



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Estudo da Epilepsia Secundária às Doenças Neurodegenerativas

Lúcia Teresa Lourenço Jardim

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Professor Doutor Francisco José Álvarez Pérez

Covilhã, maio de 2018

Dedicatória

Aos meu pais,

porque ensinaram-me o mais importante da vida:

a amar.

Agradecimentos

Um desafio tão grande quanto escrever esta tese, é tentar colocar por palavras o quanto estou grata por todo o apoio e incentivo que me deram ao longo desta jornada.

Um obrigada especial ao meu orientador, Dr. Francisco Álvarez, que se mostrou sempre disponível e presente, solucionando os problemas que iam surgindo, dando a motivação necessária para superar o que parecia impossível e de mostrar o significado de um verdadeiro mentor. É, sem dúvida, uma inspiração como profissional de saúde, professor e investigador.

À Faculdade de Ciências da Saúde e à Universidade da Beira Interior, por constituírem o local onde consegui realizar o meu sonho.

Agradeço ao Departamento de Apoio à Investigação do CHCB, por agilizarem todo o processo necessário à iniciação deste trabalho, sempre com prontidão e simpatia.

Um agradecimento especial ao Dr. Luís Matias do Arquivo Clínico pela ajuda incansável que me deu desde o início.

Não podia deixar de agradecer à minha família, a melhor bússola que podia ter, e aos meus amigos, por preencherem a minha vida com gargalhadas e sorrisos.

“Everything can be taken from a man but one thing: the last of the human freedoms—to choose one’s attitude in any given set of circumstances, to choose one’s own way.”

Viktor Frankl

Resumo

Introdução: Em populações com mais de 65 anos, as doenças neurodegenerativas foram consideradas como causa de 10% dos casos de epilepsia. Há vários estudos a entrelaçar a clínica flutuante na demência e a presença de atividade epilética, não havendo certezas quanto à sua prevalência. Estas crises podem principiar-se numa fase inicial da demência, e pensa-se que o aparecimento da demência em idades mais jovens possa ser um fator de risco para o seu desenvolvimento. Por sua vez, as alterações imagiológicas e eletroencefalográficas encontradas em pacientes com Doença de Alzheimer (DA) e Demência mista (DM) permanecem interrogadas como eventuais preditores. O objetivo deste estudo é entender quais as variáveis associadas ao surgimento de epilepsia em pacientes com demência.

Métodos: Recolheram-se dados epidemiológicos, clínicos, eletroencefalográficos e imagiológicos de pacientes com DA e DM que frequentavam a consulta de Neurologia do Hospital Pêro da Covilhã entre janeiro de 2012 e dezembro de 2017. Excluíram-se doentes diagnosticados com outras demências, com histórias prévias de epilepsia ou acidente vascular cerebral, quando a epilepsia foi atribuída a outra causa, não apresentaram um seguimento na consulta, ou mostraram anomalias na tomografia computadorizada crânio-encefálica para além de atrofia, leucoencefalopatia isquémica e lesões vasculares.

Resultados: A amostra era composta por 183 pessoas, 145 destas com um diagnóstico provável de DA e 38 de DM ($p=0,690$). Verificou-se perda transitória de consciência ($p=0,000$) em 33 pessoas, 21,21% devido a crises convulsivas. Somou-se 3 situações clínicas de crise epilética sem perda de consciência, perfazendo um total de 10 casos de pacientes com epilepsia (5,5% da amostra), sendo as crises epiléticas focais as mais comuns. A idade de início da demência para o grupo com epilepsia foi significativamente inferior ($p=0,026$) comparada com os controlos, por outro lado, não houve associação com a duração e a severidade da demência. Dos fatores de risco cardiovascular e fármacos antidemenciais analisados, não se encontrou uma significância estatística. Relativamente ao eletroencefalograma, 3 pacientes sem clínica sugestiva de epilepsia mostravam atividade epileptiforme ($p=1,000$), 50,7% dos pacientes sem epilepsia apresentavam uma base difusamente lenta e 47,9% exibiam uma atividade lenta dos lobos temporais. Das alterações imagiológicas, apesar de se ter verificado uma média de espessura mínima dos lobos temporais mediais inferior no grupo com epilepsia, esta variável não foi estatisticamente significativa.

Conclusão: Conclui-se que, das variáveis avaliadas neste estudo, o início mais precoce da demência pode ser um preditor de futuras crises epiléticas em pacientes com DA ou DM, vincando ainda mais o provável papel da deposição de beta-amiloide, que ocorre desde as fases iniciais da doença, na geração de atividade excitatória anormal.

Palavras-chave: Epilepsia, Doença de Alzheimer, Demência Mista, Eletroencefalograma.

Abstract

Introduction: In populations older than 65 years, neurodegenerative diseases were considered to be the cause of 10% of the cases of epilepsy. There are several studies connecting the floating clinic in dementia and the presence of epileptic activity, but there are no certainties relatively to its prevalence. These seizures may begin early in dementia, and it is thought that the onset of dementia at younger ages may be a risk factor for their development. In turn, the imaging and electroencephalographic alterations found in patients with Alzheimer's Disease (DA) and Mixed Dementia (DM) remain interrogated as predictors for the development of epilepsy. The aim of this study is to understand which variables are associated with the appearance of epilepsy in patients with dementia.

Methods: Epidemiological, clinical, electroencephalographic and imaging data were collected from patients with DA and DM from the neurology department of Hospital Pêro da Covilhã between January 2012 and December 2017. It excludes patients diagnosed with other dementias, with previous histories of epilepsy or stroke, when epilepsy was attributed to another cause, when they didn't have a follow-up, or showed abnormalities on the cranio-encephalic computed tomography scan in addition to atrophy, ischemic leukoencephalopathy and vascular lesions.

Results: The sample consisted of 183 people, 145 of whom had a diagnosis of probable DA and 38 of DM ($p = 0.690$). There was transient loss of consciousness ($p = 0.000$) in 33 people, 21.21% due to seizures. There were 3 clinical situations of seizures without loss of consciousness, making a total of 10 cases of patients with epilepsy (5.5% of the sample), with focal epileptic seizures being the most common. The age of onset of dementia for the epilepsy group was significantly lower ($p = 0.026$) compared to the controls, on the other hand, there was no association with the duration and severity of dementia. Of the cardiovascular risk factors and anti-dementia drugs analyzed, no statistical significance was found. Regarding the electroencephalogram, 3 patients without epilepsy showed epileptiform activity ($p = 1,000$), 50.7% of patients without epilepsy had a diffusely slow base, and 47.9% had slow temporal lobes activity. Concerning the imaging alterations, although a mean minimum thickness of the medial temporal lobes was lower in the epilepsy group, this variable was not statistically significant.

Conclusion: In conclusion, from the variables evaluated in this study, the earliest onset of dementia may be a predictor of future epileptic seizures in patients with DA or DM, further enhancing the probable role of amyloid beta deposition, which occurs since the initial phases of the disease, in the generation of abnormal excitatory activity.

