



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

NATHALIA VOLPATO

AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DE PROGRAMA DE EXERCÍCIO FÍSICO AERÓBIO
NAS ESTRUTURAS HIPOCAMPAIS E BDNF SÉRICO EM PESSOAS COM
EPILEPSIA DE LOBO TEMPORAL: CORRELAÇÕES COM A CAPACIDADE
CARDIOPULMONAR.

*EVALUATION OF THE EFFECTS OF AEROBIC PHYSICAL EXERCISE
PROGRAM IN STRUCTURAL BRAIN CHANGES AND SERUM BDNF FOR
PEOPLE WITH TEMPORAL LOBE EPILEPSY: CORRELATIONS
CARDIOPULMONARY CAPACITY.*

CAMPINAS

2019

NATHALIA VOLPATO

AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DE PROGRAMA DE EXERCÍCIO FÍSICO AERÓBIO
NAS ESTRUTURAS HIPOCAMPAIS E BDNF SÉRICO EM PESSOAS COM
EPILEPSIA DE LOBO TEMPORAL: CORRELAÇÕES COM A CAPACIDADE
CARDIOPULMONAR.

*EVALUATION OF THE EFFECTS OF AEROBIC PHYSICAL EXERCISE
PROGRAM IN STRUCTURAL BRAIN CHANGES AND SERUM BDNF FOR
PEOPLE WITH TEMPORAL LOBE EPILEPSY: CORRELATIONS
CARDIOPULMONARY CAPACITY.*

Tese apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a
obtenção do título de Doutora em Ciências.

*Thesis presented to the School of Medical Sciences of the State
University of Campinas as part of the requirements required to obtain
the title of Doctor of Sciences.*

ORIENTADOR: FERNANDO CENDES

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA TESE DEFENDIDA PELA ALUNA
NATHALIA VOLPATO, E ORIENTADA PELO
PROF. DR.FERNANDO CENDES.

CAMPINAS

2019

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

V888a Volpato, Nathalia, 1986-
Avaliação dos efeitos de programa de exercício físico aeróbio nas estruturas hipocâmpais e BDNF sérico em pessoas com epilepsia de lobo temporal : correlações com a capacidade cardiopulmonar / Nathalia Volpato. – Campinas, SP : [s.n.], 2019.

Orientador: Fernando Cendes.

Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Epilepsia. 2. Atividade física. 3. Qualidade de vida. 4. Reabilitação neurológica. 5. I. Cendes, Fernando, 1962-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Evaluation of the effects of aerobic physical exercise program in structural brain changes and serum BDNF for people with temporal lobe epilepsy : correlations with cardiopulmonary capacity

Palavras-chave em inglês:

Epilepsy

Physical activity

Quality of life

Neurological rehabilitation

Área de concentração: Fisiopatologia Médica

Titulação: Doutora em Ciências

Banca examinadora:

Fernando Cendes [Orientador]

Cláudia Vianna Maurer Morelli

Alexandre Hideki Okano

Luiz Eduardo Gomes Garcia Betting

Bruno Rodrigues

Data de defesa: 23-08-2019

Programa de Pós-Graduação: Fisiopatologia Médica

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0001-8991-6952>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/9864851270749822>

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE DOUTORADO

NATHALIA VOLPATO

ORIENTADOR: FERNANDO CENDES

MEMBROS:

- 1. PROF. DR. FERNANDO CENDES**
- 2. PROFA. DRA. CLÁUDIA VIANNA MAURER MORELLI**
- 3. PROF. DR. ALEXANDRE HIDEKI OKANO**
- 4. PROF. DR. LUIZ EDUARDO GOMES GARCIA BETTING**
- 5. PROF. DR. BRUNO RODRIGUES**

Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

Data de Defesa: 23/08/2019

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus por ter me guiado e aberto portas para caminhos em que me levaram a realizar esse sonho.

Agradeço aos meus pais Beatriz e Carlos por terem me dado base, terem me mostrado a importância de uma boa educação e me apoiarem em todas minhas decisões.

Agradeço ao meu professor, orientador Doutor Fernando Cendes por ter acreditado que eu seria capaz de concluir um doutorado e por ter me orientado em todo o meu caminho da pós-graduação.

Agradeço à professora Clarissa Lin Yasuda por ter me incentivado e ajudado, me apresentando o Doutor Fernando Cendes.

Agradeço à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) processo 2014/05435-8 por ter acreditado no potencial do meu projeto e financiando.

Agradeço a Luciana Ramalho Pimentel, pós-doutoranda de nosso grupo, a qual foi meu braço direito na pesquisa. Também à Beatriz Scarlett, a qual colaborou com a parte prática do projeto.

Agradeço ao Mateus Henrique Nogueira, Tátilla Lopes e Jessica Vicentini, neuropsicólogos que colaboraram com testes neuropsicológicos do projeto.

Agradeço os pacientes voluntários da pesquisa, os quais disponibilizaram tempo de suas vidas, sem eles não haveria esse trabalho.

E agradeço a todos meus amigos que me apoiaram e me aguentaram em momentos de felicidade e estresse!

EPÍGRAFE

“É a mente por ela mesma que molda o corpo” (Joseph Pilates)

“O ideal da educação não é aprender ao máximo, maximizar os resultados, mas é antes de tudo aprender a aprender, é aprender a se desenvolver e aprender a continuar a se desenvolver depois da escola” (Jean Piaget)

RESUMO

Introdução: A epilepsia de lobo temporal (ELT) é a epilepsia focal mais comum entre adultos, sendo uma doença crônica que influencia de forma negativa a qualidade de vida (QV) dos pacientes. Há na literatura estudos que demonstram os benefícios dos exercícios físicos (EF) como tratamento complementar para pessoas com epilepsia; no entanto, seus efeitos não são completamente conhecidos. Na última década, com o avanço da tecnologia, cresceu o número de estudos que demonstram as adaptações neurológicas dos EF e seus benefícios para doenças neurológicas. Nesse sentido, o presente estudo teve como **objetivos:** Capítulo 01: comparar o nível de atividade física (AF), capacidade cardiopulmonar e QV entre pessoa com ELT e pessoas sem epilepsia, e também, entre pessoas com ELT ativas e inativas; Capítulo 02: comparar o nível sérico de BDNF e o volume hipocampal entre pessoas com ELT ativas e inativas; Capítulo 03: avaliar os efeitos de um programa de exercício físico aeróbico para o níveis sérico de BDNF, o volume hipocampal e QV e correlações com a capacidade cardiopulmonar em pessoas com ELT.

Métodos: No capítulo 01, foram avaliadas pessoas com ELT (G-ELT) (n = 38) e pessoas sem epilepsia (G-Controle) (n = 20), comparando o nível de AF, a capacidade cardiopulmonar e a QV entre os grupos e entre pacientes com ELT ativos (n = 17) e pacientes inativos (n = 11). No capítulo 02, foram avaliadas pessoas com epilepsia consideradas ativas (ELT-Ativas) (n = 17) e consideradas inativas (ELT-Inativas) (n = 11), comparando os níveis séricos de BDNF e os volumes das estruturas hipocampais entre os grupos. No capítulo 03 realizamos um estudo longitudinal, em que pessoas com ELT foram divididas em dois grupos: G-Treino (n = 21), o qual foi submetido a um treinamento físico (em intensidade aeróbia, por 24 semanas, com sessões de uma hora) e G-Ntreino (n = 30), o qual foi instruído a manter suas atividade normais. Avaliamos e comparamos a capacidade cardiopulmonar, o nível sérico de BDNF, os volumes das estruturas hipocampais e a QV entre estes dois grupos.

Resultados: No capítulo 01, não observamos diferenças significativas de níveis de AF entre o G-ELT e G-Controle, porém, os grupos apresentaram diferença na capacidade cardiopulmonar entre eles, com melhores índices de capacidade cardiopulmonar no G-Controle; também foram observamos diferenças significativas na capacidade cardiopulmonar e QV entre ELT-Ativos e ELT-Inativos, com melhores resultados no grupo ELT-Ativos. No capítulo 02, observamos menor nível sérico de BDNF para o ELT-Inativos e não observamos diferenças significativas dos volumes hipocampais entre os grupos. No capítulo 03 observamos um efeito multivariado do tempo após o período de intervenção de EF aeróbico,

porém não observamos diferença significativa entre os grupos. Observamos também uma correlação negativa entre a capacidade cardiopulmonar e o BDNF no Tempo-pós para o G-Treino. Após as 24 semanas o G-NTreino apresentou uma redução de 5,4% das médias do hipocampo ipsilateral e uma redução de 3,75% do hipocampo contralateral, em contrapartida, o G-Treino apresentou um aumento de 1,2% do hipocampo ipsilateral e um aumento de 3,32% do contralateral; O G-Treino também apresentou melhoras significativas de aspectos de QV, enquanto o G-NTreino não apresentou diferenças significativas entre os tempos pré e pós treino.

Conclusão: Nossos resultados sugerem que pessoas com ELT tendem a apresentar baixa capacidade cardiopulmonar e QV em relação às pessoas sem epilepsia. O EF aeróbio além de melhorar a capacidade cardiopulmonar, pode desacelerar a neurodegeneração progressiva do volume hipocampal, e promover melhora de aspectos da QV dos pacientes com ELT.

Palavras – chave: Epilepsia; atividade física; qualidade de vida; reabilitação neurológica.

ABSTRACT

Introduction: Temporal lobe epilepsy (TLE) is the most common epilepsy among adults, being a chronic disease that negatively influences the quality of life (QOL) of patients. Some studies demonstrate the benefits of physical exercise (PE) as a complementary treatment for people with epilepsy; however, its effects are not entirely known. In the last decade, with the advancement of technology, the number of studies demonstrating the neurological adaptations of PE and its benefits for neurological diseases has grown. The present study aimed to: (Chapter 01) compare the level of PA, cardiopulmonary capacity and QOL between people with TLE and people without epilepsy, and also between people with active and inactive TLE; (Chapter 02) Compare serum BDNF level and hippocampal volume between people with TLE who are active and inactive; (Chapter 03) evaluate the effects of an aerobic exercise program on serum BDNF levels, hippocampal volume, and QOL, and its correlations with cardiopulmonary capacity in people with TLE.

Methods: In chapter 01, we compared the PA level, cardiopulmonary capacity and QOL between people with TLE (G-ELT) (n = 38) and people without epilepsy (G-Control) (n = 20) as well as between people in the G-ELT who were active (n = 17) and inactive (n = 11). In Chapter 02, we evaluated people with TLE considered active (ELT-Active) (n = 17) and inactive (ELT-Inactive) (n = 11) by comparing serum BDNF levels and hippocampal volumes between groups. Chapter 03 was a longitudinal study, in which we divided people with TLE into two groups: those who underwent physical training in aerobic intensity, for 24 weeks, with one hour sessions (G-Training, n = 21) and those who were instructed to maintain their normal activity (G-No-training, n = 30). We evaluated and compared cardiopulmonary capacity, serum BDNF level, hippocampal volumes, and QoL between these two groups.

Results: In chapter 01, we did not observe significant differences in PA levels between G-ELT and G-Control; however, the G-Control had significantly better cardiopulmonary capacity indices. We found a significant better cardiopulmonary capacity and QoL in the ELT-Active group compared to the ELT-Inactive. In chapter 02, we observed a lower serum BDNF level for ELT-Inactive and no significant differences in hippocampal volumes between groups. In chapter 03, we observed a multivariate effect of time after the aerobic PE intervention period, but we did not observe a significant difference between the groups. We also observed a negative correlation between cardiopulmonary capacity and BDNF at G-Training Time-post. After the 24 weeks the G-No-training group had a 5.4% reduction of the ipsilateral hippocampal volume and a 3.75 % reduction of the contralateral hippocampus, in

contrast, G-Training had a 1.2% increase in the ipsilateral hippocampus and a 3.32% increase in the contralateral hippocampus. G-Training also had significant improvements in QoL aspects, while G-No-training did not show significant differences between pre and post physical training intervention.

Conclusion: The results suggest that people with TLE tend to have a lower cardiopulmonary capacity and QOL compared to people without epilepsy. Aerobic physical training improves cardiopulmonary capacity, and also, may slow down the progressive hippocampal neurodegeneration, and improve QoL aspects of patients with TLE.

Key – works: Epilepsy; physical activity; quality of life; neurological rehabilitation.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 Organização Cronológica da pesquisa.	28
Figura 2 Foto da preparação para um teste cardiopulmonar de esforço máximo em esteira ergométrica.	30
Figura 3. Gráfico de volume de gás carbônico (VCO ₂) por minuto para a determinação do limiar de anaerobiose (LA).	31
Figura 4 Gráfico de Ventilação (VE) por minuto para a determinação do limiar de anaerobiose (LA).	31
Figura 5 Etapas do ensaio Luminex TM Xmap (Imunoensaio Multiplex) para a quantificação de analitos sobrenadantes. Imagem adaptada (http://www.cambridgebiomedical.com)	34
Figura 6 Imagem em plano coronal representativa da segmentação automática pelo Freesurfer, de um controle do banco de dados do Laboratório de Neuroimagem - UNICAMP. As formações hipocampais estão destacadas em amarelo-esverdeado. Visualização obtida com a ferramenta Freeviewer.	36
Figura 7 Plano do período de treinamento físico aeróbio.	38
Figura 8 Organização cronológica da pesquisa.....	53
Figura 9 Organização cronológica da pesquisa.....	55
Figura 10 Gráficos de linhas mostrando os efeitos simples do tempo e a interação entre os grupos para as variável VO _{2Lmax} . Não observamos diferenças significativas ($p > 0,05$).	57
Figura 11 Gráficos de linhas mostrando os efeitos simples do tempo e a interação entre os grupos para a variável VO _{2max/Kg} . Não observamos diferenças significativas ($p > 0,05$).	57
Figura 12 Gráficos de linhas mostrando os efeitos simples do tempo e a interação entre os grupos para a variável FC _{máx} . Não observamos diferenças significativas ($p > 0,05$).	58
Figura 13 Gráficos de linhas mostrando os efeitos simples do tempo e a interação entre os grupos para a variável VO _{2Llimiar} . Observamos um aumento significativo do VO _{2limiar} entre o período pré e pós para o TLE- Treino ($p = 0,001$).	58
Figura 14 Gráficos de linhas mostrando os efeitos simples do tempo e a interação entre os grupos para a variável VO _{2Llimiar/Kg} . Observamos um aumento significativo do VO _{2L/Kglimiar} entre o período pré e pós para o TLE- Treino ($p = 0,001$). E uma diferença significativa entre os grupos no momento pós treino ($p = 0,002$).	59
Figura 15 Gráficos de linhas mostrando os efeitos simples do tempo e a interação entre os grupos para a variável FC _{threshold} . Observamos um aumento significativo da FC _{limiar} entre o período pré e pós para o TLE- Treino ($p = 0,003$).BDNF	59
Figura 16 Gráficos de linhas mostrando os efeitos simples do tempo e a interação entre os grupos para a variável BDNF. Observamos um aumento significativo do BDNF entre o momento pré e pós independente dos grupos ($p = 0,02$).	60
Figura 19 Gráficos de linhas mostrando os efeitos simples do tempo e a interação entre os grupos para a variável QOL Total. Observamos um aumento significativos da variável QOL Total entre o momento pré e pós para o TLE – Treino ($p = 0,001$).	64
Figura 22 Gráficos de linhas mostrando os efeitos simples do tempo e a interação entre os grupos para a variável Cognição. Observamos um aumento significativos da variável Cognição entre o momento pré e pós para o TLE – Treino ($p = 0,001$).	65
Figura 23 Gráficos de linhas mostrando os efeitos simples do tempo e a interação entre os grupos para a variável Função social. Observamos um aumento significativos da variável Função social entre o momento pré e pós para o TLE – Treino ($p = 0,009$).	66
Figura 24 Gráficos de linhas mostrando os efeitos simples do tempo e a interação entre os grupos para a variável Energia e fadiga. Observamos um aumento significativos da variável energia e fadiga entre o momento pré e pós para o TLE – Treino ($p = 0,003$).	66

Figura 25 Gráficos de linhas mostrando os efeitos simples do tempo e a interação entre os grupos para a variável medo de crises. Observamos um aumento significativo da variável Função social entre o momento pré e pós para o TLE – Treino (p = 0,006).....	67
Figura 26 Gráficos de linhas mostrando os efeitos simples do tempo e a interação entre os grupos para a variável Efeitos da medição. Não observamos diferenças significativas.	67

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Diferença entre as médias do nível sérico do BDNF entre ELT-Ativos e ELT- Inativos.	54
Tabela 5 Característica da amostra G-NTreino e G-Treino em relação ao nível aos dados de qualidade de vida.	63
Tabela 6 Coeficiente de correlação entre as variáveis de capacidade cardiopulmonar, de assimetria entre as estruturas hipocampais e níveis séricos de BDNF para o G-Treino do Tempo-Pós	68

SUMÁRIO

Objetivo.....	25
Justificativa.....	25
Materiais e métodos	26
Seleção de sujeitos	26
Aspectos éticos.....	26
Definição da esclerose hipocampal e variáveis clínicas	27
Identificação dos grupos de estudo	27
Método de análise para determinação do Limiar de Anaerobiose (LA).....	30
Classificação de nível de atividade física diária.....	32
Quantificação do BDNF.....	32
Aquisição das imagens de ressonância magnética estrutural.....	34
Avaliação da qualidade de vida – QOLIE - 31	36
Avaliação da qualidade de vida – WOQOL - BREF	37
Plano de exercício físico	37
Resultados:.....	40
CAPÍTULO 1 - PAPER.....	40
CAPÍTULO 2.....	53
BDNF	54
Estrutura Hipocampal	54
CAPÍTULO 3.....	55
Capacidade pulmonar.....	55
Estrutura	61
Qualidade de vida.....	63
Correlações	68
Conclusão.....	73
Referências Bibliográficas	74
Anexo 01.....	83
Anexo 02.....	84
Anexo 03.....	85
Anexo 05.....	96
Anexo 06.....	101

Anexo 07	104
-----------------------	-----

INTRODUÇÃO

Epilepsia é uma doença cerebral definida por uma das condições seguintes:

1. Pelo menos duas crises não-provocadas (ou reflexas) ocorrendo em intervalo maior de 24 horas;
2. Uma crise não-provocada (ou reflexa) e uma probabilidade de crises subsequentes semelhante ao risco geral de recorrência (pelo menos de 60%) após duas crises não provocadas, ocorrendo nos próximos 10 anos;
- 3.

Diagnóstico de uma síndrome epilética⁽¹⁾

As crises epiléticas são definidas como descargas elétricas anormais, excessivas e transitórias das células nervosas, refletindo em disfunção temporária de um conjunto de neurônios. Os sintomas de uma crise são amplamente variados, dependem da parte do cérebro envolvida.

As crises epiléticas podem ser divididas em⁽¹⁾:

- Focais: incluem distúrbios unifocais e multifocais, bem como crises envolvendo um hemisfério. Uma variedade de tipos de crises epiléticas pode ser encontrada incluindo crises focais perceptivas, crises focais disperceptivas ou com comprometimento da percepção, crises focais motoras e não motoras e crises focais evoluindo para crises tônico-clônicas bilaterais. O eletroencefalograma interictal tipicamente mostra descargas epileptiformes focais, mas o diagnóstico deve ser feito com bases clínicas, corroborado pelos achados de eletroencefalograma.

- Generalizadas: o paciente apresenta atividade epileptiforme generalizada no eletroencefalograma. Indivíduos com epilepsias generalizadas podem apresentar um conjunto de diferentes tipos de crises que incluem crises de ausência, mioclônicas, atônicas, tônicas e tônico-clônicas. O diagnóstico de Epilepsia Generalizada é feito com base nos dados clínicos, corroborados pelo achado de descargas interictais típicas no eletroencefalograma;

- Focais e generalizadas combinadas: O diagnóstico de ambos os tipos de crises é feito com bases clínicas, corroborado pelas descargas no eletroencefalograma. Registros ictais são úteis mas não essenciais. O eletroencefalograma interictal pode mostrar tanto espícula-onda generalizada como descargas epileptiformes focais, mas atividade epileptiforme não é exigida

para o diagnóstico. Exemplos comuns nos quais ambos os tipos de crises estão presentes são as síndromes de Dravet e de Lennox-Gastaut.

Estima-se que a prevalência mundial de epilepsia esteja em torno de 0,5%-1,0% da população ^(2, 3) e a incidência de 20-70/100.000 habitantes por ano (variação 11-134/100.000 por ano). A incidência varia com a idade, sendo maior na infância e nas pessoas idosas ⁽⁴⁾. Nos países em desenvolvimento, as taxas de incidência podem elevar-se para 122 a 190/100.000¹² e são em grande parte atribuíveis a causas secundárias; parasitárias, infecções intracranianas, virais ou bacterianas, traumatismos crânio encefálicos e doenças cerebrovasculares^(4, 5). Estima-se que 30% dos pacientes são refratários, ou seja, continuam a ter crises sem remissão, apesar do tratamento adequado com medicação antiepiléptica ⁽⁶⁾. Sendo assim, a doença neurológica crônica, potencialmente, mais grave e mais incidente do mundo.

1.1. Epilepsia de Lobo temporal

Dentro das epilepsias focais, destaca-se a epilepsia do lobo temporal (ELT). Suas principais causas são tumores, malformações no lobo temporal e esclerose o hipocampal ⁽¹⁾.

A ELT é a mais frequente epilepsia focal em adultos ⁽⁷⁾. A ELT mesial , associada à esclerose mesial hipocampal, corresponde a cerca de 50 à 70% dos casos de ELT, e sendo uma das mais refratárias à medicação. O controle completo das crises com tratamento clínico acontece em menos de 50% dos pacientes⁽⁸⁾; portanto, é a síndrome epiléptica mais estudada ⁽⁹⁾.

A esclerose hipocampal baseia-se na redução da densidade neuronal hipocampal, associada a um grau variável de gliose e perda neuronal na amígdala, hilo e giro parahipocampal ⁽¹⁰⁾. Sua identificação através da ressonância magnética (RM) é baseada em aspectos como redução do volume hipocampal, aumento da intensidade de sinal nas imagens ponderadas em T2 e modificações na arquitetura interna do hipocampo⁽¹¹⁾, e no eletroencefalograma, a identificação é através de alterações epileptiformes nos lobos temporais⁽¹²⁾. A principal forma de tratamento clínico da epilepsia é a utilização de drogas antiepilépticas (DAEs). O tratamento cirúrgico é indicado para os pacientes refratários ao tratamento medicamentoso⁽¹³⁾. A amigdalohipocampectomia e a lobectomia temporal anterior, são os tipos cirúrgicos mais comuns para esse tipo de epilepsia. A

cirurgia é realizada através da ressecção da área epileptogênica e pode levar ao controle das crises em cerca de 80% dos pacientes ^(13, 14).

1.2. Qualidade de vida e epilepsia

Qualidade de vida (QV) é definida pela Organização Mundial da Saúde como a percepção do sujeito da sua posição na vida em relação ao contexto cultural e social, seus valores, local onde vive, expectativas de vida, padrões e conceitos. A QV pode ser compreendida na diferença entre o status percebido do indivíduo em relação ao seu status desejado⁽¹⁵⁾.

De forma clínica, apenas o paciente é capaz de definir a sua QV, portanto, não só os efeitos do tratamento medicamentoso são valorizados, e sim, a perspectiva e expectativa do paciente são essenciais para a definição de sua QV. Esses fatores aumentam a complexidade do tratamento, pois o impacto de uma doença na vida de um indivíduo depende de diversos parâmetros, nem sempre, controlados por medicamentos⁽¹⁶⁾.

Apenas no início da década de 80, iniciaram estudos quantitativos voltados para a avaliação da QV em pessoas com epilepsia, com a finalidade de avaliar o impacto dessa condição na rotina dos pacientes. Hoje, ouvir o que o paciente tem a dizer sobre o que sente, faz parte de uma avaliação integral do estado da doença, dos efeitos dos medicamentos, da análise dos efeitos dos procedimentos terapêuticos; inclusive, entender melhor o sofrimento do paciente, mesmo quando as crises estão controladas⁽¹⁷⁾.

As crises epiléticas acontecem por um breve período de tempo, mas o sentimento de ansiedade e desamparo, a adaptação às restrições impostas ao estilo de vida, efeitos colaterais dos medicamentos e uma variedade de outros problemas, também afetam a QV dos indivíduos com epilepsia. Portanto, existe uma diferença entre crise e epilepsia, as crises têm um limite de duração já mencionado anteriormente, enquanto a epilepsia é uma condição crônica, a qual limita os pacientes em suas atividades diárias⁽¹⁸⁾.

De acordo com Baker *et al.*, 1997 ⁽¹⁹⁾ aproximadamente, 15 a 30% das pessoas com epilepsia podem desenvolver ansiedade, depressão, baixa autoestima e/ou pobres mecanismos de enfrentamento em respostas à epilepsia e ao seu tratamento. É clara a incidência de distúrbios comportamentais e psiquiátricos nas pessoas com epilepsia em razão de vários fatores, como a etiologia da epilepsia,

os efeitos colaterais das DAEs, e aspectos psicossociais. Contudo, pode ocorrer qualquer síndrome psiquiátrica, entretanto, as mais frequentes são a depressão e distúrbios de ansiedade^(15, 20). As ELTs, em particular, apresentam uma associação mais forte com sintomas de depressão e transtornos de ansiedade do que outras epilepsias focais⁽²¹⁾.

Betts (1992)⁽²¹⁾ observou a relação entre estresse, excitação emocional, tensão, depressão e frequência de crises. Ele mostrou que um maior nível de estresse estava associado a uma maior frequência de crises, afirmando que a epilepsia por si mesma já é estressante, principalmente, devido ao medo constante de apresentar uma crise. Esse fator associado a todas as outras causas já mencionadas também relacionadas à QV, geram um círculo vicioso, entre medo, estresse e crises.

A diminuição da frequência de crises melhora a QV para a maioria dos sujeitos com epilepsia. No entanto, como já mencionamos, os indivíduos que obtêm melhoras ou até mesmo a remissão das crises, ainda apresentam menor QV em comparação à população em geral. Assim, o tratamento convencional da doença deveria ir além do farmacológico, e poderia incluir formas complementares ao medicamentoso, com o objetivo de promover a melhora do estado emocional e da QV dessa população⁽²²⁾.

Gandy, Sharpe e Perry, (2013)⁽²³⁾, realizaram uma revisão na bibliografia sobre terapia comportamental cognitiva para pacientes com epilepsia com depressão, e concluíram que os estudos têm mostrado melhora da depressão para esses pacientes, mas que há necessidade de mais estudos nessa área para a confirmação da eficácia.

Saxena e Nadkarni, (2011)⁽²²⁾ citam algumas terapias complementares presentes na literatura que ajudam os pacientes a controlar o estresse e relaxarem. Eles dão uma breve descrição das terapias pautadas na literatura, as quais são a acupuntura, yoga, meditação, tratamentos com ervas medicinais, como a valeriana, a kava kava, além de tratamento com eletroencefalograma Biofeedback e a dieta cetogênica. Ramarantnam *et al.*, (2008)⁽²⁴⁾ avaliou os resultados de estudos clínicos randomizados sobre intervenções psicológicas, como a terapia de relaxamento, terapia de comportamento cognitivo, eletroencefalograma biofeedback e educação sobre a epilepsia para os pacientes. A revisão não

encontrou nenhuma evidência confiável de que qualquer tratamento levou a uma melhoria significativa no controle das crises ou melhoria na QV.

Nenhum desses estudos, nos quais coletaram dados sobre diversas terapias complementares, incluíram o exercício físico (EF) como uma opção de terapia complementar. Como forma de resposta à Sexana e Nadkarni, (2011)⁽²²⁾, Arida *et al.*, (2012)⁽²⁵⁾, argumentaram que apesar dos autores terem citado a yoga que também é considerada um tipo de EF, outras formas de EF já apresentam estudos e mostram ter um papel importante para o quadro da epilepsia, tais exercícios como cardiovascular, de resistência, força, equilíbrio e flexibilidade. Sugerindo a inclusão desses exercícios físicos como opção de tratamentos complementares para a epilepsia também.

A maioria das pessoas com epilepsia, especialmente aqueles com crises incontroladas, vivem uma vida sedentária, de baixa aptidão física, fato que pode contribuir para o aumento da angústia, depressão, ansiedade e o isolamento social desses indivíduos. O EF é um dos recursos terapêuticos que poderia ser utilizado como forma de tratamento complementar à epilepsia, com o objetivo de promover a melhora da QV dessa população⁽²⁴⁾. Estudos observaram que indivíduos com epilepsia tende a evitar a prática de EF, ao mesmo tempo, estudos concordam com o fato do EF poder ajudá-los em diversos fatores, como a evitar comorbidades relacionadas à patologia, as quais também são provenientes de hábitos de vida sedentários, promover a melhora da QV, e até mesmo, melhora do quadro da epilepsia, diminuindo a frequência e intensidade das crises⁽²⁶⁻²⁸⁾.

1.3. Exercício físico, cérebro e epilepsia

Entende-se como atividade física (AF) qualquer movimento realizado por contração muscular, a qual aumenta o gasto energético do organismo em relação ao de repouso. AF inclui atividades do dia a dia, como caminhada para ir de um lugar ao outro, atividades domésticas e no trabalho, as quais exigem o físico do indivíduo. Quando a AF é realizada regularmente, em uma intensidade e frequência ideal, esta é definida como EF, o qual promove adaptação do organismo através de alterações morfológicas, fisiológicas e bioquímicas, diante do estímulo frequente. O EF pode promover o desenvolvimento do desempenho físico, benefícios à saúde em geral⁽²⁹⁾.

Os benefícios do EF para a saúde em geral na prevenção e melhora no quadro de diversas doenças são inquestionáveis⁽³⁰⁾. Os mecanismos fisiológicos dos benefícios e prevenção e melhora de doenças cardiovasculares como hipertensão, arteriosclerose, diabetes, dislipidemia, obesidade, são bem definidos e pautados na literatura⁽³¹⁻³⁴⁾. No entanto, ainda não são bem esclarecidos os mecanismos dos benefícios do EF em relação às doenças neurológicas.

