

## O papel dos moduladores inflamatórios na indução da Esclerose Hipocampal em pacientes com Epilepsia do Lobo Temporal

The role of inflammatory modulators in the induction of Hippocampal Sclerosis in patients with Temporal Lobe Epilepsy

El papel de los moduladores inflamatorios em la inducción de la Esclerosis Hipocampal en pacientes con Epilepsia del Lóbulo Temporal

Recebido: 30/09/2024 | Revisado: 12/11/2024 | Aceitado: 14/11/2024 | Publicado: 17/11/2024

### **Maria Izabella Silva Damasceno**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5836-6097>  
Universidade Católica de Pernambuco, Brasil  
E-mail: [mariaizabelladamasceno@gmail.com](mailto:mariaizabelladamasceno@gmail.com)

### **Sara Maria Soares McGill**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6297-615X>  
Universidade Católica de Pernambuco, Brasil  
E-mail: [saramcgillmed@gmail.com](mailto:saramcgillmed@gmail.com)

### **Gustavo Davi Pereira de Almeida**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0453-0733>  
Universidade Católica de Pernambuco, Brasil  
E-mail: [gustavodavialmeida@gmail.com](mailto:gustavodavialmeida@gmail.com)

### **Clarissa Viana Leão**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-5381-1946>  
Universidade Católica de Pernambuco, Brasil  
E-mail: [Clarissavleao@gmail.com](mailto:Clarissavleao@gmail.com)

### **Raiane Moraes de Assunção Moura**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2757-9107>  
Universidade Católica de Pernambuco, Brasil  
E-mail: [rassuncao361@gmail.com](mailto:rassuncao361@gmail.com)

### **Anna Beatriz Carvalho Araújo**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1224-5876>  
Universidade Católica de Pernambuco, Brasil  
E-mail: [abiacarvalho@hotmail.com](mailto:abiacarvalho@hotmail.com)

### **Wagner Gonçalves Horta**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3349-8656>  
Universidade Católica de Pernambuco, Brasil  
E-mail: [wagner.horta@unicap.br](mailto:wagner.horta@unicap.br)

### **Resumo**

A epilepsia do lobo temporal (ELT) é uma síndrome neurológica comum, caracterizada por convulsões refratárias, frequentemente associada à esclerose hipocampal (EH). Compreender os mecanismos inflamatórios na ELT é fundamental para desenvolver tratamentos mais eficazes, especialmente para casos que não respondem às terapias convencionais. Com o objetivo de investigar a relação entre neuroinflamação e ELT com EH, realizou-se uma revisão sistemática seguindo diretrizes PRISMA, com uma amostra final de 10 artigos de 2019 a 2024 disponíveis na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Os resultados mostraram que a neuroinflamação, mediada por citocinas como IL-1 $\beta$ , IL-6 e a proteína HMGB1, exacerba as crises epiléticas. A ativação dos inflamassomas NLRP1 e NLRP3 e a resposta imune de microglia e astrócitos estão ligadas à degeneração neuronal no hipocampo. A neuroinflamação afeta a integridade do tecido hipocampal, neurogênese e plasticidade sináptica, levando a déficits cognitivos. Assim, a modulação das vias inflamatórias surge como possível estratégia terapêutica para reduzir crises e preservar a função cognitiva, mas mais estudos são necessários para otimizar o manejo clínico.

**Palavras-chave:** Inflamação; Neuroinflamação; Epilepsia em lobo temporal; Esclerose hipocampal.

### **Abstract**

Temporal lobe epilepsy (TLE) is a common neurological syndrome characterized by refractory seizures, often associated with hippocampal sclerosis (HS). Understanding the inflammatory mechanisms in TLE is essential for developing more effective treatments, especially for cases that do not respond to conventional therapies. With the aim of investigating the relationship between neuroinflammation and TLE with HS, a systematic review was conducted

following PRISMA guidelines, with a final sample of 10 articles from 2019 to 2024 available in the Virtual Health Library (VHL). The results showed that neuroinflammation, mediated by cytokines such as IL-1 $\beta$ , IL-6, and the protein HMGB1, exacerbates epileptic seizures. The activation of NLRP1 and NLRP3 inflammasomes, and the immune response of microglia and astrocytes, are linked to neuronal degeneration in the hippocampus. Neuroinflammation affects the integrity of hippocampal tissue, neurogenesis, and synaptic plasticity, leading to cognitive deficits. Thus, modulating inflammatory pathways emerges as a potential therapeutic strategy to reduce seizures and preserve cognitive function, but further studies are needed to optimize clinical management.

**Keywords:** Inflammation; Neuroinflammation; Temporal lobe epilepsy; Hippocampal sclerosis.

### Resumen

La epilepsia del lóbulo temporal (ELT) es un síndrome neurológico común, caracterizado por convulsiones refractarias, frecuentemente asociado con esclerosis hipocampal (EH). Comprender los mecanismos inflamatorios en la ELT es fundamental para desarrollar tratamientos más eficaces, especialmente en casos que no responden a las terapias convencionales. Con el objetivo de investigar la relación entre la neuroinflamación y la ELT con EH, se realizó una revisión sistemática siguiendo las directrices PRISMA, con una muestra final de 10 artículos de 2019 a 2024 disponibles en la Biblioteca Virtual en Salud (BVS). Los resultados mostraron que la neuroinflamación, mediada por citocinas como IL-1 $\beta$ , IL-6 y la proteína HMGB1, exacerba las crisis epilépticas. La activación de los inflamomas NLRP1 y NLRP3, y la respuesta inmune de la microglía y los astrocitos, están vinculadas con la degeneración neuronal en el hipocampo. La neuroinflamación afecta la integridad del tejido hipocampal, la neurogénesis y la plasticidad sináptica, lo que lleva a déficits cognitivos. Así, la modulación de las vías inflamatorias surge como una posible estrategia terapéutica para reducir las crisis y preservar la función cognitiva, aunque se necesitan más estudios para optimizar el manejo clínico.

