



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

MATEUS HENRIQUE NOGUEIRA

**TRANSTORNOS DE HUMOR E DE ANSIEDADE NA EPILEPSIA DE LOBO
TEMPORAL MESIAL:
UMA PERSPECTIVA CLÍNICA, LABORATORIAL E MORFOLÓGICA**

CAMPINAS

2016

MATEUS HENRIQUE NOGUEIRA

**TRANSTORNOS DE HUMOR E DE ANSIEDADE NA EPILEPSIA DE LOBO
TEMPORAL MESIAL:
UMA PERSPECTIVA CLÍNICA, LABORATORIAL E MORFOLÓGICA**

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

ORIENTADOR: PROF. DR. FERNANDO CENDES

COORIENTADOR: PROFA. DRA. CLARISSA LIN YASUDA

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA TESE DEFENDIDA PELO
ALUNO MATEUS HENRIQUE NOGUEIRA,
ORIENTADO PELO
PROF. DR. FERNANDO CENDES E COORIENTADO
PELA PROFA. DRA. CLARISSA LIN YASUDA.

CAMPINAS

2016

Agência(s) de fomento e nº(s) de processo(s): FAPESP, 2011/21818-6; FAPESP, 2014/08765-9; CNPq, 140241/2012-4

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

N689t Nogueira, Mateus Henrique, 1985-
Transtornos de humor e de ansiedade na epilepsia de lobo temporal mesial : uma perspectiva clínica, laboratorial e morfológica / Mateus Henrique Nogueira. – Campinas, SP : [s.n.], 2016.

Orientador: Fernando Cendes.
Coorientador: Clarissa Lin Yasuda.
Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Epilepsia. 2. Transtornos do humor. 3. Transtornos de ansiedade. 4. Citocinas. 5. Imagem por ressonância magnética. I. Cendes, Fernando, 1962-. II. Yasuda, Clarissa Lin. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Mood and anxiety disorders in mesial temporal lobe epilepsy : a clinical, laboratory and morphological perspective

Palavras-chave em inglês:

Epilepsy

Mood disorders

Anxiety Disorders

Cytokines

Magnetic resonance imaging

Área de concentração: Fisiopatologia Médica

Titulação: Doutor em Ciências

Banca examinadora:

Fernando Cendes [Orientador]

Luiz Eduardo Gomes Garcia Betting

Veriano Alexandre Junior

Claudia Vianna Maurer Moreli

Enrico Ghizoni

Data de defesa: 02-09-2016

Programa de Pós-Graduação: Fisiopatologia Médica

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE DOUTORADO

MATEUS HENRIQUE NOGUEIRA

ORIENTADOR: FERNANDO CENDES

COORIENTADOR: CLARISSA LIN YASUDA

MEMBROS:

1. PROF. DR. FERNANDO CENDES

2. PROF. DR. LUIZ EDUARDO GOMES GARCIA BETTING

3. PROF. DR. VERIANO ALEXANDRE JUNIOR

4. PROF. DR. CLAUDIA VIANNA MAURER MORELI

5. PROF. DR. ENRICO GHIZONI

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 da banca examinadora encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

Data: 02 de setembro de 2016

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho à minha mãe Marina, ao meu irmão Diego e em especial à minha avó Catarina por me ensinarem a cada dia a importância de uma família.

AGRADECIMENTOS

Agradeço imensamente ao meu orientador Prof. Dr. Fernando e à coorientadora Profa. Dra. Clarissa Lin Yasuda por confiarem em meu trabalho e por todo apoio pessoal e profissional. Gostaria de dizer que aprendi e aprendo muito com vocês.

Vocês são exemplos de pessoas e profissionais que eu quero seguir.

Aos amigos do Laboratório de Neuroimagem, colaboradores da Ressonância Magnética Nuclear e do Ambulatório de Epilepsia do HC da UNICAMP. Obrigado por contribuírem para o desenvolvimento desse trabalho e por tantas experiências e vivências compartilhadas.

Ao amigo Paulo Henrique Espanholi por todo apoio e motivação.

Aos pacientes que compartilharam generosamente suas histórias, sofrimentos e alegrias, confiando e acreditando na realização do nosso trabalho. Não tenho palavras para descrever o quanto vocês me ensinaram.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelo apoio financeiro – Processos 2011/21818-6 e 2014/08765-9 e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ) – Processo 140241/2012-4.

EPÍGRAFE

“A verdadeira segurança provém apenas do conforto com a insegurança. Ficarmos à vontade com o fluxo das coisas, ficarmos à vontade ao estarmos inseguros, essa é a maior segurança, pois nada pode nos tirar do prumo”.

Jetsunma Tenzin Palmo

RESUMO

Introdução: A associação entre a epilepsia de lobo temporal mesial (ELTM) e os transtornos psiquiátricos é complexa, e apesar de sua alta prevalência ainda permanece pouco entendida. Essa relação multifatorial envolve mecanismos neurobiológicos comuns, o efeito das drogas antiepilépticas (DAEs), experiências subjetivas, vulnerabilidade e o impacto social da epilepsia.

Objetivo: Avaliar a prevalência dos transtornos de humor (TH), transtornos de ansiedade (TA) e formas subsindrômicas dos sintomas psiquiátricos em pacientes com ELTM e verificar uma possível relação entre a ocorrência dessas comorbidades psiquiátricas, a presença de uma resposta inflamatória e alterações morfológicas cerebrais.

Métodos: Foram avaliados 194 pacientes com ELTM, sendo incluídos no estudo 160 pacientes e 67 controles. As etapas e análises da pesquisa foram divididas em três partes: avaliação psicológica, coleta de sangue e quantificação de citocinas e BDNF e aquisição e análise das imagens de ressonância magnética (RM). A avaliação psicológica foi realizada com a utilização da Entrevista Semiestruturada para o DSM-IV – transtornos do eixo I (SCID-I), Inventário de depressão de Beck (BDI), Inventário de ansiedade de Beck (BAI), Inventário de depressão em transtornos neurológicos para a epilepsia (IDTN-E) e o Inventário disfórico interictal (IDDI). A quantificação das citocinas e do BDNF foi realizada através de um imunoenensaio multiplex. As citocinas estudadas foram a IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12 e TNF- α (pró-inflamatórias) e IL-4, IL-10, IL-13 (anti-inflamatórias). As técnicas de análise de imagem de RM utilizadas foram o FreeSurfer e a Imagem por Tensor de Difusão (DTI).

Resultados: Os principais resultados observados foram uma alta prevalência de sintomas (51,9%) e transtornos psiquiátricos na ELTM, associações em relação à farmacoresistência ao tratamento medicamentoso da epilepsia e a coocorrência de transtornos de humor (TH) e ansiedade (TA) (odds ratio=2,36, IC 95% 1,24-4,48, $p<0,01$) e histórico familiar psiquiátrico (odds ratio=2,37, IC 95% 1,11-5,06, $p<0,02$).

A falta de tratamento psicológico e/ou psiquiátrico foi observada em 43,4% dos pacientes com sintomas psiquiátricos. Não foram observados resultados significativos nas análises das citocinas, BDNF e das imagens de DTI. O grupo de pacientes com TH apresentou reduções na espessura cortical quando comparados com pacientes sem transtornos psiquiátricos no lobo temporal lateral direito ($p=0,04$), região frontal médio-rostral esquerda ($p=0,04$) e temporal média direita ($p=0,04$).

Conclusão: A coocorrência dos TH e TA e um histórico familiar psiquiátrico foram associadas a farmacorresistência em pacientes com ELTM. Apesar da alta prevalência dos transtornos psiquiátricos na epilepsia, essas comorbidades continuam sendo subdiagnosticadas em pacientes com epilepsia. Alterações morfológicas nas áreas temporais e frontais estão relacionadas a ocorrência dos TH na ELTM.

Palavras-chave: Epilepsia de lobo temporal mesial, transtornos psiquiátricos, citocinas, inflamação, ressonância magnética, alterações morfológicas cerebrais.

ABSTRACT

Introduction: The association between mesial temporal lobe epilepsy (MTLE) and psychiatric disorders is complex, and despite its high prevalence, still remains poorly understood. This relationship involves multifactorial common neurobiological mechanisms, the effect of antiepileptic drugs (AEDs), subjective experiences, vulnerability and social impact of epilepsy.

Objective: To evaluate the prevalence of mood disorders (MD), anxiety disorders (AD) and subsyndromic forms of psychiatric symptoms in patients with MTLE, and to verify a possible relationship among the occurrence of these psychiatric comorbidities with an inflammatory response and morphological changes in the brain.

Methods: We evaluated 194 patients with MTLE, being included in the study 160 patients and 67 controls. The steps and analysis of the study were divided in three parts: psychological evaluation, blood collection and quantification of cytokines and BDNF, and acquisition and analysis of magnetic resonance imaging (MRI). The psychological evaluation was performed using the semi structured Interview for DSM-IV - Axis I Disorders (SCID-I), the Beck Depression Inventory (BDI), Beck Anxiety Inventory (BAI), Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy (NDDI-E), and the Interictal Dysphoric Inventory (IDDI). The quantification of cytokines and BDNF was performed using a multiplex immunoassay. The cytokines analyzed were IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α (pro-inflammatory) and IL-4, IL-10, IL-13 (anti-inflammatory). The MRI analysis was performed with FreeSurfer and Diffusion Tensor Image (DTI).

Results: The main results observed were a high prevalence of symptoms (51.9%) and psychiatric disorders in MTLE, associations in relation to drug resistance in the epilepsy and the co-occurrence (odds ratio = 2.36, 95% CI 1, 24 to 4.48, $p < 0.01$) of mood disorders (MD) and anxiety (AD), and psychiatric family history (odds ratio = 2.37, 95% CI 1.11 to 5.06, $p < 0.02$). The lack of psychological and / or psychiatric treatment was observed in 43.4% of patients with psychiatric symptoms. We did not

observe significant results in the analysis of cytokines, BDNF and DTI images. The group of patients with MD showed reductions in cortical thickness compared to patients without psychiatric disorders in the lateral temporal lobe ($p=0.04$), mid-frontal left rostral region ($p=0.04$) and temporal right middle ($p=0.04$).

Conclusion: The co-occurrence of MD and AD and a psychiatric family history were associated with drug-resistance in patients with MTLE. Despite the high prevalence of psychiatric disorders in epilepsy, these comorbidities are still underdiagnosed in patients with epilepsy. Morphological changes in the temporal and frontal areas seem to relate to the occurrence of MD in MTLE.

Keywords: mesial temporal lobe epilepsy, psychiatric disorders, cytokines, inflammation, MRI, brain morphological changes.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Principais feixes de associação em imagens de anisotropia fracionada (FA)	50
Figura 2. Espessura cortical delineada pelo FreeSurfer	52
Figura 3. Etapas da coleta de dados envolvidas no desenvolvimento da pesquisa..	59
Figura 4. Etapas do ensaio Luminex™ Xmap (Imunoensaio Multiplex) para a quantificação de analítos sobrenadantes	68
Figura 5: Rotulagens da substância cinzenta realizadas pelo FreeSurfer	72
Figura 6: Representação da disposição dos tratos de substância branca utilizando a metodologia de tractografia	75
Figura 7: Distribuição dos 160 pacientes incluídos no estudo de acordo com os critérios diagnósticos para os transtornos psiquiátricos.....	78
Figura 8: Distribuição dos pacientes por gênero de acordo com os subgrupos psiquiátricos.....	84
Figura 9: Percentual de pacientes farmacorresistentes e DAEs-responsivos de acordo com os diagnósticos psiquiátricos.....	88
Figura 10: Frequência mensal de crises de acordo com os grupos psiquiátricos.	88
Figura 11: A – Comparação da atividade profissional e resposta farmacológica ao tratamento medicamentoso da epilepsia ($p=0,04$); B – Comparação da atividade profissional e presença de sintomas psiquiátricos ($p=0,04$).....	89
Figura 12. Mediana dos escores do BDI ($p=0,007$) e BAI ($p=0,01$) em relação à resposta ao tratamento medicamentoso da epilepsia.....	90

Figura 13. Desenho experimental da primeira análise da quantificação de citocinas e BDNF.....	92
Figura 14. Desenho experimental da segunda quantificação de citocinas e BDNF.....	93
Figura 15. Quantificação da IL-8 ($p=0,54$) e BDNF ($p=0,62$) de acordo com os grupos de pacientes e controles.....	94
Figura 16. Subdivisão dos pacientes e controles para as análises do FreeSurfer.	96
Figura 17. Apresentação do erro do FreeSurfer na rotulagem do córtex entorrinal.	97
Figura 18. Medidas dos volumes dos hipocampus ipsi e contralaterais de acordo com os grupos de pacientes e controles ($p<0,01$).....	98
Figura 19. Escores dos sintomas depressivos e ansiosos de acordo com o lado da atrofia hipocampal dos pacientes com ELTM.....	99
Figura 20. Comparação das médias das espessuras corticais do lobo temporal lateral direito de acordo com os subgrupos de pacientes com ELTM.....	100
Figura 21. A – Comparação da espessura cortical da região frontal médio-rostral esquerda de acordo com os subgrupos de pacientes com ELTM e controles; B - Comparação da espessura cortical da região temporal média direita de acordo com os subgrupos de pacientes com ELTM e controles; C – Comparação da espessura cortical da região pars triangularis esquerda de acordo com os subgrupos de pacientes com ELTM e controles; D – Comparação da espessura cortical da região orbitofrontal lateral esquerda de acordo com os subgrupos de pacientes com ELTM e controles.....	101
Figura 22. Subdivisão dos pacientes e controles para as análises do DTI.....	102

Figura 23: A – Comparações dos valores de FA do feixe do cíngulo, fórnix e fascículo uncinado em relação aos pacientes com TPNeg, TH e controles. B - Comparações dos valores de MD do feixe do cíngulo, fórnix e fascículo uncinado em relação aos pacientes com TPNeg, TH e controles.....103

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1:** Dados clínicos e sociodemográficos dos 160 pacientes incluídos no estudo de acordo com o diagnóstico psiquiátrico.....80
- Tabela 2:** Tipos, frequências e associações entre os TH, TA e formas subsindrômicas.....82
- Tabela 3:** Dados clínicos, sociodemográficos, escores no BDI, BAI e IDTN-E dos pacientes farmacorresistentes (CF) e DAEs-responsivos (CI).....85
- Tabela 4:** Dados sociodemográficos, clínicos, escores no BDI, BAI e quantificação da IL-8 e BDNF na análise experimental das citocinas..... 93

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AD – *Axial Diffusivity* / Difusidade Axial

AH – Atrofia Hipocampal

BAI – *Beck Anxiety Inventory* / Inventário de Ansiedade de Beck

BDI – *Beck Depression Inventory* / Inventário de Depressão de Beck

BDNF – *Brain-derived Neurotrophic factor* / Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro

CA1 - Corno de Amon 1

CA2 - Corno de Amon 2

CA3 - Corno de Amon 3

CD – *Cell differentiation* / Diferenciação Celular

CE - Cápsula Externa

CF – Crises Frequentes

CI – Crises Infrequentes

CSF – *Colony-stimulating Factor* / Fator Estimulador de Colônias

CRH – *Corticotropin Releasing Hormone* / Corticotropina

DAEs – Drogas Antiepilépticas

DICOM - *Digital Imaging and Communications in Medicine*

DSM-IV / V - *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* / Manual Diagnóstico e Estatístico das Doenças Mentais – 4ª edição / 5ª edição

DTI – *Diffusion Tensor Images* / Imagem por tensor de difusão

EaSub – Episódios ansiosos subsindrômicos

EdSub – Episódios depressivos subsindrômicos

EDTA - *Ethylenediamine Tetraacetic Acid*

EEG – Eletroencefalograma

ELISA - Enzyme-Linked Immunosorbent Assay / Ensaio de Imunoabsorção Enzimática

ELT – Epilepsia de Lobo Temporal

ELTM – Epilepsia de Lobo Temporal Mesial

eTIV – Volume Intracraniano Total

FA – *Fractional Anisotrophy* / Anisotropia Fracionada

FCG – Feixe do cíngulo

FLI - Feixe Longitudinal Inferior

FLS - Feixe Longitudinal Superior

FOI - Feixe Fronto-Occipital Inferior

FX – Fórnix

FOS - Feixe Fronto-occipital Superior

GABA – Ácido Gama-aminobutírico

HC – Hospital das Clínicas

HPA – Hipotálamo-Pituitária-Adrenal

IA - Índice de Assimetria

IC – Intervalo de Confiança

IDDI – *Interictal Dysphoric Disorder Inventory* / Inventário Disfórico Interictal

IDO – Indolamina-2, 3-dioxigenase

IDTN-E – Inventário de Depressão em Transtornos Neurológicos para a Epilepsia

IFN - Interferons

IL - Interleucinas

ILAE - *International League Against Epilepsy*/ Liga Internacional Contra Epilepsia

LaCTAD - Laboratório Central de Tecnologias de Alto Desempenho em Ciências da Vida

LNI – Laboratório de Neuroimagem

MD – *Mean Diffusivity* / Difusidade Média

MLG – Modelo Linear Geral

NIfTI - *Neuroimaging Informatics Technology Initiative*

MINI – *International neuropsychiatric interview*/ Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional

MNI – *Montreal Neurological Institute*

NK – *Natural Killer*

NMDA – N-metil D-Aspartato

PGE2 – Prostaglandina E2

QV – Qualidade de Vida

RCF – Força centrífuga relativa

RD – *Radial Diffusivity* / Difusividade Radial

RM – Ressonância Magnética

ROI – *Regions of Interest* / Regiões de Interesse

SB – Substância Branca

SC – Substância Cinzenta

SCID – *Structured Clinical Interview for DSM* / Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV

SNC – Sistema Nervoso Central

SNS – Sistema Nervoso Simpático

SPM - *Statistical Parametric Mapping*

ST - Estria terminal

TA – Transtornos de Ansiedade

TAG – Transtornos de Ansiedade Generalizada

TBSS – *Tract-Based Spatial Statistics*

TCC – Tomografia Computadorizada de crânio

TDI – Transtorno Disfórico Interictal

TGF – *Transforming growth factor* / Fator de Transformação de Crescimento

TH – Transtornos de Humor

Th – *T-helper*

TNF – *Tumor Necrosis Factor* / Fator de Necrose Tumoral

TOC – Transtorno Obsessivo-Compulsivo

TP – Transtorno de Pânico

TPNeg – Transtornos psiquiátricos negativo (sem transtornos psiquiátricos)

UNC – Fascículo Uncinado

UNICAMP – Universidade Estadual de Campinas

5-HT1A – *5-Hydroxytryptamine human gene*

LISTA DE ANEXOS

Anexo I – Termo de consentimento livre e esclarecido	144
Anexo II - Questionário de condições clínicas	147

SUMÁRIO

1. Introdução	24
1.1. Epilepsia.....	24
1.2. Epilepsia de lobo temporal mesial	27
1.3. Epilepsia de lobo temporal e transtornos psiquiátricos	30
1.3.1. Histórico e estigma	30
1.3.2. Comorbidades psiquiátricas na epilepsia de lobo temporal mesial	32
1.3.3. Transtornos de humor	36
1.3.4. Transtornos de ansiedade	37
1.3.5. A coocorrência e as formas subsindrômicas dos transtornos de humor e de ansiedade	38
1.4. Bases biológicas dos transtornos psiquiátricos	40
1.5. Epilepsia, transtornos psiquiátricos e imagens de RM	47
1.5.1. Técnicas de análise de imagens de RM	51
1.6. Justificativa	53
2. Objetivos	55
2.1. Objetivo geral	55
2.2. Objetivos específicos	55
3. Métodos.....	56
3.1. Aspectos éticos	56
3.2. Participantes	56
3.3. Critérios de inclusão e exclusão dos pacientes	57
3.4. Procedimentos	59

3.4.1. Avaliação psicológica e investigação dos dados clínicos e demográficos	59
3.4.1.1. Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV (SCID-I) e instrumentos psicométricos.....	60
3.4.1.2. Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV – Transtornos do eixo I (SCID-I)	60
3.4.1.3. Inventário de depressão de Beck (BDI)	62
3.4.1.4. Inventário de ansiedade de Beck (BAI)	63
3.4.1.5. Inventário de depressão em transtornos neurológicos para a epilepsia (IDTN-E)	64
3.4.1.6. Inventário disfórico interictal (IDDI)	65
3.4.2. Coleta de sangue e quantificação das citocinas e do BDNF	66
3.4.3. Aquisição e análise das imagens de RM	69
3.4.3.1. FreeSurfer	70
3.4.3.2. Imagens por Tensor de Difusão (DTI)	73
3.5. Análise estatística	75
4. Resultados	77
4.1 Análise dos dados da avaliação clínica	77
4.1.1. Resultados da investigação clínica e sociodemográfica	79
4.1.2. Prevalência dos TH, TA e formas subsindrômicas em pacientes com ELTM	82
4.1.3. Relação entre o controle de crises e os subgrupos psiquiátricos	85
4.1.4. Relação entre o histórico familiar psiquiátrico, atividade profissional e o controle de crises.....	89
4.1.5. Relação entre o controle de crises epilépticas e os escores no BDI, BAI e IDTN-E	90
4.1.6. Tratamento psicológico e/ou psiquiátrico	91

4.2. Análise das citocinas e do BDNF	91
4.2.1. Resultados da quantificação das citocinas e do BDNF	93
4.3. Resultados das análises de imagem de RM	95
4.3.1 Análise dos dados do FreeSurfer	95
4.3.2. Resultados do FreeSurfer	97
4.3.3. Análise dos dados do DTI	101
4.3.4. Resultados do DTI	102
5. Discussão	103
5.1. Transtornos psiquiátricos na ELTM	104
5.2. Citocinas, BDNF, transtornos psiquiátricos e epilepsia	113
5.3. Alterações morfológicas, epilepsia e transtornos psiquiátricos	115
6. Conclusão	119
7. Referências	120
8. Anexos	144

1. INTRODUÇÃO

1.1. Epilepsia

A epilepsia é um dos transtornos neurológicos graves não infecciosos de maior ocorrência ao redor do mundo (1), sendo uma condição neurológica que envolve inúmeros fatores incapacitantes e de mortalidade (1, 2). De acordo com a Organização Mundial da Saúde, a epilepsia afeta de 1 a 2% da população mundial, acometendo mais de 50 milhões de pessoas. A cada ano estima-se que 2,4 milhões de indivíduos recebam o diagnóstico de epilepsia (3).