Existem diversos estudos em modelos animais, os quais elucidam os mecanismos fisiológicos dos benefícios do EF para o cérebro. Esses estudos têm demonstrado a proliferação de células neuronais no giro dentado do hipocampo, aumento da vascularização cerebral relacionado ao aumento do fator de crescimento endotelial vascular, aumento do fator de crescimento semelhante à insulina e do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF); neurotrofinas responsáveis por regular a sobrevivência neuronal e a plasticidade sináptica do sistema nervoso periférico e central⁽³⁵⁾. Esses resultados evidenciam a importância do EF para o tratamento e prevenção de doenças neurológicas, principalmente, doenças neurodegenerativas.

Devido aos avanços tecnológicos de imagem, como a ressonância magnética (técnica não invasiva, que nos permite explorar o cérebro *in vivo*), iniciaram-se pesquisas sobre o impacto do EF sobre a estrutura cerebral em humanos. O primeiro estudo de neuroimagem e EF avaliou a relação entre capacidade cardiopulmonar e processo neurodegenerativo relacionado ao avanço da idade, confirmando os resultados dos estudos em animais, de que o exercício apresenta relação na preservação do tecido neuronal⁽³⁶⁾. Erickson *et al.*, (2011)⁽³⁷⁾ identificaram um aumento de 2% da estrutura hipocampal em idosos submetidos a um ano de treinamento físico aeróbio, em contrapartida, observaram que o grupo controle, o qual manteve suas atividades normais, sofreram redução de 1,4% do volume do hipocampal. Além disso, o aumento relacionado ao treinamento foi correlacionado com aumento do nível sérico de BDNF e melhora de aspectos cognitivos desse grupo.

A inclusão de EF como forma complementar a tratamentos de doenças neurológicas, juntamente, com estudos científicos nessa área estão tomando importância e crescendo na década atual. As pesquisas nessa área são, a maioria, qualitativas e não exploram os mecanismos neurobiológicos, possivelmente, relacionados ou influenciados pelo EF. Alguns estudos têm demonstrado que o EF

regular é capaz de prevenir e retardar o desenvolvimento de doenças neurológicas, como as doenças de Alzheimer, Parkinson e esclerose múltipla⁽³⁸⁻⁴¹⁾. No entanto, ainda existe uma lacuna de quais são os mecanismos exatos dos quais o EF regular exerce no cérebro, que levam às melhorias clínicas dos pacientes.

Gotze, (1967)⁽⁴²⁾, foi o primeiro a realizar estudo com humanos e investigar o efeito da EF em pessoas com epilepsia. Ele observou diminuição de atividades epileptiformes através do EEG durante EF intensa, e sugeriu que essa diminuição da irritabilidade do córtex pode ser devido à diminuição do pH sanguíneo ocasionado pela AF intensa, relacionada ao aumento de gás carbônico, o que levou ao aumento do ácido gama aminobutírico, principal neurotransmissor inibidor do sistema nervoso central.

Na década de 1990, os estudos sobre os benefícios da AF para a epilepsia começaram a ganhar importância e têm se estendido ao longo das últimas décadas. A maioria deles são em modelos experimentais com animais, em ratos principalmente. Estudos têm observado retardo no desenvolvimento de modelo de abasamento, redução de frequência e intensidade das crises, redução de espículas durante o eletroencefalograma, melhora da memória espacial, aumento do BDNF e aumento de fibras do hilus do giro denteado do hipocampo⁽⁴³⁻⁴⁵⁾.

Estudos com humanos são mais raros, devido à aderência de voluntários aos experimentos e à falta de tecnologia de técnicas não invasivas. A bibliografia apresenta achados através de eletroencefalograma, como diminuição de ondas epileptiformes cerebrais durante EF aguda de esforço máximo, que corroboram com o estudo clássico de Gotze (1967)^(42, 46-50).

Há na literatura cinco estudos longitudinais envolvendo humanos e planos de EF. Nakken *et al.* (1990)⁽⁵¹⁾ submeteram 21 sujeitos com epilepsia em quatro semanas de sessões de exercício com duração de 45 minutos cada, três vezes por dia, seis vezes na semana, incluindo atividades aeróbias, natação, corrida, caminhada, vôlei, hipismo, tênis de mesa, ciclismo, remo; todos na intensidade média de 60% da frequência cardíaca máxima dos pacientes. Os voluntários não apresentaram mudança na frequência das crises, nem mesmo alteram o nível sérico dos medicamentos, concluindo que o EF não é capaz de piorar o quadro da doença.

Eriksen *et al.* (1994)⁽²⁶⁾ treinaram 15 mulheres com epilepsia refratária durante 15 semanas, com duas sessões semanais de 60 min cada, incluindo

atividades de dança, força e alongamento. Observaram durante o programa, diminuição na frequência de crises, aumento do $VO_2\text{máx}$, além de redução de dores musculares, da fadiga, do nível sérico de colesterol e melhora de distúrbios do sono. Concluindo que EF foi capaz de diminuir a frequência de crises das pacientes e melhorar a saúde em geral das mesmas.

McAuley *et al.* (2001)⁽⁵²⁾ recrutaram 21 pessoas com epilepsia e dividiram em 9 controles, que mantiveram suas atividades cotidianas normais, e 14 que participaram do programa de EF durante 12 semanas, com três sessões semanais de EF aeróbio de intensidade de 60% da frequência cardíaca máxima, e exercícios de força, com intensidade de 70% de uma repetição de carga máxima. O grupo ativo não apresentou mudança na frequência de crises no período pré e pós treino, nem em relação ao grupo controle. No entanto, o grupo ativo obteve melhora do volume máximo de consumo de oxigênio ($VO_2\text{máx}$), da força muscular e da QV. O estudo de Heise *et al.* (2002)⁽⁵³⁾ também envolveu nove pacientes controles e 14 ativos, também com 12 semanas de treino, três sessões semanais de exercício aeróbio e com pesos, não analisaram a QV, não foi observada alteração na frequência de crises, no entanto, obtiveram melhoras do $VO_2\text{máx}$, diminuição da gordura corporal e colesterol.

Allendorfer *et al.*, (2019)⁽⁵⁴⁾ submeteram nove pessoas com epilepsia a 18 sessões de treinamento combinado aeróbio e de resistência muscular divididas em seis semanas, comparando com os indivíduos controles, o grupo treinado apresentou uma redução significativa da conectividade funcional em repouso do giro paracingulado e cingulado anterior, aumento da conectividade do cerebelo, tálamo, e do córtex do cingulado posterior e do lóbulo parietal esquerdo e direito, e encontraram associações entre essas mudanças com melhoras de aspectos cognitivos e de memória. Resultados que evidenciam os benefícios de adaptações neurológicas relacionadas ao EF para as pessoas com epilepsia.

Em geral, relatos de crise durante AF são raros, somente alguns estudos reportaram que EF induz crises^(49, 55, 56) observou que apenas um de 100 pacientes relatou apresentar lesões devido à crise durante AF. Nakken, (1999)⁽⁵⁷⁾ avaliou 204 pacientes, e apenas 10% relataram apresentar crise durante exercício, todos com epilepsia parcial sintomática.

Diante das controvérsias, há na literatura algumas precauções para as pessoas com epilepsia em relação a alguns tipos de AF. Em situações de

hipoglicemia (provocada por longos períodos de jejum ou por EF intenso), a velocidade da reação glicolítica diminui e o resultado final é uma diminuição da quantidade de piruvato formado que entra no ciclo de Krebs. Neste sentido, ocorre alteração no metabolismo oxidativo capaz de manter a atividade metabólica a um nível reduzido por um breve período de tempo. O cérebro em estado de hipoglicemia não produz energia suficiente para manter a função neuronal estável, contudo, a instabilidade resultante pode desencadear uma crise epiléptica⁽⁵⁸⁾.

A hiperventilação é comumente usada para provocar anormalidades no eletroencefalograma, pois produz uma lentidão do mesmo em muitos pacientes, sendo conhecida como um fator metabólico reflexo precipitante de crises de ausência. Esta técnica é, frequentemente, usada para confirmar o diagnóstico das crises de ausência e verificar o controle das crises em pacientes que recebem DAEs ⁽⁵⁹⁾. A hiperventilação voluntária induz uma alcalose respiratória por meio da redução da pressão parcial arterial de CO₂, uma vez que o volume de ar expirado é muito maior do que o metabolicamente produzido, esta hipocapnia causa uma redução do fluxo sanguíneo cerebral por meio de uma vasoconstrição reflexa. O aumento da ventilação involuntária e compensatória (hiperpnéia) que ocorre durante o EF não induz alterações significantes na pressão parcial de CO₂ e, conseqüentemente, não provoca mudanças dos valores do pH plasmático⁽⁶⁰⁾.

A hipóxia ocasionada por ventilação induzida não ocorre em atividades esportivas normais⁽²¹⁾. Exceto em esporte de escalada e esqui em altitudes elevadas. Com a exposição à altitude elevada, a hipóxia resultante estimula os quimiorreceptores periféricos causados pela hiperventilação. Isto pode produzir uma alcalose respiratória e pode levar a convulsões pelo mecanismo mencionado acima⁽⁵⁸⁾.

O exercícios prolongados em altas temperaturas e em condições de tempo úmido deve ser praticado com cautela entre as pessoas com epilepsia, pois pode colocar atletas em risco de hipertermia, um precipitante de crise também já conhecido que deve ser tomado um devido cuidado⁽⁶¹⁾.

Tanto estudos em modelos animais e com humanos, a maioria têm concluído que o exercício não é um fator precipitante de crises, alguns deles identificaram melhora do quadro da doença, demonstram melhora cardiovascular, e concluem que as pessoas com epilepsia podem obter os mesmos benefícios do EF que a população saudável.

Estudos realizados em nosso grupo de pesquisa analisaram os hábitos de AF de pacientes com epilepsia observaram que indivíduos com epilepsia apresentam hábitos sedentários e menor capacidade física comparados com pessoas sem epilepsia. Em contrapartida observam que pessoas com epilepsia que apresentam uma vida mais ativa e/ou praticam AF de lazer apresentam uma melhor QV e menor índice de depressão em relação à pacientes que levam uma vida inativa. O que nos faz pensar que o EF pode ser uma ferramenta complementar ao tratamento da epilepsia capaz de promover melhora da QV e de comorbidades psicológicas comprometida desses indivíduos ^(62, 63) (Anexos 01 e 2).

Objetivo

Comparar os hábitos de AF, capacidade cardiopulmonar e QV entre pessoas com ELT e pessoas sem ELT, e também entre pessoas com ELT ativas e inativas. (Capítulo 01);

Avaliar as diferenças entre o nível sérico de BDNF e estruturas hipocampais entre ELT- Ativos e ELT – Inativos (Capítulo 02);

Avaliar os efeitos de programa de EF aeróbio em pessoas com ELT sobre: Capacidade cardiopulmonar; nível sérico do BDNF; Volume hipocampal; QV, correlacionar com capacidade cardiopulmonar (Capítulo 03).

Justificativa

Entender os efeitos neurobiológicos do EF para as pessoas com ELT pode nos esclarecer e reforçar a necessidade da indicação de EF aeróbio aos pacientes como tratamento complementar à ELT, podendo promover uma amenização do curso da doença e das comorbidades relacionadas à patologia.

Materiais e métodos

Seleção de sujeitos

O presente trabalho consistiu-se de um estudo longitudinal que incluiu pacientes com ELT. Os pacientes foram selecionados no Ambulatório de Neurologia do Hospital das Clínicas da UNICAMP, de acordo com os seguintes critérios de inclusão e exclusão:

- **Critérios de inclusão:**

1. Diagnóstico prévio de ELT com Esclerose hipocampal ou RM-negativa definido por especialistas do Ambulatório de Neurologia do HC/UNICAMP, de acordo com critérios clínicos e eletroencefalográficos definidos pela ILAE;
2. Maiores de 18 anos;
3. Capacidade de fornecer consentimento livre e esclarecido.

- **Critérios de exclusão:**

1. Cirurgia neurológica prévia;
2. Retardo no desenvolvimento neuropsicomotor diagnosticado por avaliação neuropsicológica e/ou neurológica prévia;
3. Transtornos de personalidade e psicóticos;
4. Presença de outras lesões, possivelmente, epileptogênicas, como calcificações no lobo temporal, displasias corticais focais e tumores (*“dual pathology”*);
5. Doença infecciosa ou inflamatória em curso ou resolvida em período inferior a um mês da coleta de dados; doença autoimune;
6. Impossibilidade de fornecer o consentimento livre e esclarecido

Aspectos éticos

Todos os participantes foram informados sobre os objetivos e riscos inerentes aos procedimentos da pesquisa e assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo 03). O projeto da presente pesquisa foi

aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNICAMP sob o número de CAAE 39547214.0.0000.5404 (Anexo 04)

Definição da esclerose hipocampal e variáveis clínicas

Todos os pacientes incluídos realizaram extensa investigação diagnóstica, com exames de imagem, eletroencefalograma e exames neuropsicológicos, no Ambulatório de Neurologia da UNICAMP. Os exames de ressonância magnética foram revisados por dois neurologistas diferentes com expertise necessária. Foram analisados os sinais clássicos de esclerose hipocampal na ressonância magnética⁽⁶⁴⁾ incluindo atrofia do hipocampo, forma e estrutura interna anormal com aumento do sinal T2/FLAIR (Fig 2), conforme já descrito em artigos publicados^(65, 66). Após revisão de imagens, os pacientes foram divididos nos grupos: esclerose hipocampal esquerda, esclerose hipocampal direita, e imagem de ressonância magnética negativa.

Identificação dos grupos de estudo

Os pacientes foram recrutados nos ambulatórios de Neurologia do Hospital de Clínicas da Unicamp.

No capítulo 01, foram selecionados inicialmente pessoas com epilepsia de lobo temporal (G-ELT), divididas em dois grupos, pessoas com ELT ativas (ELT-Ativas) e inativas (ELT-Inativas) e pessoas sem ELT (G-Controle).

No capítulo 02, foram selecionados pessoas com ELT divididas em ELT-Ativas e ELT-Inativas.

No capítulo 03, foram selecionados pessoas com ELT submetidas a um período de intervenção (G-Intervenção), o qual este grupo foi dividido em 2 grupos: G-Treino, o qual foi submetido a seis meses de treinamento físico aeróbio, e grupo não treino (G-NTreino), o qual foi instruído a manter suas atividades normais durante esse período.

A Figura 01 elucida a organização e a cronologia da pesquisa.

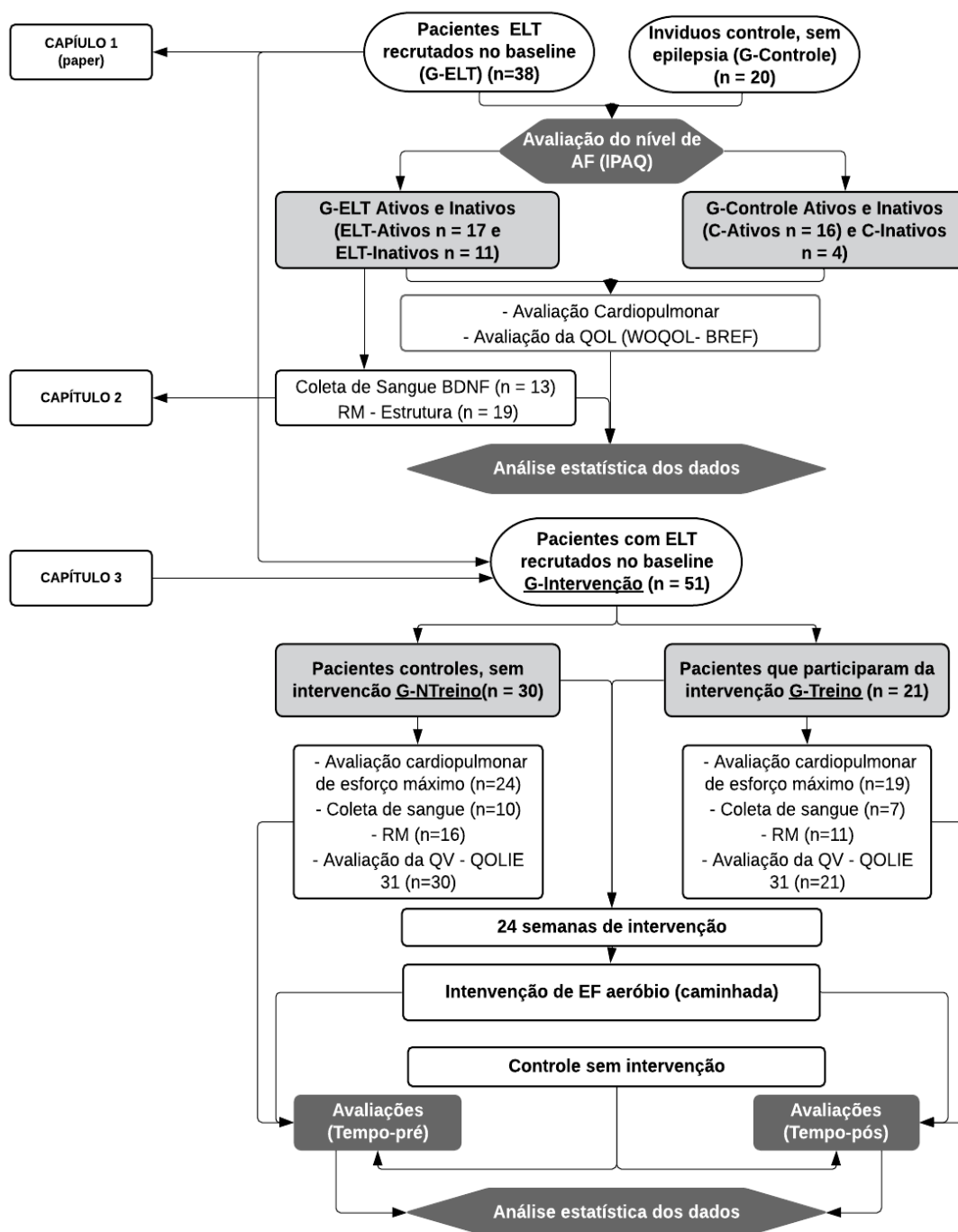


Figura 1 Organização Cronológica da pesquisa.

Avaliação cardiorrespiratória e frequência cardíaca máxima:

Os voluntários foram submetidos a um protocolo de teste em esteira ergométrica, com uma coleta contínua das trocas gasosas (respiração e expiração), por meio de um sistema metabólico de análise de gases (Oxycon Pro, Erich Jaeger GmbH, Hoechberg, Alemanha), através de sensores de oxigênio e de dióxido de carbono foram analisadas as concentrações de O₂ e CO₂, respectivamente, a cada ciclo respiratório.

O protocolo de teste de esforço máximo consistiu-se em uma velocidade inicial de aquecimento de 4 km/h por 2 minutos, seguidos de acréscimos de 0,5 km/h a cada 30 segundos, com uma inclinação constante de 1%, até a exaustão física de cada indivíduo. Posteriormente, foi realizado um período de 4 minutos de recuperação, sendo o primeiro minuto à 5 km/h, reduzindo-se 1 km/h a cada minuto.

Durante o teste de esforço, o comportamento cardiovascular foi continuamente avaliado através de eletrocardiograma, com as 12 derivações simultâneas. A frequência cardíaca e pressão arterial foram registradas em repouso com o paciente posicionado na esteira rolante, ao final de cada minuto do teste de esforço e durante a recuperação. À partir das análises da ventilação e das concentrações dos gases expirados, foram calculados o consumo de oxigênio (VO₂) e a produção de dióxido de carbono (VCO₂).

A potência aeróbia: calculada a partir do VO₂máx considerado como a média dos valores nos últimos 30 segundos da avaliação cardiorrespiratória. Para confirmar a ocorrência do VO₂máx foram observados, pelo menos, dois dos três critérios a seguir: (1) um platô no VO₂, ou seja, pouca ou nenhuma variação no VO₂ (< 2,1 mL.kg⁻¹.min⁻¹) apesar do aumento na intensidade do exercício; (2) razão de trocas respiratórias maior que 1,10; frequência cardíaca (FC) maior que 90% do máximo predito para a idade. (Figura 02)



Figura 2 Foto da preparação para um teste cardiopulmonar de esforço máximo em esteira ergométrica.

Método de análise para determinação do Limiar de Anaerobiose (LA)

Em condições submáximas utilizando-se método de análise da inflexão das curvas de produção de CO_2 e da ventilação, ou seja, no ponto onde ocorria a perda da linearidade destas variáveis em relação ao incremento linear do O_2 , foi possível obter o limiar de anaerobiose (LA) pelo método ventilatório⁽⁶⁷⁾. A frequência cardíaca identificada neste ponto para cada paciente foi definida como parâmetro para a intensidade do programa de treinamento físico aeróbio.

A determinação do LA foi realizada pelo método de inspeção visual⁽⁶⁷⁾. Para tanto, foram analisados os gráficos, CO_2 minuto e VE minuto, e razão das trocas respiratórias (RER) em função do tempo, (Figuras 3 e 4). Dois observadores independentes determinaram o LA para cada voluntário, e a média entre os valores observados foi utilizada.

Os limiares foram expressos em valores absolutos de O_2 no LA (L/min), e valores relativos O_2 no LA (mL/kg/min). (Figuras 03 e 04)

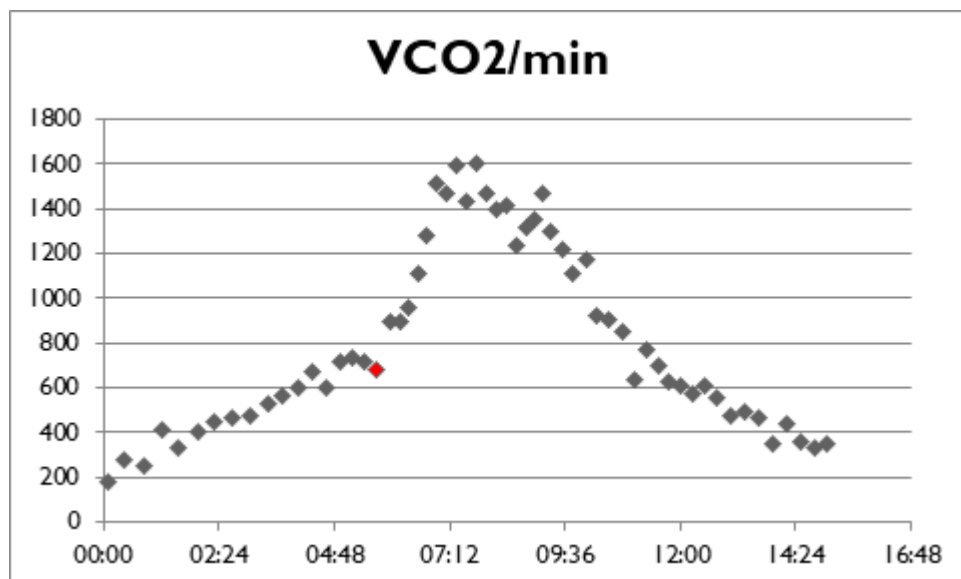


Figura 3. Gráfico de volume de gás carbônico (VCO2) por minuto para a determinação do limiar de anaerobiose (LA).

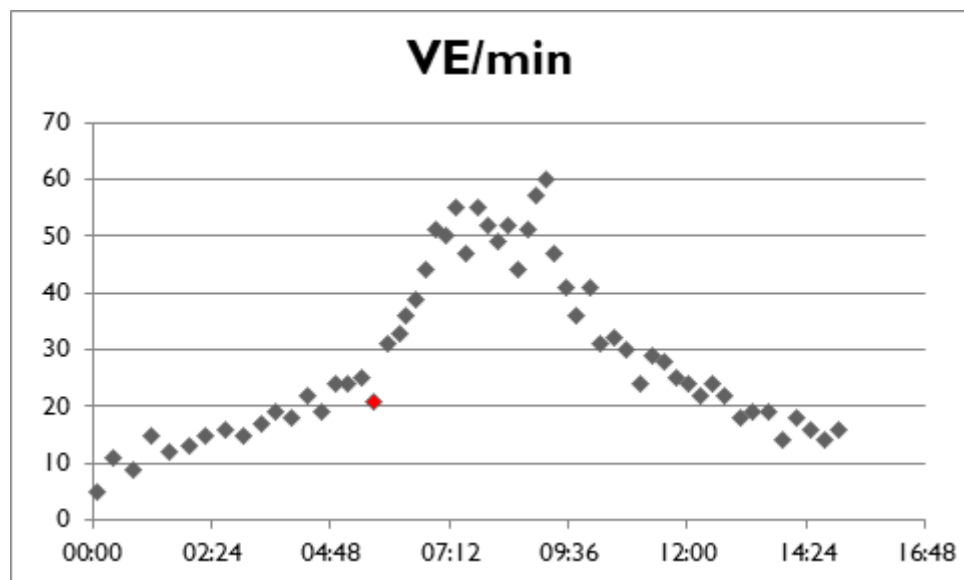


Figura 4 Gráfico de Ventilação (VE) por minuto para a determinação do limiar de anaerobiose (LA).

Classificação de nível de atividade física diária

O nível de atividade física diária dos indivíduos foi avaliado através do IPAQ (Questionário internacional de atividade física), o qual analisa as atividades físicas realizadas durante o cotidiano dos pacientes; o questionário contém cinco seções:

- 1) relacionada a atividade física no trabalho;
- 2) atividade física como meio de transporte;
- 3) atividade física relacionada aos cuidados de casa;
- 4) atividade física de recreação, como forma de lazer;
- 5) tempo gasto sentado.

O questionário permite uma classificação em cinco níveis de atividade física: muito ativo, ativo, regularmente ativo (A e B) e sedentário. No entanto, devido ao número reduzido de voluntários, reduzimos esses cinco grupos para apenas dois: grupo A-ativo (muito ativo e ativo), e grupo B - inativo (regularmente ativo (A e B) e sedentário), a fim de viabilizar a análise estatística da amostra. (Anexo 05)

Quantificação do BDNF

Análise sérica do BDNF foi através de duas coletas sanguíneas, ou seja, no início (momento 1) e após seis meses de treinamento (momento 2).

Após a coleta, os tubos foram mantidos em gelo e processados dentro de um período de no máximo 3 horas. Os tubos foram então centrifugados a 1500g por 10 minutos, em centrífuga refrigerada a 4°C. O sobrenadante foi coletado, aliquotado em microtubos de 1,5µL e armazenado em freezer -80°C até o momento da análise.

O BDNF foi quantificado utilizando-se imunoensaio multiplex (Luminex Xmap), no Laboratório Central de Tecnologias de Alto Desempenho em Ciências da Vida (LaCTAD). O imunoensaio multiplex é uma técnica de dosagem proteica em pequenos volumes, que utiliza microesferas magnéticas revestidas com os anticorpos de captura interesse e que permite a detecção de múltiplos analitos simultaneamente. A análise foi feita utilizando kit customizado com os referidos

analitos (Millipore HPTP2MAG-66K-01 e Millipore HSTCMAG-28SK-03, EMD Millipore Corporation, Billerica, MA), em placas de 96 poços, de acordo com as instruções do fabricante.

Resumidamente, as amostras foram descongeladas e centrifugadas a 10000g por 10 minutos, para depletar plaquetas e leucócitos restantes. Após preparação das placas com as esferas magnéticas contendo o anticorpo de captura, 25 µL da curva padrão, do “branco” e de cada amostra foram pipetados nas placas. Seguiu-se uma incubação overnight e então as placas foram lavadas automaticamente em sistema de lavagem magnético, com a solução tampão fornecida pelo fabricante. Seguiu-se a incubação dos anticorpos de detecção e adição do complexo estreptavidina-ficoeritrina. A disposição das placas foi feita com a curva padrão sempre em duplicata e as amostras em simplicata (com algumas duplicatas para assim avaliar a reprodutibilidade) ou duplicata, de modo a otimizar o uso das 53 mesmas para o número de amostras e ensaios disponíveis (embora seja recomendada a disposição em duplicata, como são lidos 50 eventos por poço e uma média da leitura é dada como resultado, cada poço conta com uma variação esperada de cerca de 3%, logo a disposição em simplicata não deve diferir muito da leitura das duplicatas). A leitura da placa foi feita em sistema ótico (Bio-plex 200, BioRad, com dois lasers de comprimentos de onda 532 e 635nm (verde e vermelho, respectivamente), sob a assistência do LaCTAD. (Figura 05)

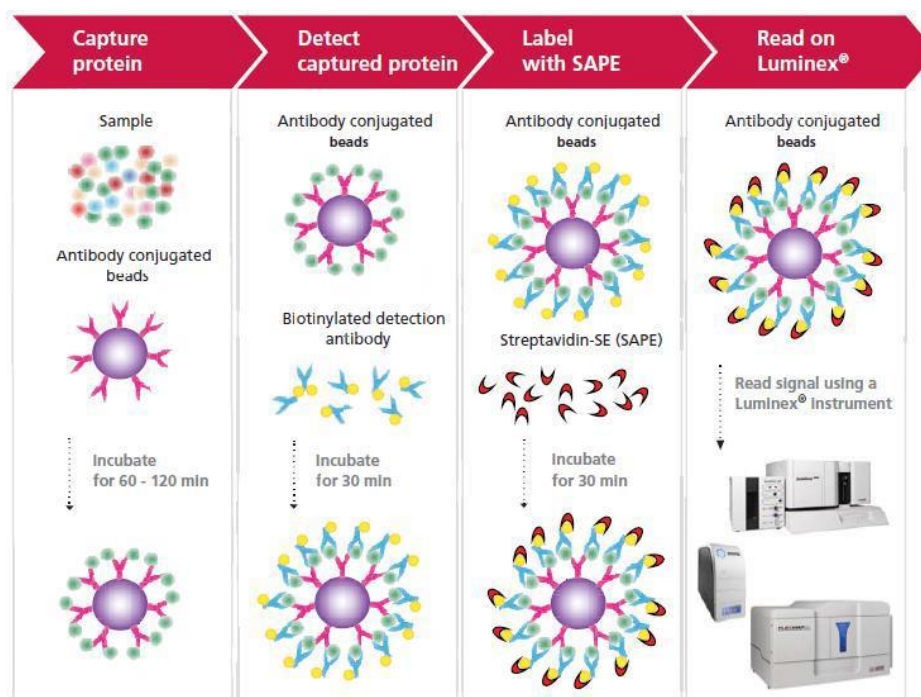


Figura 5 Etapas do ensaio Luminex™ Xmap (Imunoensaio Multiplex) para a quantificação de analitos sobrenadantes. Imagem adaptada (<http://www.cambridgebiomedical.com>)

Aquisição das imagens de ressonância magnética estrutural

Os pacientes foram submetidos à aquisição do protocolo de RM de rotina para epilepsia, em um scanner 3T Philips Achieva® (Philips Medical Systems, Best, Holanda) com uma bobina de cabeça padrão de 8 canais. Resumidamente, o protocolo consiste de imagens T1 coronais de alta resolução, imagens de recuperação de inversão ponderada em T2 e atenuada por fluido (FLAIR), imagens axiais e sagital T1 e T2 ponderadas.

