Estudo piloto

Previamente a este estudo foi realizado um estudo piloto com administração de PTZ na dose de 56 mg/Kg (grupo beta1), e com electrochoques (grupo beta 2). A observação destes animais foi de 45 minutos. Estes resultados foram úteis para o desenho experimental (tabela VI). Neste ensaio prévio observou-se que todos os animais apresentaram abalos mioclónicos e crises tónico-clónicas e que apenas um não apresentou crises parciais.

Tabela VI: Resultados do estudo preliminar com PTZ, administrado na dose de 56mg/Kg e uma observação de 45 minutos

Rt	AM 0-1-2-3	TC-P 0-4-5	TC-P latência	TC-P duração	TC-G 0-6-7	TC-G latência	TC-G duração	Total 0->15
1	3(5)	4(1)	2.00	0.30	7(4)	4.40	3.01	14
2	2(10)	0	-	-	6(1)	10.00	1.03	8
3	3(12)	5(8)	2.30	0.30	6(3)	5.00	1.56	14
4	3(4)	4(2)	8.41	0.16	6(1)	17.00	0.58	13
5	3(12)	4(6)	2.30	0.30	7(3)	3.00	1.58	14
6	3(16)	4(2)	6.40	0.18	6(1)	7.00	0.58	13
7	3(12)	5(9)	1.30	0.23	7(3)	4.01	1.46	15
8	3(25)	4(2)	8.4	0.16	6(1)	17.00	0.48	13
9	3(12)	4(6)	2.20	0.30	7(3)	2.58	1.48	14

Resultados

Em cada protocolo (A, B e C) foi feita a observação dos animais durante 30 minutos, durante os quais se registou em vídeo o seu comportamento.

Resultados do protocolo A

Nos animais submetidos à injeção intraperitoneal de 45 mg/Kg de PTZ (protocolo A), nos trinta minutos imediatos à sua administração observou-se que todos convulsivaram (Figuras (a) a (j)). Neste grupo de animais observou-se um total de 106 abalos mioclónicos, com um valor médio de $10,6 \pm 6,2$, variando entre um mínimo de 1 e um máximo de 18. Neste grupo cinco animais apresentaram raros abalos (5/10), os restantes 5 (5/10) apresentaram abalos frequentes. Nos animais deste grupo, em seis observou-se a presença de crises convulsivas parciais. Em dois animais um total de cinco crises em cada e nos restantes apenas uma por animal. O tempo de latência destas crises variou entre 2 minutos e 18 minutos e 41 segundos, com um valor médio de quase 8 minutos e coeficiente de variação muito elevado. As crises tónico-clónicas generalizadas foram observadas em oito animais (8/10). A latência destas crises variou entre 2 min e 32 s e 28 min e 28 s. A duração destas crises variou entre 50 s e um máximo de 1 min 3 s, tomando um valor médio de 55 s e um desvio padrão de 5,68 s (tabela VII). Neste grupo a duração das crises tónico-clónicas generalizadas,

pentilenotetrazol (PTZ)

RESULTADOS

Tabela VII: Administração de PTZ (teste A - grupo referenciado a verde). Intensidade das crises e, entre parênteses, a sua quantificação. AM - abalos mioclónicos; TC-P - crises tónico-clónicas parciais; TC-G - crises tónico-clónicas generalizadas. Para o somatório das alterações observadas foram considerados três graus: I (1-3) - azul, II (4-8) - cor de laranja, III (>8) - vermelho. É de notar um coeficiente de variação muito elevado para a maioria dos elementos registados, traduzindo uma acentuada variabilidade individual.

Rt	AM 0-1-2-3	TC-P 0-4-5	TC-P latência	TC-P duração	TC-G 0-6-7	TC-G latência	TC-G duração	Total 0->15
1	3(7)	4(1)	13.30	0.30	7(1)	17.40	1.01	14
2	3(17)	0	-	-	6(1)	28.00	1.03	9
3	3(14)	4(5)	2.00	0.20	6(1)	3.00	0.56	13
4	3(6)	4(1)	18.41	0.16	6(1)	17.00	0.58	13
5	2(1)	0	-	-	0	-	-	2
6	3(14)	4(5)	2.00	0.20	6(1)	3.10	0.50	13
7	4(18)	4(1)	8.42	0.09	6(1)	11.00	0.50	14
8	3(3)	0	-	-	0	-	-	3
9	3(9)	4(1)	2.20	0.16	6(1)	2.32	0.50	13
10	3(17)	0	-	-	6(1)	28.28	1.00	9
média	10,6	-	469	18,5	-	844	55	10,3
stdev	6,2	-	427	6,92	-	650,49	5,68	4,5

abalos mioclónicos (AM)
tónico-clónica parcial (TC-P)
tónico-clónica generalizada (TC-G)
pentilenotetrazol (PTZ)

para um intervalo de confiança a 95% variou entre 51,77 e 59,23. Neste grupo, quanto ao grau das crises, observaram-se que dois casos (2/10) com grau I, nenhum com grau II e 8 (8/10) com grau III (tabela VII).

O coeficiente pearson entre o período mínimo de latência e a duração das crises tónico-clónicas generalizadas, nesta série, tem um valor de 0,891. Este coeficiente para a comparação entre o número de abalos mioclónicos e o tempo de latência mínima das crises tónico-clónicas generalizadas toma o valor de 0,066 e, entre o número de abalos mioclónicos e a duração das crises tónico-clónicas generalizadas apresenta o valor de -0,067. O coeficiente

Tabela VIII: Tabela resumindo os valores do coeficiente de pearson, para os elementos considerados no estudo, na aplicação do protocolo A:

	AM-n	TCP-lat	TCP-dur	TCG-lat	TCG-dur
AM-n	-				
TCP-lat	-0,561	-			
TCP-dur	-0,527	0,109	-		
TCG-lat	0,066	-0,342	0,617	-	
TCG-dur	-0,067	0,029	0,231	0,891	-

de pearson entre o período mínimo de latência das crises parciais e o período mínimo de latência das crises tónico-clónicas generalizadas toma o valor -0,342 e entre o período mínimo de latência das crises parciais e a duração das crises tónico-clónicas generalizadas tem o valor 0,029 (Tabela VIII).