A prevalência da epilepsia é duas vezes maior em países em desenvolvimento (2, 3), sendo que 80% das pessoas com epilepsia vivem nessas regiões (3). Enquanto nos países desenvolvidos a incidência global de epilepsia, não considerando crises isoladas e convulsões febris, é de aproximadamente 50 casos a cada 100.000 pessoas, nos países em desenvolvimento esse número chega a uma faixa de 100 a 190/100.000 casos por ano (3, 4). Esses dados podem não ser realísticos e subestimados, considerando o alto índice de mortalidade nos primeiros anos de curso da epilepsia e devido as remissões espontâneas, além da falta de procura por atendimento médico (2). A incidência elevada nos países em desenvolvimento se dá por condições endêmicas como causas parasitárias, tais como a neurocisticercose, doenças infecciosas e problemas de ordem sanitária (2, 5).

Em um estudo que avaliou a ocorrência da epilepsia no Brasil foi observado uma prevalência de 9,2 casos de epilepsia (em algum momento da vida) a cada 1.000 pessoas, e 5,4/1.000 casos em relação à epilepsia ativa e corrente. Além

disso, essa prevalência foi maior em idosos e nas classes sociais menos favorecidas. Esse estudo revelou também um outro dado muito preocupante. Cerca de 380.000 pessoas com epilepsia no Brasil não estão recebendo um tratamento médico adequado (6).

A epilepsia é uma doença neurológica com uma predisposição para gerar crises epiléticas, tendo consequências cognitivas, psicológicas, neurobiológicas e sociais (7, 8). O diferencial dessa nova definição é a consideração dos diversos aspectos psicossociais que são afetados pela epilepsia, além das crises epiléticas e seus fatores desencadeantes, presentes nas definições anteriores (8). Essa doença cerebral comum e heterogênea tem a sua apresentação clínica caracterizada pela hipersincronia e hiperexcitabilidade neuronal, com crises recorrentes não provocadas, provenientes de uma predisposição genética ou estado patológico crônico adquirido (9).

Uma crise epilética pode ser definida como a ocorrência de descargas elétricas anormais excessivas, refletindo uma disfunção temporária de um conjunto de neurônios (7, 10). Essa desordem funcional do cérebro é produto do desequilíbrio entre os processos excitatórios e inibitórios das redes neurais e sua manifestação depende do grau de envolvimento do cérebro e da região afetada. As alterações provocadas incluem variações no estado de alerta, na sensação, percepção, além de disfunções na função motora ou autonômica (9, 10).

O diagnóstico da epilepsia é baseado no histórico clínico do indivíduo, sendo as informações relevantes para o diagnóstico obtidas pelo neurologista junto ao

paciente e seus familiares, envolvendo uma descrição semiológica das crises epiléticas. Uma investigação completa envolve uma bateria de exames neurológicos, como eletroencefalograma (EEG) e ressonância magnética (RM), além de avaliação neuropsicológica e exames complementares (10, 11).

A definição clínica prática proposta pela Liga Internacional Contra Epilepsia (*International League Against Epilepsy* - ILAE) em 2014 considera o diagnóstico de epilepsia na ocorrência das seguintes condições: (a) pelo menos duas crises não provocadas (ou reflexas) ocorrendo com um intervalo maior que 24 horas; (b) uma crise epilética não provocada (ou reflexa) e a que a probabilidade de outras crises ocorrerem seja maior que 60% nos próximos 10 anos; (c) um diagnóstico de uma síndrome epilética (8).

As crises epiléticas podem ser classificadas em focais e generalizadas, de acordo com a região de origem no cérebro envolvida. A nova classificação de crises e epilepsias proposta pela ILAE em 2010 (12) define as crises focais como aquelas originadas em redes delimitadas a um hemisfério cerebral, sendo discretamente localizadas ou amplamente distribuídas. Características discognitivas, prejuízos da consciência/percepção e progressão dos acontecimentos ictais são algumas características que podem ser usadas para descrever os diferentes tipos de crises focais (12).

As crises que se originam em um determinado local e rapidamente se dispersam, envolvendo redes neuronais distribuídas bilateralmente, são definidas

como crises generalizadas. As crises generalizadas podem se apresentar de forma assimétrica e não necessariamente envolver todo o córtex cerebral(12).

Os termos, até anteriormente usados, como crise parcial simples e crise parcial complexa são contraindicados, dando lugar a nova definição. O termo idiopático foi modificado para genético, sintomático para estrutural/metabólico e criptogênico para etiologia desconhecida (12).

O tratamento clínico da epilepsia é realizado com a utilização de drogas antiepilépticas (DAEs), possibilitando um bom controle das crises em aproximadamente 70% de casos (11, 13). A indicação cirúrgica apresenta-se como uma opção a ser considerada nos casos de epilepsias focais farmacorresistentes, como é o caso da epilepsia de lobo temporal, com resultados satisfatórios no controle das crises epiléticas (10, 11, 14).

1.2. Epilepsia de Lobo Temporal Mesial

A forma mais frequente de epilepsia focal em adultos é a epilepsia de lobo temporal (ELT), acometendo aproximadamente de 40 a 50% dos casos. As principais causas da ELT são a esclerose mesial temporal, tumores e malformações (15, 16). As crises na ELT são agrupadas em três tipos distintos, sendo (a) focais com fenômenos sensitivos ou psíquicos (auras), (b) discognitiva com automatismos, e (c) e evolução para crises convulsivas bilaterais (12).

A ELT é denominada mesial, quando o foco epiléptico se encontra no hipocampo e amígdala, e neocortical ou lateral, com origem no neocórtex temporal (17). A epilepsia de lobo temporal mesial (ELTM) é uma epilepsia focal com características eletroencefalográficas e semiológicas indicando o início das crises nas regiões temporais mesiais (18). A ELTM corresponde a 60% dos casos de ELT, sendo a epilepsia focal mais prevalente nos adultos (19). Sua importância clínica é reconhecida devido à alta prevalência de pacientes farmacorresistentes (20). A ELTM não é uma doença única, mas pode ser entendida como um conjunto de diferentes patologias com diversas etiologias, que compartilham uma apresentação eletroencefalográfica e clínica comum (21).

A esclerose mesial temporal é o substrato patológico mais comum na ELTM, correspondendo a cerca de 50 a 70% dos casos(20). Essa perda neuronal seletiva de neurônios piramidais se caracteriza histopatologicamente nas sub-regiões CA (corno de Amon) 1, CA3 e giro dentado, com relativa preservação de CA2 (22). Além dessa perda neuronal, são observadas glioses e as proliferações patológicas de interneurônios no hipocampo, giro parahipocampal, amígdala e úncus (21-23).

Essa perda de neurônios específicos do hipocampo e da reorganização sináptica das células envolvidas tem como consequência a hipersincronização e hiperexcitabilidade relacionadas ao foco epileptogênico (23). Outras causas de ELTM são lesões estruturais diversas presentes nos lobos temporais, incluindo displasias corticais focais, tumores e malformações vasculares (20, 21, 24).

Há ainda um grupo de pacientes com ELTM que apresentam RM “normal” ou

negativa, ou seja, não apresentam lesões estruturais identificadas na análise visual das imagens de RM (12, 21).

A história natural da ELTM é caracterizada por eventos precipitantes iniciais, como convulsões febris prolongadas, seguidos por um período de latência de duração variável. O início das crises epiléticas ocorre geralmente ao longo ou no final da infância (primeira década de vida), com boa resposta inicial ao uso das DAEs. Podem ocorrer períodos intercalares de remissão e recorrências das crises epiléticas seguindo a adolescência ou no início da segunda década de vida. As crises epiléticas podem ter um início mais precoce, ou apenas se manifestarem na idade adulta (25, 26).

As crises epiléticas com origem no lobo temporal mesial se caracterizam em auras viscerais, com sensação epigástrica ascendente, ou auras experienciais, como sensação de medo, “*deja vu*” e “*jamais vu*”. Além das auras, é comum a ocorrência de crises com características discognitivas com automatismos manuais e oromastigatórios. As crises tônico-clônicas são raras em pacientes tratados (27).

O estado clínico dos pacientes com epilepsia pode ser dividido temporalmente em ictal (ou peri-ictal), ou seja, quando ocorrem as crises epiléticas, e interictal, sendo o período em que não são observadas atividades rítmicas neuronais excessivas. O tratamento farmacológico na epilepsia tem como objetivo a prevenção e controle do fenômeno ictal (28). Porém, a compreensão dos fatores envolvidos no período interictal também é muito importante, visto que um

dos aspectos relacionados ao controle farmacológico das crises é a consideração das comorbidades nos pacientes com epilepsia (29).

1.3. Epilepsia de Lobo Temporal e Transtornos Psiquiátricos

1.3.1. Histórico e estigma

A associação entre epilepsia e os transtornos psiquiátricos é conhecida há muito tempo (30, 31). Um dos primeiros relatos considerando essa associação refere-se aos escritos babilônicos, datados no período de 1.067 a 1.046 A.C. Nesses documentos há uma descrição clara dos sintomas psiquiátricos em pessoas com epilepsia, como instabilidade emocional, impulsividade, alterações comportamentais, hipossexualidade e religiosidade acentuada, além de sintomas psicóticos (32).

Um citação bem conhecida é a de Hipócrates, 400 A.C., afirmando que “melancólicos normalmente tornam-se epiléticos, e epiléticos melancólicos: o que determina a preferência é a direção que a doença leva, se ela ocorre sobre o corpo, epilepsia, se ocorre sobre a inteligência, melancolia” (33). Essa citação está de acordo com os achados de pesquisas recentes, que encontraram uma maior chance de pacientes com depressão desenvolverem epilepsia, bem como uma maior predisposição de que pacientes com epilepsia desenvolvam algum tipo de transtorno psiquiátrico, como a depressão. Esses achados apontam uma relação bidirecional entre a epilepsia e os transtornos psiquiátricos, assim como Hipócrates havia sugerido (33, 34).

Os romanos relacionavam a epilepsia com as diferentes fases da lua, se referindo à epilepsia como “*morbidus lunaticus*”. Há relatos de figuras conhecidas historicamente como Maomé e São Paulo que ouviam vozes e caíam ao solo periodicamente, e que supostamente sofriam de epilepsia (35).

A epilepsia até o século XIX e início do século XX era considerada uma desordem mental (34, 36). Emil Kraepelin fez observações na década de 1920 que são consideradas a base da classificação psiquiátrica moderna. Algumas alterações afetivas de pacientes com epilepsia foram descritas por Kraepelin antes do início dos tratamentos anticonvulsivante. A irritabilidade, com ou sem ataque de fúria, depressão e ansiedade faziam parte do quadro clínico de transtornos psiquiátricos na epilepsia, seguidos por cefaleia e insônia (29, 37).

O histórico da epilepsia é acompanhado pelo estigma envolvido à essa condição. Registros da antiguidade relatam que escravos que apresentassem crises epiléticas no prazo de um mês de sua compra poderiam ser devolvidos (38). Em um período mais recente, pessoas com epilepsia eram proibidas de se casarem em alguns países do mundo, como no Reino Unido até 1970 (39).

A palavra epilepsia carrega em si o peso desse estigma, visto que em sua origem grega significa ser invadido, dominado ou possuído, fazendo uma referência a explicação mágica associada com a possessão por espíritos malignos ou divinos (40-42). Acreditava-se que as pessoas com epilepsia, e as manifestações das crises epiléticas, estivessem ligadas aos deuses, bruxas e demônios, dependendo da cultura e época (40). Essa concepção distorcida da epilepsia ainda é observada nos

dias atuais, vinculada à falta de informação sobre a epilepsia, preconceito, discriminação e atitudes negativas, levando as pessoas com epilepsia a se isolarem socialmente, terem vergonha e medo, além de uma série de restrições e questões psicossociais envolvidas (36, 41).

1.3.2. Comorbidades psiquiátricas na epilepsia de lobo temporal

Estudos significativos sobre a epilepsia e os transtornos psiquiátricos surgiram apenas nas últimas décadas, reforçando o crescente interesse pelo assunto, apesar do longo histórico datando a observação dessa associação (30, 31). A relação entre epilepsia e essas comorbidades psiquiátricas pode ser entendida como o resultado da combinação de fatores psicossociais e neurológicos (43), sendo o produto de uma interação complexa entre as alterações neurofisiológicas decorrentes das crises epilépticas, dos efeitos das DAEs, da vulnerabilidade social e o impacto psicossocial da epilepsia, além das experiências subjetivas e aspectos psicológicos (44). Nesse sentido, entende-se comorbidade como a coexistência de duas ou mais condições no mesmo indivíduo, não caracterizando essa ocorrência como uma mera coincidência (11, 45).

Atualmente muitos estudos têm buscado uma correlação entre a ELTM e os transtornos psiquiátricos. Essas pesquisas envolvem os aspectos clínicos e neuroanatômicos, com o objetivo de identificar alterações comportamentais decorrentes de disfunções localizadas no sistema límbico, considerando o seu papel na regulação e integração das emoções (29, 44, 46).

O sistema límbico, caracterizado como o “sistema das emoções”, foi conceituado por Paul Maclean, levando como base o circuito de Papez. O neuroanatomista James Papez propôs em 1937 que a emoção fazia parte de um circuito envolvendo estruturas cerebrais como o giro do cíngulo, giro parahipocampal, hipotálamo, tálamo e hipocampo. Paul Maclean acrescentou a amígdala, área septal, área pré-frontal e formações do tronco encefálico ao circuito de Papez, integrando de maneira funcional as bases neurais das emoções (47).

Ainda não é possível se estabelecer uma relação de causa e efeito entre os transtornos psiquiátricos e a epilepsia, mas é possível observar que eles compartilham os mesmos mecanismos patogênicos. Uma diminuição da atividade de neurotransmissores como a dopamina, serotonina, noradrenalina e ácido gama-aminobutírico (GABA) está associada à fisiopatologia tanto dos transtornos depressivos na epilepsia (48).

Além da predisposição biológica dos sintomas psiquiátricos em pacientes com epilepsia, algumas DAEs podem causar ou mesmo intensificar esses sintomas. Alguns estudos apontam que o fenobarbital está associado a depressão e ideação suicida. Sintomas depressivos também se relacionam ao uso do topiramato, primidona, felbamato e tiagabina. O ácido valpróico e a carbamazepina por sua vez possuem propriedades estabilizadoras do humor (49, 50).

Pacientes com ELTM tem um risco aumentado para alterações comportamentais, cognitivas e psicossociais (50, 51). Além de um pobre controle das crises epilépticas, a qualidade de vida (QV) pode ser afetada diretamente pela

presença dessas comorbidades psiquiátricas. A QV pode ser entendida como uma resposta de bem estar nas mais diversas situações da vida, considerando o equilíbrio dos fatores externos e reais e o repertório psicológico do indivíduo para lidar com as situações do dia a dia (52). Além disso, os transtornos psiquiátricos são um dos fatores de risco para uma maior taxa de suicídio em pacientes com epilepsia (36, 53).

As comorbidades psiquiátricas afetam aproximadamente 6% dos pacientes com epilepsia. Nos pacientes farmacorresistentes esse percentual se eleva para 10 a 20% (45). No Brasil há uma estimativa que aproximadamente 530-890 mil pessoas possuam transtornos psiquiátricos associados à epilepsia (44).

A prevalência dos transtornos psiquiátricos apresenta grande variabilidade na literatura, possivelmente por fatores demográficos, clínicos e psicossociais, além dos diferentes critérios diagnósticos e metodológicos (54). Alguns estudos sugerem uma prevalência dos transtornos psiquiátricos em pacientes com epilepsia, tanto em adultos quanto em crianças, variando de 20 a 50%(29).

Tellez-Zenteno e colaboradores observaram em um estudo canadense uma prevalência de 35% de transtornos psiquiátricos ao longo da vida em pacientes com epilepsia. Em pessoas sem epilepsia o percentual encontrado dos transtornos psiquiátricos foi de 20% (51), porém outros estudos apontam uma variação de 20 a 55% (55). Os transtornos psiquiátricos mais frequentes na epilepsia são os transtornos de humor (TH), ocorrendo em 24 a 74% dos casos, seguidos pelos transtornos de ansiedade (TA) (10-73%), quadros psicóticos (2-7%) e transtornos de personalidade (1-2%) (54, 56, 57). A ocorrência desses transtornos psiquiátricos

se dá em menor proporção na população geral. Na categoria dos TH, estudos mostram um percentual de 5-17% para a depressão e de 3,3% para a distímia. Em relação aos TA, o percentual observado é de 5-7% para o transtornos de ansiedade generalizada (TAG) e 1-4% para o transtorno de pânico (TP) (54, 56).

A avaliação dos transtornos psiquiátricos pode ser realizada através de entrevistas estruturadas e questionários autoaplicáveis (29, 57). As entrevistas estruturadas apresentam uma maior precisão diagnóstica em comparação às entrevistas não estruturadas(29).

Os critérios diagnósticos presentes no Manual Diagnóstico e Estatístico das Doenças Mentais (DSM-IV)(58) constituem os elementos chave das entrevistas estruturadas, sendo os principais representantes a Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV (SCID)(59, 60) e a Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MINI)(61). Os questionários autoaplicáveis, diferentemente das entrevistas estruturadas, não visam a definição de um diagnóstico baseado no DSM-IV, mas tem como objetivo avaliar a intensidade de sintomas psiquiátricos. O Inventário de Depressão de Beck (BDI)(62-64) e o Inventário de Ansiedade de Beck (BAI)(63, 65) são instrumentos amplamente utilizados para o rastreamento de sintomas depressivos e ansiosos em pesquisas e no atendimento clínico(63).

Durante a avaliação dos transtornos psiquiátricos a ILAE recomenda que se “ignore” a epilepsia e que se considere os critérios convencionais já existentes, como os do DSM-IV. Esse procedimento visa a prevenção do uso da categoria “transtorno secundário a uma causa orgânica” existente na classificação dos transtornos psiquiátricos e que não contribui para uma melhor compreensão da epidemiologia desses transtornos na epilepsia (54, 66).

1.3.3. Transtornos de humor

A divisão dos transtornos psiquiátricos apresentadas no presente trabalho segue a classificação proposta pelo DSM-IV, vigente na data início da pesquisa. Em 2013 foi lançado a última versão do Manual Diagnóstico e Estatístico das Doenças Mentais (DSM-V)(67), porém essa nova versão se mostrou passível de críticas devido às suas fragilidades epistemológicas, pouca clareza dos sintomas elencados e patologização acentuada (68).

Os TH de acordo com o DSM-IV são divididos em transtorno depressivo maior, transtorno distímico, transtorno depressivo sem outra especificação, transtorno bipolar I e II, transtorno ciclotímico, transtorno bipolar sem outra especificação, TH devido a uma condição médica geral, TH induzido por substância e TH sem outra especificação. Essa classificação considera alguns especificadores que descrevem características como intensidade, aspectos de remissão, entre outros (58).

A depressão é o TH de maior ocorrência na epilepsia, além de ser umas das doenças mais incapacitantes ao redor do mundo na população geral (69). Alguns estudos apontam que a frequência de crises e a duração da epilepsia podem estar associadas à ocorrência da depressão (70). Os critérios diagnósticos para a depressão incluem obrigatoriamente a presença de humor deprimido ou perda de interesse e prazer durante duas semanas, além de sintomas relacionados como perda de energia, variações do peso corporal, alterações psicomotoras e de sono, sentimento de inutilidade e culpa, diminuição na concentração, agitação e inquietação, pensamentos de morte recorrentes e prejuízo funcional (58).

Os sintomas depressivos são interpretados pelos pacientes e familiares como uma reação psicológica normal em alguns casos, dificultando o diagnóstico dos quadros depressivos associados à epilepsia (71). A distinção entre os sintomas depressivos e os transtornos depressivos é importante para a identificação dessas comorbidades, porém essa distinção ainda é pouco abordada nas pesquisas (50).

A ocorrência dos sintomas depressivos na epilepsia pode se apresentar de duas formas: (a) em comorbidade ou (b) como aspectos pertinentes à atividade epileptiforme, com uma relação temporal com as crises epiléticas. A forma estereotipada, o início abrupto e a transitoriedade caracterizam os sintomas psiquiátricos referentes às crises epiléticas (48, 54). A conduta terapêutica em relação aos transtornos depressivos pode ser melhor orientada considerando a presença (sintomas psiquiátricos peri-ictais) ou a falta (sintomas psiquiátricos interictais) da relação temporal direta as crises epiléticas (72).

1.3.4. Transtornos de ansiedade

A ansiedade é um estado emocional subjetivo com componentes fisiológicos e psicológicos pertinentes às vivências e experiências do indivíduo. A diferença entre uma ansiedade considerada “normal” para a ansiedade patológica ocorre quando a mesma é desproporcional ao estímulo desencadeador (11).

Os TA são divididos de acordo com o DSM-IV em agorafobia, agorafobia sem histórico de transtorno de pânico (TP), ataque de pânico, TP com e sem agorafobia, fobia específica, fobia social, transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), transtorno de estresse pós-traumático, transtorno de estresse agudo, TAG, TA devido a uma condição médica geral, TA induzido por substância e TA sem outra especificação.

Fatores especificadores de intensidade, início, coocorrência, entre outros, são necessários para o diagnóstico dos TA (58).

A diferenciação do conceito de ansiedade e do medo se faz importante para uma melhor compreensão dos TA. O medo pode ser definido como uma resposta emocional em relação à um estímulo aversivo ou situação ameaçadora incitando o seu enfrentamento. A resposta emocional decorrente da ansiedade se diferencia do medo por se apresentar de forma mais duradoura e se distanciar do estímulo inicial (73, 74).

Os TA estão entre os transtornos psiquiátricos mais frequentes na população geral e na epilepsia, ocorrendo em determinados períodos na vida das pessoas (11). Alguns autores apontam que é “aceitável” a existência de um certo grau de ansiedade frente à um controle de crises não satisfatório, ou um certo grau de fobia social decorrente de experiências aversivas, como as crises epiléticas ocorridas em algum local público (43). Porém, esses sintomas não devem preencher os critérios para o diagnóstico de um TA.

1.3.5. A coocorrência e as formas subsindrômicas dos transtornos de humor e de ansiedade

Os TH e TA são condições psiquiátricas específicas, mas que frequentemente se apresentam sobrepostas na prática clínica. As crises, repentinas e imprevisíveis, podem causar ansiedade. A restrição das atividades cotidianas pode contribuir para um quadro de baixa autoestima, rejeição social e estigma, levando à sintomas depressivos (72, 75). A coocorrência dos TH e TA é observada tanto na epilepsia quando na população geral (36).

Alguns estudos mostram que a coocorrência desses transtornos na epilepsia está associado a um risco elevado de suicídio (76, 77), prognóstico pobre, aumento do prejuízo funcional e baixa resposta ao tratamento medicamentoso (78). Uma redução da QV em pacientes com epilepsia também se relaciona com essa coocorrência, mesmo quando comparada a pacientes com TH ou TA isoladamente (36). A sobreposição dos sintomas ansiosos e depressivos nem sempre é muito clara, e em muitos casos os pacientes tem dificuldades em relatar esses sintomas (78). Apesar da alta prevalência dos transtornos psiquiátricos na epilepsia, essas comorbidades são subdiagnosticadas e ainda tratadas de forma inadequada (79).

