



Epilepsia na senescência: panorama de prognósticos mal compreendidos

Alexandre Ademar Hoeller^a, Cristiane Ribeiro de Carvalho^b, Henrique Rodighero dos Santos^c, Alexandre Kracker Imthorn^c, Roger Walz^{a,b,c}

^aPrograma de Pós Graduação em Ciências Médicas, Centro de Ciências da Saúde, Hospital Universitário, Laboratório de Ciências Médicas, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, 88040-970, Brasil.

^bPrograma de Pós Graduação em Neurociências, Centro de Ciências Biológicas, Laboratório de Ciências Médicas, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, 88040-970, Brasil.

^cDepartamento de Clínica Médica, Centro de Ciências da Saúde, Hospital Universitário, Laboratório de Ciências Médicas, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, 88040-970, Brasil.

RESUMO

Histórico do Artigo

Recebido em: 29/10/2016

Aceito em: 03/12/2016

Palavras-chave:

Epilepsia
Envelhecimento
Trauma
Acidente vascular

A epilepsia é uma doença caracterizada por crises epiléticas recorrentes que afeta substancialmente a qualidade de vida de seus portadores e pode ser incapacitante. No Brasil, sua prevalência é de aproximadamente 11,9 a 18,6 casos para 1.000 habitantes, com grande incidência naqueles com idade superior a 65 anos. Dentre as principais causas de epilepsia em idosos estão os acidentes vasculares, traumatismos, neoplasias, infecções e doenças degenerativas. As crises nos idosos são predominantemente de origem focal e muitas vezes apresentam sintomatologia atípica, dificultando o diagnóstico clínico. O manejo da epilepsia na senescência deve ser realizado com cautela. Fatores inerentes às mudanças fisiológicas no envelhecimento normal, às comorbidades individuais e às medicações em uso, que afetam tanto a eficácia quanto a chance de efeitos adversos relacionados aos anticonvulsivantes, devem ser levados em consideração. Pelo menos 80% dos pacientes idosos respondem de maneira satisfatória ao tratamento farmacológico com anticonvulsivantes. Há uma carência de estudos clínicos e translacionais que enfoquem as dificuldades clínicas e o prognóstico da epilepsia incidente durante a senescência, em parte devido a dificuldades específicas encontradas no estudo de populações envelhecidas. Nesse sentido, novos estudos são necessários para aprofundar o conhecimento sobre a prevenção e terapêutica da epilepsia em idosos.

Epilepsy outcomes in senescence: an overview of a poorly understood prognosis

Keywords

Epilepsy
Aging
Trauma
Stroke

ABSTRACT- Epilepsy is characterized by the predisposition to recurrent epileptic seizures. This chronic disorder greatly affects the quality of life of epileptic subjects and can be disabling. The prevalence of epilepsy in Brazil is around 11.9 to 18.6 cases per 1,000 people, with great incidence in those over 65 years old. The main causes responsible to induce epilepsy in the elderly are stroke, trauma, tumors, infections and neurodegenerative diseases. Seizures in the elderly are mainly focal and tend to present with atypical symptoms, making the diagnosis challenging. The management of patients with epilepsy must be taken carefully. Physiologic changes expected in normal aging, individual comorbidities and medications are all factors that affect both efficacy and chance of side effects related to antiepileptic drugs. At least 80% of elderly patients respond well to treatment. However, there is still lack of clinical and translational investigations addressing epilepsy in the elderly, partly due to specific challenges related to research in aged populations. Novel and alternative studies are needed in order to deepen

1. Introdução

A epilepsia é caracterizada pela predisposição ao acontecimento de crises epiléticas recorrentes, tendo em comum a perturbação da atividade elétrica encefálica e ocorrência de sincronização de circuitos neurais (1), podendo ou não desencadear crises convulsivas. São inúmeras as causas da epilepsia, as quais podem ser agrupadas em fatores (i) genéticos (alterações genéticas que podem alterar o funcionamento de canais iônicos), (ii) estruturais ou metabólicos (condições adquiridas por insultos, como acidentes vasculares encefálicos, tumores, infecções ou traumas), (iii) congênitas (como a esclerose tuberosa) ou (iv) idiopática (causa desconhecida) (2).

A epilepsia é uma doença que compromete a qualidade de vida dos pacientes e pode ser incapacitante. Além dos impactos decorrentes dos sintomas diretos das crises, é de grande relevância o impacto psicossocial que o transtorno frequentemente promove (3).

As manifestações clínicas das crises epiléticas dependem da localização, extensão e progressão da sincronização neuronal do foco epilético e variam desde um período breve, de quase completa inatividade motora, com perda de consciência, até manifestações motoras rítmicas exacerbadas que podem durar minutos. Há também um amplo espectro de sintomas neuropsiquiátricos e sensoriais que ocorrem em algumas crises específicas, como naquelas oriundas do lobo temporal-medial, em que o sentimento de medo ou sensações epigástricas podem estar presentes (4). Vale ressaltar que a epilepsia tem um forte impacto psicossocial que pode estar relacionado à discriminação sofrida pelos seus portadores por parte da sociedade (empregadores, família e amigos), ou ainda, ao receio constante de que crises ocorram em público (3).