Key-words: Epilepsy, Alzheimer Disease, Mixed Dementia, Electroencephalogram.

Índice

| | |
|---------------------------------|------|
| Dedicatória..... | ii |
| Agradecimentos | iii |
| Resumo | v |
| Abstract..... | vi |
| Índice | vii |
| Lista de Figuras..... | viii |
| Lista de Tabelas..... | ix |
| Lista de Acrónimos..... | x |
| Introdução..... | 1 |
| Métodos..... | 3 |
| 1. Desenho do estudo | 3 |
| 2. Amostra do Estudo..... | 3 |
| 3. Objetivo..... | 3 |
| 4. Variáveis..... | 4 |
| 5. Métodos Estatísticos:..... | 5 |
| Resultados..... | 6 |
| Discussão | 11 |
| Conclusão | 15 |
| Referências Bibliográficas..... | 16 |

Lista de Figuras

Figura 1 - Etiologias da perda transitória de consciência, com respectivas percentagens.....6

Lista de Tabelas

| | |
|---|----|
| Tabela 1 - Idade atual e idade à data de óbito dos indivíduos da amostra..... | 6 |
| Tabela 2 - Descrição das crises epiléticas. | 7 |
| Tabela 3 - Relação entre o uso de fármacos antedemenciais e a epilepsia..... | 8 |
| Tabela 4 - Relação entre a espessura mínima do Lobo Temporal Medial e a epilepsia. | 10 |

Lista de Acrónimos

AIT - Acidente Isquémico Transitório

AVC - Acidente Vascular Cerebral

AVP - Ácido Valpróico

CDR - Clinical Dementia Rating

DA - Demência de Alzheimer

DM - Demência Mista

EAM - Enfarte Agudo do Miocárdio

ELT - Epilepsia do Lobo Temporal

FA - Fibrilhação Auricular

FNT - Fenitoína

HTA - Hipertensão Arterial

IC - Insuficiência Cardíaca

ILAE - International League Against Epilepsy

LTM - Lobo Temporal Medial

LVT - Levetiracetam

mm - milímetros

MMSE - Mini-Mental State Examination

n - tamanho da amostra

NINDCDS-ADRDA - National Institute of Neurologic, Communicative disorders and Stroke-
Alzheimer's Disease and Related Disorders Association

PTC - Perda Transitória da Consciência

Recetores NMDA - Receptores de N-metil D-Aspartato

TC-CE - Tomografia Computorizada Crânio-Encefálica

Introdução

A epilepsia é explicada como sendo um distúrbio cerebral caracterizado por um aumento da predisposição para a ocorrência de crises epiléticas, com as consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais da própria condição (1). Em estudos nas populações com mais de 65 anos, as doenças neurodegenerativas, incluindo mas não se limitando à DA, foram consideradas como causa presumível em, aproximadamente, 10% dos casos de epilepsia (2).

Pacientes com demência podem experienciar episódios não epiléticos de diminuição da atenção ou de confusão, assim como de síncope. A dificuldade está em distinguir os eventos não epiléticos dos epiléticos (3) Existem vários estudos a entrelaçar a clínica flutuante em pacientes com demência e a presença de atividade epilética, no entanto, ainda há conflito quanto à sua prevalência nestes doentes, variando entre valores tão díspares quanto 0,5% e 64% (2,3,4,5).

Em estadios avançados, as crises epiléticas foram interpretadas como sendo produto da perda de neurónios e de gliose (6), no entanto, entre as hipóteses patofisiológicas, a deposição de beta-amiloide é considerada a maior culpada pela geração de atividade epileptiforme, quando comparada com um mecanismo de neurodegeneração (5,7), uma vez que muitas vezes as crises ocorrem numa fase inicial da demência ou são até mesmo síncronas com o início do declínio cognitivo. (6)

Apesar de as crises convulsivas espontâneas serem incomuns na DA, estas ocorrem mais frequentemente do que na população da mesma faixa etária não demente (2,3,4), principalmente quando a demência está associada a uma componente genética. (2,4). Contrariamente a este grupo, as crises epiléticas não convulsivas parecem ser um tipo mais comum nestes doentes mas, por fugirem, muitas vezes, tanto ao olho clínico como também ao EEG standard, são difíceis de detetar e, por isso, encontram-se provavelmente subestimadas (4).

O aparecimento da demência em idade mais jovem foi considerado um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de epilepsia. Num estudo de Amatniek et al,2006 (8), uma idade de início entre os 50-59 anos foi considerada como um fator independente, com um aumento de até 87 vezes comparativamente com a população geral. Já a severidade da demência, por outro lado, ainda é uma variável controversa, tal como a duração da doença neurodegenerativa e a performance cognitiva e funcional (3).

Por outro lado, pensa-se que a hiperexcitação epilética possa ser parcialmente responsável pela progressão da DA, devido ao aumento da deposição de amiloide. O hipocampo e o córtex entorhinal são estruturas cruciais para a aprendizagem e para a memória, e das primeiras regiões cerebrais onde é depositada a beta-amiloide no início da DA (4,9). Ao mesmo

tempo, comprovou-se que essas mesmas regiões também estão afetadas na ELT, daí haver quem sugira um enredo patofisiológico comum entre ambas as patologias (10,11).

Fatores de risco vasculares, nomeadamente a *Diabetes Mellitus* e a HTA, já foram associados à demência (12), no entanto, continua por desmitificar o seu contributo para o desenvolvimento da epilepsia nestes pacientes (4). Adicionalmente, alterações imagiológicas, como a atrofia do lobo temporal (13,14), e eletroencefalográficas, como a redução da atividade rítmica dominante ou presença de atividade lenta focal a nível dos lobos temporais podem também ser encontradas nos pacientes com DA (15, 16).

Este estudo tem como objetivo identificar quais as variáveis epidemiológicas, clínicas, imagiológicas e eletroencefalográficas que estão presentes nestas situações clínicas em que a epilepsia se manifesta como parte do quadro da doença neurodegenerativa.

Métodos

1. Desenho do estudo

O presente trabalho é um estudo retrospectivo, em que se procedeu à recolha de dados epidemiológicos, clínicos, eletroencefalográficos e imagiológicos de pacientes com DA e DM procedentes da consulta de Neurologia do Hospital Pêro da Covilhã do Centro Hospitalar Cova da Beira, no intervalo correspondente a janeiro de 2012 e dezembro de 2017.

2. Amostra do Estudo

A amostra é constituída por doentes com o diagnóstico clínico de provável DA segundo os critérios usados na prática clínica desenvolvido pelo *National Institute of Neurologic, Communicative disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINDCDS-ADRDA)* (17) e por doentes com diagnóstico clínico de DM segundo os mesmos critérios citados quando associados a lesões vasculares (leucoaraiose, enfarte parcial/territorial e lacunar).

Toda a informação recolhida através do acesso ao processo clínico de cada doente respeitou sempre a confidencialidade da mesma.