**Palabras clave:** Inflamación; Neuroinflamación; Epilepsia del lóbulo temporal; Esclerosis hipocampal.

## 1. Introdução

A epilepsia do lobo temporal (ELT) é uma síndrome neurológica crônica grave que se destaca por sua alta prevalência, sendo responsável por até 60% de todos os casos de epilepsia focal. A ELT caracteriza-se por convulsões refratárias e manifestações clínicas complexas, além de estar frequentemente associada à esclerose hipocampal (EH). É sabido, ainda, que aproximadamente 30% dos epilépticos apresentam resistência ao tratamento com anticonvulsivantes (Liu et al., 2024; Tan et al., 2015; Aguilar Castillo et al., 2024; Tezer et al., 2016).

Apesar de existirem poucos estudos sobre a epidemiologia da população com ELT, uma pesquisa estimou a prevalência dessa síndrome em 1,7 a cada 1.000 pessoas, sendo menor na população com EH farmacorresistente, que atinge cerca de 0,66 a cada 1.000 pessoas (Riney et al., 2022). A epilepsia afeta mais de 50 milhões de pessoas no mundo, e a cada ano surgem 2 milhões de novos casos, segundo a Organização Mundial da Saúde (2006).

O hipocampo é parte da estrutura cerebral responsável por funções cognitivas, como a memória e aprendizagem. Essa região é vulnerável a processos neurodegenerativos e alterações patológicas associadas à ELT (Lisman et al., 2005). Uma das lesões mais frequentemente observadas em pacientes com esse quadro é a EH, que envolve a perda de capacidade de neurogênese e reorganização sináptica (Zaben et al., 2021).

Embora a perda neuronal no hipocampo dos epilépticos seja bem documentada, os mecanismos moleculares subjacentes permanecem pouco compreendidos. Estudos indicam que existe uma elevação de mediadores inflamatórios em pacientes com ELT associada à EH refratária à medicamentos e sugerem uma conexão entre a neuroinflamação e a epileptogênese nesses indivíduos, indicando também a importância de novas pesquisas sobre o uso de anti-inflamatórios como adjuvantes no tratamento medicamentoso. Esses achados abrem possibilidades para a identificação de biomarcadores preditivos e o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas, especialmente para aqueles que não respondem aos tratamentos convencionais (Tan et al., 2015; Aguilar-Castillo et al., 2024; Horta et al., 2020; Basnyat et al., 2020). Dessa forma, o objetivo deste estudo é investigar a relação entre neuroinflamação e ELT associada à EH, visando compreender os mecanismos patológicos e o impacto da neuroinflamação na fisiopatologia do tecido cerebral afetado.

## 2. Metodologia

Trata-se de uma revisão sistemática, um método científico que envolve a busca, a análise crítica e a síntese de evidências para responder a uma questão norteadora. Essa abordagem permite compilar dados da literatura atual, identificar lacunas no conhecimento e destacar a necessidade de novas pesquisas (Lakatos et al, 2017). Logo, esta revisão foi conduzida seguindo o protocolo Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) e guiada pela questão norteadora: “Qual o papel da neuroinflamação na epilepsia do lobo temporal associada à esclerose hipocampal?”.

A busca na literatura foi realizada de agosto a setembro de 2024, por meio da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), um portal que reúne vasta gama de informações científicas atualizadas na área da saúde, abrangendo conteúdo de bases de dados relevantes, como Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Western Pacific Region Index Medicus (WPRIM).

Foram utilizados descritores extraídos das plataformas Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e Medical Subject Headings (MeSH), combinados pelos operadores booleanos AND e OR para formar a seguinte estratégia de busca: “temporal lobe epilepsy” AND (“hippocampal sclerosis” OR “hippocampal abnormalities”) AND (“neuroinflammation” OR “inflammation” OR “neuroinflammatory” OR “inflammation” OR “inflammatory”).

A partir disso, foram determinados os critérios de elegibilidade, sendo incluídos estudos originais publicados entre 2019 e 2024, em português, inglês ou espanhol, que abordassem a relação entre a neuroinflamação e a ELT associada à EH, com disponibilidade em texto completo. Como critérios de exclusão definiram-se: estudos com modelos animais sem aplicabilidade a humanos, que não respondessem à questão norteadora, com desfechos ou conclusões inadequadas, que estivessem fora do período estipulado e aqueles repetidos nas bases de dados.

A seleção dos estudos ocorreu em três etapas principais. Primeiramente, realizou-se uma filtragem através da ferramenta de automação própria da BVS, aplicando os critérios de inclusão e exclusão. Em seguida, foi feita uma triagem por título e resumo das referências restantes com auxílio do Rayyan, um software desenvolvido pelo Qatar Computing Research Institute (QCRI) que facilita a análise colaborativa e cega de artigos. Os autores classificaram os estudos como “incluir”, “excluir” ou “talvez incluir” e eventuais divergências foram resolvidas por consenso. Por fim, os artigos selecionados foram lidos na íntegra para conferir se de fato atendiam aos critérios de inclusão, com discussões adicionais entre os autores em casos de discordância.