Resultados do protocolo B

Nos animais submetidos ao protocolo B, foi feita a administração de uma injeção intraperitoneal de 45 mg/Kg de PTZ imediatamente precedida de punctura dos pontos 06PE, 03ID, 06BP, 03FI, 34VB, 14DU, 16DU, Yintang e observados durante 30 minutos. Neste grupo de animais observou-se um total de 280 abalos mioclónicos, com um valor médio de $31,1 \pm 27,9$, variando entre um mínimo de 2 e um máximo de 77. Neste grupo os abalos foram raros em apenas um animal (1/9), foram frequentes em quatro animais (5/9) e muito frequentes em três animais (3/9). Nos animais submetidos a este protocolo, seis apresentaram crises convulsivas parciais (6/9). Num animal um total de quatro crises, em dois duas crises em cada e nos restantes apenas uma por animal. O tempo de latência destas crises variou entre 2 min 38 s e 12 min e 8 s. As crises tónico-clónicas generalizadas foram observadas em cinco animais (5/9). A latência destas crises variou entre 5 min e

pentilenotetrazol (PTZ)

RESULTADOS

Tabela IX: Administração de PTZ - Acupuntura (teste B - grupo referenciado a amarelo). Intensidade das crises e, entre parênteses, a sua quantificação. AM - abalos mioclónicos; TC-P - crises tónico-clónicas parciais; TC-G - crises tónico-clónicas generalizadas. Para o somatório das alterações observadas foram considerados três graus: I (1-3) - azul, II (4-8) - cor de laranja, III (>8) - vermelho. É de notar um coeficiente de variação muito elevado para a maioria dos elementos registados, traduzindo uma acentuada variabilidade individual.

Rt	AM 0-1-2-3	TC-P 0-4-5	TC-P latência	TC-P duração	TC-G 0-6-7	TC-G latência	TC-G duração	Total 0->15
1	2(2)	4(1)	3.00	0.10	6(1)	5.17	0.43	12
2								faleceu
3	2(14)	4(1)	2.00	0.10	0(0)	-	-	6
4	2(15)	4(1)	12.08	0.12	0(0)	-	-	6
5	3(13)	4(2)	2.38	0.07	6(1)	12.15	0.50	13
6	2(11)	4(4)	4.43	0.12	6(1)	6.13	0.47	12
7	2(70)	0(0)	-	-	0(0)	-	-	2
8	3(77)	0(0)	-	-	0(0)	-	-	3
9	3(26)	4(2)	3.15	0.30	6(1)	7.48	0.52	9
10	2(52)	0	-	-	6(1)	12.41	0.58	8
média	31,1	-	277	9	-	495	50	7,89
stdev	27,9	-	227	3,46	-	251	5,61	3,98

abalos mioclónicos (AM)
tónico-clónica parcial (TC-P)
tónico-clónica generalizada (TC-G)
pentilenotetrazol (PTZ)

17 s e 12 min e 41 s. A duração destas crises variou entre 43 s e um máximo de 58 s (tabela IX). Neste grupo a duração das crises tónico-clónicas generalizadas, para um intervalo de confiança a 95% variou entre 44,93 e 55,06. Neste grupo, quanto ao grau das crises, observou-se que dois casos (2/9) apresentaram grau I, com grau II dois casos (2/9) e 5 (5/9) com grau III.

O coeficiente pearson entre o período mínimo de latência e a duração das crises tónico-clónicas generalizadas, nesta série, tem um valor de 0,87. Este coeficiente para a comparação entre o número de abalos mioclónicos e o tempo de latência mínima das crises tónico-clónicas generalizadas toma o valor de 0,81 e, entre

Tabela X: Tabela resumindo os valores do coeficiente de pearson, para os elementos considerados no estudo, na aplicação do protocolo B:

	AM-n	TCP-lat	TCP-dur	TCG-lat	TCG-dur
AM-n	-				
TCP-lat	0,08	-			
TCP-dur	-0,09	0,47	-		
TCG-lat	0,81	-0,53	-0,76	-	
TCG-dur	-0,40	-0,50	-0,62	0,87	-

o número de abalos mioclónicos e o tempo mínimo de latência das crises tónico-clónicas parciais apresenta o valor de 0,08. O coeficiente de pearson entre o período mínimo de latência das crises parciais e o período mínimo de latência das crises tónico-clónicas generalizadas toma o valor -0,53 e entre o período mínimo de latência das crises parciais e a duração das crises tónico-clónicas generalizadas tem o valor -0,50 (tabela X).

Resultados do protocolo C

Nos animais submetidos à aplicação do protocolo C, administração de uma injeção intraperitoneal de 45mg/Kg de PTZ imediatamente precedida da administração de soro fisiológico por via intraperitoneal, observou-se um total de 246 abalos mioclónicos, com um valor médio de $27,3 \pm 23,7$, variando entre um mínimo de 10 e um máximo de 76. Nos animais submetidos a este protocolo, dois (2/9) apresentaram raros abalos mioclónicos, cinco (5/9) apresentaram abalos frequentes e 2 (2/9) abalos muito frequentes. Nos animais deste grupo, oito apresentaram crises convulsivas parciais (8/9), variando entre um mínimo de uma crise e um máximo de seis. O tempo de latência destas crises variou entre 1 min 6 s e 12 min e 35 s. As crises tónico-clónicas generalizadas foram observadas em cinco animais (5/9). A latência destas crises variou

pentilenotetrazol (PTZ)

RESULTADOS

Tabela XI: Administração de PTZ - Soro fisiológico (teste C - grupo referenciado a azul). F - faleceu no final do estudo. Intensidade das crises e, entre parênteses, a sua quantificação. AM - abalos mioclónicos; TC-P - crises tónico-clónicas parciais; TC-G - crises tónico-clónicas generalizadas. Para o somatório das alterações observadas foram considerados três graus: I (1-3) - azul, II (4-8) - cor de laranja, III (>8) - vermelho. É de notar um coeficiente de variação muito elevado para a maioria dos elementos registados, traduzindo uma acentuada variabilidade individual.