Critérios de Exclusão:

Os pacientes foram excluídos do estudo quando:

- ✓ Diagnosticados com outros tipo de demência, que não provável DA ou DM;
- ✓ Reportaram histórias de epilepsia ou de AVC prévias à data de diagnóstico da demência ou se o diagnóstico de epilepsia foi secundariamente atribuído a outra causa.
- ✓ Não apresentaram um seguimento na consulta de Neurologia;
- ✓ Mostraram anomalias na TC para além de atrofia, leucoencefalopatia isquémica e lesões vasculares (como enfarte parcial/territorial e lacunar).

3. Objetivo

O principal objetivo deste trabalho é encontrar a prevalência da epilepsia numa subpopulação de pacientes diagnosticados com DA e DM e caracterizar as crises epiléticas de cada um; o objetivo secundário é tentar identificar, dentro de um grupo de variáveis epidemiológicas, clínicas, eletroencefalográficas e imagiológicas, aquelas que possam ser preditores do desenvolvimento de epilepsia nesses pacientes.

4. Variáveis

Inicialmente recolheram-se variáveis epidemiológicas como o género, idade atual ou à data do óbito e as habilitações académicas de cada paciente.

Ao nível da demência, tentou-se identificar a idade do aparecimento de sintomas demenciais através da perceção do doente ou dos familiares e calculou-se a respetiva duração da doença. Registou-se se os pacientes estavam medicados com algum dos inibidores da colinesterase e/ou com memantina (antagonista dos recetores NMDA).

O “Mini-Mental State Examination” (MMSE), desenvolvido na década de 70, tem sido usado clinicamente para a deteção e o seguimento de quadros de demência e na monitorização de resposta ao tratamento (18,19). O Clinical Dementia Rating (CDR) desenvolvido por Hughes et al., é um teste que permite o estadiamento da DA através da avaliação da função cognitiva, do comportamento e o impacto destes défices na vida diária do doente (4,19). De ambas as escalas, foram considerados os valores apresentados à data de diagnóstico.

Fez-se uma análise dos pacientes que tinham tido um ou mais episódios de perda transitória de consciência através do processo clínico eletrónico Alert®, e separou-se os episódios por etiologia, inclusive os de crise epilética. Estas, por sua vez, foram analisadas e classificadas segundo a International League Against Epilepsy (ILAE) Seizure Classification, 2017 (20). Nesta nova classificação, as crises são agrupadas segundo o início da crise epilética como focal, generalizada ou indeterminada (quando a informação não é adequada ou é impossível colocar numa das outras categorias). Adicionalmente, registou-se os anos entre o início dos sintomas da demência e a primeira crise epilética, qual a clínica associada a cada crise e os fármacos usados como tratamento antiepilético.

O EEG é um exame não invasivo que permite identificar uma disfunção cerebral não específica em pacientes com DA (21). Assim, neste estudo, para além da presença da atividade epileptiforme, analisou-se a lentificação do ritmo dominante (diminuição do ritmo alfa em repouso, ou seja, quando as frequências eram inferiores a 8Hz) e o predomínio de desaceleração focal ao nível dos lobos frontais e dos lobos temporais (aumento de ondas teta e delta) no EEG realizado na altura do diagnóstico da demência (22).

Fatores de risco cardiovascular como HTA, dislipidemia, Diabetes Mellitus, AVC, EAM, FA, IC, tabagismo e hábitos etílicos foram já associados à demência, no entanto, neste estudo pretende-se perceber se têm um contributo significativo para o desenvolvimento de epilepsia nestes doentes.

As variáveis imagiológicas foram avaliadas em dois momentos: na TC-CE que auxiliou o diagnóstico e no último exame realizado pelo paciente, quando existente. Apesar da atrofia global, a atrofia dos lobos temporais e as alterações da substância branca poderem ser avaliadas, respetivamente, através da *Global Cortical Atrophy Scale (GCA)*, da *Escala de Scheltens* e da *Escala de Fazekas* (14), escolheu-se registar estas variáveis de forma dicotómica,

juntamente com a atrofia dos lobos frontais e enfartes parcial/territorial ou lacunar. Adicionalmente, efetuou-se a medição da espessura mínima do lobo temporal medial e da distância interuncal como mencionado por Frisoni et al (13). Ambas as medições já foram associadas à atrofia do hipocampo, um padrão imagiológico associado fortemente à DA.

Tendo em conta o tempo entre as duas TC-CE, calculou-se, posteriormente, a diferença da espessura mínima do lobo temporal por ano e, também, a diferença entre as distâncias interuncas por ano.

O protocolo do estudo foi aprovado pelo Concelho de Administração do Centro Hospitalar Cova da Beira, após parecer favorável da Comissão de Ética da respetiva instituição.

5. Métodos Estatísticos:

A análise estatística foi feita com o programa IBM® SPSS® Statistics 24 para Microsoft Windows®. Pelo facto de a amostra ter uma dimensão reduzida e o número de pacientes com epilepsia ser pequeno ($n=10$), recorreu-se a testes não paramétricos para análise estatística. Assim, a associação entre o desenvolvimento de epilepsia e as variáveis contínuas analisadas foi testada através do teste de U de Mann-Whitney, enquanto essa mesma associação com variáveis independentes binomiais foi realizada através do teste de Qui-Quadrado de Pearson. Quando se verificou que pelo menos uma célula apresentava uma contagem <5 , substituiu-se este último pelo teste de Fisher - nos casos em que verificou esta situação foi acrescentado um símbolo (*) após a respetiva significância. Foi posteriormente realizada uma regressão logística com seleção Forward LR para as variáveis que apresentavam uma associação à epilepsia nos testes realizados ou quando se achou pertinente, devido à literatura usada como base do trabalho. Considerou-se uma significância estatística em $p \leq 0,05$ para todos os testes.

Resultados

A população deste estudo era composta por 183 pessoas, 145 destas tinham um diagnóstico provável de DA (79,2%) e 38 de DM ($p=0,690^*$), sendo a maior fatia do grupo do sexo feminino (66,7%).

Dos 69 processos clínicos em que era mencionado as habilitações académicas ($p=0,185$), o analfabetismo correspondia a 9,3%; 65,2% tinha entre os 2 e os 4 anos de escolaridade, 4,3% entre o 5º e o 12º anos e 3 pessoas tinham frequentado o Ensino Superior.