Os TH e TA podem se apresentar de maneira atípica na epilepsia (50), dificultando o diagnóstico e o consequente tratamento. Em muitos casos os pacientes apresentam sintomas e episódios depressivos que não preenchem completamente os critérios para um diagnóstico de acordo com o DSM. É comum nesses pacientes a ocorrência de formas subsindrômicas dos sintomas depressivos e ansiosos (80). Os episódios depressivos (EdSub) e ansiosos (EaSub) subsindrômicos, mesmo ocorrendo de uma forma mais suave em comparação a um episódio depressivo, possuem um impacto negativo na QV dos pacientes com epilepsia (80).

A presença de sintomas psiquiátricos intermitentes, com características afetivas e somáticas, nos pacientes com epilepsia tem sido associada ao transtorno disfórico interictal (TDI) (81). O TDI é diagnosticado considerando oito sintomas: humor deprimido ou eufórico, inércia, irritabilidade, insônia, medo, ansiedade e dores atípicas (66). A ocorrência desses sintomas se apresenta de forma flutuante e variada, durando de horas até três dias, sem preencher os critérios de intensidade

ou temporalidade para um diagnóstico maior de acordo com o DSM-IV (81-83). Na prática clínica o TDI ainda é não considerado plenamente, envolvendo dúvidas em relação ao seu diagnóstico e tratamento.

1.4. Bases biológicas dos transtornos psiquiátricos

A relação entre epilepsia e os transtornos psiquiátricos é complexa e envolve a ação de vários mecanismos neurobiológicos (84, 85). Alguns estudos têm usado modelos animais para avaliar esses mecanismos patológicos, identificando alterações endócrinas, como altas concentrações séricas de cortisol decorrentes de um eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) hiperativo (86), desordens de neurotransmissores, tais como dopamina, serotonina (87), norepinefrina (88), glutamato (89) e GABA (90), além de mecanismos inflamatórios como a ação das interleucinas (IL)(91).

As bases biológicas dos transtornos psiquiátricos, em particular dos transtornos depressivos, têm sido explicadas pela hipótese monoaminérgica da depressão nas últimas três décadas (92). Dessa forma, a depressão seria a consequência de uma menor disponibilidade das aminas biogênicas cerebrais como serotonina, dopamina e noradrenalina. O conhecimento do mecanismo de ação dos antidepressivos reforça essa concepção, através do aumento da disponibilidade desses neurotransmissores na fenda sináptica. Os desdobramentos da teoria monoaminérgica da depressão envolvem modulação da expressão dos genes, cascatas de sinalização intracelular e participação de fatores neurotróficos como o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) (92, 93).

O BDNF é uma neurotrofina que possui um papel significativo no desenvolvimento do sistema nervoso, na manutenção e sobrevivência das funções neuronais, diferenciação cerebral e neuroplasticidade (94, 95). O BDNF exerce ação protetora, além de grande influência na plasticidade cerebral em relação a memória e ao aprendizado. Baixos níveis de BDNF estão sendo associados a diversas doenças como a esquizofrenia, o TOC, a doença de Alzheimer, esclerose múltipla e depressão (96, 97).

Duman e colaboradores (98) publicaram em 1997 a hipótese neurotrófica para a fisiopatologia da depressão. Essa hipótese se baseou em dados referentes à redução de volume de estruturas cerebrais, com especial atenção para o hipocampo, em pacientes com depressão, além da redução de níveis de BDNF associada à atrofia de neurônios hipocámpais. Duman e colaboradores propuseram que a depressão seria causada por uma diminuição na plasticidade neuronal e atrofia de regiões corticais específicas como o hipocampo, causadas pela diminuição da expressão do BDNF decorrente de fatores estressantes. Ou seja, o estresse implicaria na redução do BDNF, que estaria associado às atrofias cerebrais e a ocorrência de transtornos psiquiátricos como a depressão.

Alguns autores sugerem que a diminuição da concentração de BDNF no sangue de pacientes com depressão seria um potencial marcador biológico (99). Essa redução foi observada em vários estudos, além da “normalização” dos níveis de BDNF em comparação a controles saudáveis nos casos de pacientes com remissão dos sintomas depressivos (96, 100, 101).

Além da hipótese monoaminérgica da depressão, alguns estudos têm ganhado destaque ao enfocarem a participação dos sistemas imune e endócrino na etiologia da depressão, que apesar de muito estudada, ainda permanece incerta (92, 102). Pesquisas recentes têm mostrado uma conexão bidirecional entre o sistema imune e o sistema neuroendócrino (103), envolvendo além o eixo HPA, os eixos hipotálamo-hipófise-gonadal, hipotálamo-hipófise-tireoide(104), e o sistema parassimpático (104-106). O sistema nervoso central (SNC) regula o sistema imunológico através de vias neurais e neuroendócrinas (104). A sinalização entre o sistema imunológico e o SNC pode ocorrer também pela ação das citocinas (106, 107).

As citocinas são proteínas hidrofílicas de baixo peso molecular ou glicoproteínas produzidas por linfócitos, fagócitos mononucleares, e outros, que medeiam e regulam as reações imunológicas e inflamatórias (108). A ação das citocinas é pleiotrópica e redundante, ou seja, elas possuem a característica de agir em diferentes tipos celulares, mediando diferentes efeitos biológicos, e múltiplas citocinas podem possuir os mesmos efeitos funcionais. Além disso, a ação das citocinas pode ser local (ação autócrina) e sistêmica (ação endócrina), e sua síntese é frequentemente influenciada pela ação de outras citocinas, aumentando e diminuindo sua produção e sendo rapidamente eliminadas pelo organismo (108, 109).

O termo citocina é um conceito genérico que envolve um grupo extenso de moléculas mediadoras relacionadas à emissão de sinais entre as células durante uma resposta imune, englobando as IL, os interferons (IFN), o fator de necrose

tumoral (TNF-a e TNF-b), o fator estimulador de colônias (CSF) e o fator de transformação de crescimento (TGF-b). As citocinas podem ser classificadas em categorias funcionais como: (a) mediadoras e reguladoras da imunidade natural, (b) mediadoras e reguladoras da imunidade adquirida, e (c) estimuladoras da hematopoese (108, 110).

As citocinas mediadoras da imunidade natural são produzidas principalmente por fagócitos mononucleares em reação a agentes infecciosos, macrófagos ativado por células T estimuladas por antígenos, por células *natural killer* (NK) e células NK-T. Exemplos desse tipo de citocinas são o TNF- α , IL-1, IL-6, IL-12 e o IFN- γ . As citocinas mediadoras da imunidade adquirida são produzidas principalmente pelos linfócitos T, sendo representadas pela IL-2, IL-4, IL-5, TGF- β , e também o IFN- γ . As citocinas estimuladoras da hematopoese (IL-3, IL-7, CSF, entre outros) são produzidas pelos leucócitos, células do estroma da medula óssea, e outras células (108, 110).

Dessa forma, as citocinas podem ser classificadas como pró-inflamatórias ou anti-inflamatórias. As citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α e IFN- γ) são responsáveis pela ativação do processo inflamatório, auxiliando na eliminação do patógeno. As citocinas anti-inflamatórias (IL-4, IL-10, IL-13, TGF- β) têm a função de reduzir a inflamação suprimindo a ativação dos monócitos e reduzindo a disponibilidade das citocinas pró-inflamatórias. A ação pró ou anti-inflamatória pode variar dependendo do local de ação da citocina (106, 111). As citocinas podem ser classificadas também considerando a fonte de linfócitos T-*helper*: as citocinas produzidas pelos linfócitos T-*helper* 1 (Th-1) tem ação

principalmente pró-inflamatória e as produzidas pelos linfócitos T-*helper* 2 (Th-2) agem principalmente de forma anti-inflamatória (112).

A depressão acompanha a ativação de respostas imunoinflamatórias, envolvendo um desbalanço na relação Th1-1/Th-2 com o aumento de citocinas pró-inflamatórias, aumento na razão dos grupos de diferenciação (CD4+/CD8+), diminuição na resposta celular a mitógenos, aumento na concentração plasmática de proteínas de fase aguda, diminuição de linfócitos e ação das células NK. Considerando essas informações, a depressão é entendida como um fenômeno psiconeuroimunológico e as citocinas pró-inflamatórias seriam neuromoduladoras na mediação entre os aspectos neuroendócrinos, neuroquímicos e comportamentais dos transtornos psiquiátricos (92, 113, 114). Alguns dados na literatura apontam uma correlação positiva entre as citocinas pró-inflamatórias e os sintomas de ansiedade e depressão, embora existam divergências em outros estudos (106).

O eixo HPA e suas conexões com as estruturas do sistema límbico (hipocampo e amígdala) são estudadas na depressão. Em situações estressantes crônicas há a liberação de corticotropina (CRH) e a ativação do sistema nervoso simpático (SNS) (115). A proliferação de linfócitos, produção de citocinas e anticorpos são moduladas pela liberação das catecolaminas, que estimulam, por exemplo, o núcleo dorsal da rafe pela elevação do turnover de serotonina no hipotálamo, se relacionando com sintomas de ansiedade (92, 116). O estresse é um componente associado às citocinas pró-inflamatórias e aos sintomas depressivos

(117), que através de vários mecanismos de ação participa do processo de perda neuronal encontrado em regiões específicas em pacientes com depressão (93).

A influência das citocinas pró-inflamatórias na neurotransmissão tem sido estudada considerando alguns mecanismos específicos. Entre eles, as citocinas pró-inflamatórias estariam relacionadas à estimulação de aminoácidos concorrentes com o triptofano na recaptção dentro do SNC. Outro mecanismo se associa à diminuição da disponibilidade de triptofano pela ativação da enzima indolamina-2,3-dioxigenase (IDO). O papel da IDO é converter triptofano em ácido quinolínico e quinurenina. O ácido quinolínico é uma substância neurotóxica e agonista de receptores N-metil D-Aspartato (NMDA), interferindo no feedback negativo de glicocorticoides e causando a atrofia hipocampal (AH), além da perda de receptores glicocorticoides. Dessa forma, essas hipóteses associam as teorias citocinérgica e monoaminérgica da depressão. (92, 115, 118, 119).

Nos transtornos depressivos há a ocorrência de sintomas vegetativos, como alterações no ciclo do sono, peso, libido e apetite. A ação das citocinas nessas alterações comportamentais tem sido referenciada como a síndrome do “comportamento doentio” (120). Outros mecanismos associados aos sintomas depressivos são a ação da cascata do ácido araquidônico em relação ao sistema serotoninérgico e a regulação da função de receptores 5-Ht1A, e aumento da prostaglandina E2 (PGE2) que estimula a produção de citocinas pró-inflamatórias e participa na expressão da IDO (92, 121).

A produção e ação das citocinas no SNC pode ser afetada pelos tratamentos antidepressivos (93). A fluoxetina é um inibidor seletivo de recaptção de serotonina

e possui ação anti-inflamatória (122). A cormipramina é um antidepressivo tricíclico que possui ação nos mecanismos neuroimunes, inibindo a ação da substância P que possui importante papel na inflamação neurogênica (123). Outros antidepressivos com efeitos anti-inflamatórios são a imipramina, amitriptilina e clomipramina (122). Os antidepressivos estimulam a produção de citocinas anti-inflamatórias e a consequente alteração catecolaminérgica e serotoninérgica reduzindo os sintomas depressivos (92, 115), porém outros estudos apontam dados contraditórios e divergentes (92).

Apesar de altos índices de citocinas pró-inflamatórias estarem associados à depressão, vários fatores que podem influenciar esses resultados como idade, massa corporal, gênero, histórico de doenças infecciosas e transtornos psiquiátricos, hábitos como atividade física regular e o uso de cigarros, medicação, entre outros (106). Além da influência desses elementos, alguns estudos apontam que esses padrões imunológicos podem também variar considerando as especificidades de cada transtorno psiquiátrico, como por exemplo, depressão com melancolia versus depressão sem melancolia e depressão versus distímia (124), não sendo comum a todos os pacientes (124).

Alguns trabalhos apontam a relação entre as citocinas e o BDNF e o impacto das mesmas na neuroplasticidade neuronal, considerando o impacto das mesmas nos níveis de BDNF (tanto no SNC como no circulante) (125). O BDNF é um mediador importante na plasticidade neuronal, porém sua expressão pode ser reduzida pelas citocinas pró-inflamatórias, que afetam a produção de outras neurotrofinas como o NGF e a neurotrofina-3. Essa diminuição na expressão do BDNF contribui para a ocorrência de condições patológicas como déficits na

memória espacial, aumento da apoptose cerebral, além de transtornos psiquiátricos como a depressão e a esquizofrenia (125).

Levando em consideração esses aspectos, a relação entre os transtornos psiquiátricos, citocinas e BDNF envolve diferentes mecanismos e parece estar associada a alterações estruturais no córtex cerebral. Essas anormalidades estruturais podem ser observadas através de imagens de RM.

1.5. Epilepsia, transtornos psiquiátricos e imagens de RM

A grande maioria dos estudos que avalia os transtornos psiquiátricos na epilepsia é considerada apenas os resultados dos testes psicológicos e escalas psicométricas. São poucas as pesquisas que têm investigado a relação entre epilepsia e transtornos psiquiátricos incluindo também os dados de imagem de RM (31, 126). A análise das estruturas e funções cerebrais com o cérebro vivo através das imagens de RM revolucionou a pesquisa psiquiátrica (127). As anormalidades estruturais encontradas pelos métodos de diagnóstico de imagem podem ser relacionadas, de acordo com pesquisas atuais, aos diversos tipos de transtornos psiquiátricos, sendo a ocorrência da AH um dos achados mais descritos (128).

Os transtornos psiquiátricos e a epilepsia compartilham as mesmas bases estruturais (31, 126, 129). Dentre essas estruturas, pode-se citar os lobos temporais como o hipocampo (129), amígdala, córtex neocortical e entorrinal, estruturas subcorticais como gânglios basais e tálamo, lobos frontais como o giro do cíngulo e córtex orbitofrontal (130), e as vias de ligação (31, 76).

Lesões nas estruturas cerebrais, como na região temporal mesial, podem estar relacionadas a um maior fator de vulnerabilidade em relação aos TH (131).

Um volume reduzido de massa cinzenta no hipocampo, e em outras regiões temporais, tem se associado aparentemente com a depressão (31). Além disso, alguns estudos sugerem uma relação diretamente proporcional entre a intensidade de sintomas de ansiedade e o volume da amígdala, principalmente no hemisfério direito, em pacientes com epilepsia, reforçando a ideia da relação bidirecional entre a epilepsia e os transtornos psiquiátricos (33).

Quiske e colaboradores (131) encontraram uma associação entre a intensidade de sintomas depressivos (escores do BDI) em pacientes com esclerose mesial temporal ao compará-los com pacientes com RM negativa. Outro estudo (132) observou uma relação entre sintomas depressivos mais intensos e os volumes do hipocampo esquerdo em pacientes com AH direita. Em nosso grupo de estudo foi observado, em um trabalho anterior, que pacientes com ELTM com AH esquerda apresentavam sintomas depressivos mais severos, sugerindo o envolvimento do hipocampo esquerdo nos quadros de depressão com sintomas mais intensos (31).

Algumas pesquisas avaliam a substância cinzenta (SC) através da análise da espessura cortical de pacientes com transtornos psiquiátricos com o objetivo de identificar regiões corticais associadas à essas comorbidades (133, 134). A espessura de SC varia de 1,5 a 4,5 mm em um cérebro adulto de acordo com o agrupamento e arranjo das células neuronais. Essa medida pode contribuir com a avaliação das alterações na estrutura cortical de uma forma mais sensível, especialmente em relação ao afinamento cortical em pacientes com ELTM (135). Butler e colaboradores (133) observaram uma menor espessura cortical no córtex orbitofrontal em pacientes com ELT com sintomas depressivos em relação a

controles saudáveis. Nesse mesmo estudo não foram observadas diferenças em relação à severidade da depressão em pacientes com AH esquerda e AH direita.

Apesar desses estudos recentes, a associação entre os transtornos psiquiátricos e as alterações estruturais é uma questão que ainda não foi totalmente respondida, considerando as divergências encontradas nas pesquisas.

Além das alterações de SC, pesquisas têm apontado também alterações na substância branca (SB) relacionadas à ocorrência dos transtornos psiquiátricos (136). Os feixes de SB (conhecidos como tratos ou fascículos) são responsáveis por interconectar as diversas estruturas, como áreas corticais e estruturas subcorticais, constituindo uma numerosa cadeia de redes neurais (137, 138). Interrupções ou alterações nos circuitos neuroanatômicos são dados a serem considerados na patogênese da depressão (139).

Os tratos de SB podem ser divididos em três sistemas de acordo com o seu trajeto e conexões. O primeiro sistema é o de projeção, formado pela coroa radiada, cápsula interna e feixes que passam por essas áreas. Esse sistema conecta áreas corticais com as partes mais caudais do encéfalo e da medula. O segundo sistema é o de associação que interconecta estruturas de um mesmo hemisfério cerebral. Os feixes que fazem parte desse sistema são os feixes longitudinal superior e inferior, o fascículo uncinado, os feixes fronto-occipitais superior e inferior, o feixe do cíngulo, as cápsulas externa e extrema, o fórnix e a estria terminal (138). Dentre esses tratos, cabe destacar o fascículo uncinado (UNC) que representa a maior conexão entre as regiões temporais e frontais, feixe do cíngulo (FCG) que interconecta regiões do sistema límbico, e o fórnix (FX) que interconecta o hipocampo com os núcleos do septo e corpos mamilares. A Figura 1 ilustra os

principais feixes de associação no plano coronal. O terceiro sistema é o comissural que tem a função de interconectar os dois hemisférios. É formado pelo corpo caloso e a comissura anterior (138).

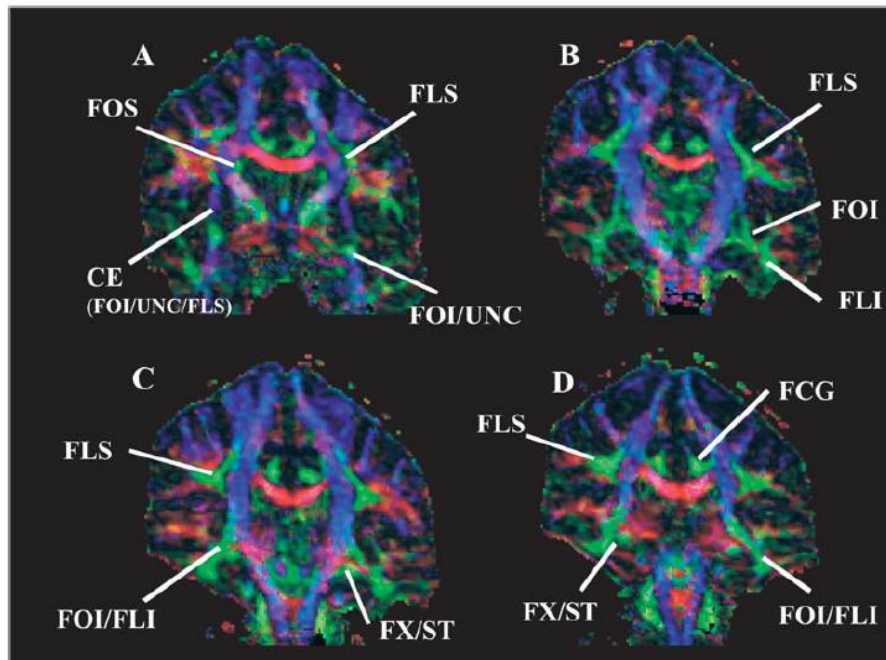


Figura 1. Principais feixes de associação em imagens de anisotropia fracionada (FA). Imagens adaptada de Engelhardt & Moreira (138). **Legenda:** FOS, Feixe fronto-occipital superior; FLS, Feixe longitudinal superior; FOI, Feixe fronto-occipital inferior; UNC, Fascículo uncinado; CE, Cápsula externa; FLS, Feixe longitudinal superior; FLI, Feixe longitudinal inferior; FX, fórnix; ST, estria terminal; FCG, Feixe do cíngulo.

Alguns estudos apontam uma associação entre depressão e alterações nas regiões frontais incluindo o córtex cingulado anterior, a região orbitofrontal e o córtex dorsomedial pré-frontal. Esses dados apontam que a depressão estaria relacionada a alterações de SB nesses circuitos que conectam as regiões frontais e subcorticais, sugerindo que esses tratos estariam desorganizados e rompidos nos transtornos depressivos (140). Outros estudos apontam alterações de SB em pacientes com depressão envolvendo as regiões temporais (141), frontais (142), parietal (142),

cíngulo, os fascículos superior (142) e inferior longitudinal (143), as cápsulas interna e externa e corpo caloso (144). É importante destacar que esses estudos encontrados na literatura são baseados em indivíduos com depressão, mas que não possuem epilepsia. Há uma escassez de estudos que avaliam a integridade da SB em pacientes com transtornos psiquiátricos na epilepsia.

1.5.1. Técnicas de análise de imagens de RM

A RM é um exame que realiza a aquisição de imagens de alta resolução, utilizado para detectar alterações cerebrais estruturais, inclusive em pacientes com epilepsia. A análise dessas imagens é capaz de identificar um contraste entre os tecidos com alta definição, facilitando a visualização e segmentação das estruturas anatômicas e lesões estruturais com maior precisão e sensibilidade, auxiliando no prognóstico dos pacientes com epilepsia (145, 146). A RM tem a sua utilidade na prática clínica e na pesquisa, sendo um método não invasivo e que não traz prejuízos à saúde (147).

Considerando os avanços propiciados pela RM, métodos de análise dessas imagens têm surgido para facilitar e otimizar a verificação desses dados. Dentre essas técnicas, pode-se citar o Freesurfer (148)(<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>) e a Imagem por tensor de difusão (DTI) (149).

O Freesurfer é um software utilizado para volumetria automática e estudo do córtex cerebral (148). Esse programa segmenta automaticamente as estruturas do córtex e regiões subcorticais, realizando o cálculo da espessura e volume cerebral (150). O Freesurfer correge a imagem de RM a partir de um *template* construído

com imagens segmentadas manualmente, conferindo exatidão e precisão nas segmentações (151).

As ferramentas do FreeSurfer possibilitam a construção automática de modelos que delimitam a SB, SC, bem como a superfície pial. Esses dados resultam na obtenção de medidas anatômicas como área de superfície, espessura cortical, rotulagem de regiões da superfície cortical e volume de diversas estruturas subcorticais (152). Sua implementação e utilização é validada por vários estudos em diversas condições neurológicas (150). A Figura 2 ilustra o delineamento realizado pelo FreeSurfer.