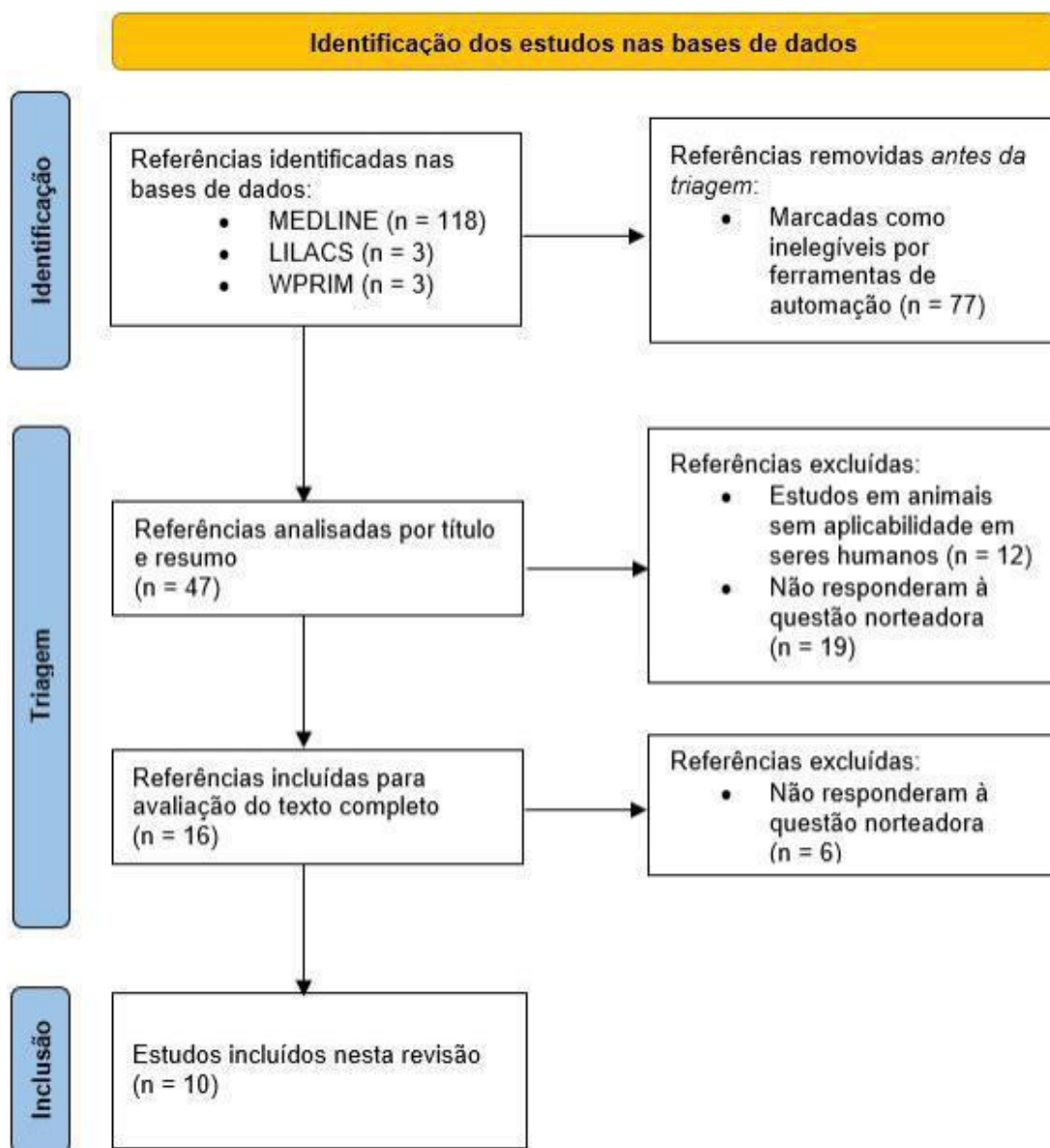
A fim de aprimorar a análise crítica dos estudos incluídos nesta revisão, aplicou-se o Critical Appraisal Skills Programme (CASP) adaptado, que avaliou os itens: (1) objetivo claro e justificado; (2) metodologia adequada; (3) apresentação e discussão dos procedimentos teóricos e metodológicos; (4) seleção adequada da amostra; (5) coleta de dados detalhada; (6) relação entre pesquisador e participantes; (7) preservação dos aspectos éticos; (8) análise de dados rigorosa e fundamentada; (9) apresentação e discussão dos resultados; (10) contribuições, limitações e recomendações para pesquisas futuras. A cada item foi atribuído um valor de 0 (zero) ou 1 (um), resultando em uma pontuação máxima de 10 pontos. Os artigos com pontuação entre 6 e 10 foram julgados como Nível A, indicando boa qualidade metodológica e baixo risco de viés; enquanto aqueles com pontuação entre 0 e 5, foram classificados como Nível B, apontando qualidade metodológica inferior e maior risco de viés.

## 3. Resultados e Discussão

As etapas de identificação, triagem e inclusão dos estudos estão detalhadas no fluxograma (Figura 1). Identificou-se um total de 124 referências na BVS, provenientes das bases de dados MEDLINE (n = 118), LILACS (n = 3) e WPRIM (n = 3). Dessas, 77 foram automaticamente excluídas através da aplicação da ferramenta de filtros próprios da BVS. Os 47 estudos remanescentes tiveram seus títulos e resumos avaliados, resultando na exclusão de 31 referências: 12 por utilizarem modelos animais sem aplicação em humanos e 19 por não responderem à questão norteadora. Sendo assim, 16 artigos avançaram para a

fase de leitura na íntegra, dos quais seis foram excluídos pois não responderam à questão norteadora. Portanto, o corpus amostral desta revisão foi composto de 10 estudos, todos com Nível A de qualidade metodológica, vide o Quadro 1.

**Figura 1** – Fluxograma detalhando o processo de seleção dos estudos para a revisão.



Fonte: Autores (2024).