Rt	AM 0-1-2-3	TC-P 0-4-5	TC-P latência	TC-P duração	TC-G 0-6-7	TC-G latência	TC-G duração	Total 0->15
1	2(59)	4(1)	1.45	1.56	0(0)	-	-	6
2								F
3	2(10)	5(5)	6.00	0.30	6(1)	15.50	1.00	13
4	3(19)	4(2)	10.07	0.20	0(0)	-	-	7
5	3(16)	4(1)	3.00	0.27	6(1)	5.00	1.15	13
6	3(16)	4(2)	12.35	0.35	0(0)	-	-	7
7	3(76)	5(6)	2.00	0.12	7(2)	3.03	3.19	15
8	3(7)	4(2)	1.06	0.23	6(1)	0.38	1.58	13
9	2(18)	0(0)	-	-	7(1)	2.33	3.50	9F
10	3(25)	4(1)	6.50	0.50	0(0)	-	-	8
média	27,3	-	289	63,6	-	324	136	10
stdev	23,7	-	261	45	-	361	75,2	3,46

abalos mioclónicos (AM)
tónico-clónica parcial (TC-P)
tónico-clónica generalizada (TC-G)
pentilenotetrazol (PTZ)

entre 38 s e 15 min 50 s A duração destas crises variou entre 1 min e um máximo de 3 min 50 s (tabela XI). Neste grupo a duração das crises tónico-clónicas generalizadas, para um intervalo de confiança de 95% variou entre 1 min 42 s e 3 min e 11 s. Neste grupo, quanto ao grau das crises, observou-se que dois casos (4/9) apresentaram grau II e 5 (5/9) com grau III.

O coeficiente pearson entre o período mínimo de latência e a duração das crises tónico-clónicas generalizadas, nesta série, tem um valor de 0,60. Este coeficiente para a comparação entre o número de abalos mioclónicos e o tempo de latência mínima das crises tónico-clónicas generalizadas toma o valor de -0,20 e, entre

Tabela XII: Tabela resumindo os valores do coeficiente de pearson, para os elementos considerados no estudo, na aplicação do protocolo C.

	AM-n	TCP-lat	TCP-dur	TCG-lat	TCG-dur
AM-n	-				
TCP-lat	-0,10	-			
TCP-dur	-0,40	-0,20	-		
TCG-lat	-0,20	-0,04	0,23	-	
TCG-dur	0,18	-0,67	0,53	0,60	-

o número de abalos mioclónicos e o tempo mínimo de latência das crises tónico-clónicas parciais apresenta o valor de -0,10. O coeficiente de pearson entre o período mínimo de latência das crises parciais e o período mínimo de latência das crises tónico-clónicas generalizadas toma o valor -0,04 e entre o período mínimo de latência das crises parciais e a duração das crises tónico-clónicas generalizadas tem o valor -0,67 (tabela XII).

O estudo comparativo dos somatórios das pontuações por animal e por grupo de protocolo (Tabela XIII) permite verificar que aplicação da punctura fez descer esta pontuação em sete animais (assinalado a azul na coluna A-B), não alterou esta pontuação num caso (assinalado a cor de laranja na coluna A-B) e agravou a pontuação num caso (assinalado a vermelho na coluna A-B). No caso da aplicação do soro fisiológico, verificou-se que em cinco animais houve redução do somatório da pontuação (assinalado a azul na coluna A-C), um caso não teve alteração (assinalado a cor de laranja na coluna A-C) e agravou o somatório em três casos (assinalado a vermelho na coluna A-C). Da análise das diferenças destes somatórios, para cada animal tratado por punctura ou por injeção de soro fisiológico, verifica-se que a aplicação destes procedimentos não tem resultados semelhantes, excepto dois casos, um em que o somatório foi agravado pelos dois procedimentos e outro em

Tabela XIII: Dados comparativos entre os testes A, B e C, utilizando o somatório das pontuações individualizadas, para cada animal em estudo.

Rt	A	B	C	A-B	A-C	C-B
1	14	12	6	2	8	-6
2	9	F	F	F	F	F
3	13	6	13	7	0	7
4	13	6	7	7	6	1
5	2	13	13	-11	-11	0
6	13	12	7	1	6	-5
7	4	2	15	2	-11	13
8	3	3	13	0	-10	10
9	13	9	9	4	4	0
10	9	8	7	1	2	-1

que foi reduzido igualmente. (coluna C-B). Também a simples observação dos elementos avaliados na aplicação dos três protocolos nos mostra que os resultados, embora com poucas diferenças significativas, identifica três grupos diferentes (Tabelas XIV, XV, XVI e XVII).

A integração da curva em que se regista o grau da crise tónico-clónica e a sua duração, permite estabelecer para cada animal em cada protocolo um valor que designámos por índice convulsivo tónico-clónico (Itc). O valor destes índices para os animais submetidos aos protocolos A, B e C, mostra haver diferenças importantes na aplicação da punctura no protocolo executado, com uma redução deste índice com bastante frequência (Tabela XIII). Da análise dos gráficos observamos que existe um perfil temporal das crises tónico-clónicas, em que as crises parciais antecedem as generalizadas e existe uma tendência para a diminuição destas crises nos animais submetidos ao protocolo B.

Tabela XIV: Dados resumidos dos elementos de avaliação observados nos três protocolos ensaiados.

parâmetros	A	B	C
AM-n / N	106/10	280/9	246/9
TCP-n / N	14/10	11/9	20/9
TCP-lat	456,8 ± 405	293,8 ± 250,1	325,4 ± 253,9
TCP-dur	18,5 ± 6,9	10,2 ± 2,05	39,1 ± 33,3
TCG-n / N	8/10	5/9	6/9
TCG-lat	824,2 ± 633,3	488,2 ± 176,7	324,8 ± 361,7
TCG-dur	54,8 ± 5,5	48 ± 3,9	113,7 ± 60,7

Tabela XV: Diferenças entre os tempos de latência das crises tônico-clônicas parciais, nos protocolos A e B e sua diferença (B-A)

Rt	TCP (A)	TCP(B)	B-A
1	13.30		
2			
3	2.00	2.00	0
4	18.41	12.08	-6.33
5		1.38	
6		4.43	
7	8.42		
8			
9	2.0	3.15	1.15
10			
média			

Tabela XVI: Diferenças entre os tempos de latência das crises tônico-clônicas generalizadas, nos protocolos A e B e sua diferença (B-A).