Estima-se que aproximadamente 70 milhões de pessoas sejam acometidas por epilepsia no mundo. Nos Estados Unidos, a incidência dessa doença é de cerca de 48 por 100.000 pessoas/ano, enquanto sua prevalência é de cerca de 7,1 por 1.000 pessoas (0,71%) (5). Estes índices são mais elevados nos países em desenvolvimento e em áreas rurais, quando comparadas às regiões urbanizadas (6). No Brasil, há poucos estudos epidemiológicos sobre a incidência e prevalência da epilepsia. Contudo, alguns estudos apontam uma prevalência de 11,9 a 18,6 casos para cada 1.000 habitantes (7–9) na região Sudeste.

Em geral existem dois períodos críticos onde há uma maior incidência de epilepsia ao longo da vida. O primeiro inclui crianças e jovens até os 20 anos de idade, enquanto o segundo inclui idosos a partir dos 65 anos (10–12). Apesar da maior incidência deste transtorno durante o período senescente, poucos estudos têm focado os aspectos neurobiológicos e clínicos da epilepsia nesta fase da vida (10), dificultando a definição de ações preventivas e estratégias terapêuticas que poderiam modificar substancialmente o prognóstico clínico. Nesse sentido, o presente trabalho objetiva abordar os aspectos neurobiológicos e clínicos, assim como perspectivas futuras sobre a epilepsia que incide em pacientes de idade avançada.

2. Material e métodos

Este trabalho caracteriza-se por uma revisão de literatura formulada a partir da seleção de artigos científicos obtidos nos bancos de dados PubMed, SciELO e CAPES, utilizando-se as seguintes palavras-chave: “epilepsy”, “aging”, “elderly”, “trauma”, “stroke” e suas

combinações. Foram excluídos artigos em outros idiomas que não o inglês ou português, assim como artigos com mais de 30 anos da sua publicação.

A literatura levantada foi analisada criticamente a fim de evidenciar o que há de mais pertinente em relação a epilepsia incidente nas faixas de idade mais avançadas.

3. Resultados e discussão

ASPECTOS NEUROBIOLÓGICOS DA EPILEPSIA

As alterações da atividade neuronal observadas nas crises epiléticas são caracterizadas pela hiperexcitabilidade das células nervosas, mediada principalmente pelos neurotransmissores glutamato e GABA (ácido gama-aminobutírico), os principais mediadores excitatórios e inibitórios no Sistema Nervoso Central (SNC), respectivamente (13). Os disparos repetitivos, combinados à progressiva diminuição da inibição adjacente, levam à sincronização neuronal em determinada área do encéfalo, podendo se limitar a esse foco ou se alastrar e, eventualmente, afetar ambos os hemisférios cerebrais (generalização da crise) (4).

A evolução de uma crise focal pode ser dividida em quatro fases: (a) o período que se interpõe às crises, chamado de interictal, tem sua atividade alterada pela (b) sincronização da atividade no foco epileptogênico, que se sucede pelo (c) alastramento das crises e, finalmente, (d) generalização secundária (14). A exacerbação dos componentes excitatórios no SNC são resultantes principalmente da ativação dos receptores ionotrópicos glutamatérgicos do tipo AMPA (ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico) e NMDA (N-metil-D-aspartato) e de canais iônicos de sódio e cálcio dependentes de tensão. A pós-hiperpolarização, período de refratariedade que se segue aos disparos neuronais, é causada por variados tipos de canais de potássio, bem como canais de condutância de íons cloreto e de potássio mediados por receptores GABA. O influxo de íons cálcio, que ocorre pelas vias de canais de cálcio dependentes de tensão mediados pela ativação dos receptores NMDA, levam à abertura de canais de potássio que estão envolvidos na hiperpolarização (13).

Por fim, a crise inicialmente focal pode se alastrar para outras áreas do mesmo hemisfério ou para o outro hemisfério (através de estruturas encefálicas como o corpo caloso, as fibras em “U” ou o tálamo, que redistribui o padrão sincrônico neuronal por meio das fibras tálamo-corticais). Em geral, o acometimento de ambos os hemisférios encefálicos que se segue a uma crise focal denomina-se generalização secundária (14).