**Quadro 1** – Avaliação da qualidade metodológica pelo CASP adaptado.

	Ulusoy, et al., 2020	Langenbruch, et al., 2020	de Brito Toscano et al., 2020	Martins-Ferreira et al., 2021	Vieira et al., 2021	Zaben et al., 2021	Tröscher et al., 2023	Aulická et al., 2022	Rác et al., 2022	Wen et al., 2023
Objetivo claro e justificado	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Metodologia apropriada	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Apresentação e discussão dos procedimentos teóricos e metodológicos	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Seleção adequada da amostra	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0
Coleta de dados detalhada	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Relação entre pesquisador e participantes	0	0	1	0	1	0	1	0	1	0
Preservação dos aspectos éticos	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0
Análise de dados rigorosa e fundamentada	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Apresentação e discussão dos resultados	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Contribuições, limitações e recomendações para pesquisas futuras.	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Total (Nível)	9 (A)	9 (A)	10 (A)	9 (A)	10 (A)	9 (A)	10 (A)	9 (A)	10 (A)	7 (A)

Fonte: Autores (2024).

A análise desses estudos permitiu o entendimento das alterações bioquímicas e celulares que atuam no desenvolvimento na neuroinflamação e demonstram associação com a resposta imunológica e a liberação de mediadores inflamatórios, como as citocinas e os inflamassomas. A interação celular desses mediadores compromete a dinâmica orgânica celular, o que altera as funções fisiológicas das áreas cerebrais afetadas e a possibilidade de neurogênese. Estudos mostram que quando essas alterações ocorrem devido ao estresse celular advindo do quadro epiléptico, podem atuar como mediadores pró-inflamatórios e danificar a estrutura cerebral. Alguns desses complexos multiproteicos vêm sendo intimamente associados à EH em pacientes diagnosticados com ELT (de Brito Toscano et al., 2021).

Muito se discute a respeito da relação entre o comprometimento cognitivo de memória e aprendizagem em pacientes portadores de ELT. Buscando investigar como ocorre a possível associação entre esses quadros, um estudo analisou amostras cirúrgicas do hipocampo de pacientes com ELT. Essa investigação permitiu a percepção do padrão bioquímico que desencadeou um ambiente inflamatório, levando a diminuição da neurogênese do giro dentado e o consequente declínio cognitivo (Zaben et

al., 2021).

A expressão importante das citocinas IL-1 $\beta$  e da proteína HMGB1 foi observada durante o aumento do estresse inflamatório celular, sendo possível estabelecer que esses mediadores celulares atuam diretamente no padrão sustentado de inflamação nesses pacientes. Ainda, percebeu-se que a neuroinflamação gera a ativação de astrócitos e da microglia, desencadeando a degeneração anatômica e funcional do hipocampo. Corroborando com essa hipótese, estudos análogos evidenciaram que pacientes epiléticos com EH apresentaram a ativação excessiva de microglias. Nesse sentido, pode-se apontar que a microgliose, ou seja, o aumento da presença dessas células ativadas, leva a liberação amplificada de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 $\beta$  e IL-6, contribuindo para a perda de neurônios e neuroinflamação sustentada, situação prejudicial às funções cerebrais que tende a exacerbar as crises epiléticas (Zaben et al., 2021; de Brito Toscano et al., 2021).

A neuroinflamação induzida pelas microglias está associada à perda de plasticidade sináptica, crucial para a memória e a cognição. No contexto da epilepsia com EH, essa perda é exacerbada pela ativação prolongada de microglias e pela secreção contínua de citocinas inflamatórias. A inflamação se retroalimenta, uma vez que a permeabilidade da barreira hemato-encefálica se apresenta comprometida durante a neuroinflamação, permitindo a infiltração de mais células inflamatórias no cérebro, o que piora tanto a ocorrência das crises epiléticas quanto os sintomas associados (Wen et al, 2024).

Em outra investigação foi possível notar, com a análise histológica das células do hipocampo, a existência de fatores genéticos desencadeantes do estresse inicial que leva a ativação de episódios epiléticos, com destaque para a ativação constante da microglia, que perpetua a inflamação. Genes como CXCL3, SALL1, CCRL2, TRPC6 e GABRA1 estão associados à resposta inflamatória, enquanto IL7 e SBNO2 mostram correlação entre metilação e duração da epilepsia, evidenciando o papel da inflamação crônica na progressão da doença e na resistência a tratamentos (Martins-Ferreira et al 2022).

Com a análise realizada por autópsia de células do hipocampo de pacientes com ELT, um estudo mostrou a expressão exacerbada de citocinas e quimiocinas, como a IL-1 $\beta$ , IL-18, CCL2, CCL3 e CCL4, as quais estão implicadas na modulação do processo inflamatório. Percebeu-se, dessa forma, que essa rede de mediadores podem ser os responsáveis pela perpetuação da neuroinflamação, associado ao desencadeamento dos episódios epiléticos, bem como funcionar como alvos para a terapia do controle de crises (de Brito Toscano et al., 2021; Aulická et al., 2022).

Outra investigação descreveu a ativação do processo inflamatório mediado pelos inflamassomas NLRP1 e NLRP3, que têm seus níveis aumentados na região hipocampal de pacientes com ELT. A ação desses complexos proteicos citosólicos consiste na ativação da caspase-1, uma protease de cisteína que é capaz de reconhecer sinais de estresse celular, levando à produção de IL-1 $\beta$ , citocina que promove neurotoxicidade e excitotoxicidade, contribuindo para a cascata inflamatória observada na epilepsia e gerando piroptose, uma forma de morte celular associada à inflamação, exacerbando as crises epiléticas (de Brito Toscano et al., 2021).

Similarmente, outro estudo mostrou que a ativação dos inflamassomas em neurônios e nas células da glia promove a produção de citocinas inflamatórias (IL-1 $\beta$ , IL-18) e de isoformas de óxido nítrico-sintase (NOS), responsáveis pela geração de radicais livres. Tanto a neuroinflamação quanto o estresse oxidativo levam à morte celular associada a convulsões e a mudanças nas redes neuronais, contribuindo para o desenvolvimento da epileptogênese (Ulusoy et al., 2020).