Do total da amostra, 47 indivíduos (cerca de 25,7%) já tinham falecido à data da consulta da informação clínica, podendo-se comparar, na tabela seguinte, a idade média com que faleceram os indivíduos de ambos os grupos e a idade atual aproximada dos restantes:

Tabela 1 - Idade atual e idade à data de óbito dos indivíduos da amostra.

| | | N | Mínimo | Máximo | Média | Desvio Padrão |
|-------------------------------|---------------|-----|--------|--------|-------|---------------|
| Idade Atual ($p= 0,230$) | Sem epilepsia | 130 | 71 | 98 | 83,58 | 5,866 |
| | Com epilepsia | 6 | 65 | 88 | 78,50 | 9,268 |
| Óbitos ($p= 0,244$) | Sem epilepsia | 43 | 73 | 96 | 84,09 | 5,037 |
| | Com epilepsia | 4 | 78 | 84 | 81,75 | 2,630 |

Nesta amostra aleatória, a PTC ($p=0,000^*$) foi uma alteração que se verificou em 33 pessoas, correspondendo a, aproximadamente, 18% da amostra. Consoante a sua etiologia, nomeadamente a crise convulsiva, obteve-se o seguinte gráfico circular:

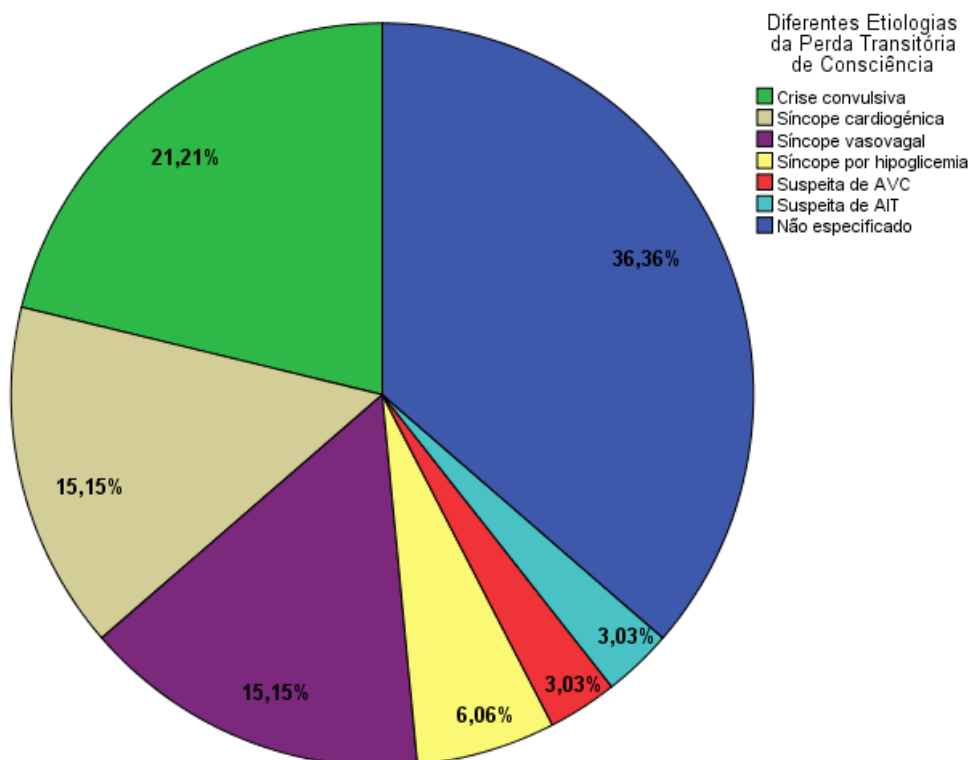


Figura 1 - Etiologias da perda transitória de consciência, com respetivas percentagens.

Estudo da Epilepsia Secundária às Doenças Neurodegenerativas

Aos 7 casos de crises epiléticas associadas a PTC, ainda se somou 3 situações clínicas de crise epilética sem perda de consciência, perfazendo um total de 10 casos em que se verificou uma história positiva para a presença simultânea de demência e epilepsia, correspondendo a 5,5% da amostra total. Destas 10 pessoas, 9 tinham diagnóstico provável de DA (o que corresponde a 6,20% dos casos de DA) e 1 de DM (2,6% dos casos de DM) e eram maioritariamente do sexo feminino (4:1).

Todos os pacientes tinham registadas duas ou mais crises epiléticas e o tempo médio decorrido desde o início dos sintomas de demência até à primeira crise epilética registada foi de aproximadamente 3,1 anos. Analisando a descrição clínica de cada crise, foram classificadas, consoante o seu tipo de início, da seguinte forma:

Tabela 2 - Descrição das crises epiléticas.

| Início | Nº de doentes | Clínica | EEG na altura do episódio | Medicação |
|-------------------------|---------------|---|---|----------------|
| Focal motora | 4 | Sem perda de consciência; Olhar fixo com mioclonias nas mãos ou com espasmos na hemiface; | Não realizaram EEG. | Todos com LVT. |
| | | | Uma das crises evoluiu para generalizada tónico-clónica com perda de consciência (registada por vídeo-EEG). | LVT + AVP. |
| Generalizada motora | 2 | Com perda de consciência; Movimentos tónico-clónicos. | Um doente apresentava atividade paroxística com potencial epileptogénico. | LVT |
| | | | Outro não apresentava atividade epileptiforme. | AVP |
| Generalizada não motora | 1 | Crises de ausência. Posteriormente evoluíram para tónico-clónicas. | Não realizou EEG. | LVT |
| Indeterminado | 3 | Não há descrição das crises para além da perda de consciência. | Um apresentava pontas isoladas bilaterais (predominantemente frontais e temporais) em três exames diferentes. | LVT |
| | | | Um paciente não apresentava atividade epileptiforme. | FNT |
| | | | O terceiro faleceu antes de realizar o EEG. | |

Adicionalmente, verificou-se que a idade do começo da clínica sugestiva de demência para o grupo com epilepsia foi significativamente inferior ($p=0,026$) comparada aos doentes sem epilepsia, com, respetivamente, médias de 75 e 79 anos e desvios padrão de 6,770 e 6,185.

A duração da demência ($p=0,420$), que corresponde ao número de anos entre a data de do início dos sintomas da demência até à data da recolha dos dados ou até à do óbito, foi cerca 5,30 anos e desvio padrão de 3,199 para indivíduos com epilepsia e 4,46 anos e desvio-padrão de 2,876 para indivíduos sem história de epilepsia.

CDR e MMSE:

De um total de 86 pacientes em que se encontrou o CDR ($p=0,226$) na altura do diagnóstico, 4 doentes tinham diagnóstico de epilepsia: 1 doente com grau 1 (demência ligeira), 2 tinham um valor correspondente ao grau 2 (moderada) e um outro apresentava grau 3 (severa). Dos restantes, a maioria (56,1%) apresentava o correspondente a uma demência ligeira, 36,6% mostrava um grau 2 e apenas 6 pessoas tinham demência severa.

O MMSE ($p=0,153$), por sua vez, obteve uma média de 16 pontos, com um mínimo registado de 3 e um máximo de 28. Neste caso, o único doente com epilepsia tinha um MMSE pontuado com 25 (com o 12º ano de escolaridade) e apresentava um CDR de 2.

Fatores de Risco Cardiovasculares:

Em relação aos hábitos tabágicos e etílicos ($p=1,000^*$ para ambas as variáveis), apenas 1 doente com diagnóstico de epilepsia reportou uma história de consumo de álcool. Dos controlos, 17 pessoas tinham consumo atual ou passado de álcool, e 8 de hábitos tabágicos.