Para confirmar a análise visual e obter informações adicionais sobre o volume hipocampal, foi utilizada uma sequência 3D volumétrica (3 dimensões) de gradiente-eco ponderada em T1 adquirida no plano sagital (1 mm de espessura, sem intervalo, ângulo de flip = 8°, tempo de repetição (TR) = 7,0 ms, (TE) = 3,2 ms, matriz 240x240 mm³, FOV (do inglês, field of view) = 240x240.

A análise volumétrica automática foi então realizada utilizando-se o software Freesurfer⁽⁶⁸⁾. O software de uso livre Freesurfer é um conjunto de ferramentas que permite avaliar as propriedades funcionais, conectivas e estruturais do cérebro humano a partir de imagens de RM. A partir dessa análise, foram excluídos os indivíduos que apresentaram outras lesões ou ainda imagens

com artefatos. Não houve erro de segmentação no hipocampo, logo, não foi necessária qualquer correção manual.

Um script desenvolvido por integrantes do Laboratório de Neuroimagem foi utilizado para automatizar as etapas do pré- e pós-processamento (conversão da extensão das imagens de .nii para .mgz, correção de movimento, normalização da intensidade ⁽⁶⁹⁾ extração de adjacências ósseas e moles; segmentação em substância cinzenta, branca e líquido, classificação das estruturas anatômicas, normalização para análise estatística interna).

Os dados volumétricos obtidos foram então tabulados e normalizados pelo volume intracraniano estimado (TIV) a seguinte equação: $VN = VE \times (eTIV \text{ médio dos controles} / eTIV \text{ paciente})$. Onde VN = Volume normalizado, VE = volume da estrutura, ETIV = volume intracraniano estimado. Para esse tipo de avaliação, foi necessário aumentar o grupo controle, a fim de minimizar as limitações sobre a extrapolação dos resultados. Para isso, utilizamos aquisições estruturais provenientes do banco de dados do Laboratório de Neuroimagem (n = 200), pareadas por sexo e idade, incluindo aquelas imagens adquiridas juntamente com a 1H-MRS⁽⁷⁰⁾. Após a normalização, para definir AH, os valores de cada hipocampo, de pacientes e controles, foram transformados em escores-z. Valores de pacientes abaixo de -1,65 DP da média dos controles foram considerados atroficos. Foi considerada também a assimetria entre os hipocampos, definida como a proporção entre o hipocampo de menor volume sobre o hipocampo de maior volume. Aqueles pacientes cujos volumes estavam dentro da faixa dos controles (valores de cada hipocampo e/ou assimetria) foram confirmados como RM-negativa. Pacientes com alterações bilaterais ou discordantes da análise visual foram excluídos. Como toda análise com n amostral limitado, os valores de referência aqui estabelecidos para determinar AH são válidos para a casuística desse estudo. (Fig. 06)

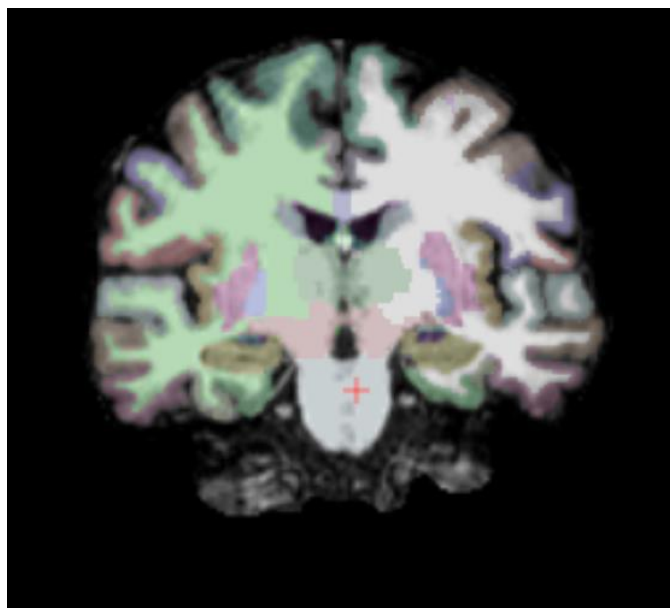


Figura 6 Imagem em plano coronal representativa da segmentação automática pelo Freesurfer, de um controle do banco de dados do Laboratório de Neuroimagem - UNICAMP. As formações hipocâmpais estão destacadas em amarelo-esverdeado. Visualização obtida com a ferramenta Freeviewer.

Avaliação da qualidade de vida – QOLIE - 31

A QV dos sujeitos foi avaliada através dos questionários Quality of Life in Epilepsy 31 (QOLIE-31), específico para pessoas com epilepsia, o Medical Outcomes Study 36 - Item Short - Form Health Survey SF-36, direcionado à população em geral.

O QOLIE-31 foi validado com uma versão em português em 2007, constituindo uma versão abreviada do QOLIE 89⁽⁷¹⁾. O questionário contém 31 itens, divididos em subitens:

- 5 itens que avaliam percepção das crises;
- 2 específicos à QV;
- 5 relacionados ao estado emocional e bem estar;
- 4 sobre energia e fadiga;
- 6 relacionados a aspectos cognitivos e memória;
- 3 sobre a percepção em relação aos efeitos da medicação;
- 5 relacionados às funções e limitação social;

Cada item contém uma pontuação para cada resposta dada, cada subgrupo contém um peso específico, e a pontuação total do questionário varia de 0 a 100 pontos. (Anexo 06)

Avaliação da qualidade de vida – WOQOL - BREF

A QV dos sujeitos foi avaliada através do questionário WHOQOL-BREF, constituído de 26 perguntas, as respostas seguem uma escala de Likert (de 1 a 5, quanto maior a pontuação, melhor a qualidade de vida); o instrumento tem 24 facetas as quais compõem 4 domínios que são:

- Físico
- Psicológico
- Relações Sociais
- Meio Ambiente

(Anexo 07)

Plano de exercício físico

Essa etapa foi iniciada através de uma palestra de esclarecimentos pertinentes à prática do EF, e foram abordadas as seguintes questões: horário, local, frequência e duração das sessões de treino, técnica de caminhada, frequência cardíaca no controle da intensidade, uso correto do monitor cardíaco (Polar ElectroOY, Kempele, Finlândia), vestimenta ideal, alimentação ideal pré-sessão de exercício, e assinatura do termo de consentimento.

O programa de EF constituiu em exercício de caminhada em intensidade aeróbia individualizada, com duas sessões semanais de no máximo 60 minutos, durante 16 semanas, realizadas às terças e quintas feiras às 14hr, horário com melhor disponibilidade dos pacientes.

Na primeira semana, as sessões tiveram duração de 30 minutos, com intensidade subjetiva individual, os voluntários foram instruídos a caminharem em uma intensidade confortável para os mesmos com o objetivo de adaptação do paciente ao exercício.

Na segunda semana as sessões tiveram duração de 40 minutos com intensidade baseada na frequência cardíaca identificada no ponto de LA durante o teste de esforço máximo. Foi incrementado 10 minutos nas sessões de treino a cada semana; até atingir o tempo máximo de 60 minutos com intensidade na frequência cardíaca do LA de cada indivíduo.

Para melhor controle da intensidade dos treinos a frequência cardíaca foi mensurada através de monitores cardíacos, a zona alvo de frequência cardíaca foi registrada no monitor individualizado, quando diminuía ou excedia a zona ideal, o monitor sinaliza sonoramente para que o paciente tivesse condição de monitorar sua própria intensidade, além de relatarmos a cada três minutos para os educadores físicos suas frequência cardíaca do momento. (Figura 07).

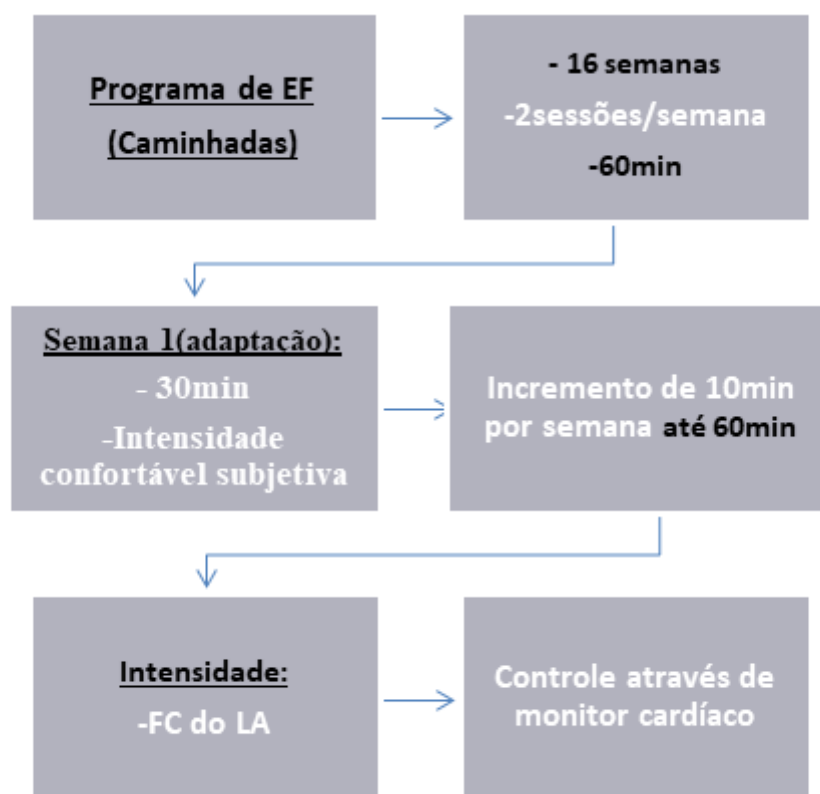


Figura 7 Plano do período de treinamento físico aeróbio.

Análises dos dados

Inicialmente, foi verificada a distribuição dos dados contínuos por meio do teste de Shapiro Wilk e teste de Levene.

Para os estudos transversais do capítulo 01 as diferenças entre os grupos, bem como intra-grupos foram analisadas através do teste - t. As distribuições das variáveis categóricas foram avaliadas através do teste Qui – Quadrado ou do teste exato de Fisher. Foi usado o modelo linear geral (GLM) para a análise dos resultados de QOL e capacidade cardiopulmonar, covariando para o nível de AF entre G-ELT. Foi adotado o nível de significância $p < 0,05$.

Para os dados transversais do capítulo 02, as variáveis foram avaliadas por teste – t ou Mann Witney entre os grupos ELT- Ativos e Inativos.

No estudo longitudinal (Capítulo 03), os dados contínuos foram comparados através de modelo de análise de variância com delineamentos mistos (Mixed between-within ANOVA, em inglês, também conhecidos como modelo linear geral de medidas repetidas), onde são incluídas variáveis independentes (categóricas) de medidas repetidas, ou seja, intra-sujeitos (tempos pré- e pós-treino), e uma variável entre-grupos (grupo NTreino vs Treino), além de um termo de interação entre as variáveis independentes. Se a interação foi significativa, foi feita uma análise de efeitos simples (análise de uma variável independente nos níveis de outra variável independente). O ajuste do modelo foi avaliado pela normalidade dos resíduos e gráficos Q-Q.

Para as variáveis, as quais não foram bem ajustadas pelo modelo (não normalidade dos resíduos) ou que apresentassem falhas amostrais e de distribuição foi aplicado o teste de Wilcoxon em cada um dos grupos de ELT – Intervenção para avaliar o efeito dos tempos pré e pós. Para as variáveis com distribuição normal, porém que pudessem violar os pressupostos do GLM de medidas repetidas (por exemplo, multicolinearidade) foi aplicado teste – t para cada um dos grupos de ELT – Intervenção.

A associação entre BDNF, estrutura hipocampal e capacidade cardiopulmonar foi avaliada através da correlação de Pearson ou Sperman divididas de acordo com as variáveis categóricas de cada fase (transversal e longitudinal).

Os dados foram descritos por média e desvio padrão ou mediana, máximo e mínimo ou frequências. Foi aceito $p < 0,05$, como resultado estatisticamente significativo. Os p-valores não foram corrigidos para múltiplas comparações por se tratar de análise exploratória inédita, cuja a natureza da intervenção impõe limitações de adesão ao estudo. Não houve violação grave dos pressupostos estatísticos de cada teste final.

Resultados:

CAPÍTULO 1 - PAPER

Nesse presente trabalho, tivemos como objetivos principais comparar hábitos de AF, capacidade física e QV entre pessoas com ELT (G-ELT) e pessoas sem epilepsia (G-Controle) e entre pacientes com ELT Ativos (ELT-Ativos) e Não ativos (ELT-Inativos). Foram analisados os hábitos de AF através do questionário IPAQ, a capacidade física foi mensurada através do teste cardiopulmonar de esforço máximo em esteira ergométrica, identificando-se os valores de $VO_{2máx}$ e o $VO_{2limiar}$, e definindo-se a QV através do questionário WHOQOL-BREF. Não foi observada diferença entre os grupos G-ELT e G-Controle em relação aos hábitos de atividades físicas definidos pelo IPAQ, porém, observou-se diferença significativa quando comparou-se a capacidade física entre os grupos, além disso, foi observada diferença significativa em relação à QV, em que o G-Controle apresentou melhor scores comparado ao G-ELT. Através das análises intra-grupo entre pacientes ELT-Ativos e ELT-Inativos, foram observados melhor escores de capacidade física e QV para os ELT-Ativos. Contudo, pode-se concluir que o IPAQ pode não ser o melhor instrumento para avaliar o nível de AF para a população com ELT, uma vez que não foi observada diferença significativa entre o G-ELT e o G-Controle através IPAQ. No entanto, apresentaram diferença significativa de capacidade física entre eles (G-ELT e G-Controle). Assim, pode-se concluir que pessoas com epilepsia devem ser instruídas a praticar EF com o objetivo de promover adaptações fisiológicas, assim, melhorando sua capacidade física e sua QV que também se mostram melhores em pessoas com ELT consideradas ativas.

RESEARCH ARTICLE

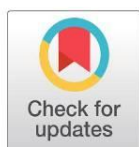
Level of physical activity and aerobic capacity associate with quality of life in patients with temporal lobe epilepsy

Nathalia Volpato¹*, Juliana Kobashigawa²*, Clarissa Lin Yasuda¹, Simoni Thiemi Kishimoto², Paula Teixeira Fernandes², Fernando Cendes¹*

1 Neuroimaging Laboratory, Hospital de Clínicas, Rua Vital Brasil, University of Campinas, UNICAMP, Cidade Universitária Zeferino Vaz, Campinas, SP, Brazil, **2** Physical Education College; University of Campinas–UNICAMP, Cidade Universitária Érico Veríssimo, Campinas, SP, Brazil

* These authors contributed equally to this work.

* fcendes@unicamp.br



Abstract

Epilepsy is more than seizures and includes a high risk of comorbidities and psychological disorders, leading to poor quality of life (QOL). Earlier studies have showed a sedentary life-style in people with epilepsy (PWE), which could contribute to poorer health and psychological problems. The purpose of the present study was to compare habits of physical activity (PA), aerobic capacity, and QOL between PWE and healthy controls in order to identify the necessity of intervention of habits and information on physical exercise (PE) and to better understand the importance of PE for PWE. The study included 38 patients with temporal lobe epilepsy and 20 normal controls. Both groups answered the WHOQOL-Bref, which assesses the level of QOL, and IPAQ to evaluate the level of PA. In addition, they were submitted to a treadmill maximal cardiopulmonary effort test to identify physical capacity. The continuous variables were compared between groups by t-test and a general linear model, and the frequencies were compared by Chi-Square test through SPSS software. There was no difference in the level of PA between groups by questionnaire evaluation. However, there were significant differences in overall QOL, physical health, and level of PA in relation to work and physical capacity between groups; controls demonstrated better scores than PWE. Controls presented better physical capacity than PWE by cardiopulmonary effort test. According to intra-group analyses, PWE who were physically active had better QOL than inactive PWE. The study concluded that questionnaires about PE may not be the best instrument of evaluation, as demonstrated by the discrepancy of results compared to the validated objective cardiopulmonary evaluation of level of PA and physical capacity in this study.

OPEN ACCESS

Citation: Volpato N, Kobashigawa J, Yasuda CL, Kishimoto ST, Fernandes PT, Cendes F (2017) Level of physical activity and aerobic capacity associate with quality of life in patients with temporal lobe epilepsy. PLoS ONE 12(7): e0181505. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181505>

Editor: Stefano Meletti, University of Modena and Reggio Emilia, ITALY

Received: January 20, 2017

Accepted: July 3, 2017

Published: July 19, 2017

Copyright: © 2017 Volpato et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: This work was supported by Fapesp: 2014/05435-8, www.fapesp.br. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

1. Introduction

Epilepsy is a chronic disease with repercussions extending beyond the negative impact of recurrent seizures. Patients usually present cognitive dysfunction [1], in addition to side effects from anti-epileptic drugs (AEDs) [2].

Abbreviations: TLE, Temporal lobe epilepsy; PWE, People with epilepsy; Controls, Control group; QOL, Quality of life.

Overall, epilepsy has been strongly associated with psychosocial impairment, including high rates of anxiety and depression [3–5]. It is therefore not surprising that there is a suboptimal quality of life (QOL) in some of these subjects, given the complex interaction among seizures, AED effects, comorbidities, and stigma. Efforts to improve QOL in epilepsy should not focus merely on seizure control but rather approach different aspects of life, including both physical and psychosocial well-being [6].

Unfortunately, despite the well-known beneficial effects of physical activity (PA) for humans in general [7], the effects of PA in subjects with epilepsy (more specifically, subjects with pharmacoresistant epilepsy) have not been extensively studied and explored. Controversies exist about the risks of seizures during exercises, which have not proved entirely true [8–10]; on the contrary, interventional human studies have showed benefits of physical exercise (PE) for subjects with epilepsy after an exercise-training program. They showed improvement of physical capacity, general health, and psychological state [11–13].

PA is understood as any movement produced by muscular contraction, which increases the energy expenditure of the body. PA includes activities of daily life, such as walking to places for transportation, housework activities, and work. When PA is performed regularly at an ideal intensity and frequency, it is defined as PE and promotes adaptation of the organism through morphological, biochemical, and physiological changes that can lead to the development of physical performance and health benefits [7].

A significant decrease of seizure frequency was observed by Eriksen et al. [12] in 15 women with various types of epilepsy after a dancing program. Other studies have showed improvement of physical capacity and emotional status after PE interventions [12–14]. None of these studies observed increased frequency of seizures nor alteration in the metabolism of AEDs during the exercise programs.

There is scarce evidence for PE acting as a precipitating factor of seizures, as most studies are case reports [9, 14]. Unfortunately, given the nature of such studies, this topic has not yet been well clarified. Due to these controversies, earlier studies have showed that subjects with epilepsy lead an inactive lifestyle. The low level of exercises has been associated with a combination of factors, such as fear of seizures during exercise (resulting in injuries), problems with transportation, low motivation, and side effects of medication [14–17].

Temporal lobe epilepsy (TLE) is the most common and refractory epileptic syndrome in adults [18]. The impact of PE for this specific population is not clear and has not been extensively studied [14, 19]. To understand the effects of PA in TLE, we investigated physical daily activities, physical capacity, and QOL comparing with subjects without epilepsy. We hypothesized that more active subjects should present better QOL and good physical capacity, without, however, worsening seizure frequency.

The novelty of our work was the quantitative cardiopulmonary evaluation, in addition to validated questionnaires, to investigate differences and relationships among physical capacity, physical health, and QOL in a group of patients with the same form of epilepsy (TLE) compared to controls. A homogeneous group of patients removes potential differences related to the etiology of epilepsy in the variables investigated here.

2. Material and methods

2.1 Subjects

We recruited 38 patients with TLE and 20 normal controls at the epilepsy clinic of the University of Campinas. All patients with TLE had the diagnosis based on comprehensive clinical evaluation, including detailed history, general and neurological exams, serial EEGs, and MRI

analysis. Patients had either MRI signs of hippocampal sclerosis ($n = 32$) or normal MRI ($n = 6$). Patients with other types of lesions were not included.

MRI signs of hippocampal sclerosis were defined as hippocampal atrophy on T1-weighted and hyperintense hippocampal signal on T2-weighted or fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) high resolution images acquired on a 3T scanner [20].

All subjects were free from any other acute and chronic illness (including neurological disorders other than epilepsy), did not present any injury, and did not use other medications that would contraindicate or compromise the performance of intense PA. Additional exclusion criteria were previous surgery, use of pacemakers, and pregnancy.

After selection, subjects were interviewed with questionnaires and scheduled to perform a maximum-effort cardiopulmonary exam.

All individuals were required to sign a consent form approved by the Ethics Committee of the UNICAMP Medical School.

2.2 Study design

We evaluated both TLE and controls, investigating their history of PA, QOL (with WHO-QOL-BREF) [21], level of PA (with a second questionnaire [IPAQ]) [22], and physical capacity (by testing the maximal cardiopulmonary effort).

2.3 Clinical outcome measures

Quality of life was evaluated by the WHOQOL-BREF questionnaire. The questionnaire comprises 26 questions, which are divided into four domains: physical health, psychological health, social relationships, and environment. The answers are based on a Likert scale (1 to 5, with higher scores representing better QOL) [21].

Level of physical activity was evaluated with the IPAQ (International Physical Activity Questionnaire), which evaluates total physical activities performed during daily life. It is divided into five sections: PA at work, PA as means of transportation, leisure and recreational PA, and the time spent sitting [22]. The questionnaire provides four levels of PA: very active, active, irregularly active, inactive. However, given the reduced number of subjects, we combined some levels into two categories: active (from the combination of very active and active) and inactive (irregularly active and inactive). Therefore, patients and controls were subdivided into physically active and inactive.

Maximal effort cardiopulmonary exam on treadmill. A graded protocol on a treadmill (T2100, General Electric, Waukesha, WI, USA) was used to determine the maximum oxygen consumption (VO_{2max}). The initial speed for all volunteers was 4 km/h for two minutes; it was increased by 0.5 km/h every 30 seconds with a constant slope at 1%. The test was interrupted when the subject failed to keep walking or running. We therefore initiated the calm-down step, comprising two minutes at 3.5 km/h and two minutes sitting. During the process, subjects were monitored with both an electrocardiogram and a gas analyzer (Oxycon Pro, Erich Jaeger GmbH, Hoechberg, Germany), which evaluates oxygen consumption as well as production of CO_2 . The cardiopulmonary effort test was performed in the same period of the day (early afternoon) after a light snack for all individuals, therefore controlling for the last meal intake.

Aerobic power was expressed as the VO_{2max} , considering the average of values obtained the last 30 seconds of the cardiorespiratory evaluation. To confirm the VO_{2max} , at least two of the following three criteria must be observed: (1) plateau in VO_2 (no variation or little variation in VO_2 ($<2.1 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) despite the increase of the exercise intensity); (2) Ratio of respiratory changes greater than 1.10; (3) Heart rate (HR) greater than 90% of the maximum predicted for age [23].

Anthropometric data were assessed with body mass index (BMI). Individual classification was determined according to the World Health Organization (WHO) [24] anthropometric classification.

Seizure frequency was computed based on patient's diaries over six months prior to the evaluation. Since all patients were pharmacoresistant, except two, we divided them into two groups according to seizure frequency: (1) below and (2) above three seizures per month. We evaluate the difference between these two extremes of seizure frequency in relation to the QOL, level of physical activity, physical capacity, and BMI.

2.4 Statistical analyses

All clinical variables, anthropometric data, and demographic data were analyzed with SPSS statistic software (SPSS, Chicago, IL, USA).

Normal distribution was examined with the Kolmogorov-Smirnov test. Differences between groups (as well as patient subgroups) were evaluated with t-test. Distribution of categorical variables was analyzed by Chi-Square test or Fisher's exact test. We used a general linear model (GLM) to analyze QOL and cardiopulmonary test results, covarying for the level of PA, using patients and controls as contrast groups. The level of significance adopted was a p value equal to or less than 0.05.

3. Results

The 38 TLE patients had a mean age of 43 years (standard deviation [SD] ± 10.16 years, ranging from 23 to 59 years, 14 men and 24 women), and the 20 controls had a mean age of 46 years (SD ± 8.43 years, ranging from 27 to 58 years, 7 men and 13 women). Controls and patients were balanced for age ($p = 0.44$) and gender ($p = 0.3$), and they all shared the same social condition (Table 1).

According to the IPAQ scores, 27 TLE patients were considered physically active and had a mean age of 44 years (± 8.01 years, 11 men and 16 women), and 11 patients were inactive and had a mean age of 40 years (± 14.08 years, 3 men and 8 women). There was no difference in seizure frequency and no difference in AED load between active and inactive patients (Table 2).

There were 16 physically active controls, who had a mean age of 47 years (± 8.54 years; 5 men and 11 women), and four inactive controls, who had a mean age of 42 years (± 7.67 , two men and two women) (Table 2).

3.1 Quality of life data

We observed a difference in QOL between groups when we covariate these data with the level of PA. Therefore, we could observe the influence of PA on QOL ($p = 0.02$) and physical health ($p = 0.01$), with higher scores in controls. In addition, in the subsequent analysis of QOL within sub-groups, TLE-Active presented better QOL than TLE-Inactive ($p = 0.04$) (Fig 1).

Table 1. Characteristics of sample.

	TLEG (n = 38)	CG (n = 20)	p value
Age (range)	43 \pm 10.16(23 to 59 years)	46 \pm 8.43(27 to 58 years)	0.44
Gender	14 males	7 males	0.3

TLE: temporal lobe epilepsy group

Controls: normal control group. $p < 0.05$

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181505.t001>

Table 2. Characteristics of TLE-Active and TLE-Inactive.

	TLE-Active (n = 27)	TLE-Inactive (n = 11)	p values
Mean Age \pm SD (range)	44 \pm 8,1 (23 to 59)	40 \pm 14,08 (23 to 59)	0.38
Gender	11 males, 16 females	3 males, 8 females	0.48
Lesional or MRI negative	21 lesional, 6 MRI Negative	11 lesional	0.15
Side of TLE	13 ITLE, 7 rTLE, 1 BilTLE, 6 NegTLE	4 ITLE, 5 rTLE, 2 BilTLE	0.12
Mean age at seizure onset \pm SD (range)	13.34 \pm 9.5 (6 months to 40 years)	10.22 \pm 9.35 (6 months to 30 years)	0.36
Seizure frequency *	2.56 per month	4.36 per month	0.16
AEDS	Monotherapy (n = 8)	Monotherapy (n = 4)	0.7

TLE-Active: temporal lobe epilepsy group that is considered active; TLE-Inactive: group of patients who are considered inactive; IELT: left ELT; rELT: right ELT; BilELT: Bilateral ELT; NegELT: negative MRI ELT; AEDS: anti-epileptic drugs.

* All patients were pharmacoresistant, except two (one in each group).

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181505.t002>

We found no significant differences between controls and TLE regarding average QOL and their domains (physical health, psychological health, social relationships, and environment) (S1 File). There were no differences between males and females in QOL scores, neither relationship with clinical data such as epilepsy onset, side of TLE and seizures frequency, AED (Table 2 and S1 File).

3.2 Daily physical activity profile

Comparing the PA habits profile, we did not observe differences in the level of PA between controls and TLE ($p = 0.54$). However, controls were more often employed (85%) than TLE (42%) ($p = 0.002$) (Fig 2), which probably explains why the TLE group had more people performing leisure PA (23% versus 5% in controls; $p = 0.14$).

3.3 Physical capacity data

We observed significant differences in physical capacity, measured by percent to age of O_2 values reached in maximal cardiopulmonary effort ($VO_{2\text{maxpercent}}$) and values of O_2 in the threshold between aerobic and anaerobic metabolism ($VO_{2\text{threshold}}$) between controls and TLE. The control group presented better physical capacity than TLE ($VO_{2\text{maxpercent}}$ $p = 0.05$; $VO_{2\text{threshold}}$ $p = 0.001$ and percent to age of O_2 reached in the threshold between aerobic and anaerobic metabolism [$VO_{2\text{thresholdpercent}}$], $p = 0.001$) (Fig 3 and Fig 4).

There were no differences between males and females in physical capacity (S1 File) neither significant relationships between clinical data such as epilepsy onset, side of TLE and seizures frequency and physical activity and physical capacity (S1 File).

Considering all recruited subjects (patients and controls), we did not identify a single person with excellent or good physical capacity. All subjects were classified with regular or poor aerobic capacity. Not a single person with TLE presented seizures during or after the cardiopulmonary effort exam.

There was no significant difference in anthropometric data among groups (S1 File).

3.4 Seizure frequency

There was no difference in the QOL, level of physical activity and BMI scores among the two seizure frequency groups as described above (S1 File). Physical capacity, however, was better in the group with lower seizure frequency (less than three seizures per month) (Fig 5).