A resposta inflamatória exagera a hiperexcitabilidade, tornando os episódios de epilepsia mais difíceis de serem controlados. De maneira crônica, esse estímulo inflamatório induz a gliose e perda neuronal no hipocampo, contribuindo para morte do tecido e a potencial evolução para a esclerose. Partindo desse princípio, percebeu-se que a inibição de NLRP1 e NLRP3, em modelos animais, levou à redução da neuroinflamação e da gravidade das crises, sugerindo que o silenciamento desses inflamassomas poderia se tornar uma ferramenta terapêutica para pacientes com ELT, reduzindo a morte neuronal e a gliose (de Brito Toscano et al., 2021).

Ademais, na perspectiva de investigar o papel das vias inflamatórias PI3K/mTOR/GSK3 na regulação da produção de



citocinas, outra pesquisa observou como ocorreu a produção dos mediadores em um contexto de inibição. A inibição de PI3K atenuou a produção de citocinas pró-inflamatórias como TNF e IL-10 em células estimuladas com fitohemaglutinina (PHA) de pacientes com ELT. Por outro lado, a inibição de mTOR aumentou os níveis de IL-12p70, fato que demonstra a regulação diferencial de citocinas. Ainda, percebeu-se que a inibição de GSK3 reduziu a produção de IL-12p70, sugerindo que essas enzimas desempenham múltiplos papéis no controle dos perfis de citocinas (Vieira et al., 2021).

Esses achados confirmam a hipótese de que a desregulação das citocinas em pacientes com ELT pode apresentar associação com alteração do metabolismo nessas vias de sinalização intracelular. A resposta inflamatória desregulada, portanto, parece contribuir para a patogênese da epilepsia. Essas vias são conhecidas por modular a sobrevivência celular, a inflamação e as respostas imunológicas, sendo fundamentais para a compreensão do estado inflamatório na epilepsia (Vieira et al., 2021).

No que tange o metabolismo do sistema nervoso central (SNC), é válido referir sobre a presença glutamato descarboxilase (GAD), enzima que atua convertendo o glutamato em ácido gama-aminobutírico (GABA), neurotransmissor inibitório do SNC. Disfunções enzimáticas que geram altas concentrações de anticorpos anti-GAD estão associadas a uma variedade de condições neurológicas, tal qual a ELT. Partindo dessa relação, outro estudo revela que a destruição neuronal no quadro epiléptico associado a anticorpos anti-GAD, hiperconcentrados nessa condição clínica, é mediada por células T citotóxicas (CTLs), dando particularidade àquelas que contêm grânulos de granulinina B, molécula citotóxica. Essa lesão neuronal ocorre predominantemente nos estágios iniciais da doença, quando se desenvolve uma fase inflamatória ativa, caracterizada pela proliferação de células T e pela presença de células plasmáticas produtoras de anticorpos (Troscher et al., 2023).

Durante esse período inicial da patologia, imagens de ressonância magnética revelam aumento do volume hipocampal com hipersinal, associados à proliferação de CTLs e presença de linfócitos infiltrados no tecido hipocampal, que causam um ataque imunomediado e contribuem diretamente para a destruição neuronal. Esta fase precede a EH. Contudo, ultrapassada a fase inicial, os pacientes entram em uma fase de atividade imunológica reduzida, porém com manutenção das crises, provavelmente devido ao dano estrutural irreversível no lobo temporal, que culmina no processo esclerótico (Troscher et al., 2023).

Partindo da contribuição da resposta imunológica no quadro epiléptico com EH, outro estudo analisou os perfis de células imunes do sangue e do líquido cefalorraquidiano (LCR) em pacientes com ELT. Foram identificadas, então, alterações comuns em subconjuntos de monócitos e linfócitos, observando-se no LCR proporções reduzidas de monócitos CD14 CD16+ e proporções aumentadas de linfócitos TCD4+ ativados, que desencadeiam a expressão do antígeno leucocitário humano-isótopo DR (HLA-DR), o que caracteriza uma resposta imunológica típica em pacientes com ELT (Langenbruch et al., 2022). Outro artigo, que analisou histopatologicamente cérebros com ELT associada com encefalite límbica, descreveu a neuroinflamação crônica, mediada principalmente por CTLs (CD8) e, em alguns casos, por células B (CD20), além de autoanticorpos, como GAD65 e Ma1/Ma2, indicando um componente imunomediado, que resulta na EH (Ràcz et al., 2022).

Desse modo, torna-se bem estabelecida a relação entre a neuroinflamação e a ELT com EH. Por conseguinte, a inibição de vias inflamatórias e seus moduladores parece ser um caminho lógico no tratamento dessa patologia, bem como na atuação do controle de danos que o estresse inflamatório pode desencadear nesses quadros. A análise sintetizada dos estudos citados encontra-se no Quadro 2.