Dos doentes com epilepsia, 2 tinham história de dislipidemia ($p=0,189^*$), 7 tinham HTA ($p=0,702^*$), e apenas 1 tinha Diabetes Mellitus tipo II ($p=0,457^*$). Contrastando com esses valores, 45,6% dos pacientes sem epilepsia tinham dislipidemia, 76,8% e 26,6% tinham antecedentes de HTA e Diabetes Mellitus tipo II, respetivamente. Não se encontrou nenhum doente na amostra com Diabetes Mellitus tipo I.

Analisou-se também a presença ou não de IC ($p=0,698^*$) e FA ($p=1,000^*$), verificando-se que dos doentes com epilepsia, 3 tinham IC e 1 tinha FA, enquanto que para os doentes não epiléticos, a percentagem era de cerca 22,5% e 11,6% para a IC e FA, respetivamente. Examinando os 9 doentes que no total tiveram um EAM ($p=0,079^*$), 2 deles tinham epilepsia contra os 7 pacientes (4%) que não tinham diagnóstico de epilepsia.

Determinou-se que 15 pacientes tinham tido pelo menos um AVC após o diagnóstico da demência ($p=1,000^*$), e constatou-se que nenhum deles tinha diagnóstico de epilepsia.

Fármacos:

Relativamente aos fármacos usados na demência, foram analisados separadamente três inibidores da colinesterase ($p=0,516$) e a memantina. A tabela seguinte mostra a percentagem de doentes, dentro de cada grupo, que tomava o respetivo fármaco:

Tabela 3 - Relação entre o uso de fármacos antidemenciais e a epilepsia.

| Fármaco | Sig. | Com Epilepsia (%) | Sem Epilepsia (%) |
|--------------|--------|-------------------|-------------------|
| Donepezilo | 0,202* | 20 | 42,2 |
| Galantamina | 0,132* | 20 | 5,8 |
| Rivastigmina | 0,602* | 0 | 9,8 |
| Memantina | 1,000* | 70 | 67,1 |

Eletroencefalograma:

Neste estudo, analisaram-se 73 EEG realizados à data de diagnóstico da demência, apenas 2 deles pertencentes aos pacientes que desenvolveram epilepsia.

Estudando-se a presença de atividade epileptiforme ($p=1,000^*$), chegou-se à conclusão que 3 doentes, sem clínica sugestiva de epilepsia, tinham efetivamente atividade epileptiforme registada no EEG: dois deles apresentavam ondas abruptas com projeção bitemporal e o terceiro apresentava atividade de pontas em breves salvas na região temporal esquerda. Por outro lado, 2 dos doentes que vieram a desenvolver a patologia, não tinham um registo com atividade epileptiforme no EEG de diagnóstico de demência.

Nenhum dos 2 doentes com epilepsia tinha uma base difusamente lenta no EEG ($p=0,493^*$) na altura do diagnóstico da demência, ao contrário de 50,7% dos pacientes sem epilepsia.

Também se investigou a presença de atividade lenta a nível frontal ($p=0,461$) e temporal ($p=1,000$) em apenas um ou em ambos os lobos, não se constatando nenhuma das alterações nos 2 doentes com epilepsia que possuíam EEG. Do grupo que não registou a patologia epilética, 11 pessoas (15,5%) apresentavam uma atividade lenta dos lobos frontais, 6 apenas unilateralmente e as restantes bilateralmente. Em relação à presença de atividade lenta dos lobos temporais, o número de pacientes afetados foi superior ao dos lobos frontais, com uma percentagem total de 47,9%. Dentro destes, 14 pacientes apresentavam uma desaceleração unilateral (41,2%) e 20 apresentavam-na bilateralmente (58,8%).

Tomografia Computorizada Crânio-Encefálica:

Foram recolhidos dados de 135 tomografias computorizadas à data de diagnóstico da demência. Para além deste exame, 39 doentes detinham também uma tomografia computorizada mais recente para posterior comparação. Dentro do grupo que tinha diagnóstico de epilepsia, apenas um doente tinha realizado ambos os exames e 3 tinham unicamente a TC de diagnóstico.

Nas TC-CE de diagnóstico pode-se constatar que:

- A atrofia global ($p=1,000^*$) acometia 3 dos 4 doentes epiléticos e 98 dos 131 pacientes sem epilepsia, ou seja, com percentagens de aproximadamente 75% em ambos os grupos.
- Um predomínio de atrofia nos lobos frontais ($p=1,000^*$) e dos temporais ($p=0,605^*$) verificou-se em, respetivamente, 13% e 33,6% dos pacientes sem epilepsia; nenhum doente com epilepsia tinha uma atrofia ao nível dos lobos frontais e 2 deles tinham uma atrofia dos lobos temporais (50%).
- A leucoencefalopatia isquémica ($p=0,620^*$) verificou-se em 25% do grupo com a patologia e 49,6% dos restantes e não se constatou a presença de imagem de enfartes

lacunares ($p=0,572^*$) em nenhum dos 4 pacientes epiléticos mas, por outro lado, 26% dos pacientes sem epilepsia apresentavam esta alteração imagiológica.

- A distância interuncal ($p=0,356$), por sua vez, teve uma média de 27,33 mm com um desvio padrão de 3,371 para o grupo sem a patologia e de 28,56 mm e desvio padrão de 2,337 para os 4 pacientes com epilepsia.
- Nestas mesmas TC-CE ainda se mediu a espessura mínima do LTM de cada lado, apresentando-se os valores na seguinte tabela:

Tabela 4 - Relação entre a espessura mínima do Lobo Temporal Medial e a epilepsia.

| Espessura mínima (mm) | Sig. | Epilepsia | Mínimo | Máximo | Média \pm desvio padrão |
|-----------------------|-------|-----------|--------|--------|---------------------------|
| LTM direito | 0,122 | Sim | 7,16 | 11,79 | 9,30 \pm 2,012 |
| | | Não | 4,85 | 16,94 | 11,28 \pm 2,666 |
| LTM esquerdo | 0,538 | Sim | 6,79 | 12,24 | 10,31 \pm 2,408 |
| | | Não | 4,50 | 17,78 | 11,26 \pm 2,846 |

Posto isto, dos 38 pacientes sem epilepsia que apresentavam ambas as TC-CE, o tempo decorrido entre elas foi de, aproximadamente, 4 anos, com um desvio padrão de 1,727. Tendo em conta este tempo, calculou-se, para cada caso, a diferença de espessuras mínimas do LTM direito entre a primeira e segunda TC-CE ($p=0,100$) tendo ocorrido, em média, uma diminuição de 0,55mm/ano; quanto ao LTM esquerdo ($p=0,230$), houve uma diminuição de cerca de 0,71mm/ano. A distância interuncal, por sua vez, aumentou aproximadamente 0,68mm/ano.

Regressão Logística:

Realizou-se uma regressão logística na qual foram inseridas as seguintes variáveis para avaliar a associação com a epilepsia: idade do início dos sintomas de demência, duração da demência, e o uso de inibidores da colinesterase e da memantina. A variável que contribuiu significativamente para o modelo de regressão logística foi a idade do começo dos sintomas da demência (OR=0,887 e IC 95% [0,800; 0,983] e $p=0,023$). O modelo foi estatisticamente significativo ($X^2=76,825$, $p=0,000$) e, neste caso, foi um modelo ajustado ($p=0,100$ no Teste de Hosmer-Lemeshow).