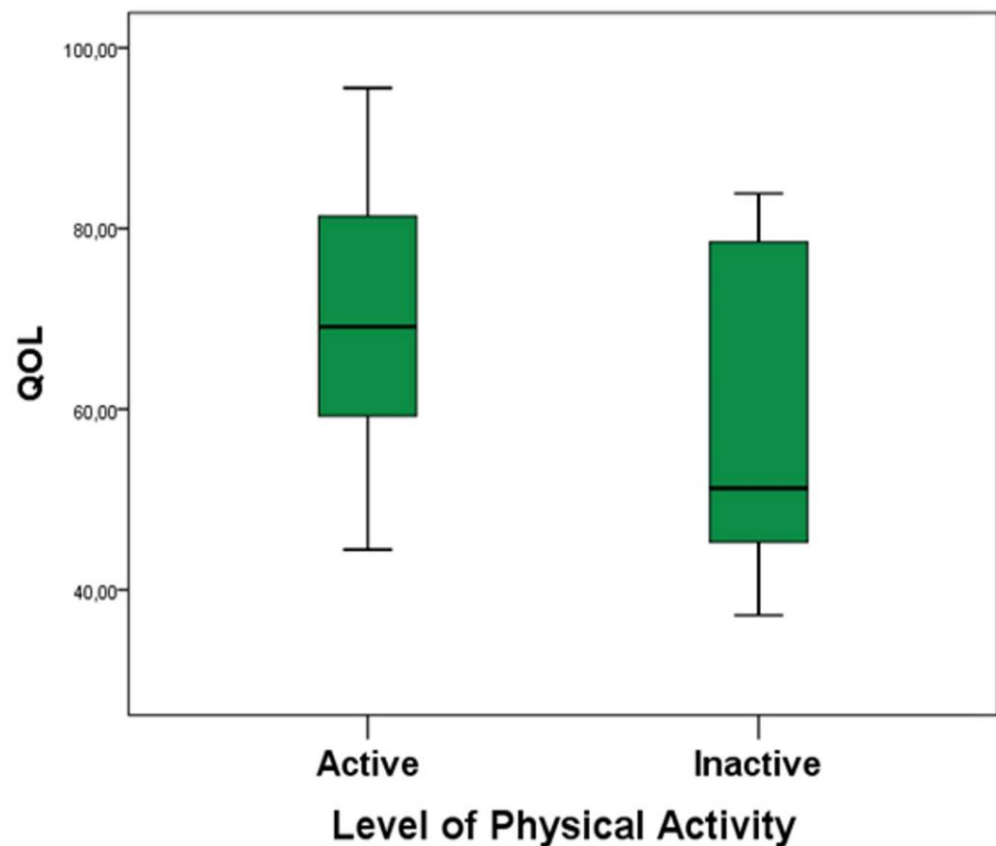


Fig 1. Comparison of QOL within TLE, between TLE-Active and TLE-Inactive. Active presented higher values for QOL. QOL: quality of life; TLE-Active: temporal lobe epilepsy group that is considered active; TLE-Inactive: group of patients who are considered inactive; p = statistically significant value.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181505.g001>

4. Discussion

Different from most studies in people with epilepsy (PWE) about PA that used only questionnaires, we included additional quantitative state-of-the-art cardiopulmonary evaluation to compare TLE patients and controls from the same social environment. Our results showed that the level of PA between our controls and patients did not differ per questionnaires; however, controls had better physical capacity than PWE according to the quantitative cardiopulmonary evaluation. In addition, TLE patients who were physically active had better QOL than those considered inactive.

4.1 Physical activity habit data

In contrast to previous studies [15, 16, 25], we observed no significant difference in the overall level of PA between groups. This corroborates with population-based studies that found an equivalent level of PA and leisure PA between PWE and the general population [26, 27]. However, both groups did not present good or great capacity, just regular or poor, showing that both groups need to be encouraged to practice PE.

However, most our patients reported being unemployed, thus not practicing PA related to work. On the other hand, most of the controls were employed. These data confirm previous

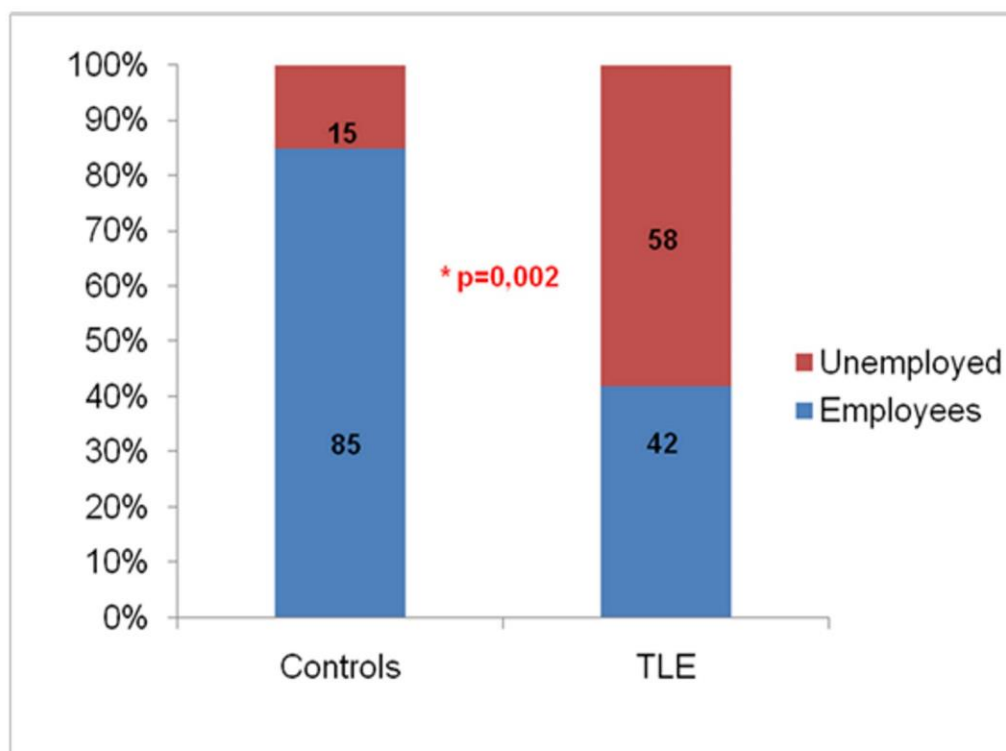


Fig 2. Comparison of employment frequencies between control and TLE. TLE: temporal lobe epilepsy group; Controls: normal control group.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181505.g002>

studies that showed higher levels of unemployment for PWE compared to the general population [15, 28]. This fact may explain why the groups did not present a significant difference in the level of overall daily PA; while TLE patients practiced more leisure physical activity, controls presented more activity related to work.

4.2 Quality of life data

Our initial analyses showed equivalent QOL for both groups. However, when co-varying for level of PA in a GLM, we found that PWE had poorer QOL than controls.

Previous studies have showed that PWE usually have a lower level of QOL (mainly due to the frequency of seizures, the stigma at work, and the comorbidities related to the disease) [29, 30]; however, no previous study has controlled QOL for PA.

Interestingly, we demonstrated a better level of QOL for TLE-Active compared to TLE-Inactive patients. So far, no previous studies have evaluated the interaction between PA and QOL specifically in TLE; however, it is well known that QOL in individuals with epilepsy is affected by mood disorders, rather than only AED treatment and social factors [5].

This finding is consistent with data obtained by Roth et al. [31], who observed that the level of depression is lower among PWE who exercise regularly. Intervention and population studies [11–13] have showed that PE can be a complementary treatment strategy to improve the mood state of PWE; thus, our data corroborate with these studies and highlight the importance of PE to improve QOL, which is affected in this population [5, 31].

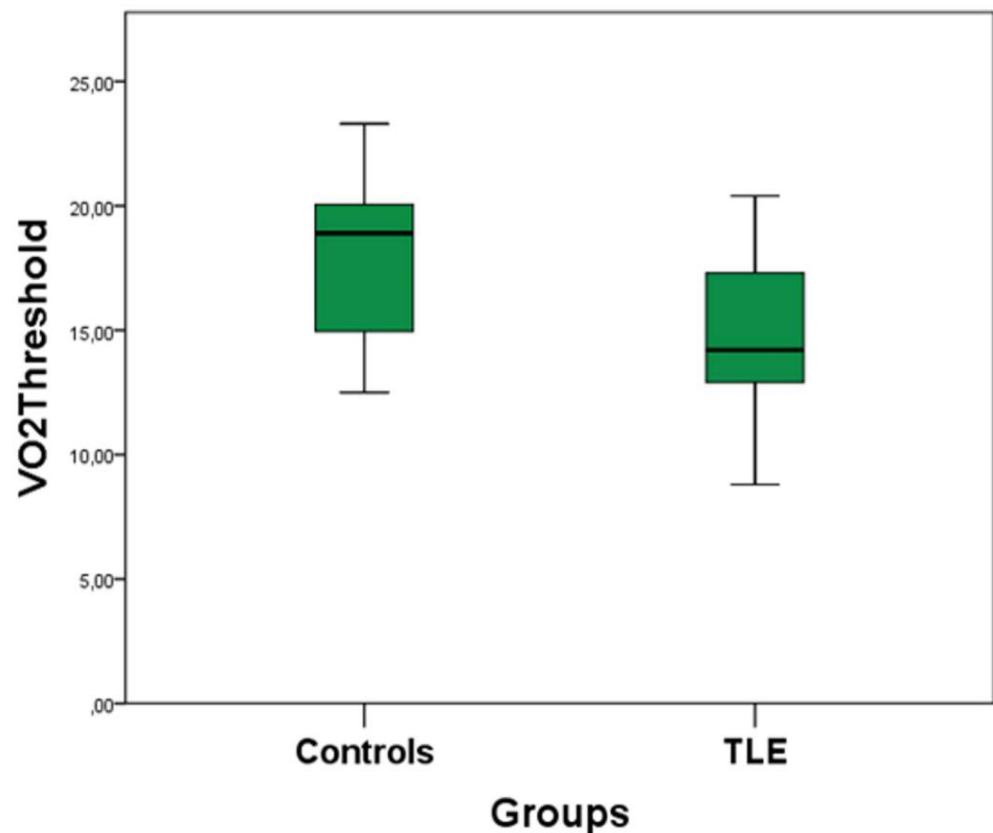


Fig 3. Comparison of physical capacity data between TLE and controls. Controls presented higher value of $VO_{2\text{threshold}}$ than TLE. TLE: temporal lobe epilepsy group; Controls: control group (without epilepsy); $VO_{2\text{threshold}}$: value of O_2 in the threshold between aerobic and anaerobic metabolism; p = statistically significant value.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181505.g003>

4.3 Physical capacity data

Previous studies using questionnaires showed a lower level of PA in PWE [15, 16]. We confirmed this finding using a quantitative cardiopulmonary test, showing that controls had better physical capacity than PWE.

It is interesting that, even though patients have a higher level of leisure PA, they have worse overall physical capacity than controls. This can be explained partly by significant differences in employability. This suggests that work has a great influence on individuals' physical capacity, and patients who practice leisure PA are not practicing at an ideal exercise intensity to promote adequate physical health adaptations. According to these data, we can infer that PWE need to practice more leisure PA at an ideal intensity to reach the physical capacity, ideally under professional supervision.

The VO_2 value achieved in the cardiopulmonary effort exam is a determinant factor of aerobic capacity. This value is used to evaluate the risk of cardiovascular and pulmonary comorbidities, and it is a predictor of general health [32]. Our study found that PWE who were active had better QOL, physical health, and VO_2 values (physical capacity) compared to patients who did not practice exercises.

Experimental animal models of epilepsy have showed PE mechanisms that can promote the improvement of several aspects related to epilepsy, such as delayed kindling model development,

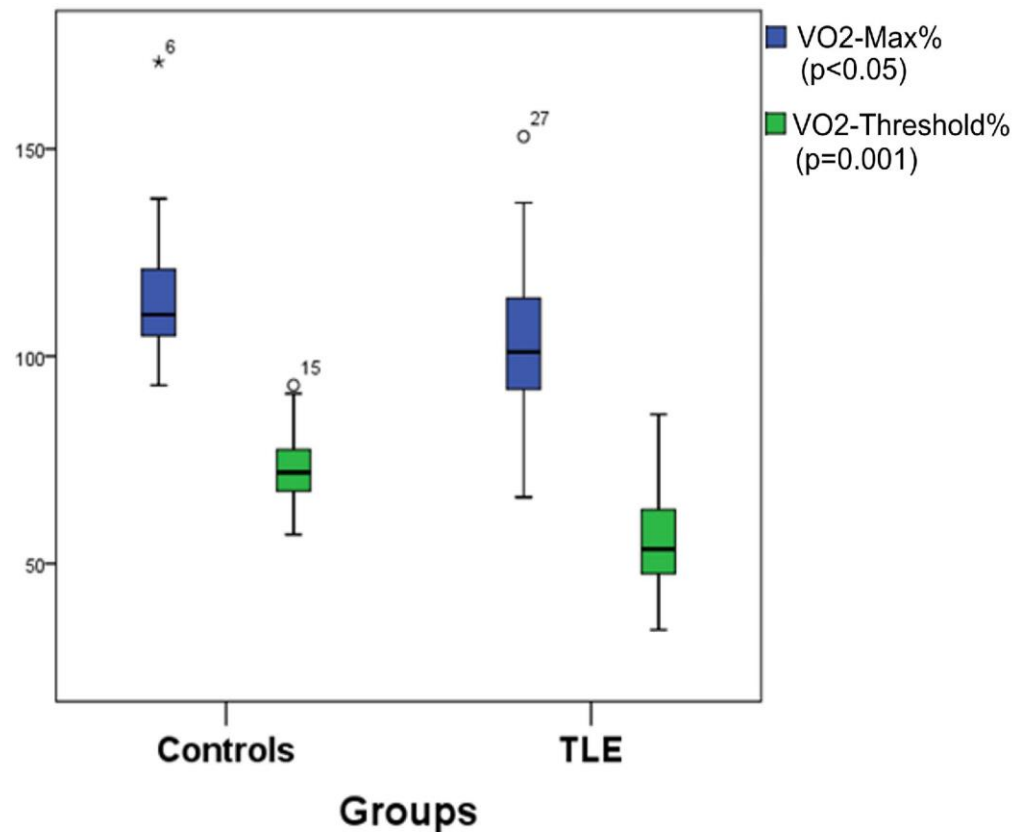


Fig 4. Comparison of physical capacity data between TLE and controls. Controls presented higher value of VO₂maxpercent and VO₂thresholdpercent than TLE. TLE: temporal lobe epilepsy group; Controls: control group (without epilepsy); VO₂maxpercent: percent to age of max value of O₂ reached in maximal cardiopulmonary effort; VO₂thresholdpercent: percent to age of O₂ reached in the threshold between aerobic and anaerobic metabolism.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181505.g004>

improvement of spatial memory, increased brain-derived neurotrophic factor and hilar fibers of dentate gyrus in the hippocampus, and decreased frequency and intensity of seizures and spikes in the EEG during PA and after a PE training program [33–37]. This explains some neurological PE adaptations that can lead to clinical improvements in animals, which need to be better understood in humans. Our data showed that patients with better physical capacity had less seizure frequency, thus, indicating a relationship that needs to be explored in further studies, since we cannot define a causal relationship due to the cross-sectional design of the present study.

5. Conclusion

Our study showed no overall difference in the level of PA between controls and the general population using validated questionnaires; however, we found that PWE had poorer physical capacity using a state-of-the-art cardiopulmonary effort exam. The objectively measured physical capacity seems to be a better discriminating variable than IPAQ score.

There were differences in QOL and physical health between groups, with better scores in controls. In addition, patients who were active had better QOL than patients who were physically inactive.

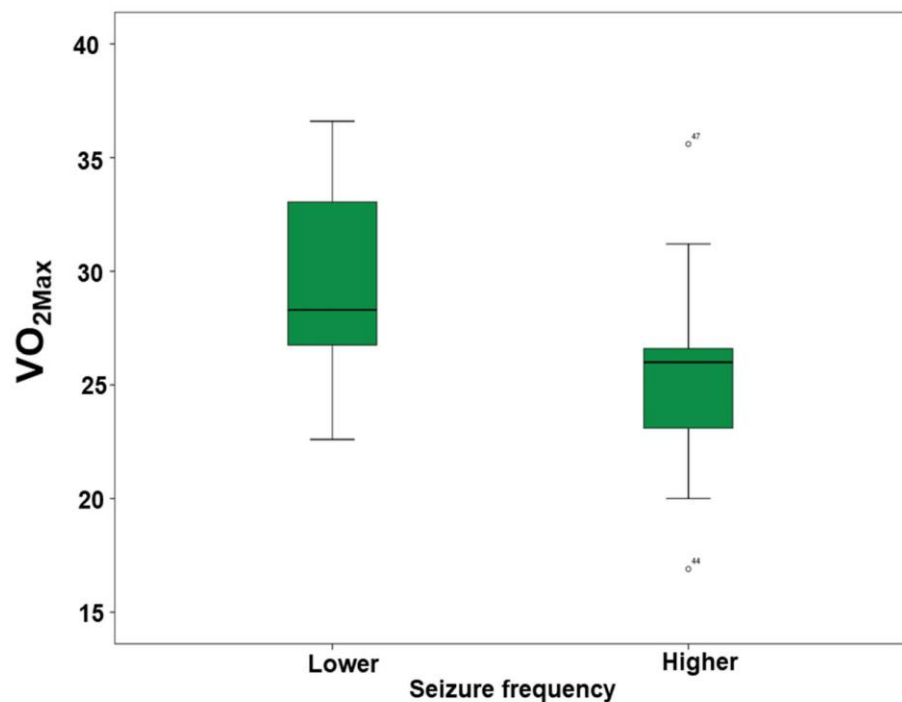


Fig 5. Comparison of physical capacity data between patients with lower seizure frequency and patients with higher seizure frequency. Patients with lower seizure frequency had higher values of VO_{2max} than patients with higher seizure frequency. VO_{2max} : percent to age of maximal value of O_2 reached in maximal cardiopulmonary effort; Lower seizure frequency: group of patients with less than three seizures per month; Higher seizure frequency: group of patients with more than three seizures per month.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181505.g005>

There are probable benefits in performing cardiopulmonary evaluation to prescribe the adequate intensity of a PE program for PWE. Whether this will improve QOL and seizure control needs to be investigated in future trials.

Supporting information

S1 File. Additional statistical analyses. Descriptive statistics and output statistics for quality of life, level of physical capacity, and physical capacity group analyses. (DOCX)

Acknowledgments

The authors thank the FAPESP for its financial support (grants no. 2014/05435-8 and no. 2013/07559-3).

Author Contributions

Conceptualization: Paula Teixeira Fernandes, Fernando Cendes.

Data curation: Nathalia Volpato, Juliana Kobashigawa, Clarissa Lin Yasuda, Simoni Thiemi Kishimoto, Paula Teixeira Fernandes.

Formal analysis: Nathalia Volpato, Juliana Kobashigawa, Clarissa Lin Yasuda, Fernando Cendes.

16. Steinhoff BJ, Neusüss K, Thegeder H, Reimers CD. Leisure time activity and physical fitness in patients with epilepsy. *Epilepsia*. 1996; 37(12):1221–7. PMID: [8956856](#).
17. de Lima C, de Lira CA, Arida RM, Andersen ML, Matos G, de Figueiredo Ferreira Guilhoto LM, et al. Association between leisure time, physical activity, and mood disorder levels in individuals with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2013; 28(1):47–51. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.03.016> PMID: [23657213](#).
18. Berg AT. The natural history of mesial temporal lobe epilepsy. *Curr Opin Neurol*. 2008; 21(2):173–8. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e3282f36ccd> PMID: [18317276](#).
19. Camilo F, Scorza FA, de Albuquerque M, Vancini RL, Cavalheiro EA, Arida RM. Evaluation of intense physical effort in subjects with temporal lobe epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr*. 2009; 67(4):1007–12. Epub 2010/01/14. PMID: [20069210](#).
20. Cendes F, Sakamoto AC, Spreafico R, Bingaman W, Becker AJ. Epilepsies associated with hippocampal sclerosis. *Acta Neuropathol*. 2014; 128(1):21–37. <https://doi.org/10.1007/s00401-014-1292-0> PMID: [24823761](#).
21. Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. The WHO-QOL Group. *Psychol Med*. 1998; 28(3):551–8. PMID: [9626712](#).
22. Matsudo S, Araújo T, Matsudo V, Andrade D, Andrade E, Oliveira LC, Braggion G. Questionário internacional de atividade física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. *Revista Brasileira de Atividade Física & Saúde* 2001; 6(2): 5–18. <https://periodicos.ufpel.edu.br/ojs2/index.php/RBAFS/article/view/931/1222>
23. Wasserman K, Hansen J, Sue D, Stringer W, Whipp B. Principles of Exercise Testing and Interpretation, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004
24. WHO Expert Committee on Physical Status: the Use and Interpretation of Anthropometry (1993: Geneva S. Physical status: the use of and interpretation of anthropometry, report of a WHO expert committee. Geneva: World Health Organization: 1995.
25. Arida RM, Scorza FA, de Albuquerque M, Cysneiros RM, de Oliveira RJ, Cavalheiro EA. Evaluation of physical exercise habits in Brazilian patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2003; 4(5):507–10. PMID: [14527492](#).
26. Gordon KE, Dooley JM, Brna PM. Epilepsy and activity—a population-based study. *Epilepsia*. 2010; 51(11):2254–9. Epub 2010/12/24. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02709.x> PMID: [21175601](#).
27. Elliott JO, Lu B, Moore JL, McAuley JW, Long L. Exercise, diet, health behaviors, and risk factors among persons with epilepsy based on the California Health Interview Survey, 2005. *Epilepsy Behav*. 13. United States 2008. p. 307–15.
28. Clarke BM, Upton AR, Castellanos C. Work beliefs and work status in epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2006; 9(1):119–25. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2006.04.008> PMID: [16730234](#).
29. Hermann BP. Quality of life in epilepsy. *Journal of Epilepsy*. 1992; 5(3): 153–65. [http://dx.doi.org/10.1016/S0896-6974\(05\)80134-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0896-6974(05)80134-3).
30. Liou HH, Chen RC, Chen CC, Chiu MJ, Chang YY, Wang JD. Health related quality of life in adult patients with epilepsy compared with a general reference population in Taiwan. *Epilepsy Res*. 2005; 64(3):151–9. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2005.03.006> PMID: [15935621](#).
31. Roth DL, Goode KT, Williams VL, Faught E. Physical exercise, stressful life experience, and depression in adults with epilepsy. *Epilepsia*. 1994; 35(6):1248–55. PMID: [7988518](#).
32. Fletcher GF, Froelicher VF, Hartley LH, Haskell WL, Pollock ML. Exercise standards. A statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 1990; 82(6):2286–322. PMID: [2242557](#).
33. Arida RM, Scorza CA, Scorza FA, Gomes da Silva S, da Graça Naffah-Mazzacoratti M, Cavalheiro EA. Effects of different types of physical exercise on the staining of parvalbumin-positive neurons in the hippocampal formation of rats with epilepsy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007; 31(4):814–22. PMID: [17331634](#). <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2007.01.021>
34. Arida RM, Scorza CA, Scorza FA, Gomes da Silva S, da Graça Naffah-Mazzacoratti M, Cavalheiro EA. Effects of different types of physical exercise on the staining of parvalbumin-positive neurons in the hippocampal formation of rats with epilepsy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 31. England 2007. p. 814–22. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2007.01.021> PMID: [17331634](#)
35. Arida RM, Sanabria ER, da Silva AC, Faria LC, Scorza FA, Cavalheiro EA. Physical training reverts hippocampal electrophysiological changes in rats submitted to the pilocarpine model of epilepsy. *Physiol Behav*. 2004; 83(1):165–71. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2004.08.008> PMID: [15501504](#).
36. Arida RM, Scorza FA, Terra VC, Cysneiros RM, Cavalheiro EA. Physical exercise in rats with epilepsy is protective against seizures: evidence of animal studies. *Arq Neuropsiquiatr*. 2009; 67(4):1013–6. Epub 2010/01/14. PMID: [20069211](#).

37. Gobbo OL, O'Mara SM. Exercise, but not environmental enrichment, improves learning after kainic acid-induced hippocampal neurodegeneration in association with an increase in brain-derived neurotrophic factor. *Behav Brain Res.* 2005; 159(1):21–6. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2004.09.021> PMID: [15794993](#).

CAPÍTULO 2

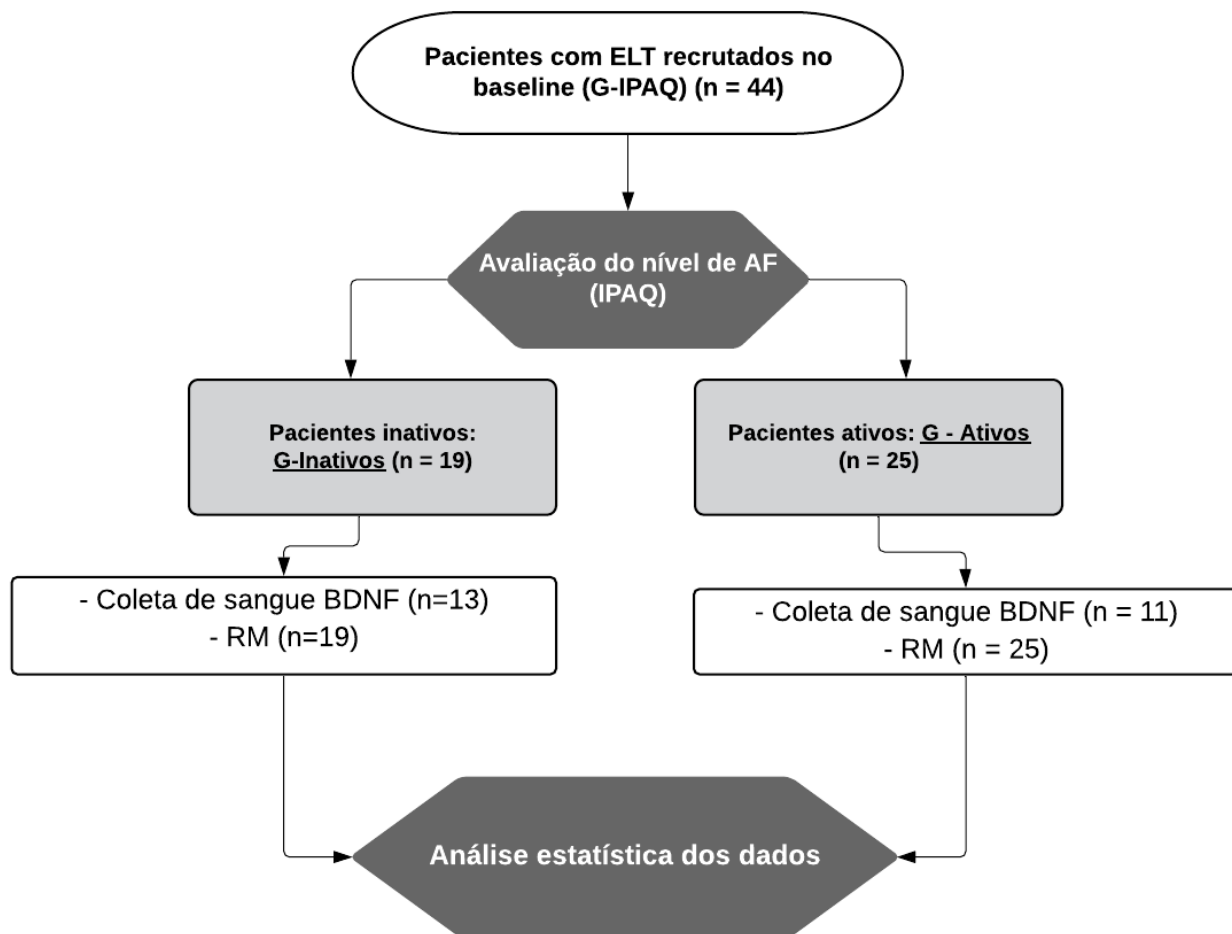


Figura 8 Organização cronológica da pesquisa.

BDNF

Houve uma diferença significativa entre os valores das médias do BDNF sérico entre os pacientes ELT-Ativos e ELT-Inativos o qual o grupo ELT-Inativo apresentou valor maior de BDNF. (tabela1)

Tabela 1 Diferença entre as médias do nível sérico do BDNF entre ELT-Ativos e ELT- Inativos.

	IPAQ	N	Média± SD	P
BDNF (µL)	ELT-Ativos	11	39.992.736 (± 289.27)	0,009
	ELT-Inativos	13	72.603.74 ± (±269.223.74)	

Legenda: BDNF: Brain Derived Neurotrophic Factor em inglês, fator neurotrófico do cérebro. IPAQ International Physical Activity Questionnaire em inglês, instrumento de avaliação de nível de atividade física. ELT-Ativos: pacientes considerados ativos pelo IPAQ. ELT-Inativos: pacientes considerados inativos pelo IPAQ. P < 0,05.

Estrutura Hipocampal

Optamos por analisar o volume do hipocampo normalizado para o volume intracraniano total (eTIV) dos indivíduos, valor que indica a porcentagem que a estrutura ocupa em relação ao tamanho do crânio do paciente.

Analisando as médias dos volumes entre os pacientes ELT-Ativos e ELT-Inativos pelo IPAQ, não observamos diferença significativa entre os grupos, tanto para o hipocampo ipsilateral (p=0,24), quanto para o contralateral (p=0,93).

(Tabela 2)

Tabela 2. Diferença entre as médias dos valores do volume das estruturas hipocampus.

	TLE - Ativo (n = 28)	TLE - Inativo (n = 24)	P
Ipsilateral (Reg)	2976.21 (± 266,12)	3331.14 (± 248,12)	0,29
Contralateral (Reg)	3964.82 (± 32,72)	4009 (± 395.15)	0,1

Legenda: A estatística foi calculada através dos valores normalizados para o eTIV, no entanto, nesta tabela estamos demonstrando os valores regredidos para melhor visualização dos valores brutos.