**Quadro 2 – Artigos selecionados.**

Autor	Desenho de estudo	Intervenção	Tamanho da amostra	Principais achados
Ulusoy, et al., 2020	Caso-controle	Coleta de amostras de sangue de pacientes diagnosticados com epilepsia, além da realização de testes laboratoriais para avaliar a presença de autoanticorpos neuronais e mediadores inflamatórios.	82 pacientes: 47 pacientes diagnosticados com epilepsia focal de origem desconhecida e 35 pacientes com epilepsia do lobo temporal mesial hipocampal, todos acompanhados por pelo menos um ano em um centro terciário de epilepsia.	Níveis reduzidos de fatores do inflamassoma (NLRP1, NLRP3, IL-18) em pacientes com epilepsia focal; ativação da via de sinalização IL-6-NFκB em pacientes com epilepsia focal; níveis mais baixos de fatores do inflamassoma em pacientes sob politerapia.
Langenbruch, et al., 2020	Estudo retrospectivo	Análise dos perfis de células imunológicas no sangue e no líquido cefalorraquidiano (LCR) utilizando citometria de fluxo em pacientes com epilepsia do lobo temporal de etiologias diferentes.	51 pacientes com ELT (26 ELT não lesional, 14 ELT com esclerose hipocampal, 11 ELT com GAD65-LE) e 45 controles.	Pacientes com ELT apresentaram alteração nos subconjuntos de monócitos, disfunção na barreira de sangue/LCR e aumento das proporções de linfócitos T CD4 + ativados no LCR. Pacientes com GAD65-LE mostraram aumento de linfócitos T CD8 +, HLA-DR e presença de bandas oligoclonais tipo 2 ou 3.
de Brito Toscano et al., 2020	Caso-controle	É um estudo observacional e experimental sobre a ativação de inflamassomas NLRP1 e NLRP3 em pacientes com epilepsia do lobo temporal mesial (MTLE) com esclerose hipocampal.	27 pacientes com epilepsia do lobo temporal mesial resistente a medicamentos (para avaliação histopatológica) e 85 pacientes (para avaliação de plasma).	Inflamassomas NLRP1 e NLRP3 estão aumentados em pacientes com esclerose hipocampal e que a expressão dessas proteínas está ligada à neuroinflamação e à morte celular.
Martins-Ferreira et al, 2021	Caso-controle	Coleta de amostras de tecido do hipocampo e do neocórtex temporal anterior de pacientes submetidos à cirurgia de epilepsia. Utilizaram técnicas de perfis de metilação de DNA de alta resolução, como o uso de arrays de metilação de DNA, para identificar posições CpG diferencialmente metiladas (DMPs) nos tecidos cerebrais.	Amostras de tecido cerebral de 32 pacientes com epilepsia do lobo temporal mesial com esclerose hipocampal (MTLE-HS) que passaram por cirurgia ressectiva para o tratamento da epilepsia e tecidos de 10 controles não epiléticos, obtidos de autópsias.	Alterações cumulativas na metilação do DNA ligadas à progressão da epilepsia, especialmente em genes inflamatórios.
Vieira et al, 2021	Caso-controle	Inibição de PI3K, mTOR e GSK-3 em células mononucleares de sangue periférico (PBMC) de pacientes com ELT.	7 indivíduos com ELT e 7 controles (idade entre 18 e 65 anos).	A inibição não seletiva de PI3K, PI3Kγ e GSK-3 reduziu TNF e IL-10 nas células estimuladas com PHA e a produção de IL-12p70 aumentou com inibição de PI3K e mTOR, mas foi reduzida com a inibição de GSK3.
Zaben et al, 2021	Caso-controle	Bloqueio das proteínas pró-inflamatórias IL-1β e HMGB1 usando antagonistas IL1Ra (para IL-1β) e Box-A (para HMGB1) para restaurar a neurogênese.	15 pacientes com epilepsia do lobo temporal e esclerose hipocampal, com tecido retirado durante cirurgias de epilepsia.	Foram observados que o microambiente inflamatório do hipocampo inibe a neurogênese, o bloqueio de IL-1β e HMGB1 com antagonistas reverte parcialmente essa inibição e o tratamento farmacológico pode restaurar a neurogênese e melhorar a função cognitiva em casos de epilepsia crônica.



Tröscher et al., 2023	Caso-controle	Coleta retrospectiva de dados dos prontuários hospitalares de pacientes pós neurocirurgia portadores de ELT diagnosticados por RM, além da determinação de anticorpos GAD65 por radioimunoprecipitação, ensaio em linha, ensaio baseado em tecido, ensaio baseado em células ou ELISA, além da concentração desses anticorpos por síntese intratecal de IgG a fim de avaliar desfechos dos tratamentos para epilepsia	15 pacientes com ELT associados a anticorpos GAD sem etiologia definida para a epilepsia, os pacientes foram submetidos a cirurgias de ressecção do lobo temporal anteromedial, amígdalas e hipocampo para tratamento de crises incapacitantes.	Foi observado que a inflamação mediada por linfócitos T citotóxicos (CTLs) são os principais responsáveis pelo dano neuronal e essa inflamação contribui para o desenvolvimento da EH unilateral ou bilateral.  Após os estágios iniciais, os pacientes entram em uma fase não inflamatória, mas as crises continuam devido ao dano cerebral causado.
Aulická et al., 2022	Caso-controle	Coleta de amostras do hipocampo de pacientes com epilepsia do lobo mesial associada à esclerose hipocampal (MTLE-HS) e controles de autópsia.	21 pacientes com ELTM-HS E 13 controles de autópsia.	Foi observado um aumento significativo dos níveis de IL-1 $\beta$ , IL-18, CCL2, CCL3 e CCL4, em pacientes com ELTM-HS quando comparado ao grupo controle. Houve o aumento da expressão de STAT3 em pacientes com maior perda neuronal e cicatrização glial mais severa.
Rácz et al., 2022	Caso-controle	Ressecção cirúrgica do lobo temporal medial, em pacientes com epilepsia do lobo temporal associada à encefalite límbica, com a realização de análise histopatológica da amostra.	12 pacientes: 6 pacientes com ELT mesial associada a encefalite límbica e 6 pacientes de grupo controle (pacientes com epilepsia do lobo temporal, mas sem encefalite límbica).	Alguns pacientes com encefalite límbica apresentaram HS, com alguns mostrando reações inflamatórias ativas. Um paciente com encefalite associada a anticorpos GAD65 apresentou marcadores neurodegenerativos, coexistindo com sinais de inflamação e HS.
Wen et al., 2023	Caso-controle	Análise de pesquisas clínicas de intervenções terapêuticas para pacientes com epilepsia comórbida à depressão, afim de controlar as crises epiléticas e a qualidade de vida dos pacientes	Um total de 9 estudos do PubMed e 43 estudos do Web of Science, entre ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte e estudos prospectivos não randomizados de intervenção com para crianças e adultos com epilepsia	A microglia possui papel fundamental na interação entre epilepsia e depressão, associadas a neuroinflamação, piorando ambas as condições, além de liberar citocinas que contribuem para a inflamação  A via inflamatória P2X7-NLRP3-IL-1 $\beta$ leva a excitotoxicidade neuronal e desregulação da barreira hematoencefálica, agravando ainda mais o quadro.  O controle dos sintomas da depressão, com terapia cognitivo-comportamental e antidepressivos, mostram melhora na redução das crises epiléticas

Fonte: Autores (2024).