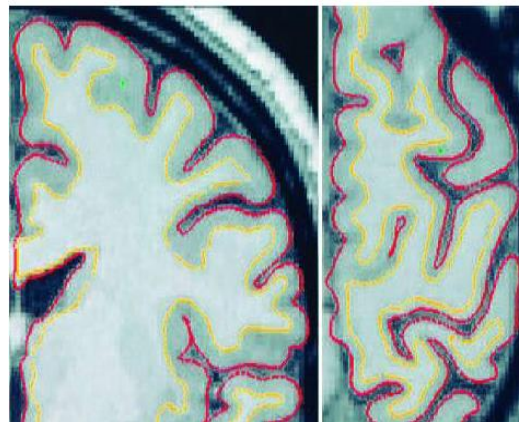


Figura 2.: Espessura cortical delineada pelo FreeSurfer. Imagem adaptada de Fischl B & Dale (152)

A DTI é uma técnica utilizada para a avaliação da integridade e orientação da SB (149). Considerando a abundância de água nos tecidos vivos, a utilização dessas moléculas se mostra eficiente para os estudos de imagem de RM em relação às suas características físico químicas (153-155). A difusão das moléculas de água segue um movimento de translação aleatória (movimento Browniano) (156). As características de difusividade da água e restrições impostas à essa difusão são elementos analisados na DTI. Uma difusão anisotrópica ocorre quando há restrição

no movimento das moléculas de água nos feixes de SB. A difusão isotrópica é observada quando não há essa restrição (138).

Os feixes de SB são analisados considerando as derivadas desse tensor de difusão: a anisotropia fracionada (FA) é uma medida de difusão anisotrópica da água que quantifica a direção da difusão das moléculas de água (variando de um meio puramente isotrópico =0 até 1) nos tratos de SB, a difusividade média (MD) retrata a magnitude da difusão dessas moléculas representando a perda de anisotropia e anormalidades na microestrutura tecidual, a difusividade axial (AD) é associada aos processos de perda dos axônios, e a difusividade radial (RD) refere-se aos processos de desmielinização. Essas derivadas propiciam o mapeamento “in vivo” da SB, seja em condições normais quanto patológicas, contribuindo para uma maior compreensão das funções afetivas, cognitivas e motoras de regiões específicas do cérebro (138). Pesquisas têm apontado reduções significativas nos valores de FA em pacientes com TH e TA em comparação a controles saudáveis (157).

A tractografia através da DTI possibilita a criação de um mapa anatômico considerando a disposição dos tratos neuronais e a direção de suas fibras (153, 158). Essa reconstrução virtual dos tratos de SB fornece uma representação mais detalhada das lesões de SB, permitindo um maior entendimento dos aspectos fisiopatológicos e correlações anátomo-clínicas (138, 153).

1.6. Justificativa

Não há estudos na literatura que avaliem a ocorrência dos transtornos psiquiátricos em pacientes com ELTM considerando uma avaliação clínica, através

uma entrevista semiestruturada e instrumentos psicométricos, com os achados laboratoriais, como a avaliação da resposta inflamatória, e avaliações da fisiologia cerebral através de estudos de RM de uma forma integrada. Identificar e compreender as comorbidades psiquiátricas em pacientes com epilepsia é de extrema importância devido ao impacto que esta condição provoca no paciente. A identificação e reconhecimento dessas comorbidades psiquiátricas pode contribuir para um reconhecimento precoce e correto manejo dessas condições psiquiátricas, além do uso consciente das DAEs e a percepção dessa interação com as drogas psicotrópicas. Uma melhor compreensão do funcionamento desses transtornos nesses pacientes pode trazer como consequência uma melhor adequação e conciliação no tratamento, visando um melhor resultado e um ganho na QV dos mesmos, além de um menor custo para o sistema de saúde levando em conta uma maior assertividade no uso das DAEs e diminuição das visitas médicas.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

O objetivo geral do presente estudo foi avaliar a prevalência dos TH e TA em pacientes com ELTM e verificar uma possível relação entre a ocorrência dessas comorbidades psiquiátricas, a presença de uma resposta inflamatória e alterações morfológicas cerebrais.

2.2. Objetivos específicos

1. Avaliar a ocorrência de formas subsindrômicas de depressão e ansiedade em pacientes com ELTM;
2. Avaliar a relação dos transtornos psiquiátricos (TH, TA e formas subsindrômicas) com os dados clínicos e sociodemográficos da ELTM;
3. Quantificar os níveis de citocinas (pró e anti-inflamatórias) e BDNF circulante nos pacientes com ELTM com e sem TH;
4. Comparar o volume do hipocampo e amígdala entre os pacientes com e sem transtornos psiquiátricos (TH e formas subsindrômicas) e ELTM;
5. Avaliar as espessuras corticais nos pacientes com ELTM com e sem transtornos psiquiátricos (TH e formas subsindrômicas).
6. Comparar a integridade dos tratos de SB em pacientes com ELTM com e sem transtornos psiquiátricos (TH);

3. MÉTODOS

A presente pesquisa foi um estudo prospectivo com a inclusão consecutiva de pacientes e controles.

3.1. – Aspectos éticos

Todos os pacientes e controles receberam informações sobre os procedimentos que seriam realizados e informados de que sua participação seria voluntária. A recusa em participar do estudo não acarretaria nenhum prejuízo para os pacientes em relação ao tratamento da epilepsia. Os participantes que aceitaram participar desse estudo transversal assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (CEP/FCM 1191/2011) aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP (Anexo I).

O exame de RM não possui complicações e/ou efeitos colaterais, sendo considerado um exame seguro. Todas as possíveis contraindicações para a realização desse exame foram devidamente informadas.

3.2. Participantes

Foram incluídos no estudo adultos com epilepsia, acompanhados no ambulatório de epilepsia do Hospital das Clínicas (HC) da UNICAMP. Todos os pacientes incluídos na presente pesquisa receberam o diagnóstico de epilepsia com base em uma avaliação neurológica detalhada, de acordo com os critérios da ILAE (12, 159). Essa avaliação clínica foi constituída de uma anamnese detalhada,

exame físico geral e exame neurológico através de EEG, tomografia computadorizada de crânio (TCC) [quando necessário] e RM.

Os controles recrutados na presente pesquisa, pareados por gênero e idade em relação aos pacientes, faziam parte do banco de dados de imagem de RM do Laboratório de Neuroimagem (LNI) da UNICAMP e/ou foram recrutados por outros pesquisadores colaboradores. Os controles incluídos no presente estudo foram questionados sobre histórico de epilepsia na família e a ocorrência de outras doenças que pudessem impedir a sua inclusão na pesquisa. Os controles com suspeita de histórico de epilepsia e/ou outras doenças neurológicas não foram incluídos nas análises. O presente estudo envolveu um total de 194 pacientes epilepsia e 67 controles saudáveis.

3.3. Critérios de Inclusão e Exclusão dos pacientes

Como critérios de inclusão foram considerados:

- Pacientes com ELTM com diagnóstico prévio realizado pelos neurologistas do HC da UNICAMP de acordo com os critérios da ILAE;
- Ausência de cirurgia neurológica prévia;
- Idade entre 18 e 70 anos;
- Habilidade de fornecer o consentimento para a participação na presente pesquisa;

Como critérios de exclusão foram considerados:

- Retardo no desenvolvimento neuropsicomotor baseado em avaliação neuropsicológica e/ou neurológica prévia, descrita no prontuário médico dos pacientes;
- Lesões calcificadas, displasias corticais ou tumores cerebrais;
- Contraindicações para o exame de RM, como próteses metálicas, cliques metálicos intracranianos, gravidez, claustrofobia severa e marca-passo cardíaco;
- Doenças inflamatórias infecciosas e autoimunes;
- Doença neurológica progressiva ou a coexistência de outra doença afetando o SNC;
- Transtornos psicóticos e de personalidade;

O consentimento da coleta de sangue e a disposição para submeter-se a um novo exame de RM não foram obrigatoriamente fatores de inclusão / exclusão devido à flexibilidade no delineamento da pesquisa e a consequente adequação do número de indivíduos considerado nas análises distintas (avaliação psicológica / neuropsiquiátrica, dados estruturais das imagens de RM e quantificação das citocinas e do BDNF). Todos os pacientes foram convidados a realizar um novo exame de RM e a coleta de sangue, porém nem todos os pacientes incluídos no presente estudo o fizeram. Sendo assim, o número de pacientes em cada análise variou de acordo com a colaboração dos pacientes.

3.4. Procedimentos

A coleta e análise de dados realizada no presente estudo foi dividida em três etapas, conforme ilustrado na Figura 3:

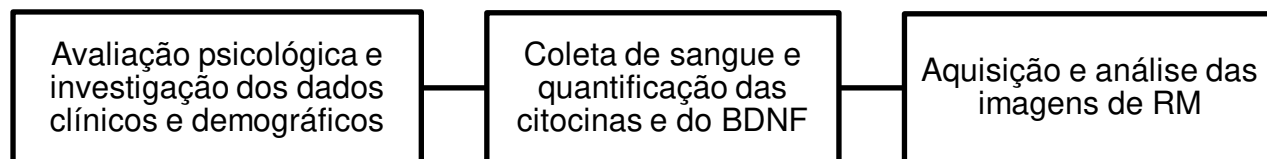


Figura 3: Etapas da coleta de dados envolvidas no desenvolvimento da pesquisa. **Legenda:** BDNF, fator neurotrófico derivado do cérebro; RM, ressonância magnética.

3.4.1. Avaliação psicológica e investigação dos dados clínicos e demográficos

As avaliações psicológicas foram realizadas pelo pesquisador/psicólogo responsável pela pesquisa (M.H.N) no período de 2012 a 2015. Os pacientes foram recrutados no ambulatório de epilepsia do HC/UNICAMP. Após esse primeiro contato, em que foram informados os objetivos da pesquisa, os pacientes voluntários que aceitaram participar do estudo foram convidados a comparecer no ambulatório de epilepsia em uma data pré-agendada para a avaliação psicológica.

Os pacientes foram avaliados em uma das salas de atendimento do ambulatório de epilepsia, respeitando as condições adequadas para um *setting* de avaliação. A duração das avaliações variou de 1:30 a 2:00 horas. A avaliação foi constituída por uma entrevista clínica estruturada e aplicação de quatro instrumentos psicométricos para a verificação da ocorrência e da intensidade dos transtornos depressivos e ansiosos, respectivamente. Os controles foram

convidados a preencherem os inventários referentes aos sintomas depressivos (BDI) e ansiosos (BAI) no dia da realização do exame de RM.

Os dados clínicos (idade de início, duração da epilepsia, tipo e frequência das crises epiléticas, medicação, eventos precipitantes, registros de EGG e de imagem, comorbidades diversas e antecedentes familiares) e sociodemográficos (idade, gênero, grau de escolaridade, atividade profissional e estado civil) foram coletados dos prontuários médico dos pacientes e durante a avaliação psicológica. Os dados de frequência de crises foram baseados no diário de controle de crises epiléticas dos pacientes, e confirmados posteriormente junto aos mesmos e seus familiares, considerando o alto grau de subjetividade presente nessa informação. Para a frequência mensal de crises, foram consideradas a contabilização apenas das crises discognitivas e/ou crises convulsivas envolvendo eventos bilaterais.

3.4.1.1. Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV (SCID-I) e instrumentos psicométricos

3.4.1.2. Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV - Transtornos do eixo I (SCID-I)

A Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV referente aos transtornos psiquiátricos do eixo I (SCID-I) é uma entrevista semiestruturada com foco no diagnóstico psiquiátrico (59, 60, 160), em sua forma traduzida e validada para a população brasileira (59). O eixo I contempla os transtornos mentais, transtornos do desenvolvimento e do aprendizado.

Muitos estudos utilizam a SCID-I como “padrão ouro” para a confirmação diagnóstica dos transtornos psiquiátricos (160). A SCID-I é composta por oito módulos de diagnósticos a serem considerados: transtornos do humor (TH), esquizofrenia e outros transtornos psicóticos, transtornos do uso de substâncias, transtornos de ansiedade (TA), transtornos somatoformes, transtornos alimentares, transtornos de ajustamento e outros transtornos do eixo I do DSM-IV.

Como cada classe diagnóstica maior é constituída por módulos separados, é possível adaptar a SCID-I para um estudo em particular, através da eliminação de módulos diagnósticos irrelevantes, diagnósticos individuais, ou através da mudança da ordem dos módulos (59). Os módulos de interesse no presente estudo foram os módulos A (episódios de humor), D (TH) e F(TA). Porém todos os módulos da SCID-I foram utilizados para a verificação de possíveis diagnósticos excludentes, como por exemplo, a ocorrência de transtornos psicóticos.

As folhas de resposta da SCID-I contemplam um roteiro de anamnese envolvendo problemas psicossociais e ambientais, uma revisão geral dos dados demográficos e clínicos, sintomatologia psiquiátrica atual e passada, fatores precipitantes, curso da doença, histórico de tratamentos e um gráfico de vida contemplando os diversos eventos na vida do indivíduo (60).

Os episódios de humor incluem o episódio depressivo maior, episódio maníaco, episódio hipomaníaco, transtorno distímico, TH devido a uma condição médica geral e TH induzido por substância. Os TH contemplam o transtorno bipolar tipo I e II, outros transtornos bipolares, transtorno depressivo maior e transtorno

depressivo sem outra especificação. Os TA conjugam o transtorno de pânico (TP), transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), transtorno de estresse pós-traumático, outros TA, transtorno de ansiedade sem outra especificação, transtorno somatoforme, transtornos alimentares, transtorno de ajustamento, TA devido a uma condição médica geral e TA induzido por substância (60).

3.4.1.3. Inventário de Depressão de Beck (BDI)

O Inventário de Depressão de Beck (BDI) (62) é o instrumento de autoavaliação da intensidade de sintomas depressivos mais amplamente usado, tanto em pesquisa como na clínica (62-64). Sua administração pode ocorrer de forma oral ou através da autoadministração. É uma escala de autorrelato, composta por 21 itens, cada item com quatro alternativas relacionadas a graus crescentes de gravidade de sintomas depressivos, com escores de zero a três (63).

Os itens presentes no BDI se referem à tristeza, pessimismo, sensação de fracasso, falta de satisfação, sensação de culpa, sensação de punição, autodepreciação, autoacusações, ideias suicidas, crises de choro, irritabilidade, retraimento social, indecisão, mudança na autoimagem, dificuldade para o trabalho, insônia, fadiga, perda de apetite, perda de peso, preocupação somática e diminuição da libido (63). É importante destacar que o item nove do BDI, referente às ideias suicidas, é um indicativo significativo de possíveis riscos relacionados ao suicídio.

Dessa forma, o escore total do BDI resulta da soma dos escores individuais de cada item, variando de zero a 63. Os pontos de cortes do BDI considerados na versão validada e adaptada em português (64) são: 0-11 assintomático; 12-19 intensidade de sintomas depressivos leve; 20-35 intensidade de sintomas depressivos moderado; 36-63 intensidade de sintomas depressivos grave (63). O uso do BDI é indicado apenas para a avaliação da intensidade dos sintomas depressivos, não sendo recomendado o seu uso para a identificação de categorias psiquiátricas, como os diagnósticos baseados no DSM-IV (63, 64).

3.4.1.4. Inventário de Ansiedade de Beck (BAI)

O Inventário de Ansiedade de Beck (BAI) é uma escala de autorrelato que mede a intensidade de sintomas de ansiedade (63, 161, 162). O BAI é constituído por 21 itens caracterizados por afirmações descritivas referentes aos sintomas de ansiedade. Cada item possui uma escala de quatro pontos, variando de zero a três, refletindo a gravidade dos sintomas de ansiedade: 0=“absolutamente não”; 1=“levemente: não me incomodou muito”; 2=“moderadamente: foi muito desagradável”; e 3=“gravemente: dificilmente pude suportar” (63).

Os itens presentes no BAI são: dormência ou formigamento, sensação de calor, tremores nas pernas, incapacidade de relaxar, medo de que aconteça o pior, sensação de atordoamento ou tontura, palpitação ou aceleração do coração, falta de equilíbrio, terror, nervosismos, sensação de sufoco, tremores nas mãos, tremores de uma forma geral, medo de perder o controle, dificuldade para respirar,

medo da morte, sensação de susto, indigestão ou desconforto abdominal, desmaio, rosto afogueado e sudorese (63, 161). Assim como no BDI, o escore total é o resultado do somatório dos escores dos itens individuais e a aplicação pode ser oral ou autoaplicável.

O BAI é adaptado e validado para a população brasileira (162) e o escore total pode variar de zero a 63. A classificação dos níveis de ansiedade é realizada considerando o escore total de acordo com os seguintes pontos de corte: 0-10 assintomático; 11-19 intensidade de sintomas de ansiedade leve; 20-30 intensidade de sintomas de ansiedade moderado; e 31-63 intensidade de sintomas de ansiedade grave (63).

3.4.1.5. Inventário de Depressão em Transtornos Neurológicos para a Epilepsia (IDTN-E)

O Inventário de Depressão em Transtornos Neurológicos para a Epilepsia (IDTN-E)(163) é um instrumento composto por seis itens, desenvolvido para rastrear de forma rápida (cerca de três minutos) episódios depressivos na epilepsia. O IDTN-E tem como diferencial a minimização da influência de fatores associados à epilepsia, como efeitos adversos das DAEs, fadiga, queixas de memória e dificuldades de concentração (163, 164).

O IDTN-E em sua versão brasileira se destaca pela simplicidade e facilidade em sua aplicação (164). Cada item possui uma pontuação variando de 1 a 4,

dispostos da seguinte forma: 1= “nunca”; 2 = “raramente”; 3= “algumas vezes”; e 4= “sempre ou frequentemente”. O escore total é a somatória da pontuação nos seis itens, variando de seis a 24. O ponto de corte definido para a observação de episódios depressivos foi de >15, considerando a especificidade e sensibilidade do teste (163, 164).

3.4.1.6. Inventário Disfórico Interictal (IDDI)

O Inventário Disfórico Interictal (*Interictal Dysphoric Disorder Inventory – IDDI*) é um questionário composto por 38 itens que tem como objetivo a identificação do transtorno disfórico interictal (TDI) (82, 83). O TDI se caracteriza como uma entidade nosológica referente a um quadro de sintomas depressivos e/ou ansiosos, intermitentes, de caráter afetivo e somático, e que não preenchem os critérios para um diagnóstico de TH ou TA baseado no DSM-IV (83).

Os sintomas chave do TDI são divididos em três dimensões: sintomas depressivos (falta de energia, humor depressivo, insônia e dor), afetivos (ansiedade e medo) e sintomas específicos (humor eufórico e irritabilidade paroxística). O diagnóstico do TDI realizado através do IDDI é considerado na ocorrência de pelo menos três sintomas, nos últimos 12 meses, nos pacientes com epilepsia, com considerável disfunção ocupacional e social (83).

A relação entre a terapia medicamentosa, bem como a temporalidade entre as crises epiléticas e os sintomas psiquiátricos, são investigadas em seis

perguntas adicionais. A análise do IDDI pode considerar uma pontuação total ou uma pontuação específica referente à gravidade de cada sintoma (82, 83).

3.4.2. Coleta de sangue e quantificação das citocinas e do BDNF

A coleta de sangue foi realizada no mesmo dia da avaliação psicológica, conduzida por um profissional treinado e devidamente habilitado para realizar esse procedimento. As amostras foram imediatamente colocadas em tubos EDTA no gelo e transportadas até o laboratório de genética para a separação de plasma, conforme protocolo do Laboratório de Genética Molecular da UNICAMP.

Antes da coleta de sangue, os pacientes foram questionados em relação aos seguintes aspectos: estresse nos últimos dias, exposição ao sol, privação de sono, prática de atividade física, resfriado e gripe nos últimos dias e alimentação, conforme questionário no Anexo 2. Essas questões visaram um controle qualitativo das diversas condições que possivelmente pudessem influenciar nas concentrações das citocinas e do BDNF. Após a leitura prévia dos prontuários médicos, os pacientes com histórico de alterações endócrinas, doenças autoimunes e inflamatórias não foram considerados para essa etapa da pesquisa.

O sangue foi processado em uma centrífuga refrigerada a 4°C, com uma rotação de 1.500 rcf por 10 minutos. O plasma sobrenadante foi pipetado, aliquoteado em tubos eppendorf de 1,5 ml e congelado em temperatura de -80° C. No dia da quantificação das citocinas e do BDNF, as amostras foram descongeladas em uma

caixa de isopor com gelo. Após o descongelamento, o plasma foi centrifugado a 10.000 xg por 10 minutos em uma centrífuga refrigerada a 4°C.

A quantificação desses analitos foi executada em dois momentos distintos. Como não havíamos realizado o procedimento anteriormente, optamos por quantificar em uma primeira análise experimental apenas as amostras duplicadas, separadas previamente antes do congelamento. As alíquotas únicas foram preservadas e mantidas no freezer a temperatura -80° C para análise futura.

As análises foram realizadas no Laboratório Central de Tecnologias de Alto Desempenho em Ciências da Vida (LaCTAD) na UNICAMP. A metodologia utilizada foi o ensaio Luminex™ Xmap (Imunoensaio Multiplex) que utiliza *beads* magnéticas para a detecção de múltiplos analitos simultaneamente. O Luminex apresenta vantagens em relação a sensibilidade e estabilidade quando comparado ao ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA), além da possibilidade de mensuração de vários analitos em uma mesma amostra (165).

As citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12 e TNF- α), anti-inflamatórias (IL-4, IL-10, IL-13) e o BDNF foram quantificados utilizando um kit da Affymetrix eBioscience (EPX010-10420-901) customizado com reagentes para os analitos de interesse. Os ensaios foram realizados em uma placa de 96 poços. O kit possui microesferas revestidas com anticorpos de captura específicos para cada analito. O procedimento envolveu uma incubação *overnight* e os poços foram lavados com um coletor de vácuo. Após a ligação dos analitos aos anticorpos de captura, foi adicionada a estreptavidina-Ficoeritrina. O equipamento utilizado para

a detecção foi o Bio-plex 200, da Bio-Rad (<http://www.bio-rad.com/pt-br/product/bio-plex-200-systems>), com dois lasers internos para a leitura de diferentes amostras com os comprimentos de onda 532nm (verde) e 635nm (vermelho), combinado a um processador de sinal digital “real-time” que distingue mais de 100 analitos diferentes. A Figura 4 ilustra as etapas realizadas.