Discussão

A prevalência de epilepsia neste estudo foi de 5,5%, com uma percentagem de 6,20% se se concentrasse apenas nos doentes com provável DA, sendo, portanto, semelhante a alguns resultados encontrados na literatura (6,8,23). É possível que, apesar de todos os estudos realizados nesse sentido, a verdadeira prevalência da epilepsia na demência continue subestimada (2,24), devido ao facto da clínica poder passar despercebida ou poder-se associar estas flutuações ao panorama inerente à própria demência.

Neste estudo foi encontrada uma associação estatisticamente significativa ($\alpha=0,05$) entre a idade de início dos sintomas da demência e o aparecimento de epilepsia (3,5,6,8,24), concluindo-se que os doentes que desenvolveram epilepsia manifestaram os primeiros sintomas de demência, em média, 4 anos mais cedo que os controlos. Há várias propostas para justificar esta incidência: há estudos que preconizam que é a deposição da beta-amiloide, que ocorre logo nos estadios inaugurais de DA, e não a neurodegeneração, que leva à atividade excitatória anormal; ao mesmo tempo, estes pacientes possivelmente desenvolvem formas mais agressivas de demência ou podem reconhecer mais facilmente um episódio epilético; alternativamente, reconhece-se que o cérebro de pessoas mais jovens é mais suscetível às manifestações das crises (3). Curiosamente, pensa-se que as crises epiléticas também contribuem para uma maior produção de beta-amiloide, perpetuando-se assim um ciclo de deposição-hiperexcitabilidade-deposição. (4,24).

A duração estimada da demência não foi estatisticamente significativa, no entanto, verificou-se que esta era superior no grupo que apresentava crises epiléticas (3,25). Vários estudos, que corroboram este resultado, justificam-no com o facto de a duração não estar necessariamente relacionada com a severidade da demência; no entanto, neste trabalho, também não se encontrou uma relação entre a severidade, através do CDR e MMSE ao diagnóstico, e o desenvolvimento de epilepsia, havendo apenas um paciente com epilepsia que tinha um CDR de 3 e, ao mesmo tempo, pacientes com o mesmo CDR que não desenvolveram a patologia, contrariando estudos em que a severidade foi considerada um fator de risco (4,5).

Segundo Scarmeas et al, sintomas transitórios na DA são frequentes e incluem crises epiléticas, síncope e episódios de inatenção ou confusão (12). Neste estudo, encontrou-se uma associação estatisticamente significativa entre os pacientes que tinham registos de episódios de perda transitória de consciência e a epilepsia. Vários estudos enfatizam o desafio na diferenciação entre episódios epiléticos e não epiléticos, pois assim permite separar as causas com potencial terapêutico, onde se pode incluir a patologia em estudo.

Neste trabalho, os anos entre o início dos sintomas de demência até à primeira crise foi de 3,6 anos, um valor semelhante encontrado no estudo realizado por Cheng et al, com 3,1 anos (23), e ao de Amatniek et al, com 4,06 anos (8). Dos 7 pacientes em que a clínica estava descrita, 4 tiveram atividade motora tónico-clónica, sendo, portanto, mais prevalente, tal

como noutros ensaios realizados anteriormente (3,26). No entanto, estes podem não incluir as crises não convulsivas, que se considera serem mais frequentes, mas que são dificilmente detetáveis clinicamente, principalmente em pacientes confusos (4,6,26). Por isso, as crises tónico-clónicas, por serem mais facilmente documentadas, foram carimbadas como predominantes na DA, presumivelmente como crises focais secundariamente generalizadas (4).

Neste estudo retrospectivo, o LVT foi o fármaco mais usado nos pacientes com crises epiléticas e, apesar de não se ter averiguado o impacto dos fármacos antiepiléticos na função cognitiva destes doentes, há evidência tanto em estudos animais como em humanos que estes, nomeadamente o LVT, reduzem as crises e, conseqüentemente, melhoram a função cognitiva (4,24). No entanto, o uso deste tratamento continua a ser um desafio devido à idade avançada, às frequentes comorbilidades destes pacientes e aos efeitos adversos inerentes aos antiepiléticos, apesar de parecer que a sua eficácia é equiparável ou até mesmo melhor do que em indivíduos mais jovens, com uma taxa livre de crise de 62% (4).

Os fatores de risco vascular para DA incluem AVC, HTA, Diabetes Mellitus, dislipidemia, EAM, FA, hábitos tabágicos e etílicos, contudo nenhum destes fatores foi correlacionado com o desenvolvimento de epilepsia nesta população, assemelhando-se a alguns estudos em que não foram considerados preditores (8,23). Contudo, é de notar que aproximadamente 70% da amostra tinha HTA como antecedente e que, sendo este um fator de risco com potencial tratável, deve ser tido em conta apesar de não ser estatisticamente significativo. Num estudo realizado por Bernardi et al (27), o grupo com epilepsia tinha uma frequência quase duas vezes superior de hipertensão em relação aos controlos, apesar dessa diferença não ter alcançado significado estatístico. Ainda no mesmo estudo, a frequência das crises epiléticas era duas vezes superior em pacientes com dislipidemia. Para além disso, num estudo realizado por Rao et al, 36% dos pacientes com epilepsia tinham evidência imagiológica de um AVC anterior, uma percentagem bastante superior à encontrada neste estudo (28).

Em pacientes com demência, os inibidores da colinesterase diminuem a atividade lenta no EEG e, em contrapartida, pode-se encontrar um aumento dessa atividade quando há evidência do declínio da eficácia terapêutica (21). Por outro lado, há estudos que relatam o seu uso como um fator de risco para o desenvolvimento de crises epiléticas nestes pacientes (4), tendo-se registado alguns casos de crises convulsivas induzidas pelo donepezilo, mas que não se corroborou neste trabalho de forma significativa. A memantina, um antagonista dos receptores NMDA, está indicada para a demência moderada a severa e demonstrou ter propriedades pró e anticonvulsionantes em modelos animais (2). Há quem defenda que o uso da memantina, principalmente quando prolongado, pode tornar alguns indivíduos mais suscetíveis a perda de consciência e/ou episódios convulsivos, possivelmente quando potenciados por algum outro fator desestabilizador ou promotor de crises. (29). Em Portugal, a memantina está aprovada pelo Infarmed (30), no entanto, existem advertências no seu uso em doentes com epilepsia, devendo o tratamento ser supervisionado cuidadosamente e os benefícios clínicos avaliados regularmente.