Rt	TCG (A)	TCG(B)	B-A
1	17.4	2.17	-15.23
2	30		
3	3		
4	17		
5		2.15	
6		6.13	
7	11		
8			
9	2.32	7.48	5.16
10		12.41	

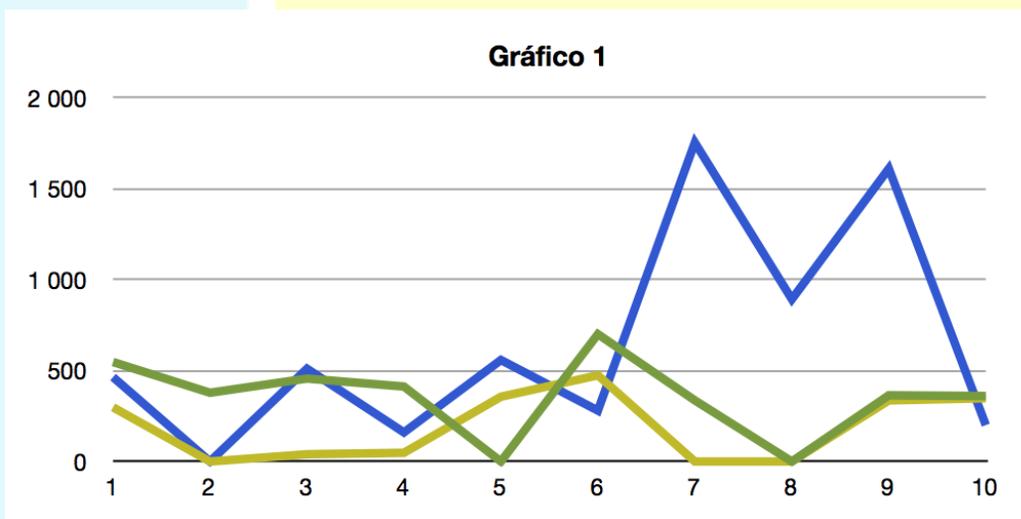


Figura 5: No Gráfico as abcissas representam cada rato, e nas ordenadas temos o valor do integral da intensidade de cada crise em função do seu tempo de duração, calculado para cada rato

Tabela XVII: Tabela com os valores das convulsões tônico-clônicas, por rato e por protocolo.

	TCA	TCB	TCC
1	547	298	464
2	378	faleceu	faleceu
3	456	40	510
4	512	48	160
5	0	356	558
6	700	474	280
7	336	0	1753
8	0	0	892
9	364	336	1610
10	360	348	200
média	355 ± 216	211 ± 186	714 ± 591

Fase mioclónica

6a Eriçamento dos pêlos, vibrissas e atitude vertical das orelhas. Atitude estática com alargamento da base de sustentação;

6b Espaços interdigitais aumentados.



A

(a)



B

(b)



(a)



(b)

Crise tônico-clônica parcial

Figura (a) Levantamento cefálico e dos membros anteriores. Posicionamento estático “sentado”;

Figura (b) Em fase de “resolução” de crise parcial tônico-clônica.

Crise tônico-clônica generalizada

Figura (a) Fase inicial da crise tônico-clônica generalizada, posição estática com abdução dos membros posteriores e contractura paravertebral.;



(a)

Figura (b) Sequência de fase tônico-clônica generalizada com levantamento vertical da cauda;



(b)



(c)

Figura (c) Continuação de fase tónico-clónica generalizada com contracção, nítida expressão tónica dos membros direitos e clónica do membro anterior esquerdo;



(d)

Figura (d) Fase mais intensa do período tónico-clónico generalizado com contractura corporal em flexão;

Figura (e) Sequência da fase anterior;



(e)

Figura (f) Sequência da fase anterior;



(f)



(g)

Figura (g) Sequência da fase anterior;



(h)

Figura (h) Parte final da crise tônico-clônica generalizada;

Figura (i) Sequência da parte final da crise tônico-clônica generalizada;



(i)

Figura (j) Período pós-
crise, em “resolução”;



(j)

Discussão

Neste estudo, foi avaliado num modelo experimental de convulsões a utilização da Acupunctura em pontos pré-definidos segundo a Medicina Tradicional Chinesa. Estabeleceu-se um grupo sem qualquer tratamento (grupo I) apenas submetido ao protocolo de indução de convulsões (protocolo A); um segundo, grupo onde além da indução das convulsões, foi utilizada Acupunctura segundo a M.T.C. em pontos tradicionais (Protocolo B), e um terceiro grupo em que foi feita a administração de soro fisiológico (protocolo C), em que se usou a via intraperitoneal, o que se traduz, na prática, de uma punctura, não seca, fora de pontos tradicionais, não se podendo excluir, pelo menos, uma acção segmentar.

De acordo com os dados obtidos o modelo é adequado ao estudo das convulsões. A administração do indutor na dose usada mostrou capacidade para induzir alterações em todos os animais, durante o período de observação (30 minutos), embora com variações individuais significativas. Os abalos mioclónicos (AM) aparecem em todos os animais, variando muito o seu número, o que provavelmente se relaciona com características neuro-funcionais encefálicas do animal. As crises parciais observaram-se em 60% dos animais e as generalizadas em 80%. As crises são classificadas em grau III, intensas, em 80% dos animais. Considerando estes dados e outro estudo que efectuámos com administração de anfetaminas, somos do parecer que em estudos futuros se deveria

abalos mioclónicos (AM)

Medicina tradicional chinesa (MTC)

electroencefalograma (EEG)

alongar o período de observação, provavelmente para 90 minutos. Apesar do número de animais estudados ser reduzido, observa-se que o tempo de duração das crises generalizadas se relaciona com o tempo de latência destas crises ($r = 0,891$) e também existe uma relação, moderada, entre a duração das crises parciais e o tempo de latência para o aparecimento da primeira crise generalizada ($r = 0,617$). Observa-se ainda uma correlação fraca, entre o número de abalos mioclónicos e o tempo de latência da primeira crise parcial ($r = -0,561$) e o número de abalos mioclónicos e a duração das crises parciais ($r = -0,527$). Estes elementos necessitam de um estudo com uma dimensão da amostra maior, para uma melhor caracterização deste modelo.

Os resultados foram descritos com base numa observação visual durante um período pré determinado. Esta metodologia tem uma componente subjectiva que pode introduzir alguns erros, sendo desejável encontrar meios automáticos, sem grande intervenção humana para fazer esta avaliação comparativa. Parece-nos que os parâmetros avaliados, em termos de observação, são os mais importantes, mas que devem ser complementados por outros, como por exemplo: o EEG e o doseamento da creatinaquinase BB. Uma forma de tornar mais objectiva a avaliação das crises generalizadas poderia ser a utilização de electromiografia e electroencefalografia, com pequenos equipamento sem fios, que já se encontram disponíveis.