CAPÍTULO 3

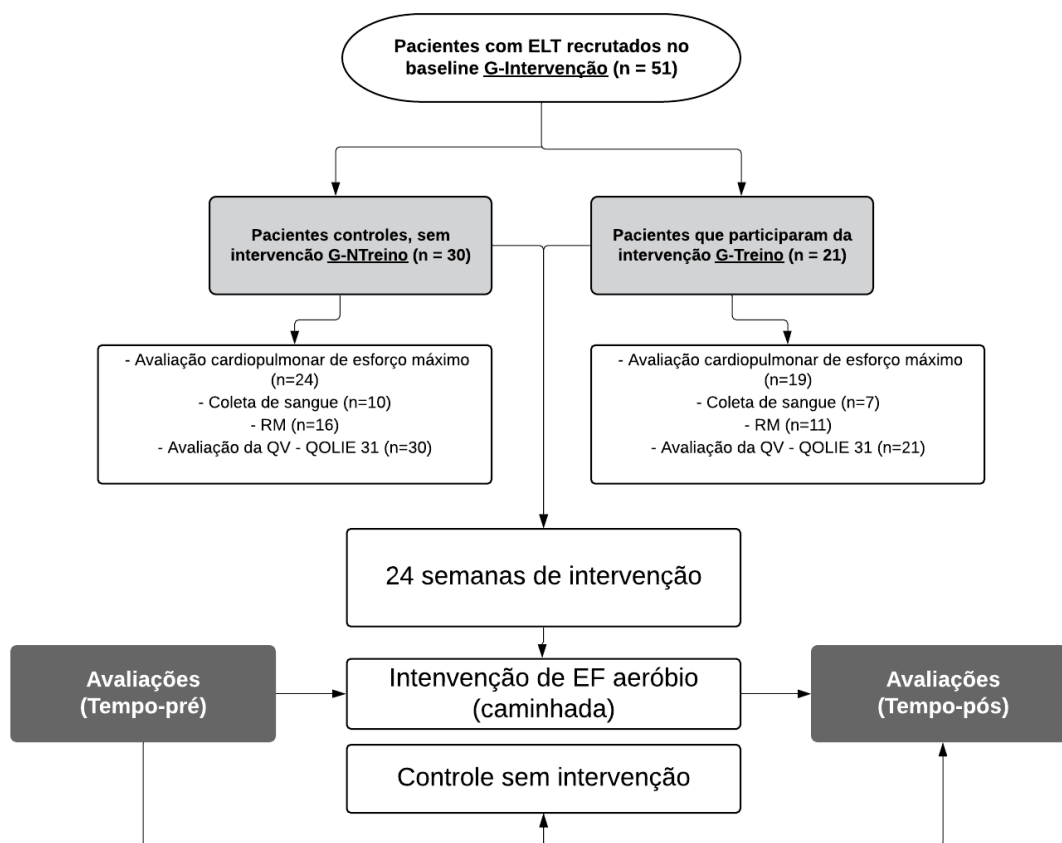


Figura 9 Organização cronológica da pesquisa.

Capacidade pulmonar

Analisando os dados de maneira multivariável, foi observado um efeito significativo do tempo para os dados de capacidade cardiopulmonar (VO_{2Lmax} , $VO_{2max/Kg}$, $FC_{máx}$, $VO_{2Llimiar}$, $VO_{2Llimiar/Kg}$, FC_{limiar}) $F(6,35) = 5,5$, $p < 0,001$, $\eta_p^2 = 0,489$, o que significa um efeito biológico relevante. Houve também uma interação significativa tempo versus intervenção $F(6,35) = 2,7$, $p = 0,026$, $\eta_p^2 = 0,322$. No entanto, o modelo não revelou uma diferença entre grupos de intervenção (G-Intervenção) para as variáveis de capacidade cardiopulmonar, exceto para o $VO_{2Llimiar/Kg}$ ($F(1,40) = 4,9$, $p = 0,032$).

Analisando-se as ANOVAs post hoc encontrou-se um efeito univariado do tempo em todas as variáveis de capacidade cardiopulmonar: VO_{2Lmax} , $VO_{2max/Kg}$, $FC_{máx}$, $VO_{2Llimiar}$, $VO_{2Llimiar/Kg}$, FC_{limiar} . A interação tempo versus intervenção foi significativa para $VO_{2Llimiar}$ ($p = 0,001$), $VO_{2Llimiar/Kg}$ ($p < 0,001$), portanto, foram

avaliadas usando-se o teste de efeito simples. Analisando o gráfico de interação (FIGURA 5) e a tendência estatística para a variável FC_{limiar} ($p = 0,06$) considerou-se avaliar os efeitos simples para a mesma também.

As comparações múltiplas mostraram um aumento do VO_{2Lmax} , $VO_{2max/Kg}$ na avaliação pós-intervenção ($p = 0,008$ para ambas as variáveis), assim como uma diminuição $FC_{máx}$ também na avaliação pós intervenção ($p = 0,009$), independente do G-Intervenção.

Os efeitos simples para as variáveis $VO_{2Llimiar}$, $VO_{2Llimiar/Kg}$, FC_{limiar} mostraram: considerando-se as diferenças entre grupos de intervenção em cada momento de avaliação (entre-grupos), encontrou-se um aumento significativo apenas para o $VO_{2Llimiar/Kg}$ comparando-se G-treino versus G-NTreino na avaliação pós-intervenção ($p = 0,002$); enquanto considerando-se entre avaliações pré e pós-intervenção para cada grupo (intra-grupos), encontrou-se um aumento significativo das variáveis $VO_{2Llimiar}$, $VO_{2Llimiar/Kg}$ e FC_{limiar} entre pré- e pós-intervenção ($p < 0,001$, $p < 0,001$ e $p = 0,003$, respectivamente) no G-treino. Não houve diferença entre os dois tempos de avaliação para o G-NTreino, nem entre G-NTreino e G-Treino em cada avaliação ($p > 0,05$). Os efeitos simples e interações para as variáveis de capacidade cardiopulmonar estão ilustrados nas figuras 10-15 e os valores demonstrados na Tabela 3.

Tabela 3 Característica da amostra G-NTreino e G-Treino em relação aos dados de capacidade cardiopulmonar.

	Tempo - Pré		Tempo - Pós	
	G – NTreino n(n = 24)	G – Treino (n = 19)	G – NTreino (n = 24)	G – Treino (n = 19)
VO₂ máximo (ml)	2057,62 (±112,57)	1896,4 (±127,9)	2066,85 (±109,09)	2103,6 (±157,96)
VO_{2máximo/Kg} (ml)	28,86 (±1,22)	27,31 (±1,29)	28,69 (±1,13)	31,34 (±2,35)
FC máxima	154,03 (±4,34)	154,1 (±5,41)	145,85 (±4,1)	145,45 (±6,92)
VO_{2limiar} (ml)	1217,1 (±77,31)	1087,3 (±72,67)	1166,32 (±70,97)	1397,65 (±89,41)
VO_{2L limiar/Kg} (ml)	17,41 (±1,33)	15,78 (±0,85)	16,23 (±0,88)	20,95 (±1,41)
FC limiar	116,17 (±4,27)	114,95 (±3,93)	116,57 (±4,02)	128,3 (±5,22)

Legenda: Tempo – Pré: período pré intervenção, Tempo – Pós: Período pós intervenção, G – NTreino: Grupo de pacientes com epilepsia que não foram submetidos à intervenção de treinamento físico aeróbio, VO₂ máximo: Consumo máximo de O₂, VO_{2máximo/Kg}: valor do consumo máximo de O₂ dividido pelo peso do indivíduo, FC máxima: Frequência cardíaca observada no momento do consumo máximo de O₂, VO_{2Llimiar}: Volume do consumo de O₂ no ponto limiar de anaerobiose, VO_{2L limiar/Kg}: Volume do consumo de O₂ no ponto do limiar de anaerobiose dividido pelo peso do paciente, FC limiar: Frequência cardíaca observada no momento do ponto de limiar de anaerobiose.

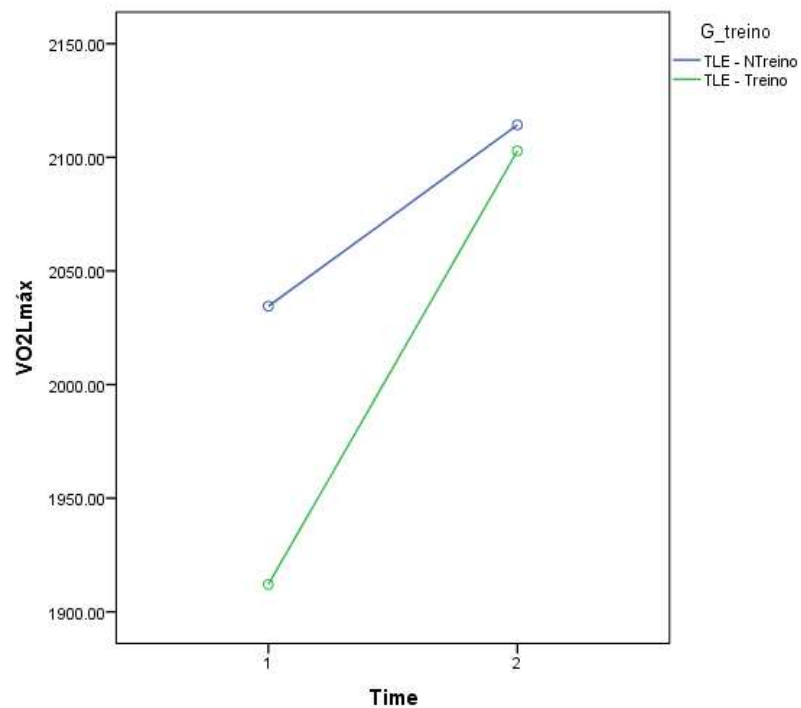


Figura 10 Gráficos de linhas mostrando os efeitos simples do tempo e a interação entre os grupos para as variável VO_{2Lmax} . Não observamos diferenças significativas ($p > 0,05$).

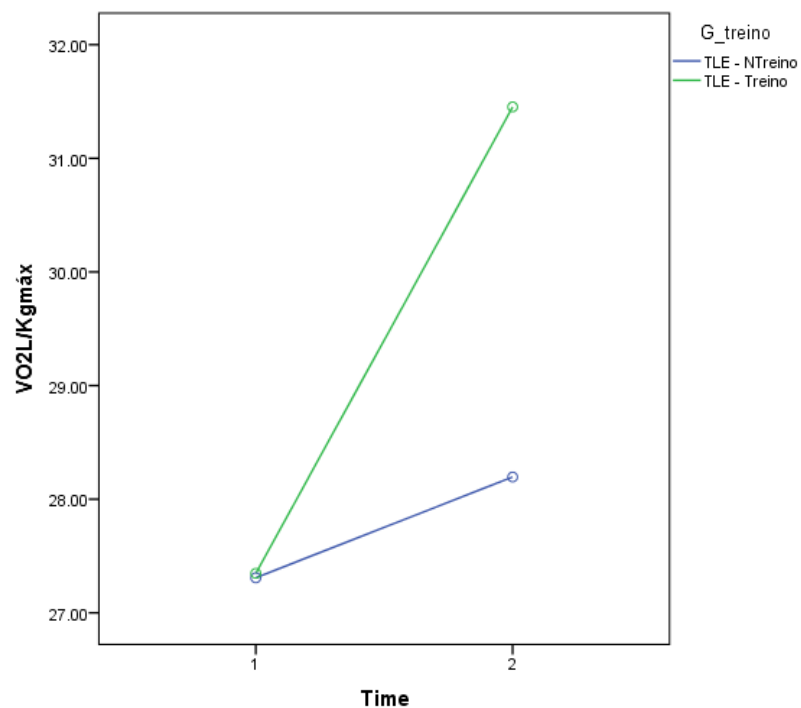


Figura 11 Gráficos de linhas mostrando os efeitos simples do tempo e a interação entre os grupos para a variável $VO_{2max/Kg}$. Não observamos diferenças significativas ($p > 0,05$).

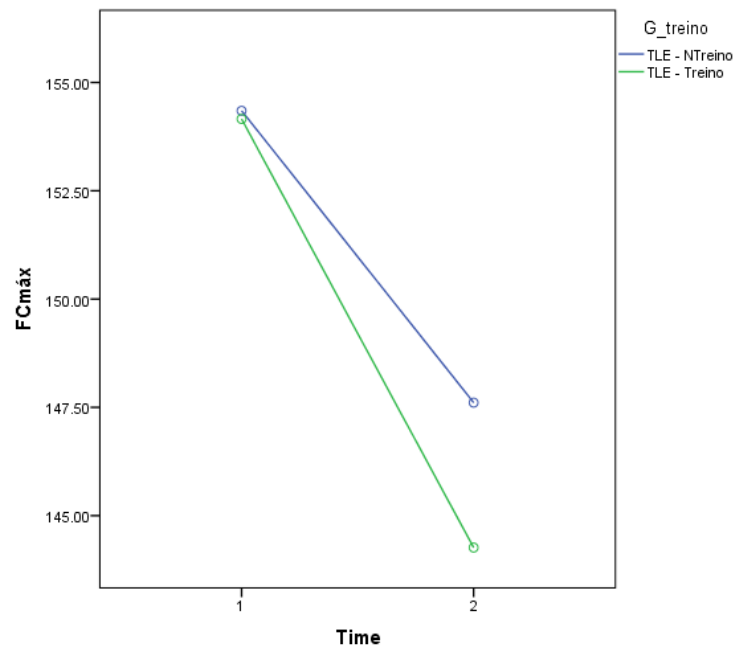


Figura 12 Gráficos de linhas mostrando os efeitos simples do tempo e a interação entre os grupos para a variável $FC_{máx}$. Não observamos diferenças significativas ($p > 0,05$).

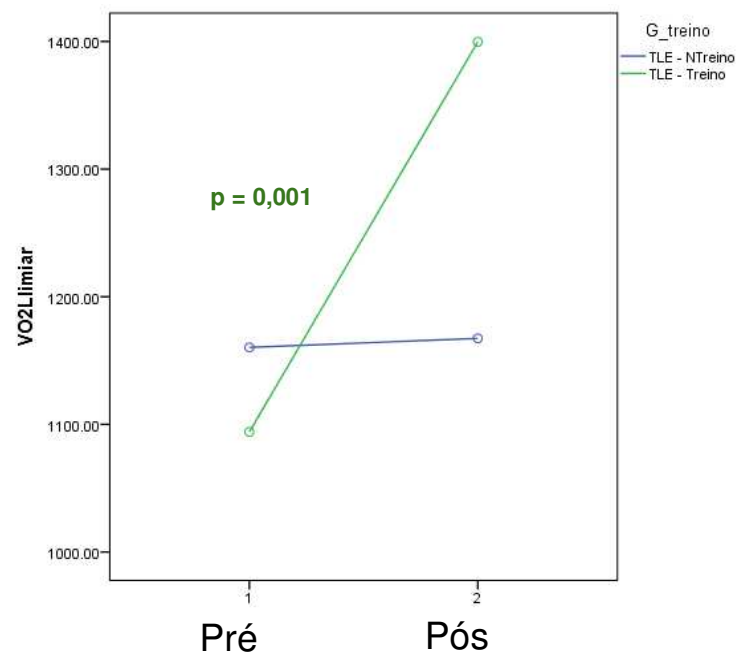


Figura 13 Gráficos de linhas mostrando os efeitos simples do tempo e a interação entre os grupos para a variável $VO_{2limiar}$. Observamos um aumento significativo do $VO_{2limiar}$ entre o período pré e pós para o TLE- Treino ($p = 0,001$).

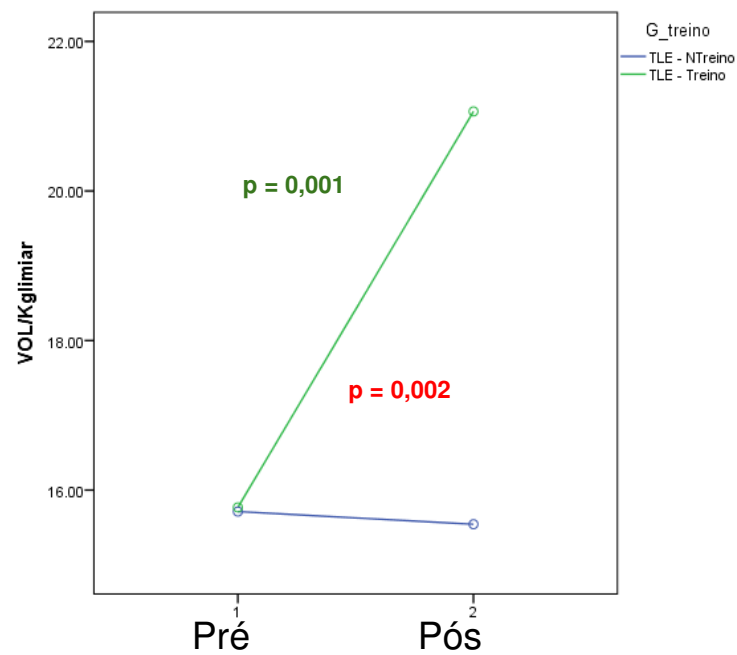


Figura 14 Gráficos de linhas mostrando os efeitos simples do tempo e a interação entre os grupos para a variável $VO_{2L}/Kglimiar$. Observamos um aumento significativo do $VO_{2L}/Kglimiar$ entre o período pré e pós para o TLE- Treino ($p = 0,001$). E uma diferença significativa entre os grupos no momento pós treino ($p = 0,002$).

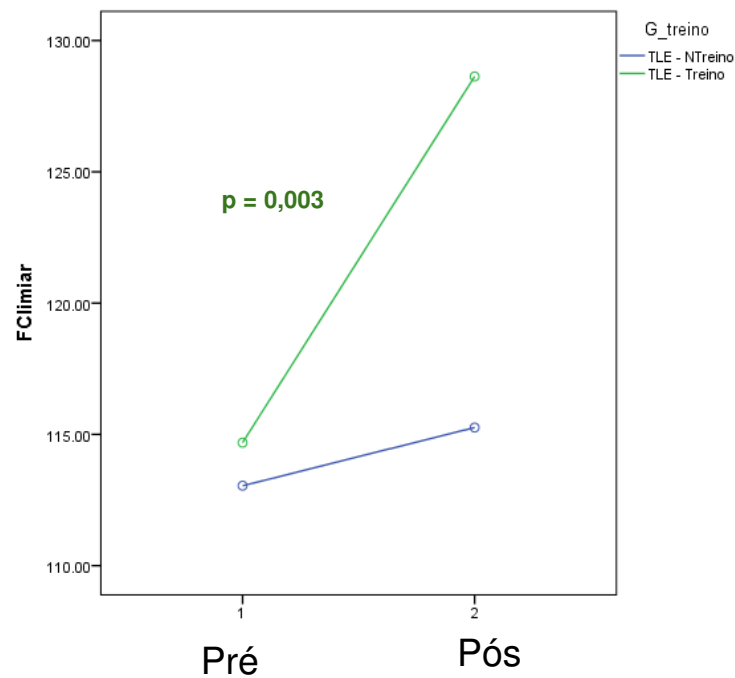


Figura 15 Gráficos de linhas mostrando os efeitos simples do tempo e a interação entre os grupos para a variável $FClimiar$. Observamos um aumento significativo da $FClimiar$ entre o período pré e pós para o TLE- Treino ($p = 0,003$).

BDNF

A análise dos níveis séricos de BDNF mostrou um efeito significativo multivariado do tempo, $F(1,15) = 6,3$, $p = 0,024$, $\eta_p^2 = 0,297$ mas não observamos interação tempo versus grupo, $F(1,15) = 0,18$, $p = 0,67$, $\eta_p^2 = 0,012$. Também não houve diferença entre grupos de intervenção $F(1,15) = 0,03$, $p = 0,86$, $\eta_p^2 = 0,002$. Houve um aumento nos níveis séricos do BDNF na avaliação pós-intervenção independente do grupo intervenção (Fig.16).

Tabela 4 Característica da amostra G-NTreino e G-Treino em relação ao nível sérico de BDNF

BDNF (μ L)	Tempo – Pré		Tempo - Pós	
	G – NTreino (n = 10)	G – Treino (n = 7)	G – NTreino (n = 10)	G – Treino (n = 7)
	5425,75 ($\pm 2131,37$)	5262,17 ($\pm 3802,1$)	7640,36 ($\pm 4388,25$)	8373,74 ($\pm 5145,74$)

Legenda: Tempo – Pré: período pré intervenção, Tempo – Pós: Período pós intervenção, G – NTreino: Grupo de pacientes com epilepsia que não foram submetidos à intervenção de treinamento físico aeróbio, BDNF: Brain Derived Neurotrophic Factor em inglês, fator neurotrófico do cérebro.

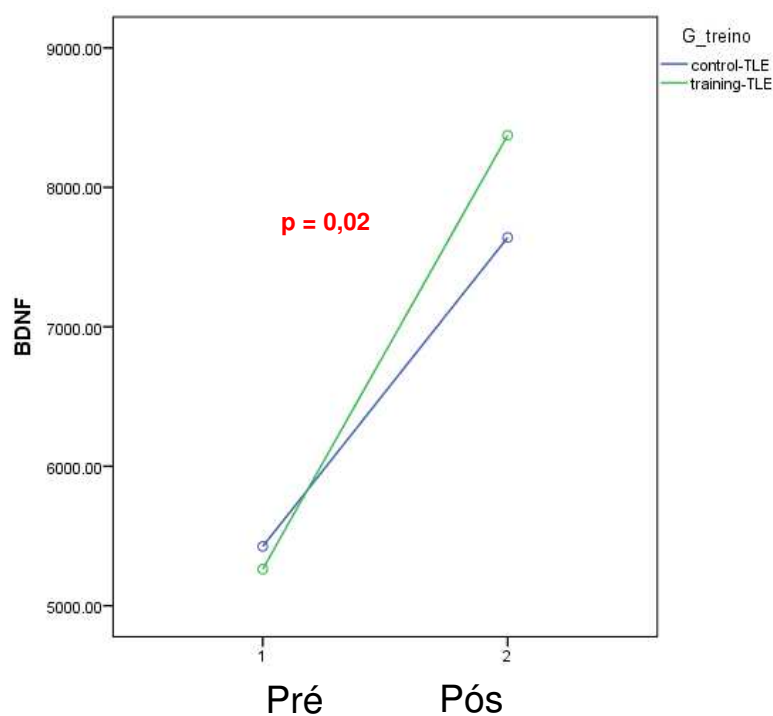


Figura 16 Gráficos de linhas mostrando os efeitos simples do tempo e a interação entre os grupos para a variável BDNF. Observamos um aumento significativo do BDNF entre o momento pré e pós independente dos grupos ($p = 0,02$).

Estrutura

Analisando os dados de maneira multivariável, não observamos efeito significativo do tempo para os volumes normalizados dos hipocampus ipsi e contralateral $F(2,22) = 0,42$, $p = 0,61$, $\eta_p^2 = 0,037$. Também não observamos interação significativa tempo versus intervenção $F(2,22) = 2,64$, $p = 0,09$, $\eta_p^2 = 0,194$. No entanto, o modelo não revelou uma diferença entre grupos de intervenção sobre o volume hipocampal $F(1,23) = 0,036$, $p = 0,85$, $\eta_p^2 = 0,002$.

Analisando-se as ANOVAs post hoc encontramos um efeito univariado do tempo versus intervenção apenas para o hipocampo contralateral, no entanto, através da inspeção dos gráficos de interação tempo versus intervenção, observamos também uma interação para o volume hipocampal ipsilateral $F(1,23) = 5,49$, $p = 0,028$, $\eta_p^2 = 0,193$ e $F(1,23) = 1,14$, $p = 0,29$, $\eta_p^2 = 0,047$.

Os efeitos simples para o volume hipocampal ipsilateral mostraram: considerando as diferenças entre grupos de intervenção em cada momento de avaliação (entre-grupos), não observamos efeito significativo ($p > 0,05$); enquanto considerando as diferenças entre avaliações pré e pós-intervenção para cada grupo (intra-grupos), também não observamos efeito significativo ($p = 0,05$).

Os efeitos simples para o volume hipocampal contralateral mostraram: considerando as diferenças entre grupos de intervenção em cada momento de avaliação (entre-grupos), não observamos efeito significativo ($p > 0,05$). No entanto, considerando as diferenças entre avaliações pré e pós-intervenção para cada grupo (intra-grupos) encontramos uma diminuição significativa do volume contralateral para o G-NTreino ($p = 0,02$).

Como através do teste de hipótese não encontramos diferenças significativas para essas variáveis, provavelmente, devido ao *efeito de chão*, optamos por também analisar as diferenças das médias entre os tempos pré e pós dos volumes hipocampais através dos deltas e suas porcentagens em relação às médias dos volumes do momento pré intervenção. Observamos que o G-NTreino sofreu uma redução de 5,4% do volume do hipocampo Ipsilateral e uma redução de 3,75% do volume do hipocampo contralateral, em contrapartida, o G-Treino obteve um aumento de 1,2% do volume do hipocampo ipsilateral e um aumento de 3,32% do volume do hipocampo contralateral. (Fig 17 e 18).

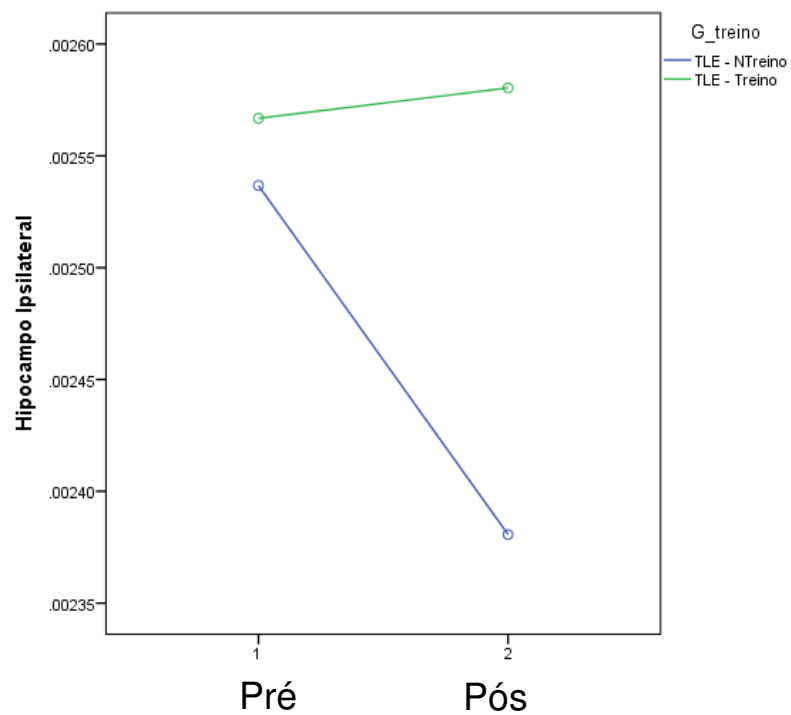


Figura 17 Gráficos de linhas mostrando os efeitos simples do tempo e a interação entre os grupos para a variável Hipocampo Ipsilateral. Não observamos resultados significativos.

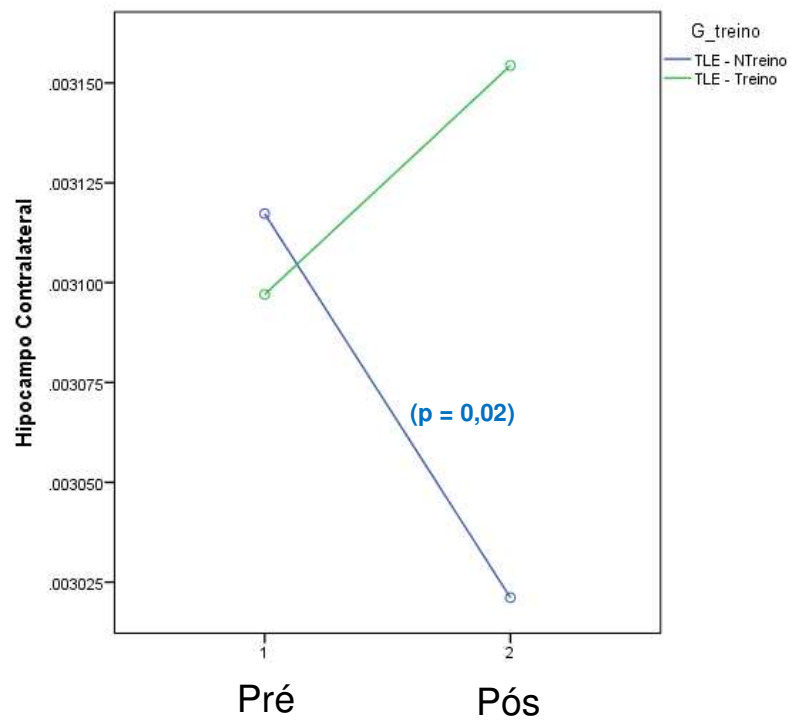


Figura 18 Gráficos de linhas mostrando os efeitos simples do tempo e a interação entre os grupos para a variável $FC_{threshold}$. Observamos uma diminuição significativa da média do volume do hipocampo contralateral entre o período pré e pós para o TLE- NTreino ($p = 0,02$).

Qualidade de vida

Analisando as variáveis do QOLIE 31 (qol31, Overall QV, Emotional Well Being, Cognitive, Social Functioning, Energy Fatigue, Seizure Worry, Medication Effects) de maneira multivariável, não observamos um efeito do tempo no modelo, no entanto, observamos uma interação entre os G-Intervenção. Encontrou-se violações nos ajustes do modelo linear em algumas variáveis no modelo univariável, contudo, optamos por simplificar o modelo aplicando o teste-t para as variáveis paramétricas e o Wilcoxon para as variáveis não paramétricas, analisando as variáveis entre os tempos pré e pós para cada grupo de intervenção,

As variáveis, qol31, Overall QV, Emotional Well Being, Cognitive, e Seizure Worry foram analisadas através do teste t, não observamos diferenças significativas entre o tempo pré e pós para todas as variáveis para o G-NTreino ($p > 0,05$); por outro lado, observamos diferença significativa para todas as variáveis para o G-Treino, exceto para a variável Cognitive: qol31 ($p < 0,001$), Overall QV ($p = 0,02$), Emotional Well Being ($p = 0,01$), e Seizure Worry ($p = 0,006$),

As variáveis não paramétricas Social Functioning, Energy Fatigue e Medication Effects foram analisadas através do Wilcoxon. Não observamos diferenças significativas entre os tempos pré e pós em todas as variáveis para o G-NTreino ($p > 0,05$). Contudo, observamos diferenças significativas nas variáveis Social Functioning ($p = 0,009$) e Energy Fatigue ($p = 0,003$). (Figuras 19-26), (Tabela 05).