Curiosamente, neste trabalho, surgiu atividade epileptiforme em 3 doentes que não apresentavam clínica evidente de epilepsia (todos eles ao nível dos lobos temporais), contrastando com os pacientes epiléticos que não reportaram esta mesma alteração no EEG na altura do diagnóstico. Analogamente, em alguns estudos, a atividade epileptiforme foi vista numa minoria de pacientes, ocorrendo tanto em pacientes com e sem clínica epilética (3,8). Num estudo de Liedport et al (31), encontraram atividade com ondas espiculadas e de pontas em 3% da amostra, sendo a maioria focal e temporal; Palop et al (3), por sua vez, registou atividade epilética não convulsiva espontânea em roedores modelos de DA. Foi provado que a mera presença de descargas epileptiformes registadas no EEG leva a um comprometimento cognitivo transitório, contudo permanece a questão se é justificável ou não tratar o achado eletrográfico (32,33).

É de salientar que, muitas vezes, a atividade interictal restrita aos lobos temporais mediais e basais não é registada pelo EEG de rotina, considerando-se que o uso de vídeo-EEG ou um EEG de longa duração seriam mais eficazes e, por essa razão, a sua prevalência poderá estar subestimada (2).

Uma atividade lenta difusa, por diminuição da atividade da onda alfa, estava presente em, aproximadamente, 50,7% dos pacientes sem epilepsia à data de diagnóstico. Esta anomalia eletroencefalográfica foi reportada em 38% dos pacientes num estudo realizado por Scarmeas et al, mas da mesma forma, não se encontrou uma significância estatística (3,15).

Nos pacientes com défice cognitivo global, a atrofia do hipocampo característico na DA foi associada a uma diminuição do ritmo alfa e a um aumento dos ritmos delta e teta nas regiões temporais (22,34). Neste caso, encontrou-se em 47,9% dos controlos com EEG ao diagnóstico uma desaceleração focal nos lobos temporais, tendo esta já sido reportada como um importante indicador de progressão da DA. (21). Contudo, apesar desta conexão, estas alterações não mostraram serem preditores de futuras crises epiléticas neste estudo.

A atrofia global e o predomínio lobar são importantes auxiliares no diagnóstico da demência. Tanto a atrofia global como a atrofia ao nível dos lobos frontais e temporais não foram estatisticamente significativas, verificando-se atrofia global em 3 dos 4 pacientes com epilepsia e predomínio temporal em 2 deles. Somado a isto, as médias das espessuras mínimas dos lobos temporais mediais, apesar de não correlacionadas com as crises epiléticas, foram inferiores no grupo que desenvolveu epilepsia, tendo-se também verificado um maior declínio da espessura do lobo temporal medial esquerdo. Ao contrário desta falta de relação, um estudo realizado por Dhavik et al (35), mostrou uma correlação entre a atrofia do lobo temporal medial, classificada através da Escala de Scheltens, e a presença de crises epiléticas.

A distância interuncal, por sua vez, pode estar aumentada em pacientes com DA devido à degeneração do hipocampo, podendo exceder os 30mm (13,36). Neste estudo, nenhum dos grupos teve uma média superior a este valor, contudo verificou-se que era maior nos pacientes com epilepsia.

Portanto, apesar de não se ter encontrado associação entre as variáveis imagiológicas e as crises epiléticas, quando se procede ao exame histológico do hipocampo na DA e na ELT, verifica-se que, em ambas, as células granulares do giro dentado estão preservadas quando outros neurónios do hipocampo estão danificados (24). Acrescentado a este facto, há estudos que propõem uma possível sobreposição de mecanismos patofisiológicos entre as duas patologias, uma vez que as crises epiléticas focais são as mais comuns na ELT e em alguns estudos relacionados com a epilepsia na demência (9,10,11).

Sabe-se que as lesões isquémicas estão interligadas tanto à demência como à epilepsia (27), ainda assim, a leucoencefalopatia isquémica e os enfartes lacunares presentes tanto nos doentes com DA como nos doentes com DM não foram associados às crises epiléticas. Este resultado, suporta a hipótese de que o processo por detrás da epilepsia na demência não é o mesmo da epilepsia pós-isquemia.

Limitações:

- Este estudo é retrospectivo e, por isso, há implicações na qualidade da informação recolhida, nomeadamente na classificação das crises epiléticas.
- O diagnóstico provável de DA e DM é baseado nos critérios de NINCDS-ADRDA, que têm uma acurácia de 80-90%, usando a clínica como o gold standard. Sendo assim, nunca se pode excluir inteiramente a possibilidade de existirem casos em que, pelo facto de a clínica ser mesclada, estarmos perante outro tipo de demência.
- Os EEG e TC-CE foram encontrados num pequeno grupo de pessoas, principalmente no grupo de pacientes com epilepsia.
- As medidas realizadas na TC-CE estão sempre sujeitas a um viés, uma vez que foram realizadas manualmente.

Conclusão

Conclui-se que, das variáveis avaliadas neste estudo, o início mais precoce da demência pode ser um preditor de futuras crises epiléticas em pacientes com DA ou DM, vincando ainda mais o provável papel da deposição de beta-amiloide, que ocorre desde as fases iniciais da doença, na geração de atividade excitatória anormal, que caracteriza o caleidoscópio da epilepsia.

Por outro lado, pacientes que apresentam uma história de perda transitória de consciência devem ser investigados de maneira a se identificar do leque de etiologias (nomeadamente as síncope cardiogénicas, vasovagais, ou até suspeitas de AVC ou AIT) os que sofrem efetivamente crises epiléticas e que podem beneficiar de tratamento antiepilético, uma vez que a epilepsia está associada a uma deterioração cognitiva mais acentuada e que pode ser atenuada com a cessação dessas crises.

Espero que, num futuro próximo, se possa identificar “marcas” eletroencefalográficas e imagiológicas que auxiliem a clínica na deteção de indivíduos em risco de desenvolver epilepsia na demência, de modo a se poder intervir numa fase precoce e evitar um declínio mais agressivo da doença neurodegenerativa.

Em Portugal, estima-se que 5,91% dos portugueses tenham demência (37) e, segundo a Base de Dados de Portugal Contemporâneo, entre 1981 e 2016, assistiu-se a um aumento de 45,4 para 148,7 idosos por cada 100 jovens (38). Se me perguntarem a importância destes valores, direi que, integrando-os neste estudo, por muito pequena que seja a prevalência da epilepsia na demência, dado ser uma componente com potencial tratável, deve ser identificada de maneira a reduzir o impacto negativo que esta tem na doença neurodegenerativa que, por si só, já tem enormes repercussões não só na sociedade como na vida destes doentes e suas famílias.