Nos grupos submetidos aos protocolos B e C, encontraram-se valores diferentes ainda que pelo reduzido número de amostra seja difícil caracterizar diferenças.

Nos animais submetidos ao protocolo B verifica-se que o número de casos de grau III desce de 8/10 para 5/9 e que o número de casos de grau I é praticamente igual, 2/10 no protocolo A e 2/9 neste protocolo. Relativamente à avaliação do somatório dos pontos atribuídos por animal e caso, observámos uma redução deste

Tabela XVIII: Tabela geral dos dados dos abalos mioclônicos e crises tônico-clônicas.

	AMn	TCPd	TCGd	AMn	TCPd	TCGd	AMn	TCPd	TCGd
1	7	0:30	1:01	2	0:10	0:43	59	1:56	0
2	17	0	1:03	F	F	F	F	F	F
3	14	0:20	0:56	14	0:10	0	10	0:30	1:00
4	6	0:16	0:58	15	0:12	0	19	0:20	0
5	1	0	0	13	0:07	0:50	16	0:27	1:15
6	14	0:20	0:50	11	0:12	0:47	16	0:35	0
7	18	0:09	0:50	70	0	0	76	0:12	3:19
8	3	0	0	77	0	0:43	7	0:23	1:58
9	9	0:16	0:50	26	0:30	0:52	18	0	3:50
10	17	0	1:00	52	0:10	0:58	25	0:50	0

somatório em 7/9, a manutenção do somatório em 1/9 e um aumento em 1/9. Neste grupo o número de abalos mioclônicos, relativamente ao protocolo A aumentou bastante. É de salientar que o valor médio do tempo de latência e de duração das crises generalizadas, seja inferior ao observado no protocolo A, ainda que os respectivos desvios padrões seja elevados.

Nos animais submetidos ao protocolo C é de salientar que o tempo médio de latência das crises generalizadas é inferior ao observado no protocolo A e que com a duração das crises generalizadas, ocorre o inverso.

Estes resultados permitem perceber que Acupuntura interferiu nos mecanismos envolvidos nas convulsões neste modelo, de uma forma que apresenta uma variabilidade individual importante. O que sugere a necessidade de estabelecer um modelo com um grupo de animais mais homogêneos em termos fisiológicos, o que presumivelmente pode ser conseguido pelo uso de estirpes consaguíneas.

Os resultados observados na aplicação de um tratamento por

[42] Zhu XL, Bai WZ, Wu FD, Jiang J, Jing XH, Neuroanatomical characteristics of acupoint "Chengshan" (BL 57) in the rat: a cholera toxin subunit B conjugated with Alexa Fluor 488 method study. *Zhen Ci Yan Jiu*. 2010; 35(6); 433-7.

[43] Cui JJ, Zhu XL, Ji CF, Jing XH, Bai WZ, Neuroanatomical basis of clinical joint application of "Jinggu" (BL 64, a source-acupoint) and "Dazhong" (KL 4, a Luo-acupoint) in the rat: a double-labeling study of cholera toxin subunit B conjugated with Alexa Fluor 488 and 594. *Zhen Ci Yan Jiu*. 2011; 36(4); 262-7.

[44] Hubscher M, Vogt L, Banzer W, Immediate effects of acupuncture on strength performance: a randomized, controlled crossover trial. *Eur J Appl Physiol*. 2010; 110(2); 353-8.

[45] Chan AK, Vujnovich A, Bradnam-Roberts L, The effect of acupuncture on alpha-motoneuron excitability. *Acupunct Electrother Res*. 2004; 29(1-2); 53-72.

[46] Wu Y, Liu C, Chen Q, Effect of acupuncture on enzymology of motor neuron of anterior horn of experimental spinal cord injury in rats. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 1999; 19(12); 740-2.

[47] Yu YH, Wang HC, Wang ZJ, The effect of acupuncture on spinal motor neuron excitability in stroke patients. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)*. 1995; 56(4); 258-63.

[48] Jia J, Sun Z, Li B, Pan Y, Wang HM, Wang X, Yu F, Liu LM, Zhang L, Wang XM, Electro-acupuncture stimulation improves motor disorders in Parkinsonian rats. *Behavioural Brain*.

electroencefalograma (EEG)

electromiograma (EMG)

acupuntura usando os pontos tradicionais não mostram a eliminação clínica das crises convulsivas como se observou noutro estudo com administração de anfetaminas por via subcutânea. A discrepância destes resultados pode ter na sua origem mecanismos neuroquímico-fisiológicos diferentes nestes dois modelos e o facto da eficácia da acupuntura ser maior para um deles.

O protocolo C envolve uma punctura singular, mas onde não é possível excluir uma acção segmentar da acupuntura, porque na aplicação deste protocolo houve uma clara acção com resultados que alteram alguns parâmetros que caracterizam o modelo (Protocolo A). Neste protocolo C a zona de aplicação da punctura corresponde aos níveis segmentares que envolvem os dermatomos, miótomos e viscerótomos de D11 a L2.

É interessante referir ainda que na acção ao nível segmentar, bem conhecida para a analgesia, poderá estar envolvida também numa interferência significativa com o sinal do foco da convulsão para um determinado músculo ou grupo muscular. Sabe-se já, por exemplo, que a acupuntura segmentar se traduz, em parte, por fenómenos inibitórios de gate-control da ponta posterior da medula e que, por este motivo, induz um bloqueio de reflexos com redução de espasmo de músculos lisos e estriados. Não é de excluir, em absoluto, que possa haver também alguma acção ao nível motor e já existem trabalhos que o sugerem (42-48). Embora os resultados não possam ser conclusivos, eles sugerem a necessidade de estudar possíveis tratamentos de crises convulsivas por acupuntura segmentar, estudando grupos musculares por EMG e os focos de convulsão por EEG, em simultâneo.