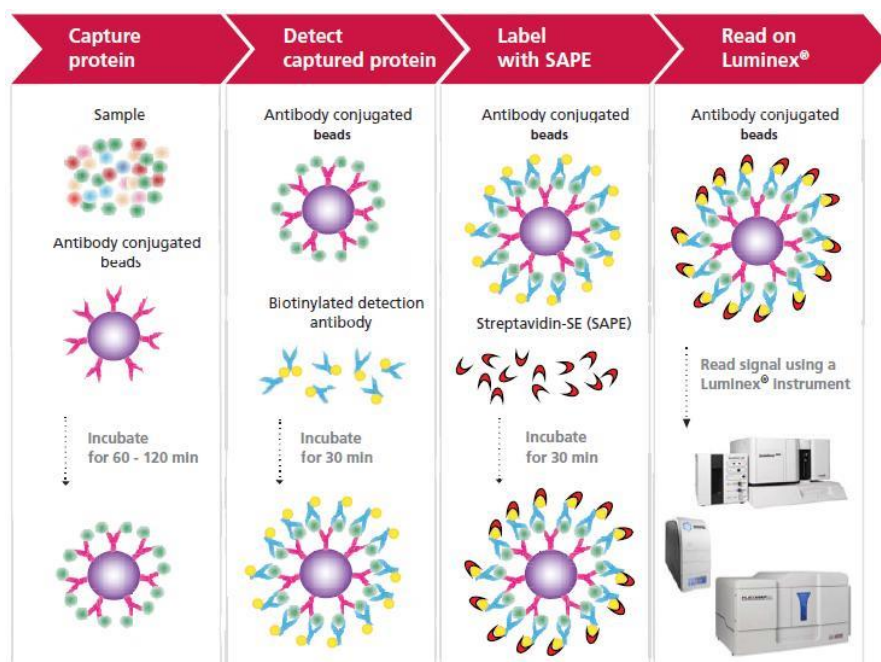


Figura 4: Etapas do ensaio Luminex™ Xmap (Imunoensaio Multiplex) para a quantificação de analitos sobrenadantes. Imagem adaptada (<http://www.cambridgebiomedical.com>)

As concentrações desconhecidas das amostras foram estimadas a partir de uma curva padrão e expressas em pg/ ml.

Considerando que grande parte das amostras ficaram abaixo do range de detecção na primeira análise, nós iremos realizar em trabalhos futuros uma segunda quantificação de todas as amostras restantes com um kilt de alta sensibilidade (HSTCMAG-28SK – MILLIPLEX™ MAP *Human High Sensitivity T Cell Panel – Immunology Multiplex Assay*) da empresa Merck Millipore. A importação desses

reagentes envolveu uma série de atrasos. Os resultados dessas análises serão apresentados em trabalhos futuros.

3.4.3. Aquisição e análise das imagens de RM

As imagens estruturais de RM foram adquiridas no período de 2012 a 2015 em um equipamento de 3 tesla (Philips Achieva System). Os protocolos para a aquisição das imagens foram:

- **Imagens coronais:** perpendicular ao eixo longo do hipocampo, definido a partir da imagem sagital: (a) imagem ponderada em T2 multieco com 3 mm de espessura; tempo de repetição (TR)= 3300, tempo de eco (TE)= 30/60/90/120/150, matriz = 200x176, *field of view* (FOV)= 180x180; (b) Imagem do tipo *inversion recovery* (IR) ponderadas em T1: 3 mm de espessura, TR= 3.550 ms, TE= 15 ms, tempo de inversão (TI)= 400, fator TSE= 7, matriz= 240x229, FOV= 180x180.
- **Imagens axiais:** paralelas ao eixo longo do hipocampo: *fluid attenuation inversion recovery* (FLAIR) com supressão de gordura, 4 mm de espessura, TR= 12.000 ms, TE= 140 ms, FOV= 220x186.
- **Imagens 3D (volumétricas) ponderadas em T1:** gradiente eco com voxels isotrópicos de 1 mm de espessura, 180 cortes sagitais, ângulo de *flip*=8°, TR= 7,1 ms, TE= 3,2 ms, FOV= 240x240.

- **Imagens por tensor de difusão (DTI):** *aquisição spin eco – imagem eco planar, adquirida no plano axial com 32 direções de gradientes, b-factor= 1000 s/mm², 70 cortes com voxels de 2x2x2 mm, reconstruído com 1x1x2 mm, TR=8500 ms, TE=61 ms, matriz=256x256.*

As imagens coronais e axiais foram utilizadas para a verificação visual, e fazem parte do protocolo de aquisição de rotina para os pacientes com epilepsia. As imagens 3D (volumétricas) ponderadas em T1 foram utilizadas para o FreeSurfer e as imagens por tensor de difusão, conseqüentemente para a DTI. A aquisição das imagens de RM foi realizada em um período máximo de até seis meses após a data da avaliação psicológica.

3.4.3.1. FreeSurfer

As medidas de espessura cortical e volumetria automática das estruturas subcorticais foram obtidas através do software FreeSurfer versão 5.3 (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki>) de acordo com protocolos propostos por Fischl e colaboradores (152, 166). O FreeSurfer é composto por um conjunto de ferramentas automáticas desenvolvidas pelo Laboratório de Neuroimagem Computacional do Centro de Imaginologia Biomédica Athinoula A. Martinos em Massachusetts – EUA (<http://martinos.org/lab/lcn>).

A aquisição inicial das imagens de RM é realizada no formato DICOM (*Digital Imaging and Communications in Medicine*), sendo posteriormente convertidas para

o formato NIfTI (*Neuroimaging Informatics Technology Initiative*) compatível com o FreeSurfer com o programa dcm2nii (<http://www.mccauslandcenter.sc.edu/mricro/mricron/dcm2nii.html>) no banco de dados de imagem do LNI da UNICAMP (167).

De uma forma resumida, o FreeSurfer corrige as imagens por inhomogeneidade do campo magnético, alinha as imagens ao atlas de Talairach e Tournoux (168), remove o tecido não cerebral, segmenta a SC, SB e Líquor, e identifica os voxels pela intensidade de cada elemento e seus vizinhos. São aplicados algoritmos e um processo de suavização para correção de defeitos topológicos. Uma segunda interação de suavização é aplicada produzindo a identificação da superfície pial (152) que é segmentada em pequenas regiões neuroanatômicas, de acordo com um atlas proposto por Desikan e colaboradores (169). As superfícies podem ser inflamadas e/ou achatadas considerando uma melhor visualização, sendo associadas a um sistema de coordenadas que possibilita a correspondência entre indivíduos. O FreeSurfer calcula as espessuras corticais, e o cálculo do volume das estruturas subcorticais é realizado considerando a soma dos voxels localizados nas regiões pré-definidas (150, 170), como hipocampo e amígdala. O FreeSurfer pode apresentar alguns erros na segmentação automática. Todas as segmentações foram inspecionadas visualmente para a verificação de possíveis erros, e as imagens com erro foram excluídas nas análises estatísticas. A Figura 5 ilustra a segmentação das espessuras corticais.

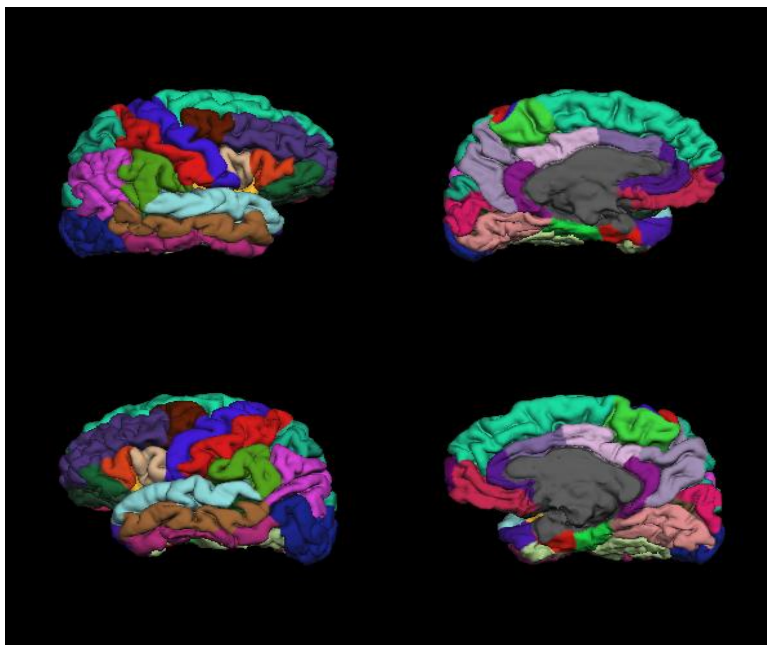


Figura 5: Rotulagens da substância cinzenta realizadas pelo FreeSurfer. Arquivo do LNI.

O volume intracraniano total (eTIV) determinado pelo FreeSurfer foi utilizado para a normalização do volume absoluto dos hipocampos e da amígdala. Foram incluídos dados de 67 controles, pareados por idade e gênero em relação aos pacientes, provenientes do banco de dados de imagem do LNI, recrutados por pesquisadores colaboradores. A fórmula utilizada para a normalização foi (171):

$$\text{Volume normalizado: Volume da estrutura} \times \frac{\text{média eTIV dos controles}}{\text{eTIV do indivíduo}}$$

O índice de assimetria (IA) obtido pela divisão do volume menor pelo volume maior do hipocampo e os volumes normalizados foram transformados em escore de Z (AH= $Z \leq -1,65$) (172) com base nos parâmetros observados no grupo controle. Essa transformação possibilitou a conferência dos dados de AH identificados na inspeção visual das imagens, laudo do exame de RM presente nos prontuários

médico dos pacientes e resultados do FreeSurfer. Foram excluídos quatro pacientes com resultados conflitantes entre a análise visual e dados do FreeSurfer.

O sistema de rotulagem do córtex cerebral, proposto por Desikan e colaboradores (169) foi utilizado para o agrupamento das regiões neuroanatômicas: **(1) lobo temporal mesial:** córtex entorrinal, fusiforme, parahipocampal e polo temporal; **(2) lobo temporal lateral:** temporal inferior, temporal médio, temporal superior, transverso temporal e margem do sulco temporal superior; **(3) lobo frontal:** frontal superior, frontal médio, frontal inferior, orbitofrontal, paracentral, pré-central e polo frontal; **(4) lobo parietal:** parietal inferior, parietal superior, pré-cúneo, pós-central e supramarginal; **(5) lobo occipital:** cúneo, lingual, occipital lateral e pericalcarino; e **(6) córtex cingulado:** cingulado anterior caudal, cingulado anterior rostral, cingulado posterior e istmo do cíngulo.

3.4.3.2. Imagem por Tensor de Difusão (DTI)

O software ExploreDTI (A. Leemans, University Medical Center, Utrecht, The Netherlands) foi utilizado para a obtenção do cálculo dos tensores de difusão das imagens de RM. Essa metodologia semiautomática, previamente descrita por Lebel e colaboradores (173), foi utilizada para a obtenção das fibras de tractografia. Esse método, de uma forma resumida, considera as regiões de interesse (ROI) desenhadas previamente em uma imagem modelo normalizada (MNI 152), gerada com imagens anatômicas de 26 indivíduos controles. O método utiliza matrizes de campos de deformação de cada indivíduo (espaço nativo – MNI) aplicando uma

operação de normalização inversa (SPM8 – *Deformation fields*) através de variantes entre o espaço nativo e o normalizado. Esse processo permite a identificação dos ROIs no espaço nativo de cada indivíduo, possibilitando a estratégia usada na tractografia (153, 155, 173).

Os tratos estudados no presente estudo foram o fascículo uncinado (UNC), o feixe do cíngulo (FCG) e o fórnix (FX), conforme ilustrado na Figura 6. A escolha desses tratos se deu (a) pelas conexões envolvidas com as áreas límbicas e conexão entre as regiões frontais e temporais, e (b) por serem tratos já com metodologia semiautomática definida em nosso laboratório de pesquisa. A definição dos parâmetros de rastreamento das fibras foi seguida igualmente para os tratos estudados. Foram realizadas inspeções visuais para garantir o controle da qualidade das imagens de RM. Os tratos foram verificados visualmente e os valores de FA, MD, AD e RD foram calculados para cada hemisfério separadamente, além dos valores médios desses mesmos tensores.

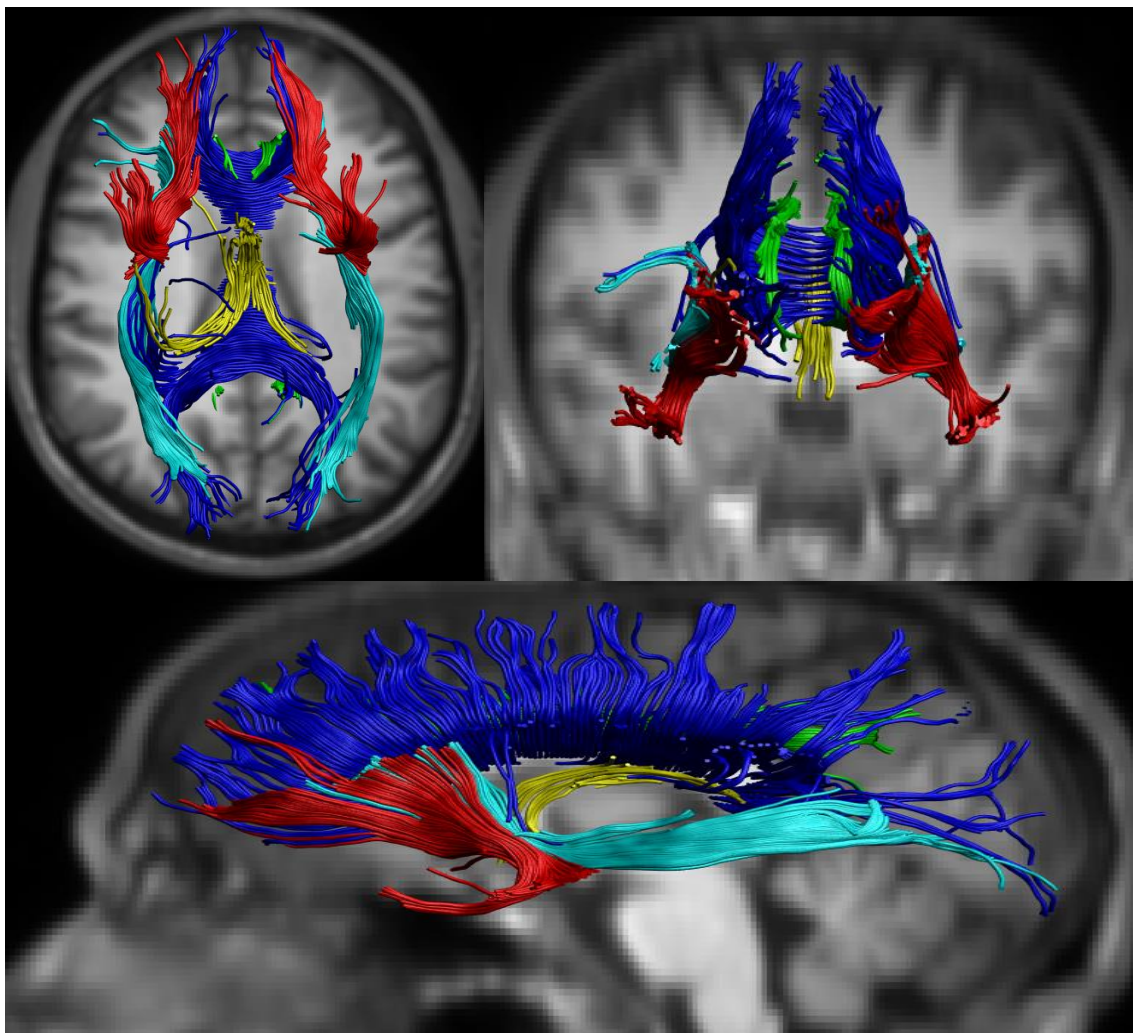


Figura 6: Representação da disposição dos tratos de substância branca utilizando a metodologia de tractografia. Legenda: As fibras em verde representam o Feixe do Cíngulo; as fibras em amarelo representam o Fórnix; e as fibras em vermelho representam o Fascículo Uncinado.

3.5. Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas através do software SPSS 21[®]. Nós utilizamos o teste de Kolmogorov-Smirnov com correção de Lilliefors para observar a distribuição dos dados. Os testes paramétricos foram utilizados nos dados que seguiram uma distribuição normal ($p > 0,05$), e os testes não paramétricos foram

escolhidos quando a distribuição não foi normal ($p < 0,05$). O nível de significância utilizado nas análises foi de $p = 0,05$.

As diferenças de proporções foram analisadas utilizando o teste de Qui-Quadrado e o *Odds Ratio* foi considerado para o cálculo de associação entre as variáveis. O modelo linear geral (MLG) e o teste de Kruskal-Wallis foram utilizados para as análises entre os grupos, com correção por Bonferroni para múltiplas comparações. As análises de correlação foram realizadas considerando a Correlação de Spearman.

4. RESULTADOS

4.1. Análise dos dados da avaliação clínica

O presente estudo envolveu o recrutamento de 194 pacientes com epilepsia. Foram excluídos inicialmente, de acordo com os critérios de inclusão / exclusão: 17 pacientes com o diagnóstico de ELTM ainda em revisão (não confirmado); quatro pacientes com epilepsia de lobo temporal neocortical; quatro pacientes com transtornos psicóticos; três pacientes com comorbidades diversas associadas; um paciente *outlier* em relação a idade. Dessa forma, foram excluídos 29 pacientes.

Dos 165 pacientes incluídos na pesquisa, 104 eram mulheres e 61 homens com uma média de idade (\pm desvio padrão) de 46,1 (\pm 11,3) anos. A primeira análise subdividiu essas pacientes de acordo com grupos diagnósticos considerando a ocorrência dos transtornos psiquiátricos. Esses pacientes foram classificados de acordo com os seguintes critérios diagnósticos:

- **(1) Transtornos psiquiátricos negativo (TPNeg):** 77 pacientes que não preencheram os critérios diagnósticos do DSM-IV (SCID-I) e do IDDI, com escores no BDI <12 , BAI <10 , IDTN-E <15 ;
- **(2) Episódio depressivo subsindrômico (EdSub) e/ou episódio ansioso subsindrômico (EaSub):** 26 pacientes com o escore no BDI >11 e/ou BAI >9 , que não preencheram os critérios para o diagnóstico do DSM-IV (SCID-I);
- **(3) TH ou TA:** 25 pacientes com TH ou TA (não simultaneamente) de acordo com os critérios para o diagnóstico do DSM-IV (SCID-I);

- **(4) TH/TA:** 32 pacientes, preenchendo os critérios diagnósticos de acordo com o DSM-IV (SCID-I) (n=11) ou com TH corrente + EaSub ou TA corrente + EdSub (n=21).
- **(5) TDI:** cinco pacientes que preencheram os critérios de acordo com IDDI, mas que não preencheram os critérios diagnósticos para os transtornos psiquiátricos de acordo com o DSM-IV (SCID-I). Nós optamos por excluir esses cinco pacientes, devido ao número reduzido de indivíduos, na tentativa de realizar análises com os grupos mais homogêneos.

A Figura 7 ilustra a distribuição desses grupos não incluindo os pacientes com TDI corrente:

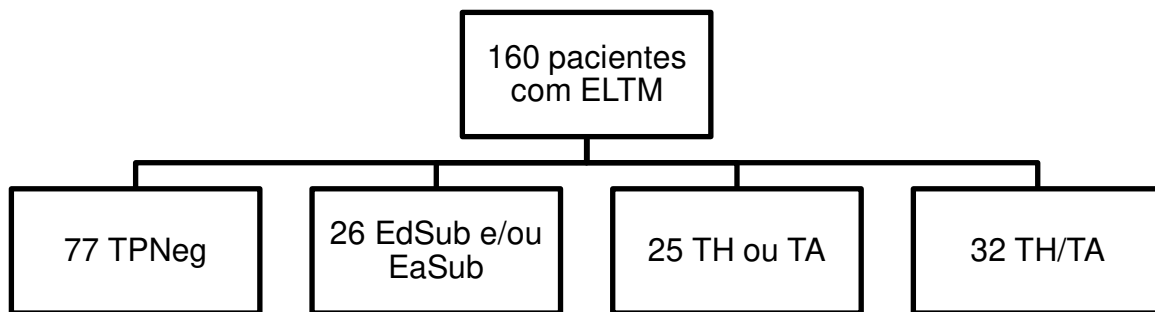


Figura 7: Distribuição dos 160 pacientes incluídos no estudo de acordo com os critérios diagnósticos para os transtornos psiquiátricos. **Legenda:** ELTM, epilepsia do lobo temporal mesial; TPNeg, transtornos psiquiátricos negativo; EdSub, episódio depressivo subsindrômico; EaSub, episódio ansioso subsindrômico, TH, transtornos de humor; TA, transtornos de ansiedade.

A segunda análise subdividiu os pacientes de acordo com a resposta farmacológica ao tratamento da epilepsia. Os pacientes foram considerados farmacorresistentes se apresentassem crises focais discognitivas e/ou crises convulsivas bilaterais após a falha do controle de crises com o uso de pelo menos

duas DAEs (doses ideais) em mono ou politerapia, de acordo com os critérios da ILAE (174). Os pacientes foram considerados DAEs-responsivos na ausência de crises focais motoras sem a perda de consciência, crises discognitivas e crises convulsivas bilaterais por período mínimo de um ano. Os pacientes que apresentaram auras raras foram considerados responsivos. Sendo assim, os pacientes foram subdivididos em:

- **(1) ELTM com crises frequentes (CF):** 92 pacientes farmacorresistentes ao tratamento medicamentoso da epilepsia com pelo menos uma crise discognitiva por mês;
- **(2) ELTM com crises infrequentes (CI):** 68 pacientes DAEs-responsivos;

Os escores do BDI e do IDTN-E apresentaram uma correlação forte diretamente proporcional (Correlação de Pearson, $r=0,87$; $p<0,01$). Para evitar a colineariedade entre as variáveis, os resultados do IDTN-E foram apresentados de forma categórica, considerando o ponto de corte de >15 para depressão.

A identificação de ideação suicida foi realizada considerando o item A9 do módulo A-Episódios de humor da SCID-I e/ou item 9 do BDI.

4.1.1. Resultados da investigação clínica e sociodemográfica

Foram incluídos no estudo 160 pacientes com ELTM, sendo 100 mulheres e 60 homens, com média de idade de 45,4 ($\pm 10,4$) anos. Conforme descrito nos métodos, os pacientes foram subdivididos em quatro grupos: TPNeg ($n=77$), EdSub e/ou

EaSub (n=26), TH ou TA (n=25) e TH/TA (n=32). Não foram observadas diferenças entre os grupos considerando a idade ($p=0,91$), idade de início da epilepsia ($p=0,95$) e duração da epilepsia ($p=0,66$). A tabela 1 apresenta os dados clínicos e sócio demográficos dos pacientes de acordo com a subdivisão dos grupos psiquiátricos.