CAUSAS DAS CRISES EPILÉPTICAS DE SURGIMENTO TARDIO

A classificação etiológica da epilepsia (em causa genética, estrutural ou metabólica e idiopática) se reflete, em parte, na clínica. Nas primeiras décadas de vida, a epilepsia geralmente tem causa congênita ou resulta de problemas do desenvolvimento encefálico ou, ainda, faz parte de uma condição genética. Ao longo de toda a vida, causas traumáticas, neoplásicas e infecciosas (como neurocisticercose e malária) têm papel importante na etiologia da epilepsia. (11). É natural pensar que, por incidirem ao longo de toda a vida, essas três últimas causas sejam de grande prevalência na senescência. Por último, acidentes vasculares e doenças neurodegenerativas contribuem para o surgimento da epilepsia em idosos (11).

Grande parte das crises epiléticas que acometem idosos são de origem focal e oriundas de afecções neurológicas recentes. Dentre as afecções mais incidentes, estão as doenças encefalovasculares, doenças neurodegenerativas, traumas e neoplasias. Embora as crises mais incidentes em faixas de idade avançada sejam do tipo focal (15), isto é, relacionadas a um foco epileptogênico que pode ser resultante de insultos prévios ou correntes ao tecido

encefálico, na grande maioria dos indivíduos epiléticos não é possível atribuir um fator causal para o evento, caracterizando um quadro idiopático (10,16).

Existe uma forte relação entre doenças encefalovasculares e a epilepsia. O acidente vascular é o principal fator de risco para o desenvolvimento da epilepsia em idosos, chegando a representar 50% dos casos com causa identificada (17). O risco de epilepsia aumenta em 20 vezes no primeiro ano após o acidente vascular. Por outro lado, a epilepsia pode agravar consideravelmente acidentes vasculares hemorrágicos que envolvem o córtex, sejam extensos, múltiplos ou apresentem outros sintomas agudos (18). De fato, o risco de desenvolver um quadro de acidente vascular aumenta em quase 3 vezes em pessoas que desenvolveram epilepsia tardiamente (19).

Pacientes com doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer, apresentam até 10 vezes mais chance de desenvolver epilepsia do que aqueles sem a doença (20). Demência e outras doenças degenerativas são responsáveis por aproximadamente 10 a 20% dos quadros de epilepsia em idosos (21). O controle clínico das crises não demonstra ser dificultado com a progressão da demência, mas o diagnóstico pode ser desafiador. O impacto da epilepsia sob a cognição desses pacientes é desconhecido até o momento (10).

O trauma crânio-encefálico (TCE) representa a etiologia de 10-20% dos casos de epilepsia sintomática na população geral (22), e está associado a pior prognóstico na população idosa, perfazendo 20% dos casos de epilepsia nesse grupo (10). Um estudo recente realizado em crianças e adultos jovens estimou que há um maior risco de se desenvolver epilepsia após um TCE e que o risco se mantém elevado nos 10 anos subsequentes ao evento. Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de epilepsia no primeiro ano pós TCE incluem: contusões encefálicas com hematoma subdural, fratura de crânio, perda de consciência por um ou mais dias e faixa etária acima de 65 anos (10,23).

Cerca de 10 a 30% das crises estão associadas com tumores no SNC, tipicamente gliomas, meningiomas e metástases encefálicas. As crises estão mais associadas a tumores primários do que aos secundários, e aos tumores de baixo grau em comparação aos de alto grau. Além disso, o tratamento medicamentoso, distúrbios metabólicos agudos e infecções podem precipitar crises sintomáticas agudas (24).

O ENCÉFALO IDOSO

Fisiologicamente, modificações na anatomia e eletrofisiologia encefálica (especialmente em estruturas do lobo temporal-medial) são observadas no SNC do idoso não epilético (25). Em estudos experimentais, foram identificadas perdas sinápticas significantes nas camadas moleculares interna e média do giro denteado do hipocampo de ratos idosos (26). A atrofia da formação hipocampal, tanto por ação patológica quanto pela própria senescência, foi demonstrada através de técnicas de neuroimagem (27,28). Quando associada com algum grau de prejuízo cognitivo, é descrita a proporcionalidade entre o nível de atrofia da formação hipocampal e do giro denteado e a tendência ao desenvolvimento de doenças neurodegenerativas, destacando-se a doença de Alzheimer (25).

A potenciação de longa duração (long-term potentiation ou LTP, em inglês) é definida como o fortalecimento da resposta sináptica observada após curtos padrões de estímulos de alta frequência em uma via monossináptica, caracterizando-se como o mecanismo pelo qual a memória é formada (29). Estudos em roedores revelam que não há perda da indução de LTP associada à idade, embora exista um prejuízo na manutenção da LTP, havendo decaimento dos potenciais excitatórios pós-sinápticos de forma mais rápida quando comparado ao perfil de ratos jovens (25).