Tabela 2 Característica da amostra G-NTreino e G-Treino em relação ao nível aos dados de qualidade de vida.

	Tempo – Pré		Tempo - Pós	
	G – NTreino (n = 30)	G – Treino (n = 21)	G – NTreino (n = 30)	G – Treino (n = 21)
Qolie-Total	62,27 ($\pm 3,63$)	52,97 ($\pm 3,54$)	61,42 (± 3)	68,07 ($\pm 2,92$)
QV Geral	9,1 (5,3-14)	8,75 (1,75-14)	9,66 ($\pm 0,45$)	10,5 ($\pm 0,46$)
Bem estar emocional	9,41 ($\pm 0,66$)	7,6 ($\pm 0,85$)	8,96 ($\pm 0,69$)	10,02 ($\pm 0,68$)
Cognição	15,34 ($\pm 1,23$)	13,52 ($\pm 1,14$)	15,28 ($\pm 1,23$)	15,77 ($\pm 1,17$)
Função Social	13,06 (0-21)	13,12 (0-21)	13,02 (0-81)	14 (5,77-21)
Energia e Fadiga	7,762 ($\pm 0,46$)	6,75 ($\pm 0,68$)	7,8 (0-10,8)	10,2 (2,4-12)
Medo das crises	4,85 (0,4-14,16)	4,93 (0-10,06)	5,11 ($\pm 0,38$)	5,84 ($\pm 0,34$)
Efeitos damedicação	2,53 (0-3)	2,33 (0,25-3)	2,66 (0,5-3)	2,66 (0,5-3)

Legenda: Tempo – Pré: período pré intervenção, Tempo – Pós: Período pós intervenção, G – NTreino: Grupo de pacientes com epilepsia que não foram submetidos à intervenção de treinamento físico aeróbio, Qolie-31: Quality of life 31, Overall QV: média de qualidade de vida,

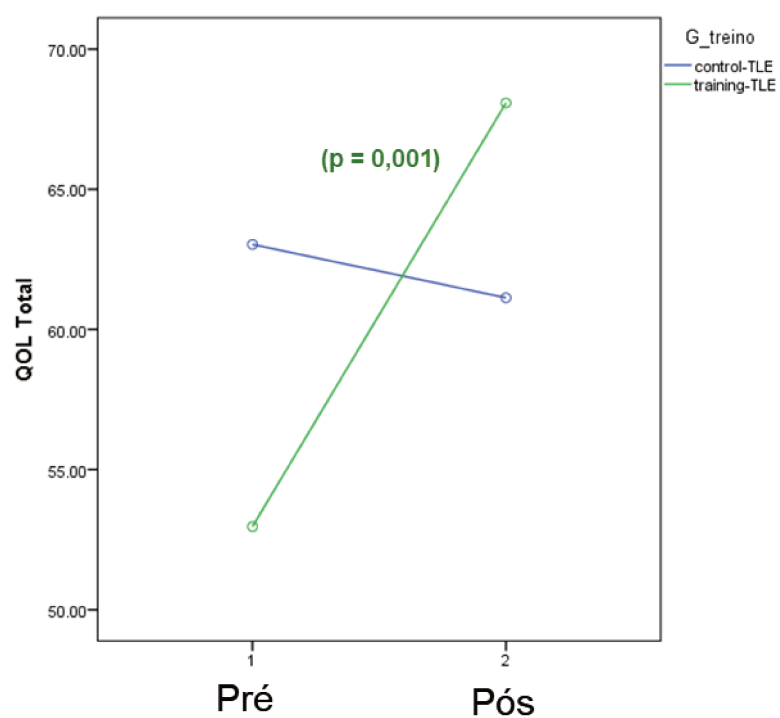


Figura 179 Gráficos de linhas mostrando os efeitos simples do tempo e a interação entre os grupos para a variável QOL Total. Observamos um aumento significativo da variável QOL Total entre o momento pré e pós para o TLE – Treino ($p = 0,001$).

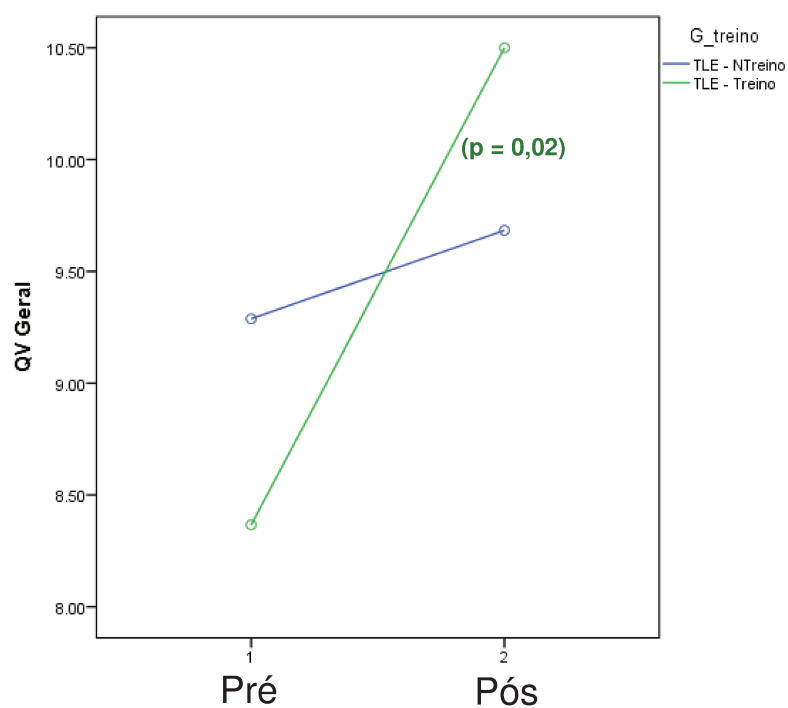


Figura 20 Gráficos de linhas mostrando os efeitos simples do tempo e a interação entre os grupos para a variável QV Geral. Observamos um aumento significativo da variável QV Geral entre o momento pré e pós para o TLE – Treino ($p = 0,02$).

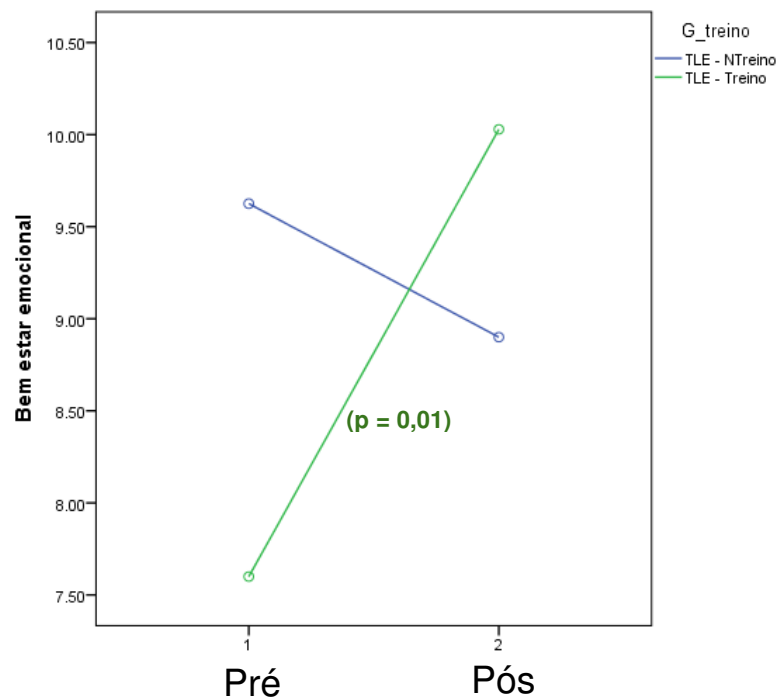


Figura 21 Gráficos de linhas mostrando os efeitos simples do tempo e a interação entre os grupos para a variável bem estar emocional. Observamos um aumento significativo da variável Bem estar emocional entre o momento pré e pós para o TLE – Treino ($p = 0,01$).

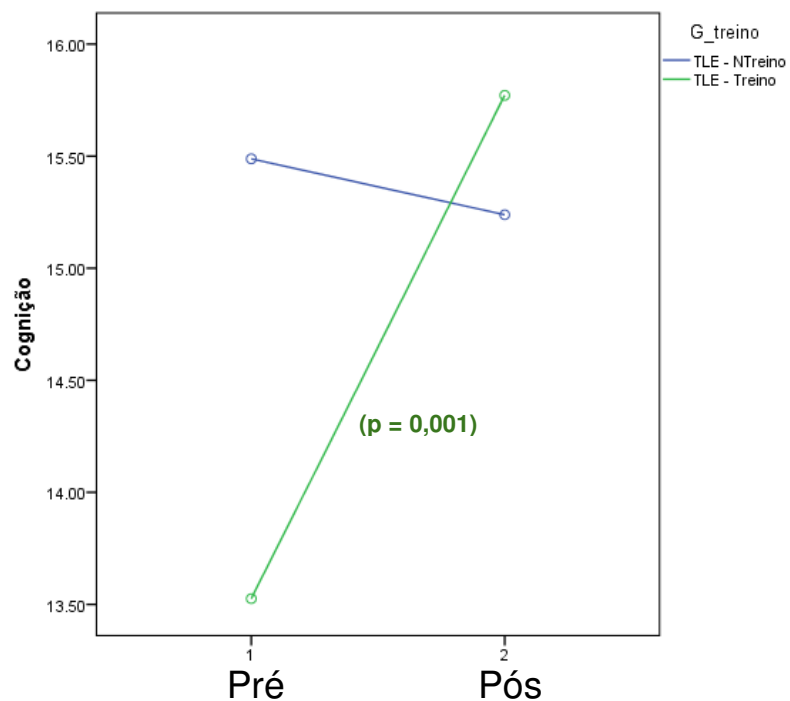


Figura 18 Gráficos de linhas mostrando os efeitos simples do tempo e a interação entre os grupos para a variável Cognição. Observamos um aumento significativo da variável Cognição entre o momento pré e pós para o TLE – Treino ($p = 0,001$).

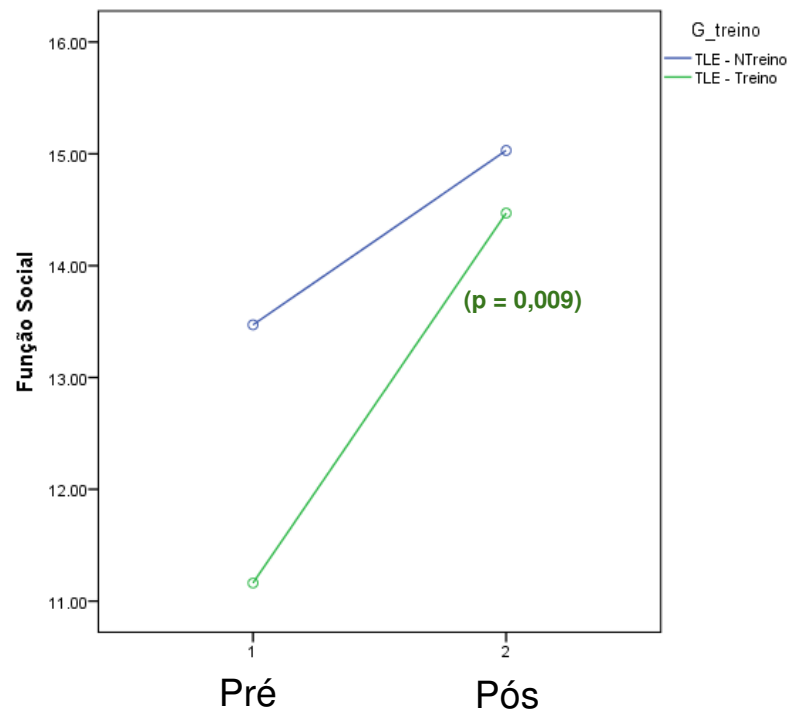


Figura 19 Gráficos de linhas mostrando os efeitos simples do tempo e a interação entre os grupos para a variável Função social. Observamos um aumento significativo da variável Função social entre o momento pré e pós para o TLE – Treino ($p = 0,009$).

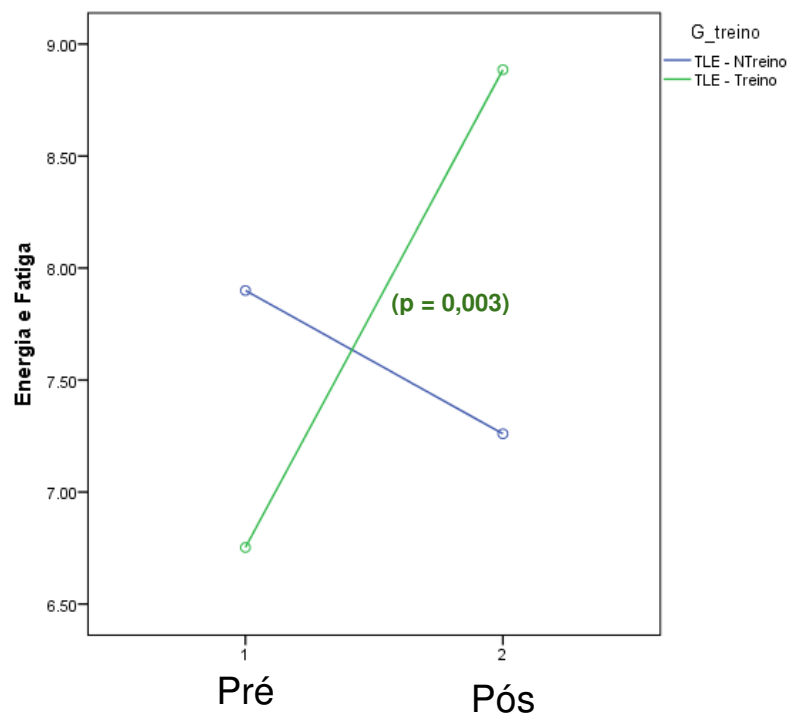


Figura 20 Gráficos de linhas mostrando os efeitos simples do tempo e a interação entre os grupos para a variável Energia e fadiga. Observamos um aumento significativo da variável energia e fadiga entre o momento pré e pós para o TLE – Treino ($p = 0,003$).

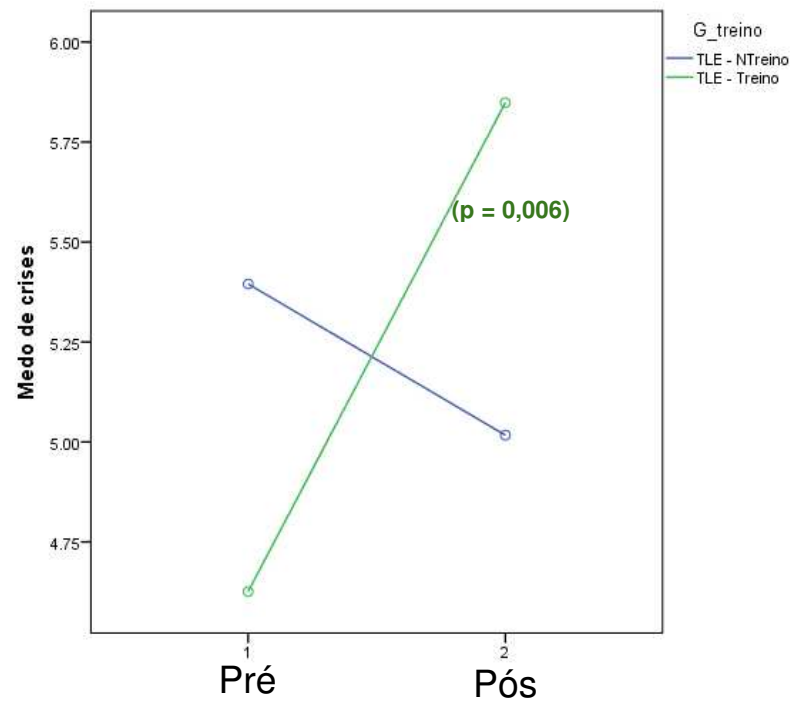


Figura 21 Gráficos de linhas mostrando os efeitos simples do tempo e a interação entre os grupos para a variável medo de crises. Observamos um aumento significativo da variável Função social entre o momento pré e pós para o TLE – Treino ($p = 0,006$).

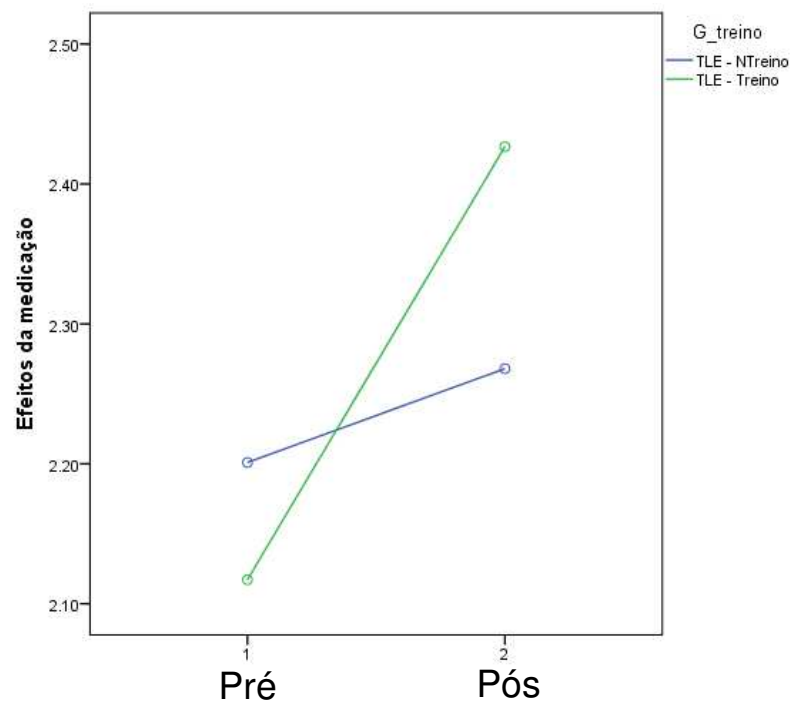


Figura 22 Gráficos de linhas mostrando os efeitos simples do tempo e a interação entre os grupos para a variável Efeitos da medição. Não observamos diferenças significativas.

Correlações

Optamos por calcular as correlações com os dados de volumetria hipocampais pelo índice de assimetria regredida para evitar múltiplas comparações.

Através das correlações no momento pós intervenção, observamos uma correlação negativa entre o VO₂máx e o VO₂limiar e o índice de assimetria, uma vez que quanto maior os valores de VO₂ menor era a diferença entre os dois hipocampus.

Em relação à correlação entre o BDNF e o índice de assimetria, observamos uma correlação positiva, em que quanto maior o BDNF, maior pode ser a diferença entre os dois hipocampus.

Tabela 3 Coeficiente de correlação entre as variáveis de capacidade cardiopulmonar, de assimetria entre as estruturas hipocampais e níveis séricos de BDNF para o G-Treino do Tempo-Pós

	BDNF	Assimetria (Regredida) R
VO ₂ máx	- 0,400	- 0,725**
VO ₂ Limiar	- 0,417	- 0,587**
BDNF	---	0,379

Legenda: BDNF: Brain Derived Neurotrophic Factor em inglês, fator neurotrófico do cérebro, VO₂ máximo: Consumo máximo de O₂, VO₂Limiar: Volume do consumo de O₂ no ponto limiar de anaerobiose,

Discussão

O EF vem sendo estudado e aplicado como forma complementar tanto na prevenção, como no tratamento de diversas doenças. Hoje em dia, é bem pautado na literatura os benefícios do EF para doenças metabólicas como obesidade, diabetes, hipercolesterolemia, hipertensão arterial; no entanto, ainda não são bem esclarecidos os benefícios do EF para as doenças neurológicas, bem como os mecanismos de adaptações neurológicas decorrentes do EF. Portanto, o presente trabalho é o primeiro estudo longitudinal, o qual analisou-se os efeitos do EF em pessoas com ELT em relação aspectos neurobiológicos da patologia (volume hipocampal e BDNF) e de QV,

No primeiro momento, identificamos que a população com ELT analisada no presente estudo não apresentou diferença significativa em relação ao nível de AF comparada com o G-Controle, corroborando com o estudo de De Lima *et al*, 2013⁽⁷²⁾, o qual também observou níveis de AF semelhantes entre pessoas com epilepsia e sem epilepsia, No entanto, pensando-se nos benefícios do EF para a saúde, a melhor forma de avaliar o nível de AF é através da avaliação cardiopulmonar dos sujeitos, sendo através do teste cardiopulmonar de esforço máximo, padrão ouro para a avaliação da capacidade física, Assim, além da avaliação do nível de AF pelo instrumento IPAQ, avaliamos a capacidade cardiopulmonar de ambos os grupos. Contudo, foi possível observar que apesar dos grupos não apresentarem diferença em relação ao nível de AF, estes apresentaram diferença significativa em relação à capacidade cardiopulmonar; ambos os grupos, apresentaram valores de capacidade cardiopulmonar baixos, no entanto, o G-ELT apresentou valores ainda menores em relação ao G-Controle. Nossos achados reforçam o estudo de Vancini *et al*, 2010⁽⁵⁰⁾, o qual também observou menor capacidade física para pessoas com ELT, no entanto, a diferença não havia sido significativa.

Além da diferença entre pessoas com ELT e G-Controle, também foram analisadas as diferenças das capacidades cardiopulmonar e da QV entre pessoas com ELT-ativas e ELT-inativas, identificamos que, além da melhor capacidade cardiopulmonar que era esperada para as ELT-Ativas, também observamos melhor QV para esse grupo, Os achados corroboram estudos anteriores, nos quais observaram uma relação entre níveis de AF e níveis de ansiedade e depressão em

pacientes com epilepsia; concluindo que pacientes mais ativos apresentam menores níveis de depressão e ansiedade, parâmetros que exercem importante influência na QV e bem estar, os quais são comprometidos nessa população^(27, 63, 73).

Portanto, pode-se inferir através desses achados que pessoas com ELT devem ser incentivadas e orientadas a praticar EF de forma sistemática, em intensidade individual ideal, com finalidade de melhorar a capacidade cardiopulmonar das mesmas, e assim, obter melhora da saúde física e emocional através de adaptações fisiológicas relacionadas ao EF.

Estudos recentes, a maioria com indivíduos saudáveis e idosos, têm demonstrado que a capacidade cardiopulmonar tem influência sob a plasticidade da região hipocampal, demonstrando que indivíduos com melhor capacidade cardiopulmonar apresentam maior volume da estrutura hipocampal associado à maiores níveis séricos de BDNF, melhores aspectos cognitivos, de memória, e até mesmo, uma velocidade de neurodegeneração ligada ao envelhecimento provavelmente menor⁽⁷⁴⁾. Contudo, poderíamos pressupor de que pessoas com ELT também poderiam se beneficiar com essas adaptações, já que apresentam lesão na região hipocampal, onde os estudos demonstram a influência do EF no cérebro para outras populações. Diante destas observações optamos por estudar-se mais afundo os efeitos do EF em relação a parâmetros neurobiológicos relacionados à ELT. Portanto, no capítulo dois do presente estudo, analisamos o volume dos hipocampus e o BDNF sérico entre os pacientes ELT-Ativos e ELT-Inativos. Não observamos diferenças significativas nos volumes hipocampais, tanto ipsilateral, quanto contralateral, entre os grupos, não corroborando com os estudos de Colcombe *et al*⁽⁷⁴⁾. No entanto, como mencionado anteriormente, mesmo observando-se melhor capacidade cardiopulmonar para os ELT-ativos, nenhum dos pacientes avaliados apresentavam excelente, nem mesmo, boa capacidade cardiopulmonar dentro dos padrões de saúde⁽⁷⁵⁾, assim, não apresentando nível ideal de capacidade cardiopulmonar determinar adaptações fisiológicas.

Analisando o nível sérico do BDNF entre grupos, encontramos um resultado que está contrário aos achados da literatura⁽⁷⁶⁻⁷⁸⁾. O G-Inativo apresentou nível de BDNF significativamente maior em comparação ao G-Ativo, e também observamos uma correlação negativa entre o BDNF e a capacidade cardiopulmonar. No entanto, a maioria dos estudos, que demonstram a influência

positiva do EF para o nível de BDNF, são estudos de intervenção longitudinal, os quais os voluntários são submetidos a treinamento de EF em intensidade individual ideal, possível de adaptação fisiológica ao treinamento^(37, 76, 77). Entretanto, estudos que investigaram a relação entre BDNF e epilepsia, demonstram que as crises epiléticas aumentam de forma aguda o nível de BDNF dos pacientes, além disso, eles observam que as pessoas com epilepsia apresentam níveis maiores de BDNF em relação a indivíduos sem epilepsia, e que o nível aumentado pode ser um fator precipitante de crises, correlacionando-se com a gravidade da doença^(79, 80). Portanto, a análise da relação entre AF na população com epilepsia pode ser enviesada. Por outro lado, o presente achado pode sugerir que os ELT-Inativos apresentam uma condição mais grave de ELT em relação ao ELT-Ativos,

Como no estudo transversal todos pacientes recrutados de forma aleatória apresentaram capacidade cardiopulmonar regular e baixa, não foi possível observar os efeitos do EF como adaptações fisiológicas que poderiam acarretar em benefícios para a saúde em geral e a patologia dos pacientes, assim, desenvolvemos um estudos longitudinal em que os pacientes foram submetidos à intervenção de EF em intensidade individual aeróbio, com objetivo de analisarmos o efeito do EF aeróbio na capacidade cardiopulmonar, na estrutura hipocampal, no nível sérico de BDNF e na QV para essa população,

Contudo, através doApós o treinamento físico aeróbio foi possível observar a melhora significativa da capacidade física cardiopulmonar do G-Treino, e nenhuma diferença significativa para o G-NTreino, como era o esperado,

Sendo o presente trabalho o primeiro estudo a analisar o efeito do EF na estrutura hipocampal em pessoas com ELT, os presentes achados corroboram com estudos que realizaram a mesma análise, porém em diferentes populações e doenças como a neurodegeneração relacionada ao avanço da idade e a doença de Alzheimer. Observamos que os pacientes do G-NTreino apresentaram uma diminuição de 5,4% do volume do hipocampo ipsilateral no decorrer dos seis meses de estudo, e uma diminuição de 3,75% do volume do hipocampo contralateral. Esses achados corroboram com os estudos que demonstram a progressão de atrofia na ELT, independente da presença de esclerose hipocampal ou do controle das crises^(81, 82); em contrapartida, os presentes achados mostram

que o G-Treino foi capaz de desacelerar essa neurodegeneração nas estruturas hipocampus, evidenciando que pessoas com ELT também pode obter as adaptações neurológicas decorrentes do EF, melhorando a saúde em geral e até mesmo a melhora da epilepsia.

Como discutido anteriormente, a análise do efeito do EF no BDNF para pessoas com epilepsia pode ser diferente em relação a outras doenças neurológicas ou em pessoas saudáveis, uma vez que o nível do BDNF é influenciado pela frequência das crises e o tempo da doença ^(79, 80). Não foi possível identificar se o aumento do BDNF entre os dois tempos de avaliação foi relacionado ao aumento da capacidade cardiopulmonar ou às crises. Observamos uma correlação positiva entre níveis do BDNF e a capacidade cardiopulmonar para o G-NTreino, e uma correlação negativa para o G-Treino. Levando em consideração o fato de o BDNF estar aumentado em pessoas com epilepsia que apresentam maior frequência de crises, essa correlação negativa no grupo que realizou o treinamento aeróbico pode refletir o efeito benéfico do exercício para as pessoas com ELT ^(79, 80).

Além das adaptações neurológicas benéficas, o ELT-Treino também apresentou melhoras significativas de aspectos de QV que se demonstram comprometidos nessa população; já o G-NTreino não apresentou alteração significativa da QV entre os dois tempos de avaliação.

Conclusão

Podemos concluir que as pessoas com ELT apresentam baixa capacidade cardiopulmonar em relação à população em geral, o que pode comprometer sua saúde em geral e contribuir para uma pior QV,

O EF aeróbio além de melhorar a capacidade cardiopulmonar, pode promover adaptações neurológicas para as pessoas com ELT, diminuindo o nível sérico do BDNF, fato que pode exercer um efeito protetor de crises para essa população; desacelerando a progressão da atrofia hipocampal, assim, possibilitando uma melhora clínica e de aspectos da QV desses pacientes.

Referências

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. Cockerell OC, Johnson AL, Sander JW, Sander JW, Shorvon SD, Shorvon SD. Prognosis of epilepsy: a review and further analysis of the first nine years of the British National General Practice Study of Epilepsy, a prospective population-based study. (0013-9580 (Print)).
3. Ngugi AK, Bottomley C, Kleinschmidt I, Kleinschmidt I, Sander JW, Sander JW, Newton CR, Newton CR. Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach. (1528-1167 (Electronic)).
4. Gomes MM. Epilepsias: uma prioridade nacional em cuidados de saúde. *Rev Bras Neurol*. 1994;30(5):141-57.
5. Scott RA, Lhatoo SD, Sander JW, Sander JW. The treatment of epilepsy in developing countries: where do we go from here? (0042-9686 (Print)).
6. Eadie MJ. Shortcomings in the current treatment of epilepsy. (1744-8360 (Electronic)).
7. Berg AT. The natural history of mesial temporal lobe epilepsy. *Curr Opin Neurol*. 2008;21(2):173-8.
8. Wieser HG. ILAE Commission Report. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. (0013-9580 (Print)).
9. CENDES FK, E. *Epilepsia de Lobo Temporal*. Epilepsia 3 ed São Paulo: Editorial Lemos; c. 2000:201-11.
10. Fuerst D, Shah J, Shah A, Shah A, Watson C, Watson C. Hippocampal sclerosis is a progressive disorder: a longitudinal volumetric MRI study. (0364-5134 (Print)).
11. Briellmann RS, Syngeniotis A, Fleming S, Fleming S, Kalnins RM, Kalnins RM, Abbott DF, Abbott DF, Jackson GD,

Jackson GD. Increased anterior temporal lobe T2 times in cases of hippocampal sclerosis: a multi-echo T2 relaxometry study at 3 T. (0195-6108 (Print)).