Um outro aspecto que não foi devidamente avaliado neste estudo foi o das manifestações relacionadas com o sistema nervoso autónomo, como os fenómenos pilomotores, a presença de alterações do ritmo cardíaco ou respiratório, o cuspo e a incontinência urinária. Sobre este tipo de ocorrências já observamos em estudo

anterior [38] que a punctura de alguns pontos pode ter uma acção muito interessante, o que está certamente relacionado com algumas acções da punctura, já bem identificadas. Ao nível segmentar, no momento da punctura, ocorre habitualmente uma intensa acção simpática. Está bem esclarecido que existem também mecanismos centrais para uma acção sobre o SNA, que incluem o hipotálamo.

sistema nervoso autónomo ([SNA](#))

[38] Varão Nolasco, Ivone Souza, Ana Rafael, Rodrigo Farinha, A.M. Silvério Cabrita. Behavioral evaluation of acupuncture treatment after AMPH experimental administration-Preliminary study. *Journal of the Portuguese Experimental Pathology Association*.2007. (45.1.3), and *Journal of the Federation of American Society for Experimental Biology*. 2008: 22 (713.3).

Conclusões

Para os estudos de terapêutica com este modelo parece-nos razoável que o número mínimo de animais por grupo não seja inferior a 15 e que se estabeleça além de uma grelha de avaliação clínica das alterações motoras (Tabela XIX), uma grelha para avaliação das alterações relacionadas com o SNA (Tabela XX).

Tabela XIX: Tabela resumo da avaliação motora.

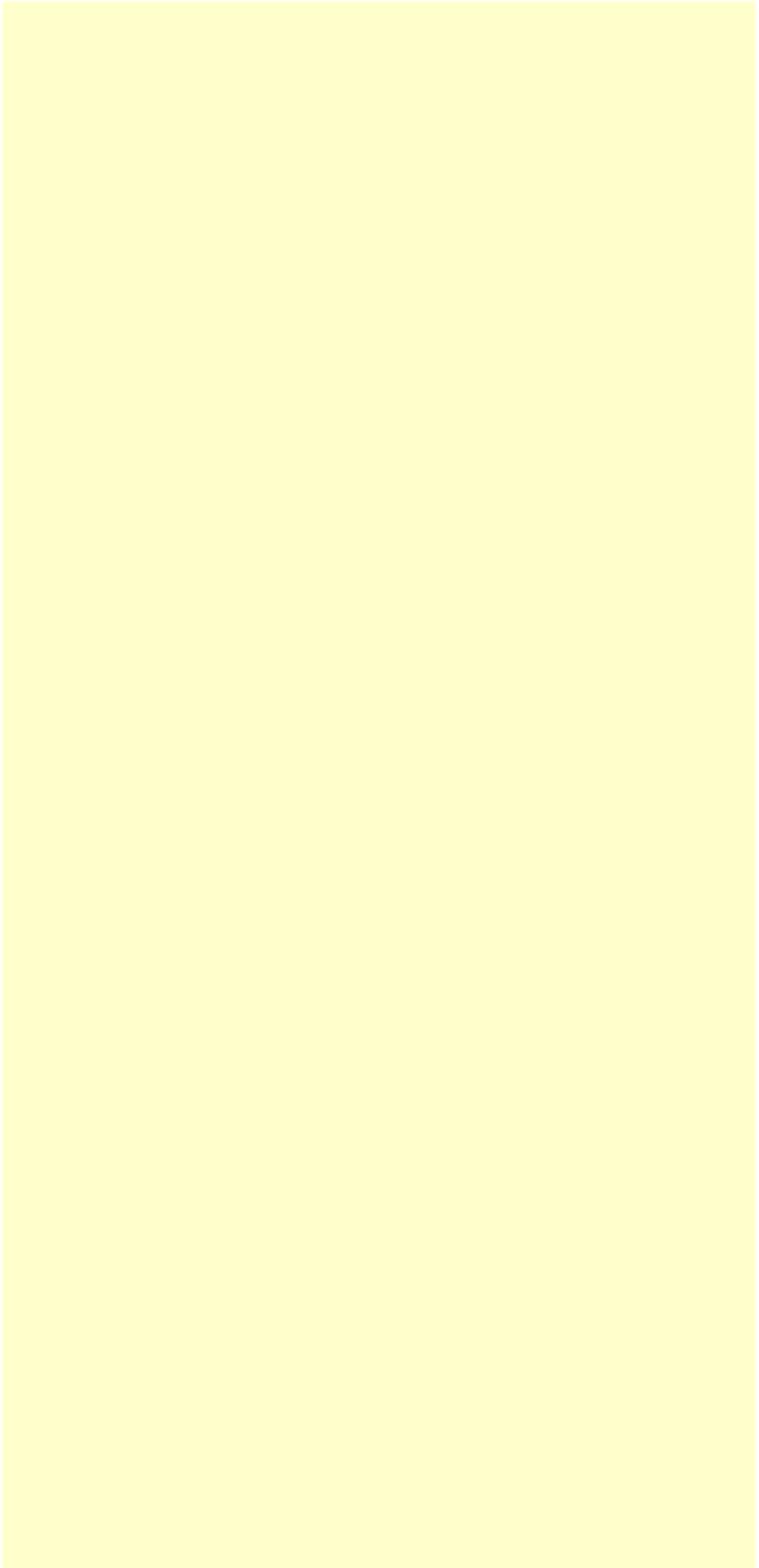
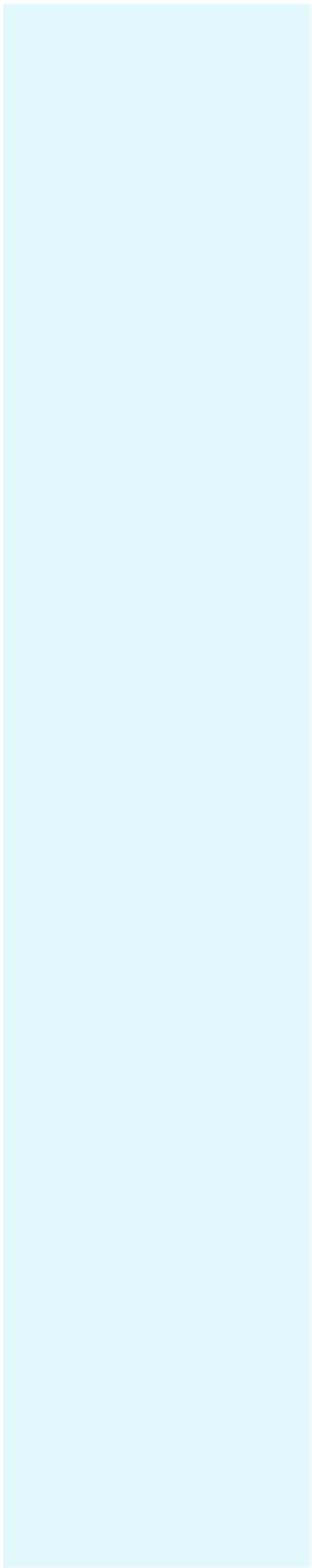
Rt	AM-n 0-1-2-3	TCP-n 0-4-5	TCP latência	TCP duração	TCG-n 0-6-7	TCG latência	TCG duração	Total 0->15

Tabela XX: Tabela resumo da avaliação de ocorrências relacionadas com o SNA e sinais vitais.