Com a perda da plasticidade neural ocasionada pela idade, há a diminuição da probabilidade de se desenvolver focos epiléticos secundários a crises repetidas. O “abrasamento” (usualmente chamado de kindling, do inglês) é a alteração da excitabilidade neuronal via estimulação elétrica ou química contínua de baixo grau, sendo um modelo pré-clínico clássico de epileptogênese em roedores. Em animais idosos, observou-se que a indução do kindling hipocampal é retardada e associada ao prejuízo da memória espacial (30,31). Um estudo de 1999 evidenciou que indivíduos da população geral com mais de 25 anos com tumores de SNC foram menos passíveis de desenvolver epileptogênese secundária (32). Portanto, apesar da população idosa estar sob risco maior de desenvolver novos focos epileptogênicos, devido à grande variedade de insultos que a acomete, as formas de epilepsia prevalentes nessa faixa etária são menos progressivas devido à plasticidade neural reduzida.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO E TRATAMENTO DA EPILEPSIA

As crises epiléticas muitas vezes se apresentam de forma mais branda ou com sintomatologia atípica nos idosos. Somando-se a isso, há grandes dificuldades semiológicas envolvidas com a obtenção de informação dos pacientes idosos, principalmente devido a associação de déficits cognitivos e ao fato de muitas das crises ocorrerem sem testemunhas (33). Esse cenário dificulta o diagnóstico clínico em idosos e pode resultar em dois tipos de erros: o subdiagnóstico de crises epiléticas reais ou o diagnóstico equivocado de outras condições (síncope ou quedas) como crises (10). A manifestação de auras clássicas e automatismos é menos comum durante a senescência, enquanto os episódios confusionais, síncope e problemas de memória são mais frequentes (33).

Os critérios clínicos para o diagnóstico da epilepsia sofreram alterações significativas em 2014. Segundo Fisher e colaboradores (2014), como não se identificam em todos os casos suspeitos de epilepsia alterações encefálicas que possam estar relacionadas à ocorrência das crises, novos critérios diagnósticos devem ser aplicados. O critério diagnóstico de (i) duas crises convulsivas espontâneas ocorrendo em um espaçamento superior a 24 horas permanece inalterado. Foram incluídos também os critérios de (ii) uma crise convulsiva não provocada associada a uma alta probabilidade de novas convulsões (> 60%) em 10 anos e de que (iii) o diagnóstico de epilepsia se faz prontamente em pacientes portadores de síndromes epiléticas. A preocupação em diagnosticar epilepsia diante de uma única crise é decorrente de observações com grupos de pacientes portadores de certas lesões estruturais (acidentes vasculares, tumores, displasias corticais), nos quais a ocorrência de uma única crise eleva substancialmente o risco de crises recorrentes (34).

O tratamento primário da epilepsia é realizado com o uso de fármacos anticonvulsivantes. Considerando o predomínio das crises focais nos pacientes com epilepsia com surgimento na terceira idade, fármacos que possuem ação favorecida contra esse tipo de crise devem ser privilegiados (33). A escolha do fármaco deve ser individualizada, considerando-se os efeitos colaterais, a farmacocinética e a farmacodinâmica de cada opção e as possíveis comorbidades e interações medicamentosas associadas à condição de saúde do indivíduo (15).

Os fármacos anticonvulsivantes estão na quinta posição do ranking entre as classes farmacológicas com maior potencial de induzir reações adversas. Somado a isso, destaca-se o risco aumentado de efeitos adversos em idosos em comparação a jovens. Por fim, existem poucos estudos que ajudem a nortear a terapêutica na população senescente (15), o que impõe desafios no tratamento dessa população. Alguns ensaios clínicos sugerem que os anticonvulsivantes de segunda geração mais recentes, como o levetiracetam, lamotrigina e a gabapentina, deveriam ser considerados mais precocemente no tratamento da epilepsia

na população idosa. Esses fármacos apresentam menor potencial de interações medicamentosas, farmacocinética linear e menor incidência de efeitos adversos quando comparados aos agentes de primeira geração (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital e valproato) (15).

As diretrizes da ILAE (em tradução livre, Liga Internacional Contra a Epilepsia) atualizadas em relação ao tratamento da epilepsia na população idosa concluíram que os anticonvulsivantes lamotrigina, gabapentina e carbamazepina demonstram maior eficácia em monoterapia nas crises focais recém-diagnosticadas ou não-tratadas. Em relação à eficácia e eficiência, a gabapentina e a lamotrigina estão melhor estabelecidas na literatura, com nível A de evidência, enquanto a carbamazepina apresenta nível C e o topiramato e o ácido valpróico, nível D. Contudo, existe apenas um ensaio clínico randomizado de classe I e outro classe II em idosos com crises focais (35). Mais estudos são necessários nesse subgrupo para que seja possível determinar com maior segurança os fármacos mais adequados para o tratamento da epilepsia em idosos.