## 4. Discussão

### Neuroinflamação e neurodegeneração

Nesta revisão, é decorrido a respeito do que é apresentado na literatura sobre a neuroinflamação no contexto da ELT com EH. O destaque acerca do papel central da resposta inflamatória na progressão desta patologia e na deterioração das funções cognitivas que envolvem o comprometimento celular dessa região. A literatura em questão indica que as alterações bioquímicas e celulares, desencadeadas pela resposta imunológica, são deflagradas por mediadores inflamatórios, como as citocinas e os inflamassomas. A ativação desse complexo inflamatório, desencadeia processos celulares degenerativos na região hipocampal, área responsável pela memória e aprendizagem (de Brito Toscano et al., 2021; Wen et al., 2024).

### Atividade dos mediadores inflamatórios

As evidências sugerem que a ativação excessiva da microglia em resposta a esses mediadores cria um ciclo inflamatório persistente, contribuindo para a morte neuronal. Esse processo de inflamação tem sido associado à redução da neurogênese no tecido nervoso, contribuindo para o desenvolvimento e agravamento de sintomas associados à degeneração do giro dentado (Lakatos et al., 2017). Além disso, foi mostrado a relação existente entre a ativação dessas células e a exacerbação das crises epiléticas, uma vez que o estresse celular contínuo compromete a plasticidade sináptica e a integridade da barreira hematoencefálica, permitindo a infiltração de mais células inflamatórias (Wen et al., 2024).

A presença de citocinas pró-inflamatórias observadas microscopicamente em análises do tecido hipocampal, que sofrem de ELT, ilustra o papel dessas moléculas na modulação do processo inflamatório e na perpetuação das crises epiléticas. A ativação dos inflamassomas NLRP1 e NLRP3, por sua vez, tem sido apontada como um dos principais mecanismos de amplificação da resposta inflamatória, levando à piroptose e ao aumento da neurotoxicidade (de Brito Toscano et al., 2021).

Outro aspecto relevante é o impacto das vias inflamatórias e inflamassomas na regulação da produção de citocinas, que se entrelaçam de maneira complexa na mediação das respostas inflamatórias. Esses achados sugerem que o silenciamento dessas vias inflamatórias, bem como inibição dos inflamassomas pode atenuar a neuroinflamação, reduzir a gravidade das crises e mitigar os danos neuronais, fornecendo base teórica para o desenvolvimento de futuras abordagens terapêuticas para retardar ou evitar a progressão da EH (de Brito Toscano et al., 2021; Vieira et al., 2021). A neuroinflamação também aparenta estar atrelada a disfunções na produção de GABA, neurotransmissor inibitório chave, considerando a presença de anticorpos anti-GAD em alguns quadros epiléticos, o que agrava a hiperexcitabilidade neuronal observada em pacientes com ELT (Troscher et al., 2023).

### Desfechos e perspectivas futuras

Em suma, a literatura converge para a hipótese de que a neuroinflamação desempenha uma contribuição decisiva, tanto na patogênese, quanto na progressão da ELT com EH. A identificação das vias inflamatórias envolvidas e a modulação de seus mediadores, como citocinas, inflamassomas e células imunes, oferecem novos caminhos para o tratamento da ELT, visando tanto o controle das crises epiléticas quanto a preservação da função cognitiva. A investigação contínua desses mecanismos é essencial para o desenvolvimento de terapias mais eficazes e direcionadas.

## 5. Conclusão

O presente estudo visa esclarecer a influência da neuroinflamação nas alterações neuronais em pacientes com ELT, além de como o processo inflamatório está associado a EH. Foram investigados os mecanismos celulares que participam do processo inflamatório cerebral e da progressão do quadro até a EH, com base em mudanças nas funções fisiológicas nas áreas cerebrais afetadas e na possibilidade de neurogênese. Isso contribui para um maior entendimento sobre a disfunção fisiológica

da inflamação neural e neurodegeneração do hipocampo. A compreensão teórica foi realizada com base no aumento de células pró-inflamatórias, e como estas levam a perda neuronal e exacerbação das crises epiléticas. Ainda, foi visto o declínio das atividades cerebrais como resultado da EH. Tais achados ajudam a compreender como a resposta imunológica desregulada e o metabolismo alterado do SNC levam a perpetuação da neuroinflamação nos quadros de ELT.

Diante do exposto, nota-se a relevância do entendimento do mecanismo fisiopatológico das vias inflamatórias para que intervenções terapêuticas sejam melhor estabelecidas, visando à preservação da função cognitiva e ao controle da inflamação. Contudo, o estudo apresenta limitações, estas ligadas às dificuldades em representar com precisão os mecanismos inflamatórios ligados ao contexto clínico, fazendo assim a necessidade de pesquisas futuras, enfatizando a importância de intervenções precoces e direcionadas para a modulação da resposta inflamatória do SNC para o tratamento da ELT com EH.