Tabela 1: Dados clínicos e sociodemográficos dos 160 pacientes incluídos no estudo de acordo com o diagnóstico psiquiátrico.

Grupos	TPNeg	Edsub e Easub	TH ou TA	TH/TA	Valor de p
	n= 77	n= 26	n= 25	n= 32	
	Média (\pm DP), ou Mediana (min-máx.)*, ou n (%)	Média (\pm DP), ou Mediana (min-máx.)*, ou n (%)	Média (\pm DP), ou Mediana (min-máx.)*, ou n (%)	Média (\pm DP), ou Mediana (min-máx.)*, ou n(%)	
Idade (anos)	45,1 (\pm 10,7)	46,5 (\pm 10,8)	46 (\pm 8,3)	44,9 (\pm 11,2)	0,91
Duração da epilepsia	31,7 (\pm 12,8)	33,1 (\pm 12,7)	33,3 (\pm 13,9)	30 (\pm 14,4)	0,66
Idade de início da epilepsia*	11 (1-37)	8 (0-40)	11 (1-41)	11 (0-48)	0,95
Frequência mensal de crises*	0 (0-12)	1 (0-8)	2 (0-12)	3 (0-20)	0,03
Nível educacional (anos)*	8 (0-17)	4,5 (0-16)	4 (2-18)	6,5 (1-13)	0,49
Gênero					0,04
Feminino	38 (49,4%)	19 (73,1%)	21 (84%)	22 (68,8%)	
Estado Civil					0,64
Solteiro	28 (36,4%)	5 (19,2%)	7 (28%)	9 (28,1%)	
Casado	43 (55,8%)	19 (73,1%)	14 (56%)	18 (56,3%)	
Divorciado	4 (5,2%)	1 (3,8%)	4 (16%)	4 (12,5%)	
Viúvo	2 (2,6%)	1 (3,8%)	-	1 (3,1%)	
Atividade Profissional					0,08
Sim	39 (50,6%)	12 (46,2%)	9 (36%)	8 (25%)	
Não	38 (49,4%)	14 (53,8%)	16 (64%)	24 (75%)	
Histórico familiar de epilepsia					0,23

Sim	27 (35,1%)	12 (46,2%)	13 (52%)	17 (53,1%)	
Não	50 (64,9%)	14 (53,8%)	12 (48%)	15 (46,9%)	
Histórico familiar de transtornos psiquiátricos					<0,01
Sim	14 (18,2%)	3 (11,5%)	9 (36%)	17 (53,1%)	
Não	63 (81,8%)	23 (88,5%)	16 (64%)	15 (46,9%)	
Tipos de crise					0,09
Sem crises / DAEs-responsivos	37 (48,1%)	10 (38,5%)	9 (36%)	8 (25%)	
Auras	4 (5,2%)	-	-	-	
Crises discognitivas com ou sem auras	13 (16,9%)	3 (11,5%)	7 (28%)	11 (34,4%)	
Crises discognitivas com crises convulsivas bilaterais	23 (29,9%)	13 (50%)	9 (36%)	13 (40,6%)	
Pacientes farmacorresistentes					0,04
Sim	36 (46,8%)	16 (61,5%)	16 (64%)	24 (75%)	
Não	41 (53,2%)	10 (38,5%)	9 (36%)	8 (25%)	
Lado da atrofia hipocampal					0,01
RM-Negativa	22 (28,6%)	3 (11,5%)	10 (40%)	5 (15,6%)	
Esquerda	20 (26%)	19 (73,1%)	5 (20%)	12 (37,5%)	
Direita	26 (33,8%)	1 (3,8%)	8 (32%)	10 (31,3%)	
Bilateral	7 (9,1%)	2 (7,7%)	2 (8%)	3 (9,4%)	
Indefinido	2 (2,6%)	1 (3,8%)	-	2 (6,3%)	
Drogas antiepiléticas					0,01
Monoterapia	28 (36,4%)	2 (7,7%)	5 (20%)	6 (18,8%)	
Politerapia	48 (62,3%)	23 (88,5%)	20 (80%)	26 (81,3%)	
Sem drogas	1 (1,3%)	1 (3,8%)	-	-	
Uso alcoólico					0,80
Sim	3 (3,9%)	1 (3,8%)	2 (8%)	1 (3,1%)	
Não	74 (96,1%)	25 (96,2%)	23 (92%)	31 (96,9%)	

Uso de cigarro					0,61
Sim	12 (15,6%)	2 (7,7%)	2 (8%)	5 (15,6%)	
Não	65 (84,4%)	24 (92,3%)	23 (92%)	27 (84,4%)	
Legenda: n, número de pacientes; TPNeg, transtornos psiquiátricos negativo; Edsub, episódios depressivos subsindrômicos; Easub, episódios ansiosos subsindrômicos; TH, transtornos de humor; TA, transtornos de ansiedade; DP, desvio padrão; DAEs, drogas antiepilépticas; RM, ressonância magnética; * mediana (min-máx) utilizado para apresentar dados com distribuição não paramétrica.					

4.1.2. Prevalência dos TH, TA e formas subsindrômicas em pacientes com ELTM

Dos 160 pacientes incluídos no estudo, 83 (51,9%) apresentaram algum tipo de sintoma psiquiátrico. A Tabela 2 descreve os diagnósticos psiquiátricos, escores no BDI e no BAI. A depressão foi o TH de maior ocorrência (n=44; 27,5%) em nossa amostra, seguido pelos TA com as fobias (n=11; 6,9%), TP (n=4; 2,5%) e TAG (n=5; 3,1). A coocorrência de sintomas e TH/TA foi observada em 32 (20%) pacientes.

Tabela 2: Tipos, frequências e associações entre os TH, TA e formas subsindrômicas.

Grupos	Transtornos Psiquiátricos	n (%)	Escore no BDI Mediana (min-máx.)	Escore no BAI Mediana (min-máx.)	IDTN-E (%) escores >15
TPNeg	Sem transtornos psiquiátricos	77 (48,1%)	2 (0-8)	1 (0-8)	0 (0%)
EdSub e EaSub		26 (16,2%)	12 (1-16)	5,5 (0-13)	6 (3,7%)
	Episódio depressivo subsindrômico	17 (10,6%)			
	Episódio ansioso subsindrômico	7 (4,4%)			
	Episódios depressivos/ansiosos subsindrômicos	2 (1,2%)			
TH ou TA		25 (15,6%)	14 (3-24)	4 (0-18)	13 (8,1%)
	Episódio depressivo maior	1 (0,6%)			

	Depressão	14 (8,7%)			
	Transtorno distímico	4 (2,5%)			
	Fobia específica	2 (1,2%)			
	TAG	1 (0,6%)			
	TAG + Fobia específica	1 (0,6%)			
	Transtorno de Pânico + Fobia específica	2 (1,2%)			
TH/TA		32 (20%)	27 (13-41)	12 (2-30)	28 (17,5%)
	Depressão + EaSub	19 (11,8%)			
	Transtorno bipolar tipo II + EaSub	1 (0,6%)			
	Fobia específica + EdSub	1 (0,6%)			
	Depressão + TAG	3 (1,9%)			
	Depressão + Transtorno de Pânico	2 (1,2%)			
	Depressão + Fobia Específica	4 (2,5%)			
	Depressão + TOC	1 (0,6%)			
	Transtorno bipolar tipo II + Fobia Específica	1 (0,6%)			
	TOTAL =	160			
Geral					
	Transtornos psiquiátricos atuais	83 (51,9%)			
	TH atuais	50 (31,2%)			
	TH no passado	60 (37,5%)			
	TA atuais	17 (10,6%)			
	TA no passado	9 (5,6%)			
Legenda: n, número de pacientes; BDI, Inventário de depressão de Beck; BAI, Inventário de Ansiedade de Beck; IDTN-E, Inventário de Depressão em Transtornos Neurológicos para a Epilepsia; TPNeg, Transtornos psiquiátricos negativo (sem transtornos); EdSub, Episódio depressivo subsindrômico; EaSub, Episódio ansioso subsindrômico; TH, Transtorno de humor; TA, Transtorno de ansiedade; TAG, Transtorno de ansiedade generalizada; TOC, Transtorno obsessivo-compulsivo.					

Nós observamos uma diferença significativa entre os grupos em relação ao gênero ($p=0,04$). O grupo com TH ou TA apresentou mais mulheres ($n=21/25$, $p<0,01$) que o grupo TPNeg ($n=38/77$), conforme Figura 8.

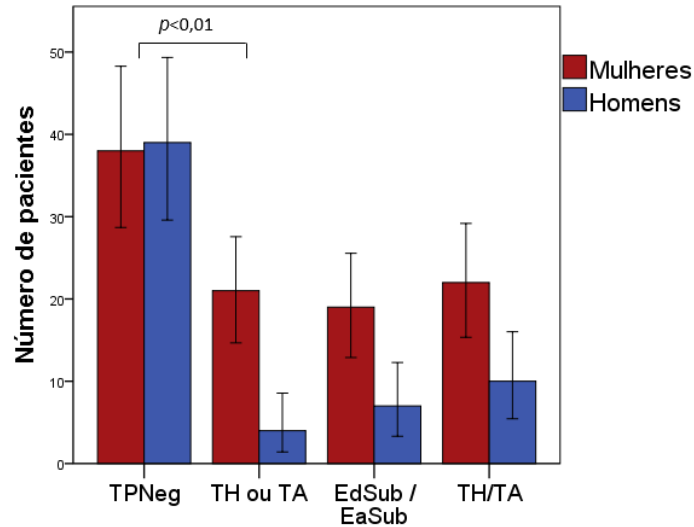


Figura 8: Distribuição dos pacientes por gênero de acordo com os subgrupos psiquiátricos.
Legenda: TPNeg, Transtornos psiquiátricos negativos (sem transtornos); EdSub, episódio depressivo subsindrômicos, EaSub, episódio ansioso subsindrômicos; TH, transtornos de humor; TA, transtornos de ansiedade.

A ideação suicida foi observada em 15 pacientes com transtornos psiquiátricos. O grupo com a coocorrência dos TH/TA ($n=12/32$) apresentou significativamente ($p<0,01$) mais pacientes com ideação suicida em relação aos outros grupos. O *odds ratio* para a ideação suicida nos transtornos psiquiátricos foi de 1,2 (Intervalo de Confiança [IC] 95% 1,1-1,4, $p<0,01$).

4.1.3. Relação entre o controle de crises e os subgrupos psiquiátricos

Em nossa amostra, 92 (57,5%) pacientes eram farmacorresistentes ao tratamento medicamentoso da epilepsia. Analisando os dados de acordo com a resposta farmacológica (crises frequentes [CF] x crises infrequentes [CI]), não foram observadas diferenças em relação à idade ($p=0,69$), duração da epilepsia ($p=0,57$) e gênero ($p=0,86$). Os pacientes farmacorresistentes (CF) apresentaram uma idade de início menor ($p=0,02$) quando comparados aos pacientes responsivos ao tratamento medicamentoso (CI). A Tabela 3 descreve os dados clínicos, sóciodemográficos, escores no BDI, BAI e classificação no IDTN-E de acordo a subdivisão dos pacientes em CF e CI.

Tabela 3: Dados clínicos, sociodemográficos, escores no BDI, BAI e IDTN-E dos pacientes farmacorresistentes (CF) e DAEs-responsivos (CI).

Pacientes	Farmacorresistentes (CF)	DAEs-responsivos (CI)	Valor de p
	n= 92	n= 68	
	Média (\pm DP), ou Mediana (min-máx.)*, ou n (%)	Média (\pm DP), ou Mediana (min-máx.)*, ou n (%)	
Idade (anos)	45,2 (\pm 9,2)	45,7 (\pm 11,9)	0,69
Duração da epilepsia	33,5 (\pm 12,1)	29,5 (\pm 14,2)	0,57
Idade de início da epilepsia*	9,5 (0-42)	13 (1-48)	0,02
Frequência mensal de crises*	3 (0,3-30)	0	<0,01
Nível educacional (anos) *	6,5 (0-16)	6 (0-18)	0,58
Gênero			0,86
Feminino	57 (62%)	43 (63,2%)	
Estado civil			0,36

Solteiro	26 (28,3%)	23 (33,8%)	
Casado	54 (58,7%)	40 (58,8%)	
Divorciado	9 (9,8%)	4 (5,9%)	
Viúvo	3 (3,3%)	1 (1,5%)	
Atividade profissional			0,04
Sim	33 (35,9%)	35 (51,5%)	
Não	59 (64,1%)	33 (48,5%)	
Histórico familiar de epilepsia			0,67
Sim	41 (44,6%)	28 (41,2%)	
Não	51 (55,4%)	40 (58,8%)	
Histórico familiar de transtornos psiquiátricos			0,02
Sim	31 (33,7%)	12 (17,6%)	
Não	61 (66,3%)	56 (82,3%)	
Tipos de crises			<0,01
Auras	-	4 (5,9%)	
Crises discognitivas com ou sem auras	34 (37%)	-	
Crises discognitivas com crises convulsivas bilaterais	58 (63%)	-	
Lado da atrofia hipocampal			0,38
RM negativa	19 (20,7%)	21 (30,9%)	
Esquerda	34 (37%)	23 (32,4%)	
Direita	29 (31,5%)	16 (23,5%)	
Bilateral	7 (7,6%)	7 (10,3%)	
Indefinido	3 (3,3%)	2 (2,9%)	
Drogas antiepilépticas			0,01
Monoterapia	18 (19,6%)	23 (33,8%)	
Politerapia	74 (80,4%)	43 (63,2%)	
Sem drogas	-	2 (2,9%)	
Uso alcoólico			0,42
Sim	2 (2,2%)	3 (4,4%)	
Não	90 (97,8%)	65 (95,6%)	

Uso de cigarro			0,14
Sim	9 (9,8%)	12 (17,6%)	
Não	83 (90,2%)	56 (82,4%)	
Escores no BDI*	12 (0-41)	4 (0-37)	<0,01
Escores no BAI*	5 (0-30)	2 (0-26)	0,01
IDTN-E depressão (>15)	37 (40,2%)	10 (14,7%)	<0,01
Legenda: CF, Crises frequentes; CI, Crises infrequentes; DAEs, Drogas antiepilépticas; n, número de indivíduos; DP, Desvio-padrão; RM, Ressonância Magnética; BDI, Inventário de depressão de Beck; BAI, Inventário de ansiedade de Beck; IDTN-E; Inventário de Depressão em Transtornos Neurológicos para a Epilepsia; * mediana (min-máx) utilizado para apresentar dados com distribuição não paramétrica.			

Entre os pacientes 92 pacientes farmacorresistentes (CF), 56 (60,9%) apresentaram transtornos psiquiátricos correntes. Os pacientes com transtornos psiquiátricos apresentaram 2,36 mais chances (odds ratio, IC 95% 1,24-4,48, $p<0,01$) de serem farmacorresistentes ao tratamento medicamentoso da epilepsia. Nós observamos mais pacientes farmacorresistentes ($p=0,04$) no grupo com a coocorrência dos TH/TA ($n=23/32$) em comparação ao grupo TPNeg ($n=36/77$), conforme ilustrado na Figura 9. Como esperado, a frequência de crises foi maior em pacientes do grupo TH/TA em relação ao grupo TPNeg ($p=0,002$), como apresentado na Figura 10. Inesperadamente, nós não observamos diferenças em relação ao controle de crises no grupo dos TH ou TA ($p=0,18$).

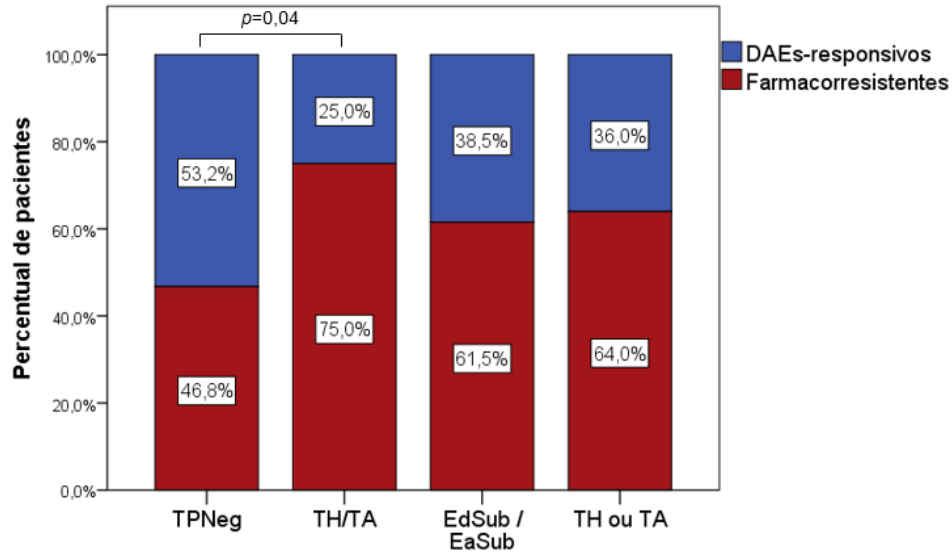


Figura 9: Percentual de pacientes farmacorresistentes e DAEs-responsivos de acordo com os diagnósticos psiquiátricos. **Legenda:** TPNeg, Transtornos psiquiátricos negativo (sem transtornos); EdSub, episódios depressivos subsindrômicos, EaSub, episódios ansiosos subsindrômicos; TH, transtornos de humor; TA, transtornos de ansiedade.

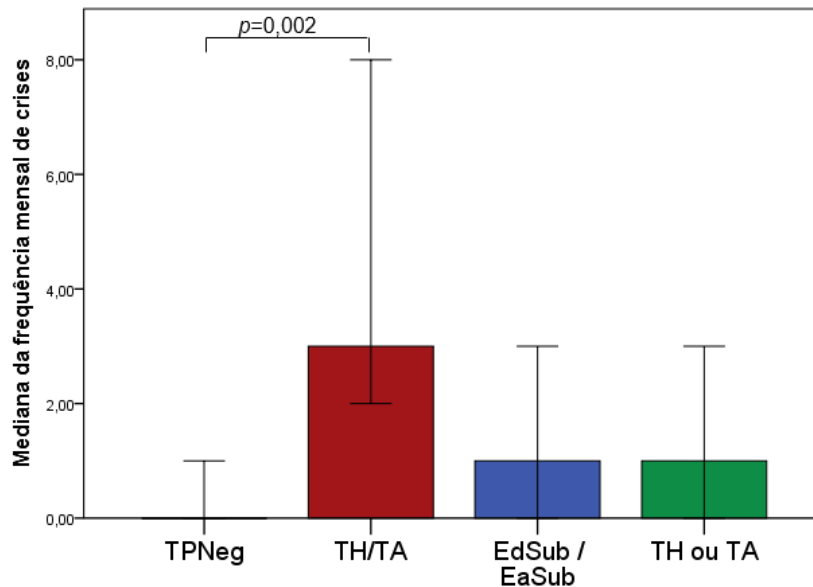


Figura 10: Frequência mensal de crises de acordo com os grupos psiquiátricos. **Legenda:** TPNeg, Transtornos psiquiátricos negativo (sem transtornos); EdSub, episódios depressivos subsindrômicos, EaSub, episódios ansiosos subsindrômicos; TH, transtornos de humor; TA, transtornos de ansiedade.

4.1.4. Relação entre o histórico familiar psiquiátrico, atividade profissional e o controle de crises

Um histórico familiar psiquiátrico foi observado em 43 pacientes, sendo 34 pacientes com uma relação de parentesco de primeiro grau, 4 com segundo grau e 5 com terceiro grau. O histórico familiar psiquiátrico foi associado a pacientes farmacorresistentes ($n=31/92$, $p=0,024$) com um *odds ratio* de 2,37 (IC 95% 1,11-5,06).

A falta de uma atividade profissional foi associada aos pacientes farmacorresistentes ($n=59/92$, *odds ratio*=0,53, IC 95% 0,28-0,99, $p=0,04$), e consequentemente aos sintomas psiquiátricos ($n=38/83$, *odds ratio*=0,52, IC 95% 0,27-0,98, $p=0,04$), como mostrado na Figura 11.

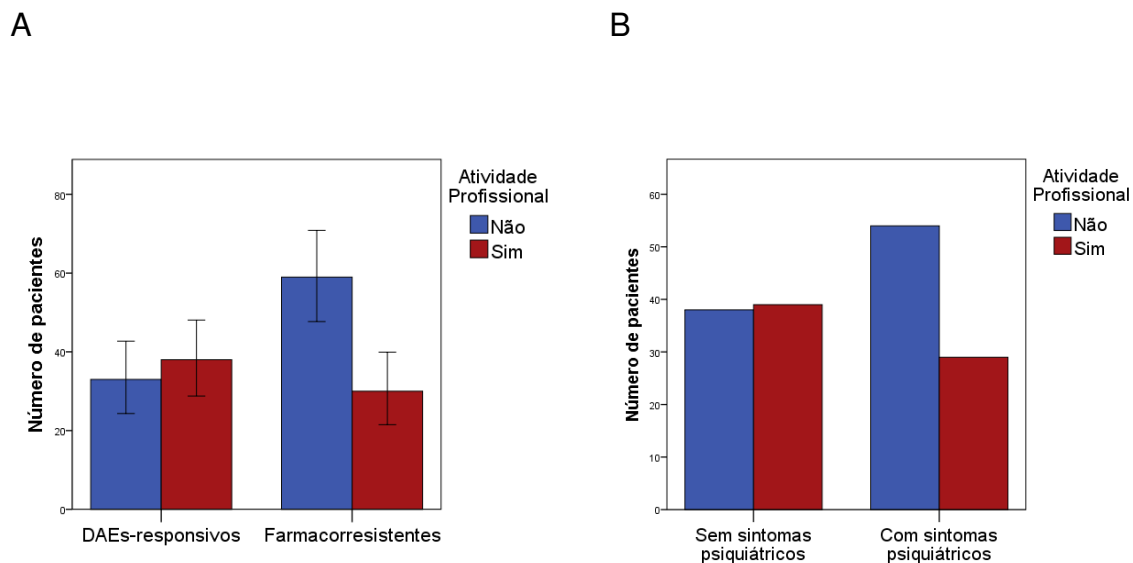


Figura 11: A – Comparação da atividade profissional e resposta farmacológica ao tratamento medicamentoso da epilepsia ($p=0,04$); B – Comparação da atividade profissional e presença de sintomas psiquiátricos ($p=0,04$). **Legenda:** DAEs, Drogas antiepilépticas.