Um estudo clínico multicêntrico, randomizado, duplo cego, conduzido em idosos recém diagnosticados com epilepsia focal demonstrou que o levetiracetam apresenta maior taxa de adesão ao tratamento em 58 semanas (61,2%) quando comparado à carbamazepina (45,8%), e similar à lamotrigina (55,6%). No entanto, não houve diferença entre os três fármacos em relação à eficácia do controle das crises (36). Um estudo não-randomizado, envolvendo 415 pacientes acima de 55 anos com epilepsia, demonstrou que a lamotrigina e o levetiracetam (79 e 73%) apresentaram maiores taxas de adesão do que os seguintes fármacos: oxcarbazepina, carbamazepina, gabapentina, fenitoína e topiramato (23,5 - 59%) (37). É importante ressaltar que, em geral, estudos com seguimento de curta duração adquirem o viés de favorecer fármacos com efeitos colaterais menos pronunciados, mesmo que eles sejam menos efetivos. Existem divergências na literatura acerca da efetividade dos anticonvulsivantes em pacientes idosos; somado a isso, a escassez de estudos de classe I e II prejudicam a determinação de recomendações com maior grau de evidência (35).

Inúmeros fatores contribuem para alterações previsíveis, outras menos esperadas e ainda reações idiossincráticas relacionadas ao uso de anticonvulsivantes nos idosos. Alterações previsíveis podem ser consideradas aquelas relacionadas ao envelhecimento normal e seu impacto na fisiologia humana, como a diminuição da função renal e/ou hepática. As alterações fisiológicas com maior impacto na farmacocinética de drogas anticonvulsivantes estão relacionadas à redução de volume e perfusão hepática (38). Muitos anticonvulsivantes de desenvolvimento recente têm sua excreção predominantemente por via renal (15). Sabe-se que, a partir de 40 anos de idade, cada década de vida corresponde à queda de 10% da função renal (39). Há também alterações metabólicas relacionadas ao envelhecimento, como redução da massa magra e aumento da taxa de gordura corporal. Essas mudanças podem interferir na distribuição de fármacos hidrossolúveis e lipossolúveis (33). As doses utilizadas devem, portanto, ser ajustadas em função da idade do paciente, levando-se em consideração essas modificações fisiológicas.

É comum a existência de múltiplas comorbidades em idosos, bem como o uso de outras classes de fármacos para tratá-las, o que favorece o risco de interações medicamentosas advindas do uso concomitante desses fármacos com os anticonvulsivantes. Osteoporose é uma condição muito prevalente em idosos e associada à diminuição da densidade óssea e maior ocorrência de fraturas patológicas. A ocorrência de fraturas pélvicas, por exemplo, dobra em mulheres que estejam em uso de anticonvulsivantes (40). Medicamentos utilizados para tratar condições clínicas comuns na população idosa podem alterar significativamente a eficácia e aumentar incidência e gravidade dos efeitos adversos de anticonvulsivantes. Por exemplo, o uso de bloqueadores de canal de cálcio no tratamento da hipertensão arterial e disfunções cardíacas pode elevar significativamente os níveis séricos de

carbamazepina ao inibir certas enzimas hepáticas. Ademais, carbamazepina, oxcarbazepina e fenitoína podem alterar a condutância cardíaca (40), adicionando risco de efeitos adversos graves na população portadora de cardiopatias. Por último, reações idiossincráticas, que podem ser imprevisíveis, também ocorrem com o uso de anticonvulsivantes. Algumas são conhecidas, como o maior risco de ocorrer hiponatremia junto ao uso de oxcarbazepina ou carbamazepina (33). Essa complexidade de fatores torna a terapêutica em idosos, por vezes, um desafio que deve ser encarado com cautela e exige o monitoramento contínuo dos efeitos adversos.

Há poucos estudos que evidenciam os desfechos da epilepsia tratada em idosos. Um estudo escocês com uma coorte de 90 idosos epiléticos recém-diagnosticados mostrou que 64% desses pacientes atingiram controle de crises com o primeiro anticonvulsivante prescrito (41). Após revisão de medicações, a remissão de crises foi obtida em 76 (84%) dos pacientes (41). Esses índices anunciam um panorama otimista para o tratamento farmacológico de idosos portadores de epilepsia.

EPILEPSIA NA TERCEIRA IDADE: PRENÚNCIO CIENTÍFICO

A epilepsia incidente em idades mais avançadas não recebe muito enfoque científico, apesar dessa população ser a mais frequentemente acometida por esse transtorno (10). Essa questão foi abordada nos relatórios de duas reuniões força-tarefa da ILAE em 2008 e 2015. Na primeira, foram definidas algumas metas para a pesquisa em epilepsia no período de uma década, dentre as quais figura a prevenção de epilepsia após insultos encefálicos, tais como acidentes vasculares e trauma (42). Na segunda, dentre as metas elencadas está a melhor definição das comorbidades nas epilepsias relacionadas ao envelhecimento e a saúde mental (43). Ao que se parece, enquanto por um lado faltam estudos sobre a epilepsia e envelhecimento, por outro, esforços estão sendo empregados a fim de incentivar a pesquisa nessa área nos próximos anos.