## Referências

- Aguilar-Castillo, M. J., Cabezudo-García, P., García-Martín, G., Lopez-Moreno, Y., Estivill-Torrús, G., Ciano-Petersen, N. L., ... & Serrano-Castro, P. J. (2024). A Systematic Review of the Predictive and Diagnostic Uses of Neuroinflammation Biomarkers for Epileptogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(12), 6488.
- Aulická, S., Česká, K., Šána, J., Siegl, F., Brichtová, E., Ošlejšková, H., ... & Nestrašil, I. (2022). Cytokine-chemokine profiles in the hippocampus of patients with mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis. *Epilepsy Research*, 180, 106858.
- Basnyat, P., Pesu, M., Söderqvist, M., Grönholm, A., Liimatainen, S., Peltola, M., Raitanen, J., & Peltola, J. (2020). Chronically reduced IL-10 plasma levels are associated with hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy patients. *BMC neurology*, 20(1), 241. <https://doi.org/10.1186/s12883-020-01825-x>
- De Brito Toscano, E. C., Vieira, É. L. M., Dias, B. B. R., Caliari, M. V., Gonçalves, A. P., Giannetti, A. V., ... & Teixeira, A. L. (2021). NLRP3 and NLRP1 inflammasomes are up-regulated in patients with mesial temporal lobe epilepsy and may contribute to overexpression of caspase-1 and IL- $\beta$  in sclerotic hippocampi. *Brain Research*, 1752, 147230.
- Horta W G. (2020). Neuroinflamação na perpetuação da epilepsia do lobo temporal associado à esclerose hipocampal (ELT-EH). Silva Neto BR, editor. *Frente diagnóstica e terapêutica na neurologia 1 [recurso eletrônico]*. Ponta Grossa: Atena Editora; 2020. Cap. 13.
- Lakatos, E M e Marconi, M A (2017). *Fundamentos de metodologia científica*.
- Langenbruch, L., Bleß, L., Schulte-Mecklenbeck, A., Sundermann, B., Brix, T., Elger, C. E., ... & Kovac, S. (2020). Blood and cerebrospinal fluid immune cell profiles in patients with temporal lobe epilepsy of different etiologies. *Epilepsia*, 61(10), e153-e158.
- Lisman, J. E., & Grace, A. A. (2005). The hippocampal-VTA loop: controlling the entry of information into long-term memory. *Neuron*, 46(5), 703-713.
- Liu, Q., Shen, C., Dai, Y., Tang, T., Hou, C., Yang, H., ... & Zhao, G. (2024). Single-cell, single-nucleus and xenium-based spatial transcriptomics analyses reveal inflammatory activation and altered cell interactions in the hippocampus in mice with temporal lobe epilepsy. *Biomarker Research*, 12(1), 1-19.
- Martins-Ferreira, R., Leal, B., Chaves, J., Li, T., Ciudad, L., Rangel, R., ... & Ballestar, E. (2022). Epilepsy progression is associated with cumulative DNA methylation changes in inflammatory genes. *Progress in Neurobiology*, 209, 102207.
- Patients
- Rác, A., Hummel, C. A., Becker, A., Helmstaedter, C., Schuch, F., Baumgartner, T., ... & Elger, C. E. (2022). Histopathologic characterization and neurodegenerative markers in with limbic encephalitis undergoing epilepsy surgery. *Frontiers in Neurology*, 13, 859868
- Riney, K., Bogacz, A., Somerville, E., Hirsch, E., Nababout, R., Scheffer, I. E., ... & Tinuper, P. (2022). International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset at a variable age: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*, 63(6), 1443-1474.
- Tan, C. C., Zhang, J. G., Tan, M. S., Chen, H., Meng, D. W., Jiang, T., ... & Tan, L. (2015). NLRP1 inflammasome is activated in patients with medial temporal lobe epilepsy and contributes to neuronal pyroptosis in amygdala kindling-induced rat model. *Journal of neuroinflammation*, 12, 1-12.
- Tezer, F. I., Xasiyev, F., Soylemezoglu, F., Bilginer, B., Oguz, K. K., & Saygi, S. (2016). Clinical and electrophysiological findings in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis, based on the recent histopathological classifications. *Epilepsy research*, 127, 50-54.
- Tröscher, A. R., Mair, K. M., Verdú de Juan, L., Köck, U., Steinmaurer, A., Baier, H., ... & Bien, C. G. (2023). Temporal lobe epilepsy with GAD antibodies: neurons killed by T cells not by complement membrane attack complex. *Brain*, 146(4), 1436-1452.
- Ulusoy, C., Vanlı-Yavuz, E. N., Şanlı, E., Timirci-Kahraman, Ö., Yılmaz, V., Bebek, N., Küçükali, C. İ., Baykan, B., & Tüzün, E. (2020). Peripheral blood expression levels of inflammasome complex components in two different focal epilepsy syndromes. *Journal of Neuroimmunology*, 347(577343), 577343.
- Vieira, É. L. M., Martins, F. M. A., Bellozi, P. M. Q., Gonçalves, A. P., Siqueira, J. M., Gianetti, A., ... & de Oliveira, A. C. P. (2021). PI3K, mTOR and GSK3 modulate cytokines' production in peripheral leukocyte in temporal lobe epilepsy. *Neuroscience Letters*, 756, 135948.

Wen, W., Zhou, J., Zhan, C. A., & Wang, J. (2024). Microglia as a game changer in epilepsy comorbid depression. *Molecular Neurobiology*, 61(7), 4021-4037.

World Health Organization. (2006). *Neurological disorders: public health challenges*. World Health Organization.

Zaben, M., Haan, N., Sharouf, F., Ahmed, A., Sundstrom, L. E., & Gray, W. P. (2021). IL-1 $\beta$  and HMGB1 are anti-neurogenic to endogenous neural stem cells in the sclerotic epileptic human hippocampus. *Journal of neuroinflammation*, 18, 1-15.