12. Hammen T, Hildebrandt M Fau - Stadlbauer A, Stadlbauer A Fau - Doelken M, Doelken M Fau - Engelhorn T, Engelhorn T Fau - Kerling F, Kerling F Fau - Kasper B, et al. Non-invasive detection of hippocampal sclerosis: correlation between metabolite alterations detected by (1)H-MRS and neuropathology. (0952-3480 (Print)).

13. PAGLIOLI NETO E CF. Tratamento cirúrgico. In GUERREIRO CAM, GUERREIRO MM, CENDES F, LOPES-CENDES I *Epilepsia*. 2000;379-93.

14. Spano VR, Mikulis DJ. Mesial temporal sclerosis in epilepsy. (1488-2329 (Electronic)).

15. Cramer JA. A clinimetric approach to assessing quality of life in epilepsy. *Epilepsia*. 1993;34 Suppl 4:S8-13.

16. Ried S, Specht U Fau - Thorbecke R, Thorbecke R Fau - Goecke K, Goecke K Fau - Wohlfarth R, Wohlfarth R. MOSES: an educational program for patients with epilepsy and their relatives. (0013-9580 (Print)).

17. Leone MA, Beghi E, Righini C, Apolone G, Mosconi P. Epilepsy and quality of life in adults: a review of instruments. *Epilepsy Res*. 66. Netherlands 2005. p. 23-44.

18. Jacoby A, Baker G Fau - Smith D, Smith D Fau - Dewey M, Dewey M Fau - Chadwick D, Chadwick D. Measuring the impact of epilepsy: the development of a novel scale. (0920-1211 (Print)).

19. Baker GA, Jacoby A, Buck D, Stalgis C, Monnet D. Quality of life of people with epilepsy: a European study. *Epilepsia*. 1997;38(3):353-

20. Betts T. Epilepsy and stress. *BMJ*. 1992;305(6850):378-9.

21. Betts T. Epilepsy and stress. *BMJ (Clinical research ed)*. 1992;305(6850):378-9.

22. Saxena V, Nadkarni V. Nonpharmacological treatment of epilepsy. *Annals of Indian Academy of Neurology*. 2011;14(3):148-52.

23. Gandy M, Sharpe L Fau - Perry KN, Perry KN. Cognitive behavior therapy for depression in people with epilepsy: a systematic review. (1528-1167 (Electronic)).

24. Ramaratnam S, Baker GA, Goldstein LH. Psychological treatments for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(3):CD002029.
25. Arida RM, Cavaleiro EA, Scorza FA. From depressive symptoms to depression in people with epilepsy: contribution of physical exercise to improve this picture. *Epilepsy Res*. 99. Netherlands: A 2011 Elsevier B.V; 2012. p. 1-13.
26. Eriksen HR, Ellertsen B, Grønningsaeter H, Nakken KO, Løyning Y, Ursin H. Physical exercise in women with intractable epilepsy. *Epilepsia*. 1994;35(6):1256-64.
27. Roth DL, Goode KT, Williams VL, Faught E. Physical exercise, stressful life experience, and depression in adults with epilepsy. *Epilepsia*. 1994;35(6):1248-55.
28. Arida RM, Scorza FA, de Albuquerque M, Cysneiros RM, de Oliveira RJ, Cavaleiro EA. Evaluation of physical exercise habits in Brazilian patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2003;4(5):507-10.
29. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public health reports (Washington, DC : 1974)*. 1985;100(2):126-31.
30. Barbanti JV. *Dicionário de Educação Física e Esporte*. São Paulo: Manole. 2003;1(edição 2).
31. Cleroux J, Feldman Rd Fau - Petrella RJ, Petrella RJ. Lifestyle modifications to prevent and control hypertension. 4. Recommendations on physical exercise training. Canadian Hypertension Society, Canadian Coalition for High Blood Pressure Prevention and Control, Laboratory Centre for Disease Control at Health Canada, Heart and Stroke Foundation of Canada. (0820-3946 (Print)).
32. Howe TE, Shea B Fau - Dawson LJ, Dawson Lj Fau - Downie F, Downie F Fau - Murray A, Murray A Fau - Ross C, Ross C Fau - Harbour RT, et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. (1469-493X (Electronic)).
33. Szostak J, Laurant P. The forgotten face of regular physical exercise: a 'natural' anti-atherogenic activity. (1470-8736 (Electronic)).

34. Waters DL, Baumgartner Rn Fau - Garry PJ, Garry Pj Fau - Vellas B, Vellas B. Advantages of dietary, exercise-related, and therapeutic interventions to prevent and treat sarcopenia in adult patients: an update. (1178-1998 (Electronic)).
35. Knaepen K, Goekint M Fau - Heyman EM, Heyman Em Fau - Meeusen R, Meeusen R. Neuroplasticity - exercise-induced response of peripheral brain-derived neurotrophic factor: a systematic review of experimental studies in human subjects. (1179-2035 (Electronic)).
36. Colcombe SJ, Erickson Ki Fau - Raz N, Raz N Fau - Webb AG, Webb Ag Fau - Cohen NJ, Cohen Nj Fau - McAuley E, McAuley E Fau - Kramer AF, et al. Aerobic fitness reduces brain tissue loss in aging humans. (1079-5006 (Print)).
37. Kirk I. Erickson MWV, c, Ruchika Shaurya Prakashd, Chandramallika Basake, Amanda Szabof,, Laura Chaddockb c, Jennifer S. Kimb, Susie Heob,c, Heloisa Alvesb,c, Siobhan M. Whitef, Thomas R. Wojcickif,, Emily Maileyf VJV, Stephen A. Martinf, Brandt D. Pencef, Jeffrey A. Woodsf, Edward McAuleyb,f,, Kramerb aAF. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory 2011;108(7): 3017–22.
38. Frazzitta G, Balbi P Fau - Maestri R, Maestri R Fau - Bertotti G, Bertotti G Fau - Boveri N, Boveri N Fau - Pezzoli G, Pezzoli G. The beneficial role of intensive exercise on Parkinson disease progression. (1537-7385 (Electronic)).
39. Latimer-Cheung AE, Pilutti La Fau - Hicks AL, Hicks Al Fau - Martin Ginis KA, Martin Ginis Ka Fau - Fenuta AM, Fenuta Am Fau - MacKibbon KA, MacKibbon Ka Fau - Motl RW, et al. Effects of exercise training on fitness, mobility, fatigue, and health-related quality of life among adults with multiple sclerosis: a systematic review to inform guideline development. (1532-821X (Electronic)).
40. Teri L, Gibbons Le Fau - McCurry SM, McCurry Sm Fau - Logsdon RG, Logsdon Rg Fau - Buchner DM, Buchner Dm Fau - Barlow WE, Barlow We Fau - Kukull WA, et al. Exercise plus behavioral management in patients with Alzheimer disease: a randomized controlled trial. (1538-3598 (Electronic)).

41. Teixeira CVL, Ribeiro de Rezende TJ, Weiler M, Magalhaes TNC, Carletti-Cassani A, Silva T, et al. Cognitive and structural cerebral changes in amnesic mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease after multicomponent training. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2018;4:473-80.
42. Gotze W, Kubicki S, Munter M, Teichmann J. Effect of physical exercise on seizure threshold (investigated by electroencephalographic telemetry). *Dis Nerv Syst*. 1967;28(10):664-7.
43. Arida RM, Sanabria ER, da Silva AC, Faria LC, Scorza FA, Cavalheiro EA. Physical training reverts hippocampal electrophysiological changes in rats submitted to the pilocarpine model of epilepsy. *Physiol Behav*. 2004;83(1):165-71.
44. Gobbo OL, O'Mara SM. Exercise, but not environmental enrichment, improves learning after kainic acid-induced hippocampal neurodegeneration in association with an increase in brain-derived neurotrophic factor. *Behav Brain Res*. 2005;159(1):21-6.
45. Arida RM, Scorza CA, Scorza FA, Gomes da Silva S, da Graca Naffah-Mazzacoratti M, Cavalheiro EA. Effects of different types of physical exercise on the staining of parvalbumin-positive neurons in the hippocampal formation of rats with epilepsy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 31. England2007. p. 814-22.
46. Horyd W Fau - Gryziak J, Gryziak J Fau - Niedzielska K, Niedzielska K Fau - Zielinski JJ, Zielinski JJ. [Effect of physical exertion on seizure discharges in the EEG of epilepsy patients]. (0028-3843 (Print)).
47. Nakken KO, Bjorholt PG, Johannessen SI, Loyning T, Lind E. Effect of physical training on aerobic capacity, seizure occurrence, and serum level of antiepileptic drugs in adults with epilepsy. *Epilepsia*. 1990;31(1):88-94.
48. Esquivel E, Chaussain M, Plouin P, Ponsot G, Arthuis M. Physical exercise and voluntary hyperventilation in childhood absence epilepsy. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1991;79(2):127-32.

49. Nakken KO, Loyning A, Loyning T, Gloersen G, Larsson PG. Does physical exercise influence the occurrence of epileptiform EEG discharges in children? *Epilepsia*. 1997;38(3):279-84.
50. Vancini RL, de Lira CA, Scorza FA, de Albuquerque M, Sousa BS, de Lima C, et al. Cardiorespiratory and electroencephalographic responses to exhaustive acute physical exercise in people with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2010;19(3):504-8.
51. Nakken KO, Bjørholt PG, Johannessen SI, Løyning T, Lind E. Effect of physical training on aerobic capacity, seizure occurrence, and serum level of antiepileptic drugs in adults with epilepsy. *Epilepsia*. 1990;31(1):88-94.
52. McAuley JW, Long L, Heise J, Kirby T, Buckworth J, Pitt C, et al. A Prospective Evaluation of the Effects of a 12-Week Outpatient Exercise Program on Clinical and Behavioral Outcomes in Patients with Epilepsy. *Epilepsy Behav*. 22001. p. 592-600.
53. Heise J, Buckworth J, McAuley JW, Long L, Kirby T. Exercise training results in positive outcomes in persons with epilepsy2002. 79-84.
54. Allendorfer JB, Brokamp GA, Nenert R, Szaflarski JP, Morgan CJ, Tuggle SC, et al. A pilot study of combined endurance and resistance exercise rehabilitation for verbal memory and functional connectivity improvement in epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2019;96:44-56.
55. DeToledo JC, Lowe MR. Treadmill injuries in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2003;4(5):553-5.
56. Werz MA. Idiopathic generalized tonic-clonic seizures limited to exercise in a young adult. *Epilepsy Behav*. 2005;6(1):98-101.
57. Nakken KO. Physical exercise in outpatients with epilepsy. *Epilepsia*. 1999;40(5):643-51.
58. Wirrell EC, Camfield Pr Fau - Gordon KE, Gordon Ke Fau - Camfield CS, Camfield Cs Fau - Dooley JM, Dooley Jm Fau - Hanna BD, Hanna BD. Will a critical level of hyperventilation-induced hypocapnia always induce an absence seizure? (0013-9580 (Print)).
59. Gibbs FA, Gibbs EL, Lennox WG. Electroencephalographic response to overventilation and its relation to age. *The Journal of Pediatrics*. 1943;23(5):497-505.

60. Noakes TD, Goodwin N, Rayner BL, Branken T, Taylor RK. Water intoxication: a possible complication during endurance exercise, 1985. *Wilderness Environ Med.* 2005;16(4):221-7.
61. Millington JT. Should Epileptics Scuba Dive? *JAMA.* 1985;254(22):3182-3.
62. Volpato N, Cendes F, Yasuda CL. Relationship between quality of life and physical activity of patients with epilepsy. *J epilepsy clin neurophysiol* 2011;17(4).
63. Simone Thiemi Kishimoto NV, Fernando Cendes, Paula Teixeira Fernandes. A prática de atividades físicas, exercícios físicos e esportes por pacientes com epilepsia: qual a melhor opção? *J Epilepsy Clin Neurophysiol.* 2013;12(19):38-44.
64. Bonilha L, Rorden C, Castellano G, Cendes F, Li LM. Voxel-based morphometry of the thalamus in patients with refractory medial temporal lobe epilepsy. *NeuroImage.* 2005;25(3):1016-21.
65. Coan AC, Kubota B Fau - Bergo FPG, Bergo Fp Fau - Campos BM, Campos Bm Fau - Cendes F, Cendes F. 3T MRI quantification of hippocampal volume and signal in mesial temporal lobe epilepsy improves detection of hippocampal sclerosis. (1936-959X (Electronic)).
66. Pacagnella D, Lopes Tm Fau - Morita ME, Morita Me Fau - Yasuda CL, Yasuda Cl Fau - Cappabianco FAM, Cappabianco Fa Fau - Bergo F, Bergo F Fau - Balthazar MLF, et al. Memory impairment is not necessarily related to seizure frequency in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. (1528-1167 (Electronic)).
67. Borg G. ESCALAS DE BORG PARA A DOR E O ESFORÇO PERCEBIDO. *manole (saude).* 2000;1.
68. Fischl B. *FreeSurfer.* (1095-9572 (Electronic)).
69. Cendes F, Caramanos Z Fau - Andermann F, Andermann F Fau - Dubeau F, Dubeau F Fau - Arnold DL, Arnold DL. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging and magnetic resonance imaging volumetry in the lateralization of temporal lobe epilepsy: a series of 100 patients. (0364-5134 (Print)).
70. Mendes-Ribeiro JA, Soares R Fau - Simoes-Ribeiro F, Simoes-Ribeiro F Fau - Guimaraes ML, Guimaraes ML. Reduction in temporal N-

acetylaspartate and creatine (or choline) ratio in temporal lobe epilepsy: does this 1H-magnetic resonance spectroscopy finding mean poor seizure control? (0022-3050 (Print)).

71. da Silva TI, Ciconelli Rm Fau - Alonso NB, Alonso Nb Fau - Azevedo AM, Azevedo Am Fau - Westphal-Guitti AC, Westphal-Guitti Ac Fau - Pascalicchio TF, Pascalicchio Tf Fau - Marques CM, et al. Validity and reliability of the Portuguese version of the quality of life in epilepsy inventory (QOLIE-31) for Brazil. (1525-5050 (Print)).

72. de Lima C, de Lira CA, Arida RM, Andersen ML, Matos G, de Figueiredo Ferreira Guilhoto LM, et al. Association between leisure time, physical activity, and mood disorder levels in individuals with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2013;28(1):47-51.

73. Tedrus G, Sterca GS, Pereira RB. Physical activity, stigma, and quality of life in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2017;77:96-8.

74. Colcombe SJ, Kramer AF, Erickson KI, Scalf P, McAuley E, Cohen NJ, et al. Cardiovascular fitness, cortical plasticity, and aging. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(9):3316-21.

75. Artur Haddad Herdy AC. Brazilian Cardiorespiratory Fitness Classification Based on Maximum Oxygen Consumption. Sociedade Brasileira de Cardiologia. 2015.

76. Zoladz JA PA, Majerczak J , Grandys M , Zapart-Bukowska J , Duda K . Endurance training increases plasma brain-derived neurotrophic factor concentration in young healthy men. 2008. p. 119-32.

77. Byun JE KE. The effects of senior brain health exercise program on basic physical fitness , cognitive function and BDNF of elderly women - a feasibility study. *J Exerc Nutrition Biochem* 2016(2):8-18.

78. Fauziah Nuraini Kurdi RF. The Impact of Physical Exercise on Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Level in Elderly Population. *Journal of Medical Science.* 2019; 7 (10):1618–20.

79. Devin K. Binder SDC, Christine M. Gall and Helen E. Scharfman. BDNF and epilepsy: too much of a good thing? . *TRENDS in Neurosciences.* 2001;24(1).

80. Lorenzo Lughetti LL, Francesco Fugetto , Barbara Predieri , Alberto Berardi , Fabrizio Ferrari. Brain-derived neurotrophic factor and epilepsy: a systematic review. *Neuropeptides*. 2018;72:23-9.
81. Alvim MK, Coan AC, Campos BM, Yasuda CL, Oliveira MC, Morita ME, et al. Progression of gray matter atrophy in seizure-free patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2016;57(4):621-9.
82. Coan AC, Appenzeller S, Bonilha L, Li LM, Cendes F. Seizure frequency and lateralization affect progression of atrophy in temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 2009;73(11):834-42.

Anexo 01

Original Article

*Journal of
Epilepsy and
Clinical
Neurophysiology*

J Epilepsy Clin Neurophysiol 2011;17(4):127-132

Relação entre Qualidade de Vida e Atividade Física em Pacientes com Epilepsia de Lobo Temporal Refratária

Nathália Volpato^a, Fernando Cendes^b, Clarissa Lin Yasuda^c

Departamento de Neurologia – Faculdade de Ciências Médicas – UNICAMP

RESUMO

Introdução: Existem evidências científicas que mostram a contribuição da Atividade física (AF) para a qualidade de vida de diferentes indivíduos e populações, no entanto ainda existem controvérsias quanto aos benefícios da AF para pacientes com epilepsia. Neste estudo investigamos a relação entre a prática de atividade física e a qualidade de vida de pacientes com epilepsia. **Metodologia:** Aplicamos questionário de nível de AF (IPAQ) e de QV, QOLIE-31 a 20 indivíduos com epilepsia de lobo temporal mesial e dividimos os entrevistados em grupo A, fisicamente ativo e grupo C, inativo. Utilizamos o software SYSTAT9™ com teste de Mann-Whitney U para analisar diferenças de variáveis contínuas entre grupos e teste exato de Fisher para analisar distribuição de frequências. Realizamos correlações de Pearson entre variáveis contínuas. O nível de significância adotado foi de $p < 0,05$. **Resultados:** Observamos melhor qualidade de vida para os pacientes que praticavam atividade física moderada com maior frequência. Encontramos uma tendência para melhor qualidade de vida para pacientes que trabalham em comparação aos que não trabalham. Uma pior qualidade de vida estava associada ao medo de ter crises e maior idade dos pacientes. **Conclusão:** Nossos resultados juntamente com outras evidências da literatura sugerem que pessoas com epilepsia que apresentam uma vida ativa, ao contrário do que ainda muitos acreditam, apresentam melhor qualidade de vida. Desta forma acreditamos que além dos benefícios físicos e emocionais que a AF proporciona para qualquer grupo de pessoas, programas de AF planejado podem constituir uma forma alternativa de melhorar a qualidade de vida de pessoas com epilepsia.

Unitermos: epilepsia do lobo temporal; qualidade de vida; atividade física.

ABSTRACT

Relationship between quality of life and physical activity of patients with epilepsy

Introduction: There is scientific evidence showing the contribution of physical activity (PA) for the quality of life of different individuals and populations, however there is still controversy about the benefits of PA for patients with epilepsy. In this study we investigated the relationship between PA and quality of life of patients with epilepsy. **Methods:** We applied questionnaires for measuring PA, (IPAQ) and Quality of Life, QOLIE-31, to 20 individuals with mesial temporal lobe epilepsy and divided the respondents in group A (active) and group C (inactive). We use the SYSTAT9™ software with the Mann-Whitney U test to analyze differences in continuous variables between groups and Fisher's exact test to analyze the distribution of frequencies. We performed Pearson correlations between continuous variables. The level of significance was set to $p < 0.05$. **Results:** We observed better quality of life for patients who used to practice moderate physical activity more frequently. We identified a trend towards better quality of life for patients who work, compared to those who do not work. Worse quality of life was associated with fear of having seizures and older age. **Conclusion:** Our results, along with other evidence in the literature, suggest that people with epilepsy who have an active life, contrary to what many still believe, may experience a better quality of life. Therefore, we understand that beyond the physical and emotional benefits that PA provides for anyone, programs designed for PA may be an alternative way to improve the quality of life of individuals with epilepsy.

Keywords: temporal lobe epilepsy; quality of life; physical activity.

^a Aluna de mestrado na Faculdade de Ciências Médicas – UNICAMP

^b Professor Titular da Faculdade de Ciências Médicas – UNICAMP

^c Pós-Doutoranda, Departamento de Neurologia – Faculdade de Ciências Médicas – UNICAMP
Received Sept. 10, 2011; accepted Oct. 01, 2011.

Anexo 02

Review Article

Journal of
Epilepsy and
Clinical
Neurophysiology

J Epilepsy Clin Neurophysiol 2013; 19 (2): 38-44

A prática de atividades físicas, exercícios físicos e esportes por pacientes com epilepsia: qual a melhor opção?

The practice of physical activities, sports and physical exercise in patients with epilepsy: what is the best option?

Simone Thiemi Kishimoto¹, Nathália Volpato², Fernando Cendes³, Paula Teixeira Fernandes⁴

ABSTRACT

Objectives: there are many gaps in knowledge about physical activity and epilepsy. The doubts and beliefs mingle with scientific knowledge. Can patients with epilepsy practice sports? **Methods:** in this context, this literature review brought some important studies on physical activity, exercise and sports related epilepsy. **Results/ Conclusions:** the results showed that involvement in sporting activities, with guidance, can be an effective adjuvant therapeutic method in the treatment of these people, contributing mainly in sense of well-being and combating stress, thereby providing a better quality of life for patients. **Keywords:** epilepsy, physical activity, exercise, sports

RESUMO

Objetivos: existem muitas lacunas no conhecimento a respeito da prática de atividades físicas e a epilepsia. Dúvidas e crenças relacionadas aparecem e se confundem com o conhecimento científico. Pacientes com epilepsia podem praticar atividades esportivas? **Metodologia:** diante deste contexto, esta pesquisa de revisão bibliográfica reuniu os principais estudos sobre atividade física, exercício físico e esportes relacionados com epilepsia. **Resultados/ Conclusões:** os resultados mostraram que o envolvimento nas atividades esportivas, com orientação, pode ser um eficiente método terapêutico no tratamento destes indivíduos, contribuindo principalmente na sensação de bem estar e combate ao estresse, proporcionando desta forma uma melhor qualidade de vida aos pacientes.

Palavras-chave: epilepsia, atividade física, exercício físico, esportes

1. Aluna de mestrado da Faculdade de Educação Física/Unicamp

2. Aluna de mestrado da Faculdade de Ciências Médicas/Unicamp

3. Professor Titular do Departamento de Neurologia da Faculdade de Ciências Médicas/Unicamp

4. Professora Associada do Departamento de Ciências do Esporte da Faculdade de Educação Física/Unicamp

Anexo 03

TERMOS DE CONSENTIMENTO

Título do projeto:

Avaliação dos benefícios de programa de exercício físico aeróbio para pessoas com epilepsia de lobo temporal mesial, e as relações com as adaptações cerebrais estruturais e bioquímicas,

Investigador principal: Nathália Volpato

Orientador: Fernando Cendes

GRUPO ATIVO**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**, página 1 de 3

Título do projeto: Avaliação dos benefícios de programa de exercício físico aeróbico para pessoas com epilepsia de lobo temporal mesial, e as relações com as adaptações cerebrais estruturais e bioquímicas,

Investigador principal: Nathália Volpato

OBJETIVO DA PESQUISA: Você está sendo convidado(a) à participar de um projeto de pesquisa envolvendo pacientes com epilepsia, O objetivo geral do estudo é buscar evidências científicas sobre o benefício e mecanismos da atividade física em pessoas com epilepsia, Caso encontremos, estas evidências serão importantes para ajudar a conscientizar a população de que os indivíduos com epilepsia não devem ser excluídos de práticas físicas em seu cotidiano, As informações médicas a meu respeito que forem obtidas para esse estudo, poderão ser compartilhadas com outros pesquisadores, Podendo assim, ser utilizadas eventualmente para outros fins de pesquisas sobre epilepsia, O sigilo será mantido em todos os estudos colaborativos, através da utilização de um número de código para a identificação dos indivíduos participantes,

PROCEDIMENTO: Concordando em participar desse estudo, os pesquisadores participantes farão perguntas a respeito dos seus antecedentes médicos, sobre a epilepsia, seu cotidiano, sua qualidade de vida em geral, Você será submetido a um teste de esforço máximo, realizado em esteira ergométrica que estabelece a frequência cardíaca máxima alcançada durante uma sessão de atividade física e também seu consumo máximo de oxigênio, Este teste tem duração média de 8 a 12 minutos, até a sua exaustão, suas medidas e suas composições corporais serão aferidas; será realizado exame de ressonância magnética de crânio e também haverá coleta de sangue; todos os procedimentos serão realizados antes e depois de um programa de atividade física,

Você participará também de um programa de atividade física, de duração de 32 semanas, na faculdade de Educação Física FEF-UNICAMP (Av, Érico Veríssimo, 701 - Cidade Universitária), O programa de exercício físico constará de exercício de caminhada, duas vezes por semana, Inicialmente, cada sessão terá a duração de 25 a 40 min e intensidade baixa, A caminhada será paulatinamente incrementada, até atingir o tempo máximo de 60 minutos e intensidade média, com controle da frequência cardíaca,

VANTAGENS: Você não obterá alguma vantagem direta com a participação nesse estudo, e seu diagnóstico e tratamento não serão modificados, Contudo, alguns estudos mostram que a prática de atividade física regular promove a melhora da qualidade de vida; também já é provado que o exercício físico promove o aumento da capacidade respiratória, aumento da capacidade de trabalho, frequência cardíaca reduzida para um mesmo nível de esforço, redução de peso com redução de gordura corporal e aumento da auto-estima, Seus dados do estudo ficarão à disposição dos médicos responsáveis pelo seu tratamento, e poderão ser úteis no futuro,

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO, página 2 de 3

Título do projeto: Avaliação dos benefícios de programa de exercício físico aeróbico para pessoas com epilepsia de lobo temporal mesial, e as relações com as adaptações cerebrais estruturais e bioquímicas,

Investigador principal: Nathália Volpato

RISCO E DESCONFORTO: Durante o teste de esteira e as sessões de atividade física haverá a presença de uma ambulância no local, você utilizará monitor cardíaco individual que analisa a frequência cardíaca durante a atividade física e será utilizada a escala de Borg, permitindo que você avalie sua percepção de esforço durante a sessão, você será questionado sobre sua percepção e frequência cardíaca de 5 em 5 minutos, sua pressão será aferida antes e após a sessão, portanto, qualquer desconforto poderá ser identificado rapidamente, e a sessão poderá ser encerrada se necessário,

Durante o exame de ressonância magnética, o único desconforto relacionado a este exame é o ruído intermitente durante os primeiros 15 minutos, Depois disso o ruído será muito menor, O pessoal técnico providenciará tapa-ouvidos para lhe deixar mais confortável,

Uma das principais vantagens da ressonância magnética é que esta não utiliza raios X ou outro tipo de radiação ionizante, ao contrário de outros tipos de exame radiológicos, As imagens são obtidas graças a um campo magnético (ímã), um transmissor e receptor de ondas de rádio e um computador que é utilizado para obter as informações bioquímicas e imagens da anatomia interna, Não existem efeitos nocivos associados com a ressonância magnética, dentro das condições utilizadas atualmente,

No momento da coleta de sangue poderá haver alguma dor decorrente da punção da pele, Complicações de coleta de sangue rotineira são raras e geralmente de pequeno porte, Se houver pequena perda de sangue da veia no local da punção, geralmente há um pequeno desconforto que desaparece em poucos dias,

RESSARCIMENTO: Se você não tem direito a transporte municipal de sua cidade, seu custo com transporte, durante o período de programa de exercício físico, será ressarcido a cada sessão de exercício físico que você comparecer, Não serão ressarcidos os custos com transporte para a realização das avaliações, teste cardiopulmonar, ressonância magnética, retirada de sangue, questionários, e avaliação antropométrica, no entanto, todas essas serão realizadas em um único dia,

Disponibilizaremos bolachas e sucos no dia das avaliações, e também após as sessões de exercício físico, durante o programa,

REQUERIMENTO: É **importante** informar aos médico(as) e técnico(as) caso você tenha **qualquer outra doença além da epilepsia e todos medicamentos de rotina**,

Nas sessões de treinamento e no teste de esteira é necessário vestir roupas adequadas para a prática de atividade física, tênis, calça ou shorts e camiseta confortáveis, e ingerir alimentos leves 1 a meia hora antes da sessão,

É muito importante informar aos médicos(as) e técnicos(as) caso você tenha um marca-passo cardíaco, um clipe de cirurgia para aneurisma cerebral ou qualquer outro objeto metálico em seu corpo, que tenha sido implantado durante uma cirurgia ou alojado em seu corpo durante um acidente, pois estes podem parar de funcionar ou causar acidentes devido ao forte campo magnético que funciona como um ímã muito forte, Você também deve remover todos os objetos metálicos que estiver utilizando (relógio, canetas, brincos, colares, anéis, etc), pois estes também podem movimentar ou aquecer dentro do campo magnético,

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO, página 3 de 3

Título do projeto: Avaliação dos benefícios de programa de exercício físico aeróbio para pessoas com epilepsia de lobo temporal mesial, e as relações com as adaptações cerebrais estruturais e bioquímicas,

Investigador principal: Nathália Volpato

FORNECIMENTO DE INFORMAÇÃO ADICIONAL: Você pode requisitar informações adicionais relativas ao estudo a qualquer momento à **Nathália Volpato, tel (19) 984158062/19-35219217/19-35218242, Em caso de recurso ou reclamações, entrar em contato com a secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Ciência Médica – UNICAMP, tel (19) 35218936,**

Em caso de denúncias ou reclamações sobre sua participação e sobre questões éticas do estudo, você pode entrar em contato com a secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNICAMP: Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126; CEP 13083-887 Campinas – SP; telefone (19) 3521-8936; fax (19) 3521-7187; e-mail: cep@fcm.unicamp.br

RECUSA OU DESCONTINUAÇÃO DA PARTICIPAÇÃO: A sua participação é voluntária e você pode se recusar a participar ou retirar seu consentimento, e interromper a sua participação no estudo a qualquer momento, sem comprometer os cuidados que recebe atualmente, ou receberá no futuro no HC – UNICAMP,

CONFIRMAÇÃO:

Eu confirmo que fui explicado(a) sobre o objetivo e importância do estudo, os procedimentos aos quais serei submetido e os riscos, e vantagens advindas desse projeto de pesquisa, Eu li e compreendi esse formulário de consentimento e estou de pleno acordo em participar desse estudo,