Alguns obstáculos neste tema também são observados na pesquisa clínica. Há dificuldades em se estudar dados amostrais de pacientes, visto que idosos não correspondem a uma população homogênea (15). A estratificação de coortes apenas por idades pode não ser adequada. Sabe-se, por exemplo, que a tendência a crises epiléticas corresponde melhor à idade biológica do que à idade cronológica (10). Na tentativa de minimizar este problema, há a proposta de divisão em estratos de idades (idoso jovem, meio-idoso e idoso idoso) associado a problemas médicos (saudável, múltiplas comorbidades e em situação de fragilidade) (44).

A pesquisa translacional também apresenta desafios adicionais quando se utilizam modelos animais de envelhecimento. O período de vida em animais de experimentação que corresponde aos idosos em humanos (acima de 65 anos de idade) varia de acordo com a espécie utilizada. Para ratos, por exemplo, que tem expectativa de vida estimada entre 750 e 850 dias, consideram-se idosos aqueles a partir dos 600 dias de vida (45). Além dos custos elevados para a manutenção e acompanhamento dos animais até seu envelhecimento, as linhagens devem ser muito bem selecionadas, visto que muitas diferenças inter-espécie são observadas com a chegada do envelhecimento (como maior susceptibilidade ou resistência a determinados modelos de epilepsia) (46). Há de se observar também os vieses impostos pelo acometimento de diferentes comorbidades adquiridas ao longo da vida dos animais (47). Apesar das dificuldades inerentes ao estudo, são necessários tanto novas investigações clínicas quanto pesquisas translacionais que possam permitir a melhor caracterização da epilepsia nessa faixa etária.

Estudos experimentais podem apontar rumos até então desconhecidos. Em 2007, um estudo com ratos modelos da doença de Alzheimer evidenciou a incidência de crises convulsivas espontâneas e recorrentes (48). Sabendo-se que a doença de Alzheimer é

bastante prevalente em idosos, e mesmo em se tratando de Alzheimer familiar, que é mais incidente em faixas etárias iniciais, diversas perguntas relativas à frequência de crises em humanos foram levantadas. Estudos adicionais evidenciaram como uma das causas de epilepsia em Alzheimer a redução de expressão do canal de sódio do tipo Nav1.1 em neurônios GABAérgicos, reduzindo sua inibição e favorecendo crises (49). A proteína Tau, por mecanismos ainda desconhecidos, também está relacionada a hiperexcitabilidade neuronal e predisposição a crises em modelos animais de Alzheimer (49). Estudos adicionais são necessários para estabelecer com maior certeza as ligações entre doenças neurodegenerativas, principalmente as formas incidente em idosos, e a epilepsia.

Conforme literatura recente, poucos estudos utilizaram roedores idosos como modelo de epilepsia induzida por acidentes vasculares (50). O modelo de acidente vascular isquêmico, obtido por meio da oclusão da artéria cerebral média, apresenta menor aplicabilidade em animais idosos e mostrou-se ineficiente em reproduzir epilepsia pós-acidente vascular (50). Outros métodos podem ser utilizados para estudar acidentes vasculares e epilepsia em idosos. Um estudo com modelo de infarto cerebral por fototrombose evidenciou crises epilépticas de severidade grau 3 na escala de Racine em ratos envelhecidos, enquanto animais mais jovens demonstraram apenas pouca atividade motora não relacionada a crises (51). Há, portanto, a sugestão de que animais envelhecidos possuam fatores que os levem a desenvolver diferentemente a epilepsia após acidentes vasculares fototrombóticos (51).

Conclusão

A presente revisão abordou os principais aspectos neurobiológicos e clínicos relacionados à epilepsia incidente em idosos, que apesar de relevante, tem recebido pouca atenção da comunidade científica. Ressaltamos que o diagnóstico e o tratamento das epilepsias em idosos são diferenciados em relação a indivíduos de outras faixas etárias. As manifestações clínicas das crises convulsivas muitas vezes são atípicas, e os profissionais da saúde devem estar atentos a essas particularidades, a fim de minimizar eventuais erros diagnósticos. Uma vez diagnosticada, a epilepsia em idosos deve ser manejada com cautela, levando-se em conta as condições de saúde específicas desse grupo, considerando as características fisiológicas que podem interferir na farmacocinética dos anticonvulsivantes, a prevalência elevada de comorbidades e a decorrente polifarmácia, fator de grande impacto devido à possibilidade de interações medicamentosas.

Por último, enfatizamos a carência de estudos clínicos e translacionais abordando o acometimento da epilepsia em idosos, apesar do clamor de alguns autores e entidades internacionais. A pesquisa em populações idosas, tanto clínica quanto experimental, é dotada de dificuldades, mas ainda há questões fundamentais a serem respondidas a fim de otimizar o manejo da epilepsia nesta população.