4.1.5. Relação entre o controle de crises epilépticas e os escores no BDI, BAI e IDTN-E

Nós observamos diferenças significativas na análise multivariada em relação aos escores do BDI, BAI e a frequência de crises (pacientes farmacorresistentes x DAEs-responsivos) (Rastreamento de Pillai= 0,05, $F_{(2,157)}=4,1$, $p=0,017$, parcial $\eta^2=0,05$). Foi aplicado uma correção por Bonferroni para correção de múltiplas comparações e o alfa foi ajustado para $p=0,025$. Os pacientes farmacorresistentes (CF) apresentaram maiores escores no BDI ($p=0,007$) no BAI ($p=0,01$) em comparação aos pacientes DAEs-responsivos (CI), conforme ilustrado na Figura 12.

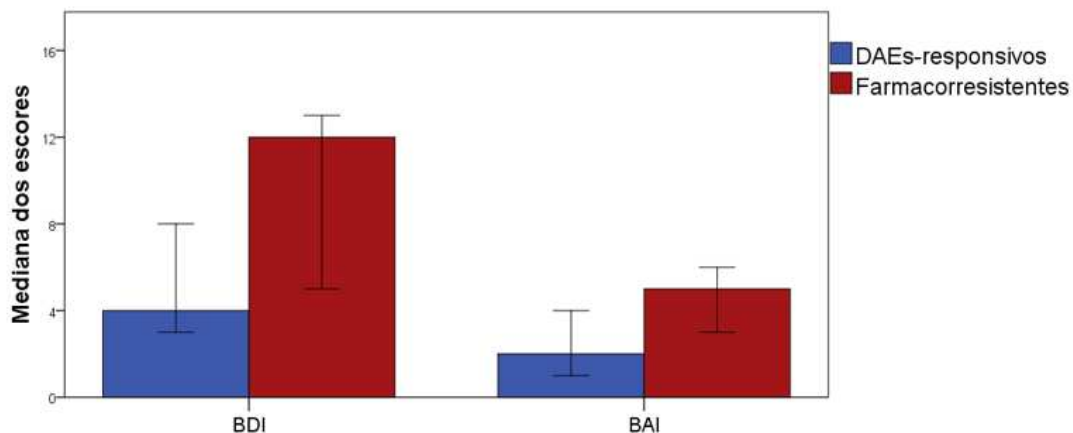


Figura 12. Mediana dos escores do BDI ($p=0,007$) e BAI ($p=0,01$) em relação à resposta ao tratamento medicamentoso da epilepsia. **Legenda:** BDI, Inventário de depressão de Beck; BAI, Inventário de ansiedade de Beck.

O grupo de pacientes farmacorresistentes (CF) apresentou mais indivíduos com depressão (escores >15) de acordo com IDTN-E ($n=37/92$, $p<0,01$) quando

comparado ao grupo de pacientes DAEs-responsivos (n=10/68), conforme descrito na Tabela 3.

As correlações detectadas entre a frequência mensal de crises epiléticas e os escores do BDI (Correlação de Spearman $r=0,26$, $p=0,001$) e BAI ($r=0,24$, $p=0,002$) foram significativas, porém fracas.

4.1.6. Tratamento psicológico e/ou psiquiátrico

Dos 83 pacientes com sintomas psiquiátricos (EdSub / EaSub + TH ou TA + TH/TA), 36 (43,4%) não estavam recebendo nenhum tipo de tratamento psicológico e/ou psiquiátrico medicamentoso. Nos grupos de pacientes que preencheram os critérios diagnósticos para um transtorno psiquiátrico, de acordo com o DSM-IV, 18 (31,6%) não estavam recebendo nenhum tratamento para essas comorbidades (grupo TH ou TA, $n=8/25$; grupo TH/TA, $n=10/32$). Esse número foi ainda maior ($n=18/26$, 69,2%) nos pacientes com sintomas subsindrômicos (EdSub / EaSub). Todos os pacientes com sintomas psiquiátricos identificados no presente estudo foram encaminhados para atendimento com profissionais da área de saúde mental.

4.2. Análise das citocinas e do BDNF

Foram coletadas amostras de plasma de 76 pacientes e 30 controles saudáveis provenientes de outras pesquisas de colaboradores do LNI. Das 76

amostras coletadas, foram excluídas cinco amostras hemolisadas e duas por eventos adversos.

A primeira análise experimental incluiu 12 controles e 30 pacientes. No intuito de uma análise mais homogênea entre os grupos, foram excluídos das análises dois pacientes com apenas TA e três pacientes do grupo EdSub / EaSub. Dessa forma, foram considerados nas análises 25 pacientes (17 mulheres e oito homens com uma média de idade de 47,3 [\pm 7,3] anos) e 12 controles (sete mulheres e cinco homens com uma média de idade de 40,2 [\pm 11,1] anos). A figura 13 ilustra o desenho experimental dessa análise.

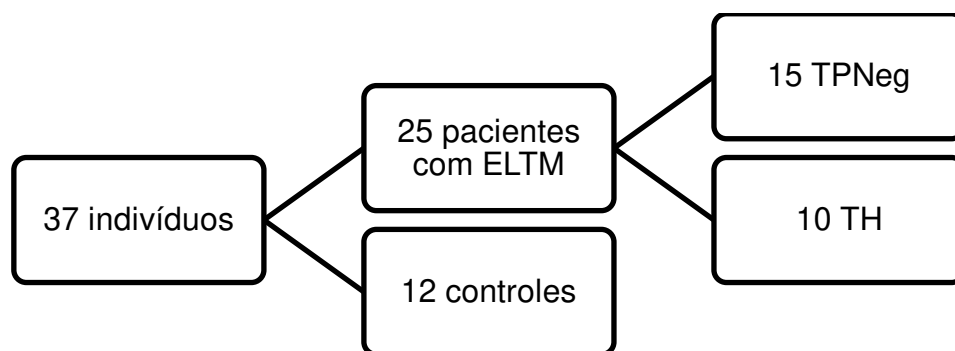


Figura 13. Desenho experimental da primeira análise da quantificação de citocinas e BDNF. **Legenda:** ELTM, Epilepsia do lobo temporal mesial; TPNeg, Transtornos psiquiátricos negativo (sem transtornos psiquiátricos); TH, Transtornos de humor.

A segunda análise será realizada futuramente e incluirá 61 pacientes (45 mulheres e 16 homens com a média de idade de 45,3 [\pm 10,1] anos) e 30 controles (19 mulheres e 11 homens com a média de idade de 41,8 [\pm 11,8] anos). Não serão incluídos nessa análise a amostra de três pacientes com TA e de cinco pacientes com EdSub / EaSub. A Figura 14 apresenta o desenho experimental da segunda análise.

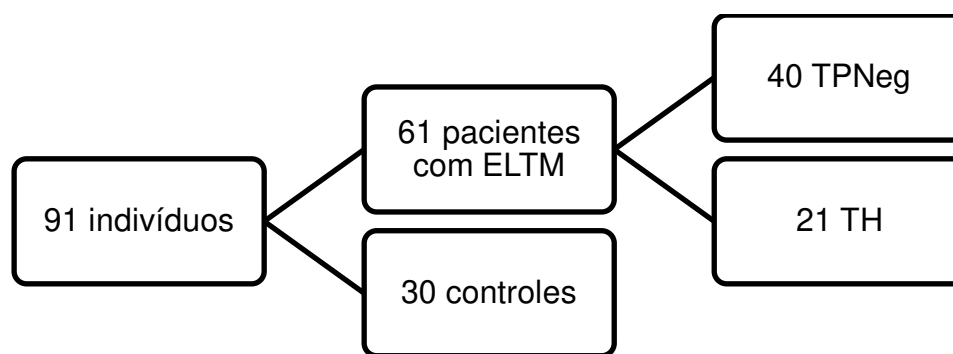


Figura 14. Desenho experimental da segunda análise da quantificação de citocinas e BDNF. **Legenda:** ELTM, Epilepsia do lobo temporal mesial; TPNeg, Transtornos psiquiátricos negativo (sem transtornos psiquiátricos); TH, Transtornos de humor.

4.2.1. Resultados da quantificação das citocinas e do BDNF

O kit de reagentes utilizado na primeira análise experimental quantificou apenas a IL-8 e o BDNF. As citocinas IL-1 β , IL-6, IL-12, TNF- α , IL-4, IL-10 e IL-13 ficaram abaixo do range de detecção do kit. A Tabela 4 apresenta os dados sociodemográficos, clínicos, escores no BDI, BAI e quantificação da IL-8 e BDNF.

Tabela 4: Dados sociodemográficos, clínicos, escores no BDI, BAI e quantificação da IL-8 e BDNF na análise experimental das citocinas.

Grupos	TPNeg	TH	Controles	Valor de <i>p</i>
	n= 15	n= 10	n= 12	
	Média (\pm DP), ou Mediana (min-máx.)*, ou n (%)	Média (\pm DP), ou Mediana (min-máx.)*, ou n (%)	Média (\pm DP), ou Mediana (min-máx.)*, ou n (%)	
Idade (anos)	46,1 (\pm 8,1)	49,2 (\pm 7,7)	40,1 (\pm 11,1)	0,1
Gênero				0,14
Feminino	8 (53%)	7 (70%)	7 (58%)	
Nível educacional (anos)*	5 (3-11)	4 (3-13)	-	0,49
Duração da epilepsia	32,2 (\pm 9,2)	32,9 (\pm 16,2)	-	0,74

Idade de início da epilepsia*	10 (2-28)	12,5 (1-40)	-	0,53
Frequência mensal de crises*	0 (0-10)	1 (0-15)	-	0,51
Escore no BDI*	3 (0-10)	27 (15-42)	3 (0-7)	<0,01
Escore no BAI*	1 (0-8)	7 (0-19)	2 (0-4)	0,002
IL-8 (pg/mL)	1,5 (±0,9)	1,2 (±0,7)	1,2 (±1,1)	0,54
BDNF (pg/mL)	7,2 (±5,4)	7,4 (±5,1)	9,7 (±8,2)	0,62

Legenda: TPNeg, Transtornos psiquiátricos negativo (sem transtornos); TH, Transtornos de humor, n, número de indivíduos, DP, Desvio padrão; BDI, Inventário de depressão de Beck; BAI, Inventário de ansiedade de Beck; IL, Interleucina; BDNF, Fator neurotrófico derivado do cérebro; * mediana (min-máx) utilizado para apresentar dados com distribuição não paramétrica.

Não foram observadas diferenças (Rastreamento de Pillai= 0,76, $F_{(2,28)}=0,62$, $p=0,53$, parcial $n^2=0,51$) entre os grupos (TPNeg, TH e Controles) considerando a quantificação das IL-8 ($p=0,54$) e BDNF ($p=0,62$), conforme ilustrado na Figura 15.

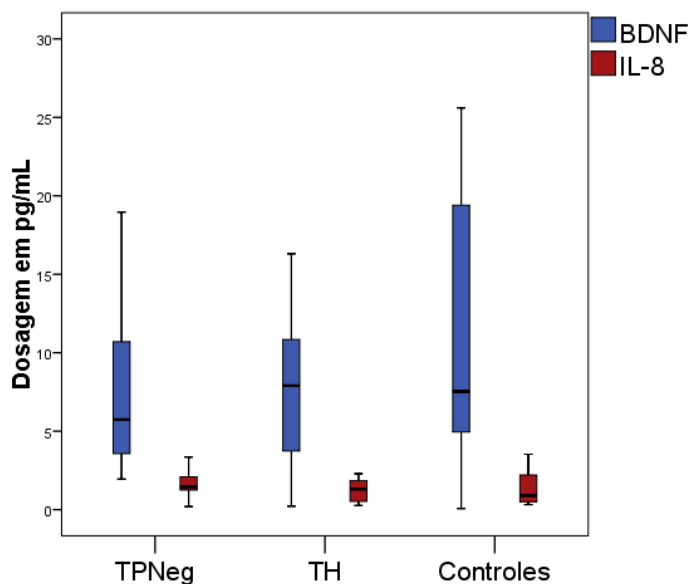


Figura 15. Quantificação da IL-8 ($p=0,54$) e BDNF ($p=0,62$) de acordo com os grupos de pacientes e controles. **Legenda:** IL, Interleucina; BDNF, Fator neurotrófico derivado do cérebro, TPNeg, Transtornos psiquiátricos negativo (sem transtornos), TH, transtornos de humor.

Não foram observadas correlações significativas entre os escores do BDI (Correlação de Spearman [BDI x IL-8] $r=0,1$, $p=0,5$; [BDI x BDNF] $r=-0,5$, $p=0,7$), BAI ([BAI x IL-8] $r=0,09$, $p=0,6$; [BAI x BDNF] $r=0,08$, $p=0,6$) e a quantificação de IL-8 e BDNF.

4.3. Resultados das análises de imagem de RM

4.3.1. Análise dos dados do FreeSurfer

Dos 160 pacientes incluídos em nosso estudo, foram excluídos quatro pacientes com AH bilateral, cinco pacientes com lesões estruturais, dois pacientes com artefatos na imagem de RM, três pacientes que não realizaram um novo exame de RM no período indicado, quatro pacientes com RM negativa sem lateralização pelo EEG e quatro pacientes com resultados discrepantes entre a análise visual dos neurologistas e o FreeSurfer. Dessa forma, foram excluídos 22 pacientes.

Com o objetivo de uma análise mais homogênea entre os grupos de pacientes, foram excluídos seis pacientes que apresentaram apenas TA. A nossa amostra final foi formada por 132 pacientes (82 mulheres e 50 homens com a média de idade de 45,1 [$\pm 10,1$] anos) e 67 controles (40 mulheres e 27 homens com a média de idade de 44,1 [$\pm 11,5$] anos) pareados por gênero e idade. O grupo de pacientes com TH inclui pacientes com o diagnóstico de TA e EaSub. A figura 16 ilustra a subdivisão dos pacientes.

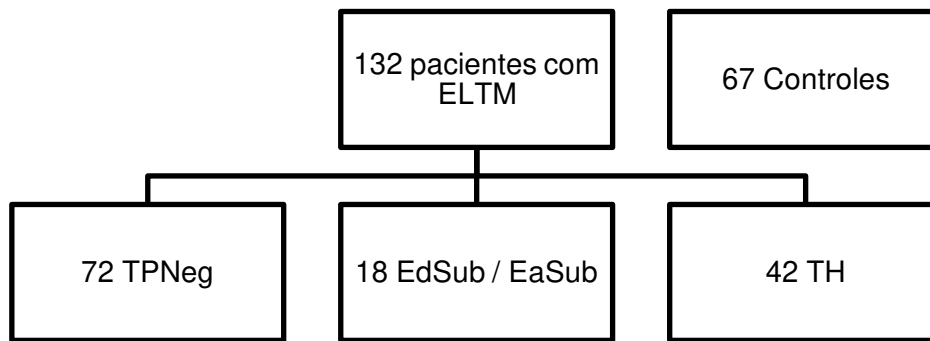


Figura 16. Subdivisão dos pacientes e controles para as análises do FreeSurfer. **Legenda:** ELTM, Epilepsia do lobo temporal mesial; TPNeg, Transtornos psiquiátricos negativo; EdSub, Episódio depressivo subsindrômico, EaSub, Episódio ansioso subsindrômico; TH, Transtornos de humor.

Os volumes dos hipocampos e das amígdalas foram divididos em ipsi e contralateral de acordo com o lado da AH. Nos pacientes com RM negativa a lateralização foi realizada de acordo com os dados de EEG. Os dados ipsi e contralateral nos controles foram considerados respeitando a proporção ipsi e contra dos pacientes.

As análises realizadas consideraram a comparação dos volumes ipsi e contralateral do hipocampo e amígdala entre os grupos de pacientes e controles, a correlação dos sintomas depressivos e ansiosos com os volumes dos hipocampos e amígdalas e a comparação das espessuras corticais entre os grupos de pacientes e controles. A verificação das espessuras corticais em relação aos grupos foi realizada inicialmente considerando o agrupamento das regiões neuroanatômicas de acordo com a proposta de Desikan e colaboradores (169).

Considerando o sistema de rotulagem das regiões neuroanatômicas descrito por Desikan e colaboradores (169), o lobo temporal mesial compreendeu apenas três regiões devido à identificação de um erro no processo de rotulagem do

FreeSurfer em relação à espessura cortical do córtex entorrinal, conforme Figura 17.

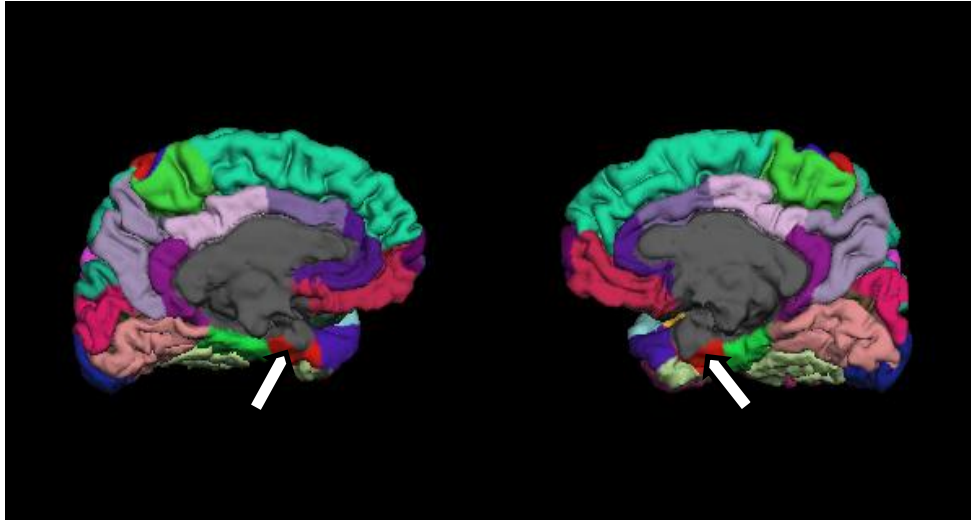


Figura 17. Apresentação do erro do FreeSurfer na rotulagem do córtex entorrinal.

4.3.2. Resultados do FreeSurfer

Foram incluídos nas análises do FreeSurfer 132 pacientes (82 mulheres e 50 homens com a média de idade de 45,1 [$\pm 10,1$] anos) e 67 controles (40 mulheres e 27 homens com a média de idade de 44,1 [$\pm 11,5$] anos) pareados por gênero ($p=0,74$) e idade ($p=0,2$). Os pacientes foram subdivididos em: 72 pacientes no grupo TPNeg, 18 pacientes no grupo EdSub / EaSub e 42 pacientes com TH.

A análise multivariada (Rastreamento de Pillai= 0,37, $F_{(12,57)}=6,78$, $p=0,03$, parcial $\eta^2=0,12$) não apresentou diferenças entre os grupos psiquiátricos em relação aos hipocampos e amígdalas ipsi e contralaterais. Os controles apresentaram diferenças ($p<0,01$) em relação aos pacientes apenas no hipocampo ipsilateral, conforme ilustrado na Figura 18.

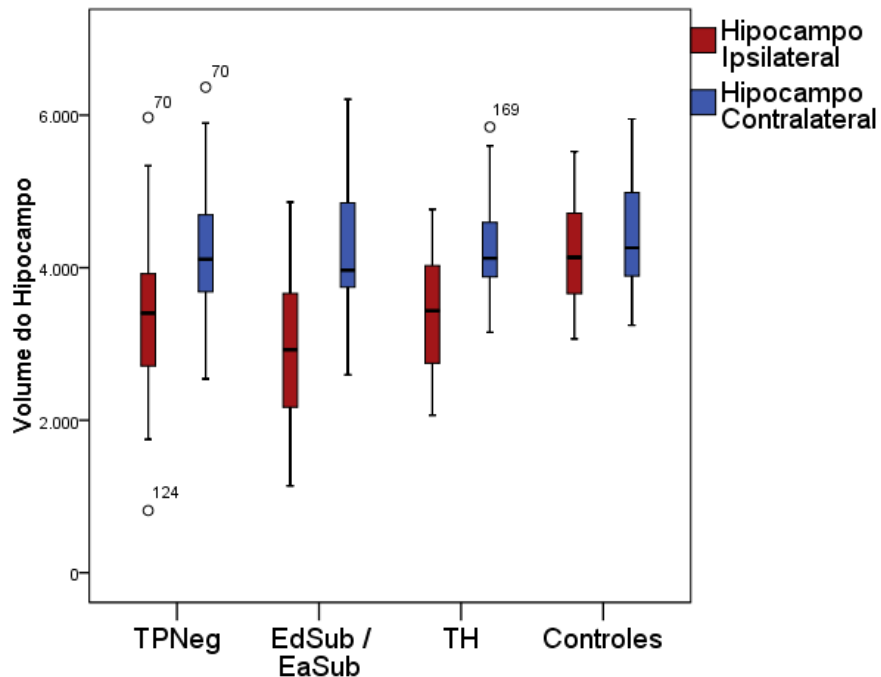


Figura 18. Medidas dos volumes dos hipocampus ipsi e contralaterais de acordo com os grupos de pacientes e controles ($p < 0,01$). **Legenda:** TPNeg, Transtornos psiquiátricos negativos, EdSub, Episódio depressivo subsindrômico, EaSub, Episódio ansioso subsindrômico; TH, Transtornos de humor.

Não foram observadas correlações significativas entre os sintomas depressivos e ansiosos em relação ao hipocampo ipsi (Correlações de Spearman, [BDI] $r = -1,12$, $p = 0,07$; [BAI] $r = 0,01$, $p = 0,8$) e contralateral ([BDI] $r = -0,19$, $p = 0,7$; [BAI] $r = 0,5$, $p = 0,4$) e amígdala ipsi ([BDI] $r = 0,4$, $p = 0,5$; [BAI] $r = -0,01$, $p = 0,8$) e contralateral ([BDI] $r = -0,01$, $p = 0,8$; [BAI] $r = 0,6$, $p = 0,3$).

Não observamos diferenças significativas (Rastreamento de Pillai = 0,1, $F_{(6,39)} = 5,27$, $p = 0,03$, parcial $\eta^2 = 0,07$) em relação a intensidade de sintomas depressivos e ansiosos de acordo com o lado da AH, conforme ilustrado na Figura

19. Não foram observadas diferenças ($p=0,32$) na comparação entre o lado da AH e sintomas depressivos / ansiosos na subdivisão dos pacientes em farmacorresistentes e DAEs-responsivos.