Rt	Freq. cardíaca 0-1-2-3	Freq. res- piratória 0-1-2-3	Tempera- tura corporal 0-1-2-3	Fenómenos pilomotores 0-1-2	Cuspo 0-1-2	Incontinên- cia urinária 0-1-2	Vivo /morto 0-30	Total 0—>15/45

Do estudo agora efectuado podemos concluir que a acupuntura interfere nos resultados ao nível dos parâmetros motores, embora não seja possível concluir do grau de eficácia e dos elementos semiológicos mais alterados, sem aumentar a dimensão da amostra. Seria igualmente importante aprofundar os resultados e os

mecanismos de acção com diferentes grupos de pontos de acupunctura.



a.C. antes de Cristo

AM abalos mioclónicos

AMn número de abalos mioclónicos

AMPA ácido aminometilpropiónico

BP baço/pancrêas

BrK brometo de potássio

CCK colecistoquinina

DAE droga antiepiléptica

d.C. depois de Cristo

DU Du Mai

EEG electroencefalograma

EMG electromiograma

Fi Fígado

GABA ácido gama-aminobutírico

GB gallblader

GV governor vessel

ID intestino delgado

ILAE International League Against Epilepsy

LIV liver

MTC Medicina tradicional chinesa

NMDA N-metil-D-aspartato

PC pericardium

PE pericárdio

PET Positron emission tomography

PTZ pentilenotetrazol

RNMf ressonância nuclear magnética funcional

Rt rato

SI small intestine

SNA sistema nervoso autónomo

SNC sistema nervoso central

SP spleen

stdev standard deviation

TC-G tónico-clónica generalizada

TCGd duração da crise tónico-clónica generalizada

TC-P tónico-clónica parcial

TCPd duração da crise tónico-clónica parcial

VB vesícula biliar

Bibliografia

- [1] Jallon P, The problem of intractability: the continuing need for new medical therapies in epilepsy. *Epilepsia*. 1997: 38; 37-42.
- [2] Kloster R, Larsson PG, Loussius R, Nakken KO, Dahi R, Xiu-Ling X, Wen-Xin Z, Kinge E, Rossberg E, The effect of acupuncture in chronic intractable epilepsy. *Seizure*. 1999: 8(3); 170-4.
- [3] Van Niekerk J, Eckersley N, The use of acupuncture in canine epilepsy. *Journal of South African Veterinary Association*. 1988. 59(1);5.
- [4] Mirella B.C.D., Michelle A, Vanessa S, Convulsão epiléptica em gato doméstico tratado com acupuntura. *Acupuntura Veterinária, recife*. 2012.
- [5] Klide A. M, Farnbach GC, Gallagher SM, Acupuncture Therapy for the treatment of Intractable Idiopathic Epilepsy in five dogs. *Acupuncture Electrotherapy Research*. 1987:12(1);71-4.
- [6] Orrin Devinsky, Schachter S, Pacia S, *Complementary and Alternative Therapies for Epilepsy*. Ed. Demos Medical Publishing. *Complementary and alternative therapies for epilepsy. Relation to Western Medicine*. Chap.I. Jessica Levine, Orrin Devinsky and Acupuncture. Chap. XVIII, Karl O. Nakenn. 2011.
- [7] Perez A.C.N, Martinez A.J.A, *Acupuntura Bioenergética y Moxibustão*. *Patologia y Tratamiento*. 2007.

- [8] Araújo J. A, Valdizan E. M, De Las Cuevas I, Cuadrado A, Avances en la fisiopatología de la epileptogenesis: aspectos moleculares. *Rev. Neurol.* 2002; 34; 409-29.
- [9] Cabo de la Vega C, Villaneuva-Hernandez P, Prieto Martin A, Neuroquímica de la epilepsia, neurotransmissão inibitória y modelos experimentales: nuevas perspectivas. *Rev. Neurolog.* 2006; 42(3);75-93.
- [10] Mac Namara, J.O, Genetics of epilepsy. *Molecular Neurology*, Ed. Martin J. B. NY Scientific American Press. 1999.
- [11] Commission of classification and terminology of the International League Against Epilepsy (ILAE). Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsy.* 1989; 30; 389-9.
- [12] Gomez Alonso J, Andrade C, Koukoulis A, On the definition of epileptic seizures and epilepsy. *Epilepsy.* 2005; 46(10); 1699-700.
- [13] Salas-Puig J, Gil-Nagel A, Classification of epileptic seizures and syndromes: new proposals. *Neurologia.* 2004; 19(2); 59-66.
- [14] Jasper H.H, Ward A.A, Pope A, Basic mechanisms of the epilepsies. Churchill Edts, London. 1969.
- [15] Épilepsie. Abrégé de Neurologie, Ed. Masson & Cie. 1972.
- [16] Gastau H, Jasper H, Bancaud J, The physiopathogenesis of the epilepsies. Ed. C.C. Thomas, Springfield.1969.
- [17] Trimble M. R, Reynolds E.H, The clinical concept of epilepsy; an historical perspective. What is epilepsy?. Ed. Churchill Livingstone, Edimburg. 1986.
- [18] Trimble M.R, Reynolds E.H, Epilepsy, Behaviour and Cognitive Function. Ed. Wiley Medical Publication, England. 1988.