Conflito de interesses: Os autores declaram não haver conflito de interesses

Referências

1. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005 Apr;46(4):470–2.
2. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, Van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010;51(4):676–85.
3. de Boer HM, Mula M, Sander JW. The global burden and stigma of epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2008

- May;12(4):540–6.
4. Chang BS, Lowenstein DH. Epilepsy. *N Engl J Med*. 2003 Sep;349(13):1257–66.
 5. Hirtz D, Thurman DJ, Gwinn-Hardy K, Mohamed M, Chaudhuri AR, Zalutsky R. How common are the "common" neurologic disorders? *Neurology*. 2007 Jan;68(5):326–37.
 6. Ngugi AK, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander JW, Newton CR. Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach. *Epilepsia*. 2010 May;51(5):883–90.
 7. Borges MA, Min LL, Guerreiro CAM, Yacubian EMT, Cordeiro JA, Tognola WA, et al. Urban prevalence of epilepsy: Populational study in São José do Rio Preto, a medium-sized city in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2004;62(2 A):199–205.
 8. Gomes M da M, Kropf LAL, Beeck E da S van, Figueira IL de V. Inferences from a community study about non-epileptic events. *Arq Neuropsiquiatr*. 2002 Sep;60(3–B):712–6.
 9. Marino Jr. R, Cukiert A, Pinho E. Epidemiological aspects of epilepsy in São Paulo, Brazil: a prevalence rate study. *Arq Neuropsiquiatr*. Associação Arquivos de Neuro-Psiquiatria; 1986;44(3):243–54.
 10. Brodie MJ, Elder AT, Kwan P. Epilepsy in later life. *Lancet Neurol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2009;8(11):1019–30. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70240-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70240-6)
 11. Sander JW. The epidemiology of epilepsy revisited. *Curr Opin Neurol*. 2003;16:165–70.
 12. Baram TZ. The brain, seizures and epilepsy throughout life: understanding a moving target. *Epilepsy Curr* [Internet]. 2012;12(Suppl 3):7–12. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3588148&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 13. Lothman EW, Bertram EH. Epileptogenic effects of status epilepticus. *Epilepsia*. 1993;34 Suppl 1:S59-70.
 14. Westbrook GL. Seizures and Epilepsy. In: KANDEL ER, SCHWARTZ JH, JESSELL TM, SIEGELBAUM SA, HUDSPETH AJ, editors. *Principles of Neural Science*. 5^a. McGraw-Hill; 2013. p. 1116–39.
 15. Leppik IE, Birnbaum AK. Epilepsy in the elderly. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2010 Jan;1184(1):208–24. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1528-1167.2006.00664.x>
 16. Hauser WA, Annegers JF KL. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia*. 1993;34(3):453–68.
 17. Zelano J. Poststroke epilepsy: update and future directions. *Ther Adv Neurol Disord*. 2016 Sep;9(5):424–35.
 18. So EL, Annegers JF, Hauser WA, O'Brien PC, Whisnant JP. Population-based study of seizure disorders after cerebral infarction. *Neurology* [Internet]. 1996 Feb;46(2):350–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8614493>
 19. Cleary P, Shorvon S, Tallis R. Late-onset seizures as a predictor of subsequent stroke. *Lancet* [Internet]. 2004 Apr;363(9416):1184–6. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673604159461>
 20. McAreavey MJ, Ballinger BR FG. Epileptic seizures in elderly patients with dementia. *Epilepsia*. 1992;33:657–60.
 21. Hommet C, Mondon K, Camus V, De Toff ol B CS. Epilepsy and dementia in the elderly. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008;25:293–300.
 22. Herman ST. Epilepsy after brain insult: targeting epileptogenesis. *Neurology*. 2002;59(21–26).
 23. Christensen J, Pedersen MG, Pedersen CB, Sidenius P, Olsen J, Vestergaard M. Long-term risk of epilepsy after traumatic brain injury in children and young adults: a population-based cohort study. *Lancet* [Internet]. Elsevier Ltd; 2009;373(9669):1105–10. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60214-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60214-2)
 24. Liu S, Yu W, Lü Y. The causes of new-onset epilepsy and seizures in the elderly. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;12:1425–34.
 25. Leppik IE, Kelly KM, DeToledo-Morrell L, Patrylo PR, DeLorenzo RJ, Mathern GW, et al. Basic research in epilepsy and aging. *Epilepsy Res*. 2006;68(SUPPL. 1).
 26. Geinisman Y, Detoleto-Morrell L, Morrell F, Heller RE. Hippocampal markers of age-related memory dysfunction: Behavioral, electrophysiological and morphological perspectives. *Prog Neurobiol*. 1995;45(3).
 27. Dickerson BC, Goncharova I, Sullivan MP, Forchetti C, Wilson RS, Bennett DA, et al. MRI-derived entorhinal and hippocampal atrophy in incipient and very mild Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2001;22(5):747–54.
 28. Du a T, Schu N V, Amend D, Laakso MP, Hsu YY, Jagust WJ, et al. Magnetic resonance imaging of the entorhinal cortex and hippocampus in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;71(1):441–7.