Referências Bibliográficas

1. 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.
2. Friedman D; Honig LS; Scarmeas N. Seizures and Epilepsy in Alzheimer's Disease. 2012;14(4):384-99.
3. Scarmeas N, Honig LS, Choi H, Marder K, Bell K, Hauser WA, et al. Seizures in Alzheimer Disease: Who, When, and How Common? 2009;66(8):992-7.
4. Horváth A, Szűcs A, Barcs G, Noebels JL, Kamondi A. Epileptic Seizures in Alzheimer Disease. 2016;30(2):186-92.
5. Nicastro N, Assal F, Seeck M. From here to epilepsy: The risk of seizure in patients with Alzheimer's disease. 2016;18(1):1-12.
6. Vossel, K, Beagle, A, Rabinovici G, et al. Seizures and Epileptiform Activity in the Early Stages of Alzheimer Disease. *JAMA Neurol*. 2013;70(9):1158-66.
7. 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;55(5):697-711.
8. Amatniek, JC, Hauser, WA, DelCastillo-Castaneda C, Jacobs DM, Marder K, Bell K, Albert M, Brandt J, Stern Y. Incidence and Predictors of Seizures in Patients with Alzheimer's Disease. 2006;47(5):1-6.
9. Noebels J. A Perfect Storm: Converging Paths of Epilepsy and Alzheimer's Dementia Intersect in the Hippocampal Formation. 2012;76(October 2009):211-20.
10. García-Finãna M, Denby C, Keller S, Wiesmann U. Degree of Hippocampal Atrophy Is Related to. *Am J Neuroradiol*. 2006;(May):1046-52.
11. Li B-Y, Chen S-D. Potential Similarities in Temporal Lobe Epilepsy and Alzheimer's Disease: From Clinic to Pathology. *Am J Alzheimer's Dis Other Dementias* 2015;30(8):723-8.
12. De Toledo Ferraz Alves TC, Ferreira LK, Wajngarten M, Busatto GF. Cardiac disorders as risk factors for Alzheimer's disease. *J Alzheimer's Dis*. 2010;20(3):749-63.
13. Frisoni GB, Beltramello A, Weiss C, Geroldi C, Bianchetti A, Trabucchi M. Linear measures of atrophy in mild Alzheimer disease. *Am J Neuroradiol*. 1996;17(5):913-23.
14. Wahlund LO, Westman E, van Westen D, Wallin A, Shams S, Cavallin L, et al. Imaging biomarkers of dementia: recommended visual rating scales with teaching cases. *Insights Imaging*. 2017;8(1):79-90.
15. Pucci E, Belardinelli N, Cacchio G, Signorino M, Angeleri F. EEG power spectrum differences in early and late onset forms of Alzheimer's disease. 1999;110.
16. Schreiter Gasser U, Rousson V, Hentschel F, Sattel H, Gasser T. Alzheimer disease versus mixed dementias: An EEG perspective. *Clin Neurophysiol*. 2008;119(10):2255-9.
17. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of

- Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984;34(7):939-939.
18. Santana I, Duro D, Lemos R, Costa V, Pereira M, Simões MR, et al. Mini-mental state examination: Avaliação dos novos dados normativos no rastreio e diagnóstico do défice cognitivo. *Acta Med Port*. 2016;29(4):240-8.
 19. Perneckzy R, Wagenpfeil S, Komossa K, Grimmer T, Diehl J, Kurz A. Mapping scores onto stages: Mini-mental state examination and clinical dementia rating. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006;14(2):139-44.
 20. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Peltola J, Roulet E, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. 2017;522-30.
 21. Adamis D, Sahu S, Treloar A. The utility of EEG in dementia: a clinical perspective. 2005;(January):1038-45.
 22. Babiloni C, Lizio R, Marzano N, Capotosto P, Soricelli A, Triggiani AI, et al. Brain neural synchronization and functional coupling in Alzheimer's disease as revealed by resting state EEG rhythms. *Int J Psychophysiol* [Internet]. 2015; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2015.02.008>
 23. Cheng C-H, Liu C-J, Ou S-M, Yeh C-M, Chen T-J, Lin Y-Y, et al. Incidence and risk of seizures in Alzheimer's disease: A nationwide population-based cohort study. *Epilepsy Res* [Internet]. 2015;115:63-6.
 24. Chin J, Scharfman HE. Shared cognitive and behavioral impairments in epilepsy and Alzheimer's disease and potencial underlying mechanisms. *Epilepsy Behav*. 2013;26(3):343-51.
 25. Imfeld P, Bodmer M, Schuerch M, Jick SS, Meier CR. Seizures in patients with Alzheimer's disease or vascular dementia: A population-based nested case-control analysis. *Epilepsia*. 2013;54(4):700-7.
 26. Giorgi FS, Baldacci F, Dini E, Tognoni G, Bonuccelli U. Epilepsy occurrence in patients with Alzheimer's disease: clinical experience in a tertiary dementia center. *Neurol Sci* [Internet]. 2016;37(4):645-7. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L607414027%5Cn>
 27. Bernardi S, Scaldaferri N, Vanacore N, Trebbastoni A, Francia A, D'Amico A, et al. Seizures in Alzheimer's disease: a retrospective study of a cohort of outpatients. *Epileptic Disord*. 2010;12(1):16-21.
 28. Rao SC, Dove G, Cascino GD, Petersen R. Recurrent Seizures in Patients with Dementia: Frequency, Seizure-types and Treatment Outcome. *Epilepsy Behav*. 2009;14(1):118-20.
 29. Savi A, Mimica N. Two Cases of Loss of Consciousness After Long-Term Memantine Treatment. *JAMDA*. 2013;14:375-6.
 30. Infarmed. *Prontuário Terapêutico online - memantina*. [Internet] [Acedido em: Março de 2018]. Disponível em:

<http://app10.infarmed.pt/prontuario/framepesactivos.php?palavra=memantina&x=0&y=0&rb1=0>

31. Liedorp M, Stam CJ, Van Der Flier WM, Pijnenburg YAL, Scheltens P. Prevalence and clinical significance of epileptiform EEG discharges in a large memory clinic cohort. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2010;29(5):432-7.
32. Binnie CD. Cognitive impairment during epileptiform discharges: Is it ever justifiable to treat the EEG? *Lancet Neurol*. 2003;2(12):725-30.
33. Rabinowicz AL, Starkstein SE, Leiguarda RC, Coleman AE. Transient epileptic amnesia in dementia: A treatable unrecognized cause of episodic amnesic wandering. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2000;14(4):231-3.
34. Tsolaki A, Kazis D, Kompatsiaris I, Kosmidou V, Tsolaki M. Electroencephalogram and alzheimer's disease: Clinical and research approaches. *Int J Alzheimers Dis*. 2014; 2014:10.
35. Dhikav V, Duraisawmy S, Anand KS. Correlation of medial temporal lobe atrophy with seizures in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A case control study. *Int J Epilepsy* [Internet]. 2017;4(2):132-5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijep.2017.10.003>
36. Doraiswamy PM, McDonald WM, Patterson L, Husai MM, Figiel GS, Boyko OB. Interuncal Distance as a Measure of Hippocampal Atrophy : Normative Data on Axial MR Imaging. 1993;141-3.
37. Santana I, Farinha F, Freitas S, Rodrigues V, Carvalho A. Epidemiologia da Demência e da Doença de Alzheimer em Portugal : Estimativas da Prevalência e dos Encargos Financeiros com a Medicação. *Acta Med Port* 2015 Mar-Apr;28(2):182-188
38. Base de Dados Portugal Contemporâneo. [Internet] [Acedido em Março de 2018] Disponível em: <https://www.pordata.pt/Portugal>