- [19] Eadie M.J, The understanding of epilepsy across three millennia. *Clin. Exp. Neurol.* 1994: 31;1-12.
- [20] Reynolds E.H, Trimble M. R, The bridge between Neurology and Psychiatry. Ed. Churchill Livingstone, Edimburg. 1989.
- [21] Psychopathology in Epilepsy: social dimensions. Ed. Whitman and B.P.Hermann. Oxford University Press / New York. 1986.
- [22] Guerreiro A.M.C, Historical origin and antiepileptic drug development. *J. Epilepsy Clin. Neurophysiol.* 2006: 2; 18-21.
- [23] Melo, L.E.A.M, O desenvolvimento de novas estruturas moleculares. Tratamento medicamentoso das epilepsias. Ed. Lemos; São Paulo. 1998. Yacubian E.M.T. (107-116).
- [24] Bell GS, Sander JW, The epidemiology of epilepsy: the size of the problem. *Seizure.* 2002: 10; 306-14.
- [25] Bankstal JP, Bankstal M, Kuntner C, Stanek J, Wanek T, Meier M, Ding XQ, Muller M, Langer O, Loscher H, A novel Positron Emission Tomography protocol identifies seizure-induced regional overactivity of P-glycoprotein at the blood-brain barrier. *The Journal of Neuroscience.* 2011: 31(24); 8803-11.
- [26] Lai CW, Lai YH, History of epilepsy in Chinese Traditional Medicine. *Epilepsia.* 1991: 32(3); 289-302.
- [27] Lee TM, Yang SH, Ng PK, Epilepsy in Chinese Culture. *American Journal of Chinese Medicine.* 2001: 29(1); 181-4.
- [28] A. Pitkanen, P.A. Schwartzkroin, S.L.Moshé, Models of seizures and epilepsy. Ed.Elsevier; Amesterdam.2006.
- [29] Chevassus N.A.L, Niquet J, Ben Ari Y, Represa A, Cellular plasticity in epilepsy; a comprehensive textbook. Ed. Lippicort / Raven Publishers. 1997.

- [30] Dichter M.A, The neurobiology of epilepsy. *Epilepsy: A Comprehensive Text Book*. Ed. Lippincort-Raven Publisher. 1997.
- [31] Calcagnoto ME, Paredes MF, Tihan T, Bárbaro NM, Baraban SC, Dysfunction of synaptic inhibition in epilepsy associated with focal cortical dysplasia. *J. Neurosc.* 2005; 25; 9649-57.
- [32] Freitas R. M, Neurotransmitter systems involved in epilepsy model: a Literature Review. *Rev. Neurocienc.* 2011: 19(1); 128-138.
- [33] Lerche H, Weber YG, Jurkat-Rott K, Lehmann-Horn F, Ion channel defects in idiopathic epilepsies. *Curr. Pharm. Des.* 2005: 11; 2737-52.
- [34] Holmes G.L, Khazipov R, Ben Ari Y, New concepts in neonatal seizures. *Neuroreport.* 2002: 13(1); A3–8.
- [35] Charlier C, Singh NA, Ryan SG, Lewis TB, Reus BE, Leach RJ, Leppert M, A pore mutation in a novel KTR-like potassium channel gene in an idiopathic epilepsy family. *Nat. Genet.* 1998: 18(1); 53-55.
- [36] Puranan R.S, Mac Namara J.O, Seizures disorders in mutant mice: relevance to human epilepsies. *Current Opinion in Neurobiology.* 1999: 9(3); 281-7.
- [37] Kupferberg H. Animal models used in the screening of antiepileptic drugs. *Epilepsie.* 2001. 42(4); 7-12.
- [38] Varão Nolasco, Ivone Souza, Ana Rafael, Rodrigo Farinha, A.M. Silvério Cabrita. Behavioral evaluation of acupuncture treatment after AMPH experimental administration-Preliminary study. *Journal of the Portuguese Experimental Pathology Association.* 2007. (45.1.3), and *Journal of the Federation of American Society for Experimental Biology.* 2008: 22 (713.3).

- [39] Meldrum, B.S, In vivo and in vitro models of epilepsy and their relevance to man. Anatomy of epileptogenesis. Ed. John Libbey; Paris. 1988: 27-42.
- [40] Moog J. C, Ochoa W. C, Canalopatias Epilépticas. Revision del Tema. Iatreia. 2003: 16(3); 228-238.
- [41] Assumpção G.A, Ensaio pré-clínico do composto anticonvulsivante Bromo-Benzaldeído Semicarbazona em ratos e cães. Dissertação de Mestrado em Fisiologia. Instituto de Ciências Biológicas da UFMG. Recife.2007.
- [42] Zhu XL, Bai WZ, Wu FD, Jiang J, Jing XH, Neuroanatomical characteristics of acupoint “Chengshan” (BL 57) in the rat: a cholera toxin subunit B conjugated with Alexa Fluor 488 method study. Zhen Ci Yan Jiu. 2010: 35(6); 433-7.
- [43] Cui JJ, Zhu XL, Ji CF, Jing XH, Bai WZ, Neuroanatomical basis of clinical joint application of “Jinggu” (BL 64, a source-acupoint) and “Dazhong” (KL 4, a Luo-acupoint) in the rat: a double-labeling study of cholera toxin subunit B conjugated with Alexa Fluor 488 and 594. Zhen Ci Yan Jiu. 2011: 36(4); 262-7.
- [44] Hubscher M, Vogt L, Banzer W, Immediate effects of acupuncture on strength performance: a randomized, controlled crossover trial. Eur J Appl Physiol. 2010: 110(2); 353-8.
- [45] Chan AK, Vujnovich A, Bradnam-Roberts L, The effect of acupuncture on alpha-motoneuron excitability. Acupunct Electrother Res. 2004: 29(1-2); 53-72.
- [46] Wu Y, Liu C, Chen Q, Effect of acupuncture on enzymology of motor neuron of anterior horn of experimental spinal cord injury in rats. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi. 1999: 19(12); 740-2.

[47] Yu YH, Wang HC, Wang ZJ, The effect of acupuncture on spinal motor neuron excitability in stroke patients. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)*. 1995; 56(4); 258-63.

[48] Jia J, Sun Z, Li B, Pan Y, Wang HM, Wang X, Yu F, Liu LM, Zhang L, Wang XM, Electro-acupuncture stimulation improves motor disorders in Parkinsonian rats. *Behavioural Brain*. 2009; 205; 214-218.