29. Bliss TVP, Collingridge GL, Morris RGM. Synaptic plasticity in health and disease: introduction and overview. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2014 Jan;369(1633):20130129.
30. de Toledo-Morrell L, Morrell F, Fleming S. Age-dependent deficits in spatial memory are related to impaired hippocampal kindling. *Behav Neurosci.* 1984 Oct;98(5):902-7.
31. Geinisman Y, DeToledo-Morrell L, Morrell F. Induction of long-term potentiation is associated with an increase in the number of axospinous synapses with segmented postsynaptic densities. *Brain Res [Internet].* 1991 Dec 6;566(1-2):77-88. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1814558>
32. Morrell F, DeToledo-Morrell L. From mirror focus to secondary epileptogenesis in man: an historical review. *Adv Neurol [Internet].* 1999;81:11-23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10608998>
33. Motika P V., Spencer DC. Treatment of Epilepsy in the Elderly. *Curr Neurol Neurosci Rep [Internet]. Current Neurology and Neuroscience Reports;* 2016;16(11):96. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11910-016-0696-8>
34. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia.* 2014;55(4):475-82.
35. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Guerreiro C, Kälviäinen R, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia.* 2013;54(3):551-63.
36. Werhahn KJ, Trinka E, Dobesberger J, Unterberger I, Baum P, Deckert-Schmitz M, et al. A randomized, double-blind comparison of antiepileptic drug treatment in the elderly with new-onset focal epilepsy. *Epilepsia.* 2015;56(3):450-9.
37. Arif H, Buchsbaum R, Pierro J, Whalen M, Sims J, Resor SR, et al. Comparative effectiveness of 10 antiepileptic drugs in older adults with epilepsy. *Arch Neurol [Internet].* 2010;67(4):408-15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20385905>
38. Wynne HA, Cope LH, Mutch E, Rawlins MD, Woodhouse KW, James OFW. The effect of age upon liver volume and apparent liver blood flow in healthy man. *Hepatology.* 1989;9(2):297-301.
39. Weinstein JR, Anderson S. The Aging Kidney: Physiological Changes. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2010 Jul;17(4):302-7.
40. Trinka E. Epilepsy: comorbidity in the elderly. *Acta Neurol Scand Suppl.* 2003;180:33-6.
41. Brodie MJ, Stephen LJ. Outcomes in Elderly Patients With Newly Diagnosed and Treated Epilepsy. *Int Rev Neurobiol.* 2007;81(6):253-63.
42. Baulac M, Pitkanen A. Research Priorities in Epilepsy for the Next Decade-A Representative View of the European Scientific Community. *Epilepsia.* Brussels; 2008;50(1528-1167 (Electronic)):571-8.
43. Baulac M, De Boer H, Elger C, Glynn M, Kälviäinen R, Little A, et al. Epilepsy priorities in Europe: A report of the ILAE-IBE Epilepsy Advocacy Europe Task Force. *Epilepsia.* 2015;56(11):1687-95.
44. Leppik I. Antiepileptic drug trials in the elderly. *Epilepsy Res.* 2006 Jan;68(1):45-8.
45. Velišek L and Stafstrom C E. Effects of Aging on Seizures and Epilepsy. In: Philip A. Schwartzkroin, editor. *Encyclopedia of Basic Epilepsy Research.* Oxford: Academic Press; 2009. p. 37-40.
46. Kelly KM, Nadon NL, Morrison JH, Thibault O, Barnes CA, Blalock EM. The neurobiology of aging. *Epilepsy Res.* 2006 Jan;68:5-20.
47. Kelly KM. Aging models of acute seizures and epilepsy. *Epilepsy Curr [Internet].* 2010;10(1):15-20. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2812718&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
48. Palop JJ, Chin J, Roberson ED, Wang J, Thwin MT, Bien-Ly N, et al. Aberrant excitatory neuronal activity and compensatory remodeling of inhibitory hippocampal circuits in mouse models of Alzheimer's disease. *Neuron.* 2007 Sep;55(5):697-711.
49. Scharfman HE. "Untangling" Alzheimer's disease and epilepsy. *Epilepsy Curr.* 2012 Sep;12(5):178-83.
50. Reddy DS, Bhimani A, Kuruba R, Park MJ, Sohrabji F. Prospects of modeling poststroke epileptogenesis. *J Neurosci Res.* 2016;0.
51. Kelly KM, Kharlamov EA, Hentosz TM, Kharlamova E a, Williamson JM, Bertram EH, et al. Photothrombotic brain infarction results in seizure activity in aging Fischer 344 and Sprague Dawley rats. *Epilepsy Res.* 2001;47:189-203.