Paciente: _____ Idade _____

RG: _____

Endereço _____

Assinatura _____

RESPONSABILIDADE DO PESQUISADOR:

Eu expliquei a _____ o objetivo do estudo, os procedimentos requeridos e os possíveis riscos e vantagens que poderão advir do estudo, usando o melhor do meu conhecimento, E me comprometo a fornecer uma cópia desse formulário de consentimento ao participante ou responsável, e outra via ficará em minha posse,

Nome do pesquisador ou associado

Assinatura do pesquisador ou associado

GRUPO CONTROLE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO, *página 1 de 3*

Título do projeto: Avaliação dos benefícios de programa de exercício físico aeróbico para pessoas com epilepsia de lobo temporal mesial, e as relações com as adaptações cerebrais estruturais e bioquímicas Investigador principal: Nathália Volpato

OBJETIVO DA PESQUISA: Você está sendo convidado(a) à participar de um projeto de pesquisa envolvendo pacientes com epilepsia, O objetivo geral do estudo é buscar evidências científicas sobre o benefício e mecanismos da atividade física em pessoas com epilepsia, Caso encontremos, estas evidências serão importantes para ajudar a conscientizar a população de que os indivíduos com epilepsia não devem ser excluídos de práticas físicas em seu cotidiano, As informações médicas a meu respeito que forem obtidas para esse estudo, poderão ser compartilhadas com outros pesquisadores, Podendo assim, ser utilizadas eventualmente para outros fins de pesquisas sobre epilepsia, O sigilo será mantido em todos os estudos colaborativos, através da utilização de um número de código para a identificação dos indivíduos participantes,

PROCEDIMENTO: Concordando em participar desse estudo, os pesquisadores participantes farão perguntas a respeito dos seus antecedentes médicos, sobre a epilepsia, seu cotidiano, sua qualidade de vida em geral, Você será submetido a um teste de esforço máximo, realizado em esteira ergométrica que estabelece a frequência cardíaca máxima alcançada durante uma sessão de atividade física e também seu consumo máximo de oxigênio, Este teste tem duração média de 8 a 12 minutos, até a sua exaustão, suas medidas e suas composições corporais serão aferidas; será realizado exame de ressonância magnética de crânio e também haverá coleta de sangue; todos os procedimentos serão realizados antes e depois de 32 semanas, durante este período, mantereí minhas atividades diárias normais,

VANTAGENS: Você não obterá alguma vantagem direta com a sua participação nesse estudo, e que o seu diagnóstico e tratamento não serão modificados, Os resultados desse estudo podem também, em longo prazo, oferecer vantagens para as pessoas com epilepsia, Os resultados deste estudo ficarão à disposição dos médicos responsáveis pelo seu tratamento, e poderão ser úteis no futuro,

RISCO E DESCONFORTO: Durante o teste de esteira e as sessões de atividade física haverá a presença de uma ambulância no local, você utilizará monitor cardíaco individual que analisa a frequência cardíaca durante a atividade física e será utilizada a escala de Borg, permitindo que você avalie sua percepção de esforço durante a sessão, você será questionado sobre sua percepção e frequência cardíaca de 5 em 5 minutos, sua pressão será aferida antes e após a sessão, portanto, qualquer desconforto poderá ser identificado rapidamente, e a sessão poderá ser encerrada se necessário,

Durante o exame de ressonância magnética, o único desconforto relacionado a este exame é o ruído intermitente durante os primeiros 15 minutos, Depois disso o ruído será muito menor, O pessoal técnico providenciará tapa-ouvidos para lhe deixar mais confortável,

Uma das principais vantagens da ressonância magnética é que esta não utiliza raios X ou outro tipo de radiação ionizante, ao contrário de outros tipos de exame radiológicos, As imagens são obtidas graças a um campo magnético (ímã), um transmissor e receptor de ondas de rádio e um computador que é utilizado para obter as informações bioquímicas e imagens da anatomia interna, Não existem efeitos nocivos associados com a ressonância magnética, dentro das condições utilizadas atualmente,

No momento da coleta de sangue poderá haver alguma dor decorrente da punção da pele, Complicações de coleta de sangue rotineira são raras e geralmente de pequeno porte, Se houver

pequena perda de sangue da veia no local da punção, geralmente há um pequeno desconforto que desaparece em poucos dias,

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO, *página 2 de 3*

Título do projeto: Avaliação dos benefícios de programa de exercício físico aeróbico para pessoas com epilepsia de lobo temporal mesial, e as relações com as adaptações cerebrais estruturais e bioquímicas,

Investigador principal: Nathália Volpato

RESSACIRMENTO: Não serão ressarcidos os custos com transporte para a realização das avaliações, teste cardiopulmonar, ressonância magnética, retirada de sangue, questionários, e avaliação antropométrica, no entanto, todas essas serão realizadas em um único dia, Disponibilizaremos bolachas e sucos após as avaliações,

REQUERIMENTO: É **importante** informar aos médico(as) e técnico(as) caso você tenha **qualquer outra doença além da epilepsia e todos medicamentos de rotina**,

É muito importante informar aos médicos(as) e técnicos(as) caso você tenha um marca-passo cardíaco, um clipe de cirurgia para aneurisma cerebral ou qualquer outro objeto metálico em seu corpo, que tenha sido implantado durante uma cirurgia ou alojado em seu corpo durante um acidente, pois estes podem parar de funcionar ou causar acidentes devido ao forte campo magnético que funciona como um ímã muito forte, Você também deve remover todos os objetos metálicos que estiver utilizando (relógio, canetas, brincos, colares, anéis, etc), pois estes também podem movimentar ou aquecer dentro do campo magnético,

FORNECIMENTO DE INFORMAÇÃO ADICIONAL: Você pode requisitar formações adicionais relativas ao estudo a qualquer momento a **Nathália Volpato, tel (19) 984158062, Em caso de recurso ou reclamações, entrar em contato com a secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Ciência Médica – UNICAMP, tel (19) 35218936**, Em caso de denúncias ou reclamações sobre sua participação e sobre questões éticas do estudo, você pode entrar em contato com a secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNICAMP: Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126; CEP 13083-887 Campinas – SP; telefone (19) 3521-8936; fax (19) 3521-7187; e-mail: cep@fcm.unicamp.br

RECUSA OU DESCONTINUAÇÃO DA PARTICIPAÇÃO: A sua participação é voluntária, e você pode se recusar a participar ou retirar seu consentimento e interromper a minha participação no estudo a qualquer momento sem comprometer os cuidados que recebe atualmente ou receberá no futuro no HC – UNICAMP,

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO, *página 3 de 3*

Título do projeto: Avaliação dos benefícios de programa de exercício físico aeróbio para pessoas com epilepsia de lobo temporal mesial, e as relações com as adaptações cerebrais estruturais e bioquímicas,

Investigador principal: Nathália Volpato

CONFIRMAÇÃO:

Eu confirmo que fui explicado sobre o objetivo e importância do estudo, os procedimentos aos quais serei submetido e os riscos, e vantagens advindas desse projeto de pesquisa, Eu li e compreendi esse formulário de consentimento, bem como o resumo informativo anexo e estou de pleno acordo em participar desse estudo,

Paciente: _____ Idade _____

RG: _____

Endereço _____

Assinatura _____

RESPONSABILIDADE DO PESQUISADOR:

Eu expliquei a _____ o objetivo do estudo, os procedimentos requeridos e os possíveis riscos e vantagens que poderão advir do estudo, usando o melhor do meu conhecimento, E me comprometo a fornecer uma cópia desse formulário de consentimento ao participante ou responsável, e outra via ficará em minha posse,

Nome do pesquisador ou associado

Assinatura do pesquisador ou associado

Anexo 04

FACULDADE DE CIENCIAS
MEDICAS - UNICAMP
(CAMPUS CAMPINAS)



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação dos benefícios de programa de exercício físico aeróbio para pessoas com epilepsia de lobo temporal mesial, e as relações com as adaptações cerebrais estruturais e bioquímicas.

Pesquisador: nathália volpato

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 36017714.3.0000.5404

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas - UNICAMP

Patrocinador Principal: FUNDACAO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SAO PAULO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 852.927

Data da Relatoria: 13/10/2014

Apresentação do Projeto:

Epilepsia de lobo temporal mesial apresenta grande importância clínica, devido à alta prevalência, elevada proporção de pacientes com crises epiléticas refratárias e associação com disfunções cognitivas. Já é sabido que a atividade física não é um fator precipitante de crises epiléticas, e estudos com animais e humanos mostram seus benefícios para o quadro da doença e para o bem estar emocional dessa população. No entanto, existe ainda uma lacuna no conhecimento de quais são os mecanismos induzidos pela atividade física que levam às melhoras clínicas e emocionais agudas e crônicas desses pacientes após a prática de uma sessão de exercício físico e após um programa de exercício físico planejado. O presente estudo pretende analisar as adaptações cerebrais estruturais, através de técnicas de neuroimagem em ressonância magnética e bioquímicas, decorrentes de um programa de 32 semanas de exercício físico aeróbio, e relacioná-las com a qualidade de vida, índice de depressão, intensidade e frequência de crises, memória de longo prazo, frequência e intensidade de crises e a capacidade cardiopulmonar, antes e após o programa.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: O objetivo do presente projeto é realizar um estudo prospectivo, randomizado, controlado, em pacientes com epilepsia de lobo temporal mesial, divididos em: grupo ativo

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

FACULDADE DE CIÊNCIAS
MÉDICAS - UNICAMP
(CAMPUS CAMPINAS)



Continuação do Parecer: 852.927

(participará do programa de exercício físico aeróbio) e grupo controle (não participará do programa e manterá suas atividades diárias normais). Pretende-se comparar e relacionar os resultados obtidos de imagens de ressonância magnética quantitativa (descritos abaixo) e níveis séricos de BDNF, com ergoespiometria e ECG, antropometria, dados da avaliação neuropsicológica, análise bioquímica e questionários de índice de depressão, qualidade de vida e de percepção e controle de crises, realizados antes e após período de treinamento.

Objetivo Secundário: Avaliar antes e após um programa de exercício físico aeróbio, a capacidade cardiopulmonar, composição corporal, controle das crises, a memória à longo prazo, o índice de depressão, a qualidade de vida e a concentração de BDNF; e relacionar os resultados com possíveis alterações estruturais do hipocampo, obtidas por técnicas de neuroimagem quantitativa; e avaliar os mecanismos das adaptações neurológicas adquiridas decorrentes da atividade física para essa população. O trabalho poderá fornecer além dos benefícios clínicos do exercício físico para as pessoas com epilepsia, também os benefícios fisiológicos e estruturais cerebral, decorrentes à adaptação neurológica ao exercício físico.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Durante a atividade física e o teste de esteira existe o risco cardiovascular e respiratório associado ao exercício, que serão minimizados com monitoramento por escala e aparelhos. Os voluntários do grupo experimental poderão ter os benefícios ligados ao condicionamento físico. Benefícios vinculados aos resultados da pesquisa não são benefícios diretos aos participantes, como é colocado de forma adequada no TCLE.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O tipo de estudo é prospectivo, correlacionando resultados antes e após intervenção de exercício físico aeróbio, com controle aleatorizado. O desenho metodológico é adequado para o que se propõe e foram tomados cuidados éticos de forma bastante meticulosa.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Minuciosa e cuidadosa redação do TCLE e demais itens de apresentação obrigatória estão adequados aos termos da resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto aprovado.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

FACULDADE DE CIÊNCIAS
MÉDICAS - UNICAMP
(CAMPUS CAMPINAS)



Continuação do Parecer: 852.927

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

- O sujeito de pesquisa deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado.

- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado.

- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.

- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.

- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

FACULDADE DE CIENCIAS
MEDICAS - UNICAMP
(CAMPUS CAMPINAS)



Continuação do Parecer: 852.927

CAMPINAS, 31 de Outubro de 2014

Assinado por:
Renata Maria dos Santos Celeghini
(Coordenador)

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

Anexo 05



QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA,

nome: _____ Data: ____/____/____

Idade : ____ Sexo: F () M () Você trabalha de forma remunerada: () Sim () Não,
Quantas horas você trabalha por dia: ____ Quantos anos completos você
estudou: ____

De forma geral sua saúde está: () Excelente () Muito boa () Boa () Regular () Ruim

Nós estamos interessados em saber que tipos de atividade física as pessoas fazem como parte do seu dia a dia, Este projeto faz parte de um grande estudo que está sendo feito em diferentes países ao redor do mundo, Suas respostas nos ajudarão a entender que tão ativos nós somos em relação à pessoas de outros países, As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gasta fazendo atividade física em uma semana **ultima semana**, As perguntas incluem as atividades que você faz no trabalho, para ir de um lugar a outro, por lazer, por esporte, por exercício ou como parte das suas atividades em casa ou no jardim, Suas respostas são MUITO importantes, Por favor, responda cada questão mesmo que considere que não seja ativo, Obrigado pela sua participação!

Para responder as questões lembre que:

- Atividades físicas **VIGOROSAS** são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar MUITO mais forte que o normal
- Atividades físicas **MODERADAS** são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar UM POUCO mais forte que o normal

SEÇÃO 1- ATIVIDADE FÍSICA NO TRABALHO

Esta seção inclui as atividades que você faz no seu serviço, que incluem trabalho remunerado ou voluntário, as atividades na escola ou faculdade e outro tipo de trabalho não remunerado fora da sua casa, **NÃO** incluir trabalho não remunerado que você faz na sua casa como tarefas domésticas, cuidar do jardim e da casa ou tomar conta da sua família, Estas serão incluídas na seção 3,

1a, Atualmente você trabalha ou faz trabalho voluntário fora de sua casa?
() Sim () Não – Caso você responda não **Vá para seção 2: Transporte**

As próximas questões são em relação a toda a atividade física que você fez na **ultima semana** como parte do seu trabalho remunerado ou não remunerado, **NÃO** inclua o transporte para o trabalho, Pense unicamente nas atividades que você faz por **pelo menos 10 minutos contínuos**:

1b, Em quantos dias de uma semana normal você **anda**, durante **pelo menos 10 minutos contínuos**, como parte do seu trabalho? Por favor, **NÃO** inclua o andar como forma de transporte para ir ou voltar do trabalho,

_____ dias por **SEMANA** () nenhum - **Vá para a questão 1d,**

1c, Quanto tempo total você usualmente gasta **POR DIA** caminhando **como parte do seu trabalho ?**

_____ horas _____ minutos

1d, Em quantos dias de uma semana normal você faz atividades **moderadas, por pelo menos 10 minutos contínuos,** como carregar pesos leves **como parte do seu trabalho?**

_____ dias por **SEMANA** () nenhum - **Vá para a questão 1f**

1e, Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA** fazendo atividades moderadas **como parte do seu trabalho?**

_____ horas _____ minutos

1f, Em quantos dias de uma semana normal você gasta fazendo atividades **vigorosas, por pelo menos 10 minutos contínuos,** como trabalho de construção pesada, carregar grandes pesos, trabalhar com enxada, escavar ou subir escadas **como parte do seu trabalho:**

_____ dias por **SEMANA** () nenhum - **Vá para a questão 2a,**

1g, Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA** fazendo atividades físicas vigorosas **como parte do seu trabalho?**

_____ horas _____ minutos

SEÇÃO 2 - ATIVIDADE FÍSICA COMO MEIO DE TRANSPORTE

Estas questões se referem à forma típica como você se desloca de um lugar para outro, incluindo seu trabalho, escola, cinema, lojas e outros,

2a, O quanto você andou na última semana de carro, ônibus, metrô ou trem?

_____ dias por **SEMANA** () nenhum - **Vá para questão 2c**

2b, Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA** andando de carro, ônibus, metrô ou trem?

_____ horas _____ minutos

Agora pense **somente** em relação a caminhar ou pedalar para ir de um lugar a outro na última semana,

2c, Em quantos dias da última semana você andou de bicicleta por **pelo menos 10 minutos contínuos** para ir de um lugar para outro? (**NÃO** inclua o pedalar por lazer ou exercício)

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum - **Vá para a questão 2e,**

2d, Nos dias que você pedala quanto tempo no total você pedala **POR DIA** para ir de um lugar para outro?

_____ horas _____ minutos

2e, Em quantos dias da ultima semana você caminhou por **pelo menos 10 minutos contínuos** para ir de um lugar para outro? (**NÃO** inclua as caminhadas por lazer ou exercício)

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum - **Vá para a Seção 3,**

2f, Quando você caminha para ir de um lugar para outro quanto tempo **POR DIA** você gasta? (**NÃO** inclua as caminhadas por lazer ou exercício)

_____ horas _____ minutos

SEÇÃO 3 – ATIVIDADE FÍSICA EM CASA: TRABALHO, TAREFAS DOMÉSTICAS E CUIDAR DA FAMÍLIA,

Esta parte inclui as atividades físicas que você fez na ultima semana na sua casa e ao redor da sua casa, por exemplo, trabalho em casa, cuidar do jardim, cuidar do quintal, trabalho de manutenção da casa ou para cuidar da sua família, Novamente pense **somente** naquelas atividades físicas que você faz **por pelo menos 10 minutos contínuos**,

3a, Em quantos dias da ultima semana você fez atividades **moderadas** por pelo menos 10 minutos como carregar pesos leves, limpar vidros, varrer, rastelar **no jardim ou quintal**,

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum - **Vá para questão 3c,**

3b, Nos dias que você faz este tipo de atividades quanto tempo no total você gasta **POR DIA** fazendo essas atividades moderadas **no jardim ou no quintal**?

_____ horas _____ minutos

3c, Em quantos dias da ultima semana você fez atividades **moderadas** por pelo menos 10 minutos como carregar pesos leves, limpar vidros, varrer ou limpar o chão **dentro da sua casa**,

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum - **Vá para questão 3e,**

3d, Nos dias que você faz este tipo de atividades moderadas **dentro da sua casa** quanto tempo no total você gasta **POR DIA**?

_____ horas _____ minutos

3e, Em quantos dias da ultima semana você fez atividades físicas **vigorosas** **jardim ou quintal** por pelo menos 10 minutos como carpir, lavar o quintal, esfregar o chão:

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum - **Vá para a seção 4,**

3f, Nos dias que você faz este tipo de atividades vigorosas **no quintal ou jardim** quanto tempo
no total você gasta **POR DIA?**

_____ horas _____ minutos

SEÇÃO 4- ATIVIDADES FÍSICAS DE RECREAÇÃO, ESPORTE, EXERCÍCIO E DE LAZER,

Esta seção se refere às atividades físicas que você fez na ultima semana unicamente por recreação, esporte, exercício ou lazer, Novamente pense somente nas atividades físicas que faz **por pelo menos 10 minutos contínuos**, Por favor, **NÃO** inclua atividades que você já tenha citado,

4a, Sem contar qualquer caminhada que você tenha citado anteriormente, em quantos dias da ultima semana você caminhou **por pelo menos 10 minutos contínuos** no seu tempo livre?

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum - **Vá para questão 4c**

4b, Nos dias em que você caminha **no seu tempo livre**, quanto tempo no total você gasta **POR DIA?**

_____ horas _____ minutos

4c, Em quantos dias da ultima semana você fez atividades **moderadas no seu tempo livre** por pelo menos 10 minutos, como pedalar ou nadar a velocidade regular, jogar bola, vôlei , basquete, tênis :

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum - **Vá para questão 4e,**

4d, Nos dias em que você faz estas atividades moderadas **no seu tempo livre** quanto tempo no total você gasta **POR DIA?**

_____ horas _____ minutos

4e, Em quantos dias da ultima semana você fez atividades **vigorosas no seu tempo livre** por pelo menos 10 minutos, como correr, fazer aeróbicos, nadar rápido, pedalar rápido ou fazer Jogging:

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum - **Vá para seção 5,**

4f, Nos dias em que você faz estas atividades vigorosas **no seu tempo livre** quanto tempo no total você gasta **POR DIA?**

_____ horas _____ minutos

SEÇÃO 5 - TEMPO GASTO SENTADO

Estas últimas questões são sobre o tempo que você permanece sentado todo dia, no trabalho, na escola ou faculdade, em casa e durante seu tempo livre. Isto inclui o tempo sentado estudando, sentado enquanto descansa, fazendo lição de casa visitando um amigo, lendo, sentado ou deitado assistindo TV. Não inclua o tempo gasto sentando durante o transporte em ônibus, trem, metrô ou carro,

5a, Quanto tempo no total você gasta sentado durante um **dia de semana**?

_____ horas _____ minutos

5b, Quanto tempo no total você gasta sentado durante em um **dia de final de semana**?

_____ horas _____ minutos

Anexo 06

QOLIE-31

1) De um modo geral, como você avalia sua qualidade de vida?

0 --- 1 --- 2 --- 3 --- 4 --- 5 --- 6 --- 7 --- 8 --- 9 --- 10

Pior possível

Melhor possível

As próximas questões se referem a como você tem se SENTIDO nas últimas quatro semanas, Para cada questão, por favor, indique a resposta que mais se aproxima de como você tem se sentido, Com que frequência nas últimas quatro semanas,,,

	Sempre	Quase Sempre	Freqüentemente	Às vezes	Quase Nunca	Nunca
2) Você se sentiu bastante disposto?	1	2	3	4	5	6
3) Você ficou nervoso?	1	2	3	4	5	6
4) Você tem se sentido tão mal que parece que não há nada que possa te animar?	1	2	3	4	5	6
5) Você tem se sentido bastante calmo?	1	2	3	4	5	6
6) Você se sentiu bastante animado?	1	2	3	4	5	6
7) Você tem se sentido desanimado e triste?	1	2	3	4	5	6
8) Você se sentiu esgotado?	1	2	3	4	5	6
9) Você tem estado feliz?	1	2	3	4	5	6
10) Você se sentiu cansado?	1	2	3	4	5	6
11) Você tem se preocupado com a possibilidade de ter crises?	1	2	3	4	5	6
12) Você teve dificuldade em resolver problemas (como fazer planos, decidir coisas, e aprender coisas novas)?	1	2	3	4	5	6
13) Sua saúde tem limitado suas atividades sociais (como visitar amigos ou parentes)?	1	2	3	4	5	6

14) Como tem sido sua qualidade de vida nas últimas quatro semanas (ou seja, como tem sido seu dia-a-dia)?

1 ----- 2 ----- 3 ----- 4 ----- 5

Pior possível

Melhor possível

15) Nas últimas quatro semanas, você teve alguma problema com relação a sua memória?

1 ----- 2 ----- 3 ----- 4

Muitos problemas

Nenhum problema

16) Circule o número que melhor expresse com que frequência, nas últimas quatro semanas, você tem tido dificuldade em se lembrar das coisas ou o quanto esta dificuldade tem atrapalhado suas atividades diárias,

1 ---- 2 ---- 3 ---- 4 ---- 5 ---- 6

O tempo todo

Nunca

As próximas questões são sobre dificuldades de CONCENTRAÇÃO que você possa ter, Circule o número que melhor expresse com que frequência, nas últimas quatro semanas, você tem tido dificuldade em se concentrar nas coisas ou o quanto esta dificuldade tem atrapalhado suas atividades diárias.

	Sempre	Quase Sempre	Freqüentemente	Às vezes	Quase Nunca	Nunca
17) Dificuldade de concentração em leituras	1	2	3	4	5	6
18) Dificuldade de concentração em fazer cada coisa na sua vez	1	2	3	4	5	6

As próximas questões são sobre problemas que você pode ter com relação a certas atividades, Circule o número que melhor expresse com que frequência, nas últimas quatro semanas, a epilepsia ou a medicação tem causado problemas com,,,

	Sempre	Quase Sempre	Freqüentemente	Às vezes	Quase Nunca	Nunca
19) Atividades de lazer (ou seja, as coisas que você gosta de fazer no seu tempo livre)	1	2	3	4	5	6
20) Dirigir	1	2	3	4	5	6

As próximas questões estão relacionadas à maneira que você se sente em relação às crises.

21) Você tem medo de ter uma crise no próximo mês?

1 ----- 2 ----- 3 ----- 4
Muito medo Nenhum medo

22) Você se preocupa em se machucar durante uma crise?

1 -----2 ----- 3
Preocupo-me muito Não me preocupo

23) Você se preocupa em sentir-se envergonhado ou com problemas sociais se tiver uma crise em público no próximo mês?

1 ----- 2 ----- 3 ----- 4
Preocupo-me muito Não me preocupo

24) O quanto você se preocupa com os efeitos colaterais da medicação se tiver que tomá-las por muito tempo?

1 ----- 2 ----- 3 ----- 4
Preocupo-me muito Não me preocupo

Para cada um desses problemas, circule o número que melhor represente o quanto cada um te aborrece,

	Nada	Quase nada	Um pouco	Bastante	Muito
25) Crises	1	2	3	4	5
26) Dificuldades de memória	1	2	3	4	5
27) Limitações no trabalho	1	2	3	4	5
28) Limitações sociais	1	2	3	4	5

29) Problemas físicos causados pela medicação antiepiléptica	1	2	3	4	5
30) Problemas emocionais causados pela medicação antiepiléptica	1	2	3	4	5

31) O quanto sua saúde é boa ou ruim? Na escala-termômetro abaixo, o melhor estado de saúde possível é representado pelo 100, e o pior pelo 0. Por favor, indique como você se sente circulando um número da escala. Considere a epilepsia como parte de sua saúde para responder esta questão,

0,,,,,,,,,10,,,,,,,,,20,,,,,,,,,30,,,,,,,,,40,,,,,,,,,50,,,,,,,,,60,,,,,,,,,70,,,,,,,,,80,,,,,,,,,90,,,,,,,,,100
--

Pior possível

Melhor possível

Anexo 07

ANEXO II - Questionário WHOQOL-bref

Instruções

Este questionário é sobre como você se sente a respeito de sua qualidade de vida, saúde e outras áreas de sua vida, **Por favor responda a todas as questões**, Se você não tem certeza sobre que resposta dar em uma questão, por favor, escolha entre as alternativas a que lhe parece mais apropriada, Esta, muitas vezes, poderá ser sua primeira escolha

Você deve circular o número que melhor corresponde ao quanto você recebe dos outros o apoio de que necessita nestas últimas duas semanas,

Portanto, você deve circular o número 4 se você recebeu "muito" apoio como abaixo,

	nada	Muito pouco	médio	muito	Completamente
Você recebe dos outros o apoio de que necessita?	1	2	3	4	5

Você deve circular o número 1 se você não recebeu "nada" de apoio,

Por favor, leia cada questão, veja o que você acha e circule no número e lhe parece a melhor resposta,

		muito ruim	Ruim	nem ruim nem boa	boa	Muito boa
1	Como você avaliaria sua qualidade de vida?	1	2	3	4	5

		muito	Insatisfeito	nem satisfeito nem	Satisfeito	muito
--	--	-------	--------------	--------------------	------------	-------

		insatisfeito		insatisfeito		satisfeito
2	Quão satisfeito(a) você está com a sua saúde?	1	2	3	4	5

As questões seguintes são sobre o quanto você tem sentido algumas coisas nas últimas duas semanas,						
		nada	muito pouco	mais ou menos	bastante	Extremamente
3	Em que medida você acha que sua dor (física) impede você de fazer o que você precisa?	1	2	3	4	5
4	O quanto você precisa de algum tratamento médico para levar sua vida diária?	1	2	3	4	5
5	O quanto você aproveita a vida?	1	2	3	4	5
6	Em que medida você acha que a sua vida tem sentido?	1	2	3	4	5
7	O quanto você consegue se concentrar?	1	2	3	4	5

8	Quão seguro(a) você se sente em sua vida diária?	1	2	3	4	5
9	Quão saudável é o seu ambiente físico (clima, barulho, poluição, atrativos)?	1	2	3	4	5

As questões seguintes perguntam sobre **quão completamente** você tem sentido ou é capaz de fazer certas coisas nestas últimas duas semanas,

		nada	muito pouco	médio	muito	Completamente
10	Você tem energia suficiente para seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5
11	Você é capaz de aceitar sua aparência física?	1	2	3	4	5
12	Você tem dinheiro suficiente para satisfazer suas necessidades?	1	2	3	4	5
13	Quão disponíveis para você estão as informações que precisa no seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5
14	Em que medida você tem oportunidades de atividade de lazer?	1	2	3	4	5

as questões seguintes perguntam sobre **quão bem ou satisfeito** você se sentiu a respeito de vários aspectos de sua vida nas últimas duas semanas,

		muito ruim	ruim	nem ruim nem bom	bom	muito bom
--	--	------------	------	------------------	-----	-----------

						m
15	Quão bem você é capaz de se locomover?	1	2	3	4	5
		 muito insatisfeit o	Insatisfeito	nem satisfeito nem insatisfeito	Satisfeit o	M u i t o s a t i s f e i t o
16	Quão satisfeito(a) você está com o seu sono?	1	2	3	4	5
17	Quão satisfeito(a) você está com sua capacidade de desempenhar as atividades do seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5
18	Quão satisfeito(a) você está com sua capacidade para o trabalho?	1	2	3	4	5
19	Quão satisfeito(a) você está consigo mesmo?	1	2	3	4	5
20	Quão satisfeito(a) você está com suas relações pessoais (amigos, parentes, conhecidos, colegas)?	1	2	3	4	5
21	Quão satisfeito(a) você está com sua	1	2	3	4	5

	vida sexual?					
22	Quão satisfeito(a) você está com o apoio que você recebe de seus amigos?	1	2	3	4	5
23	Quão satisfeito(a) você está com as condições do local onde mora?	1	2	3	4	5
24	Quão satisfeito(a) você está com o seu acesso aos serviços de saúde?	1	2	3	4	5
25	Quão satisfeito(a) você está com o seu meio de transporte?	1	2	3	4	5

As questões seguintes referem-se a **com que frequência** você sentiu ou experimentou certas coisas nas últimas duas semanas

		nunca	Algumas vezes	Freqüentemen te	muito freqüentement e	Sempre
26	Com que frequência você tem sentimentos negativos tais como mau humor, desespero, ansiedade, depressão?	1	2	3	4	5

Alguém lhe ajudou a preencher este questionário? _____

Quanto tempo você levou para preencher este questionário? _____

Você tem algum comentário sobre o questionário? _____

OBRIGADO PELA SUA COLABORAÇÃO!