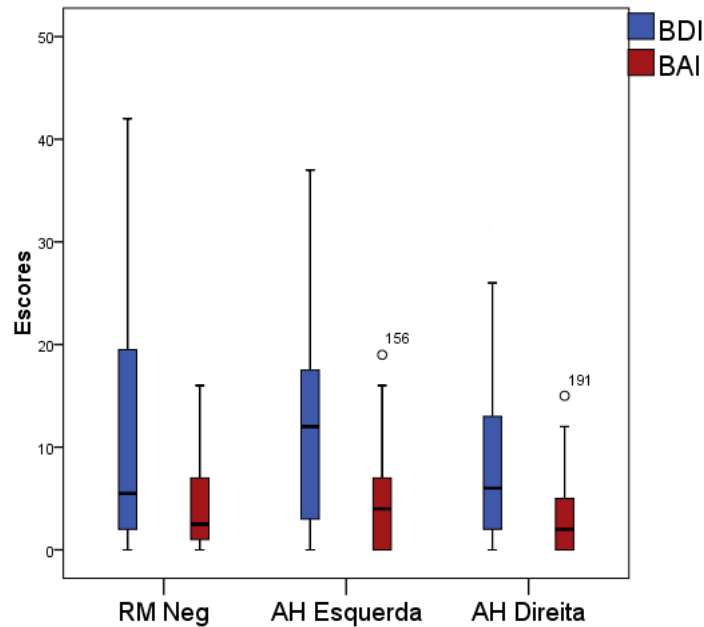


Figura 19. Escores dos sintomas depressivos e ansiosos de acordo com o lado da atrofia hipocampal dos pacientes com ELTM. **Legenda:** RM, Ressonância magnética, AH, atrofia hipocampal, BDI, Inventário de depressão de Beck; BAI, Inventário de ansiedade de Beck.

Nós observamos na análise multivariada (Rastreamento de Pillai= 0,36, $F_{(36,558)}=2,1$, $p<0,01$, parcial $\eta^2=0,1$) um diferença significativa entre o grupo de pacientes com TPNeg e o grupo com TH em relação as médias da espessura cortical do lobo temporal lateral direito ($p=0,04$), considerando os agrupamentos neuroanatômicos (Figura 20). Não foram observadas diferenças entre os pacientes em relação às outras áreas (lobo temporal mesial esquerdo e direito, lobo temporal lateral esquerdo, lobo frontal direito e esquerdo, lobo parietal direito e esquerdo, lobo occipital direito e esquerdo e córtex cingulado direito e esquerdo).

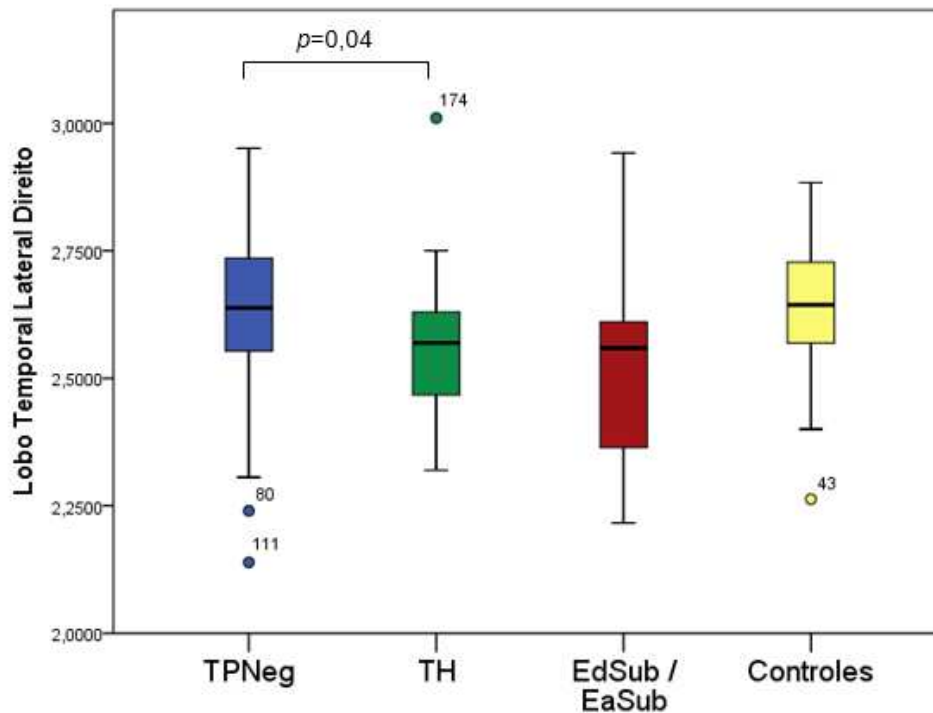


Figura 20. Comparação das médias das espessuras corticais do lobo temporal lateral direito de acordo com os subgrupos de pacientes com ELTM. **Legenda:** TPNeg, Transtornos psiquiátricos negativo, EdSub, Episódio depressivo subsindrômico, EaSub, Episódio ansioso subsindrômico; TH, Transtornos de humor.

Na análise multivariada que incluiu as 48 regiões neuroanatômicas de rotulagem do FreeSurfer nós observamos diferenças significativas (Rastreamento de Pillai= 1,2, $F_{(204,387)}=1,2$, $p=0,4$, parcial $\eta^2=0,4$) entre os grupos TPNeg e o TH em relação às espessuras corticais das regiões frontal médio-rostral esquerda ($p=0,04$) e temporal média direita ($p=0,49$). Foram observadas tendências significativas entre esses mesmos grupos em relação as regiões pars triangularis esquerda ($p=0,054$) e orbitofrontal lateral esquerda ($p=0,052$). Nessa análise os dados foram covariados considerando o volume do hipocampo ipsilateral. A Figura 21 ilustra essas diferenças.

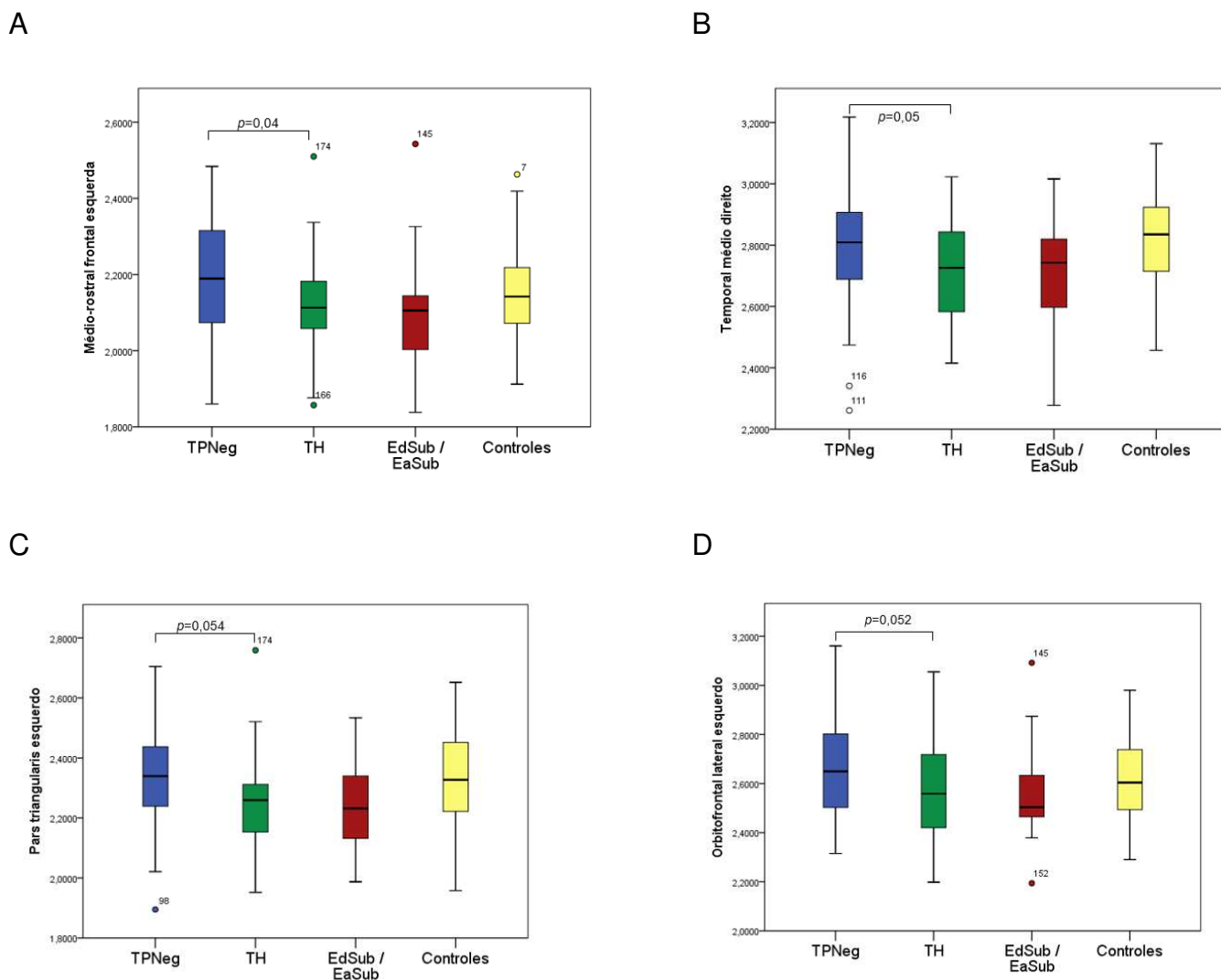


Figura 21. A – Comparação da espessura cortical da região frontal médio-rostral esquerda de acordo com os subgrupos de pacientes com ELTM e controles; B - Comparação da espessura cortical da região temporal média direita de acordo com os subgrupos de pacientes com ELTM e controles; C – Comparação da espessura cortical da região pars triangularis esquerda de acordo com os subgrupos de pacientes com ELTM e controles; D – Comparação da espessura cortical da região orbitofrontal lateral esquerda de acordo com os subgrupos de pacientes com ELTM e controles. **Legenda:** TPNeg, Transtornos psiquiátricos negativos, EdSub, Episódio depressivo subsindrômico, EaSub, Episódio ansioso subsindrômico; TH, Transtornos de humor.

4.3.3. Análise dos dados do DTI

Dos 138 pacientes incluídos nas análises de imagem RM, conforme descrito na sessão anterior, foram excluídos adicionalmente 14 pacientes com alterações

(arquetatos e qualidade ruim) nas imagens de RM e/ou erros na inferência do software ExploreDTI, e seis pacientes com lesões de SB. Com o objetivo de uma análise mais homogênea, foram excluídos 22 pacientes pertencentes aos grupos EdSub / EaSub e pacientes apenas com TA. Foram incluídos 59 controles, pareados por gênero e idade em relação aos pacientes. Dessa forma, nossa amostra final foi composta por 96 pacientes (65 mulheres e 31 homens com a média de idade de 44,7[9,5±] anos) e 59 controles (35 mulheres e 24 homens com a média de idade de 45,4 [±11,1] anos) (Figura 22).

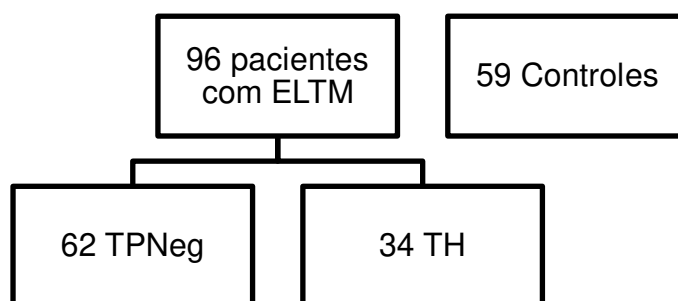


Figura 22. Subdivisão dos pacientes e controles para as análises do DTI. **Legenda:** ELTM, Epilepsia do Lobo Temporal Mesial; TPNeg, Transtornos psiquiátricos negativo (sem transtornos); TH, Transtornos de humor.

4.3.4. Resultados do DTI

Foram incluídos na presente análise 96 (65 mulheres e 31 homens com a média de idade de 44,7[9,5±] anos) pacientes e 59 (35 mulheres e 24 homens com a média de idade de 45,4 [±11,1] anos) controles pareados por idade ($p=0,14$) e gênero ($p=0,28$).

A análise multivariada comparando os três tratamentos (UNC, FX e FCG) não apresentou diferenças significativas (Rastreamento de Pillai= 0,65, $F_{(66,228)}=1,69$,

$p=0,03$, parcial $n^2=0,33$) entre os subgrupos de pacientes (TPNeg e TH), conforme ilustrado na Figura 23.

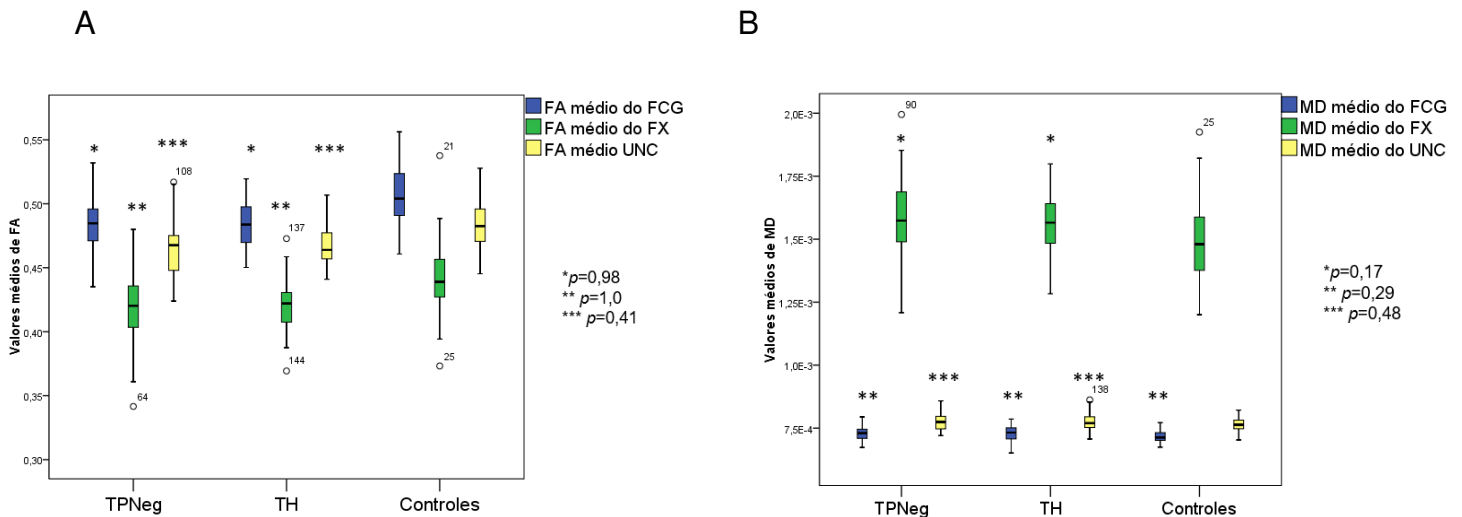


Figura 23: A – Comparações dos valores de FA do feixe do cíngulo, fórnix e fascículo uncinado em relação aos pacientes com TPNeg, TH e controles. B - Comparações dos valores de MD do feixe do cíngulo, fórnix e fascículo uncinado em relação aos pacientes com TPNeg, TH e controles. **Legenda:** FCG, Feixe do cíngulo; FX, Fórnix; UNC, Fascículo uncinado; TPNeg, Transtornos psiquiátricos negativos (sem transtornos psiquiátricos), TH, Transtornos de humor.

5. DISCUSSÃO

O objetivo geral da presente pesquisa foi avaliar a prevalência dos TH e TA em pacientes com ELTM e verificar uma possível relação entre a ocorrência dessas comorbidades psiquiátricas, a presença de uma resposta inflamatória e alterações morfológicas cerebrais. Também foram investigados a ocorrência de formas subsindrômicas da depressão e ansiedade, a relação desses transtornos com os dados clínicos e sociodemográficos, os níveis de citocinas (pró e anti-inflamatórias) e BDNF, o volume do hipocampo e da amígdala, a espessura cortical e os tratos de SB nos pacientes com ELTM com e sem transtornos psiquiátricos.

Além da epilepsia, a ocorrência dos transtornos psiquiátricos também é observada de forma significativa em outras doenças neurológicas. Dados estimam que 40% dos casos de pacientes com a doença de Parkinson desenvolvem algum tipo de TH como a depressão. Esses sintomas depressivos antecedem os sintomas motores em 25% dos pacientes. O declínio cognitivo também parece se associar a ocorrência dos sintomas depressivos (175). Uma pesquisa brasileira (176) observou uma variância de 13,1% a 17,9% em relação a ocorrência de depressão na esclerose múltipla. Os TA possuem uma prevalência de 37,5% nos pacientes com esclerose múltipla. Na doença de Alzheimer a depressão ocorre em aproximadamente em 32% dos casos (177).

Um olhar mais detalhado em relação a ocorrências dessas comorbidades psiquiátricas nas várias doenças neurológicas se justifica pelos altos percentuais envolvendo esses transtornos, especialmente na ELTM considerando os impactos clínicos e sociais (79).

5.1. Transtornos psiquiátricos na ELTM

Os transtornos psiquiátricos estão entre as comorbidades de maior ocorrência na epilepsia (178). Nós observamos que 83 (51,9%) pacientes apresentaram sintomas psiquiátricos atuais, sendo que 57 (35,6%) pacientes preencheram os critérios diagnósticos de acordo com o DSM-IV para os TH (31,2%), TA (10,6%) ou ambos. Os dados na literatura apontam uma ocorrência dessas

comorbidades psiquiátricas variando de 24 a 74% nos TH, e de 10% a 73% para os TA (54, 56, 57), similar aos nossos achados.

Outros estudos de centros terciários da América do Sul têm apresentado resultados próximos aos nossos, considerando a utilização do mesmo instrumento de diagnóstico psiquiátrico (SCID-I). Araújo-Filho e colaboradores (79) avaliaram a ocorrência de transtornos psiquiátricos em 170 pacientes com ELTM e observaram que 50% dos pacientes possuía algum tipo de comorbidade psiquiátrica, dos quais, 25,8% com TH e 14,1% com TA. Bragatti e colaboradores (30) encontram em 166 pacientes ELT um percentual de 63,9% em relação a ocorrência dos transtornos psiquiátricos, sendo 48,2% para os TH e 30,7% para os TA. O percentual que nós encontramos é menor do que o observado nesse estudo, apesar da similaridade das pesquisas. Porém nós apenas consideramos em nossa análise os TH e TA correntes, ou seja, os pacientes que apresentaram algum tipo de transtorno psiquiátrico no passado mas que apresentaram remissão total dos sintomas foram incluídos no grupo assintomático (TPNeg). Além disso, nossa amostra se mostrou heterogênea, incluindo pacientes farmacorresistentes, DAEs responsivos e com / sem antidepressivos. A classificação em farmacorresistentes e DAEs-responsivos envolveu alguns fatores que podem ser vieses nas análises, como por exemplo a frequência de crises no grupo farmacorresistente que variou de 0,3 a 30.

Dada a importância do reconhecimento das formas subsindrômicas da depressão e ansiedade, descrita em estudos anteriores (80), nós investigamos a ocorrência de EdSub e EaSub e observamos que 26 (16,2%) pacientes apresentaram sintomas psiquiátricos, porém não preencheram os critérios para um

diagnóstico de acordo com o DSM-IV. Nós não observamos diferenças significativas em relação a esse grupo nas diversas análises realizadas. Em um estudo multicêntrico Kanner e colaboradores (80) avaliaram 188 pacientes com epilepsia e observaram a ocorrência de EdSub em 26 (14%) pacientes. Mesmo não preenchendo os critérios do DSM-IV, a ocorrência dessa forma subsindrômica da depressão apresentou um impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes com epilepsia. Esses dados apontam a importância do reconhecimento dessas formas subsindrômicas de depressão e ansiedade no tratamento da epilepsia, no intuito de evitar prognósticos negativos, tanto no tratamento clínico, quanto no possível surgimento de outros transtornos psiquiátricos.

O reconhecimento da apresentação atípica de muitos sintomas psiquiátricos na epilepsia é aceito e investigado por um longo tempo por neurologistas, neurocientistas, psicólogos e psiquiatras (179). Nós observamos que cinco (3,1%) pacientes preencheram os critérios para o TDI, e devido ao reduzido número de pacientes nós optamos por excluí-los das análises. Em um estudo japonês (180) com 128 pacientes com epilepsia foi observado um percentual de 19,5% em relação à ocorrência do TDI. Mula e colaboradores (179) discutem os aspectos do TDI e refletem se o mesmo seria uma lenda ou realidade. Eles concluem pontuando que mais estudos são necessários para avaliar se o TDI seria uma entidade com características clínicas próprias ou parte de outros processos psiquiátricos, sendo um debate ainda em aberto (181, 182).

A coocorrência dos sintomas psiquiátricos foi observada em 32 pacientes, sendo 11 (6,9%) indivíduos com ambos diagnósticos de TH e TA de acordo com os

critérios do DSM-IV e 21 (13,1%) pacientes que a apresentaram a combinação de sintomas depressivos e ansiosos relacionados a um diagnóstico do DSM-IV (seja para TH ou TA) e sintomas avaliados no BAI e/ou BDI. Estudos na literatura apontam que a coocorrência dos TH e TA está associada a um impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes com epilepsia, sendo mais significativo do que a ocorrência isolada dos TH ou TA (183). Kanner e colaboradores (80) avaliaram 188 pacientes com epilepsia, estudo já citado anteriormente, com o objetivo de avaliar eventos adversos relacionados às DAEs. A coocorrência dos TH e TA foi observada em 21 (11%) pacientes, sendo a severidade dos eventos adversos das DAEs relacionadas a coocorrência de mais de um tipo de TA.

Em nossa amostra nós observamos um maior número mulheres no grupo de pacientes com TH ou TA, além de uma maior intensidade de sintomas depressivos no gênero feminino. A prevalência da depressão na população geral é maior no gênero feminino, apontando duas mulheres deprimidas para cada homem (184, 185). Porém a literatura apresenta dados controversos em relação aos transtornos psiquiátricos e o gênero na epilepsia. Alguns dados citam que os homens na epilepsia estão sujeitos a um maior risco de desenvolverem depressão (50, 186), porém outros dados corroboram com os nossos achados. Gaus e colaboradores (187) avaliaram 302 pacientes com epilepsia e observaram sintomas depressivos mais intensos nas mulheres. Assim como em nossa pesquisa, não houve diferença entre os gêneros em relação aos sintomas de ansiedade.

A ideação suicida foi observada em 15 pacientes, sendo associada ao grupo de TH/TA em coocorrência. Estudos apontam que a taxa de suicídio em pacientes

com epilepsia é cinco vezes maior em comparação a população geral, chegando a ser 25 vezes maior em pacientes com ELT (188). O risco de suicídio pode ser ainda mais elevado considerando a ocorrência e a coocorrência dos TH e TA na epilepsia (76, 77, 178). Stefanello e colaboradores (178) avaliaram 153 pacientes com epilepsia e encontraram também uma associação entre os TH e TA. Esses dados chamam a atenção para a importância do reconhecimento e tratamento dos transtornos psiquiátricos na epilepsia, considerando o risco de mortalidade associado a essas comorbidades.

Um dos principais resultados do nosso trabalho foi a associação entre a farmacoresistência em pacientes com ELTM e a coocorrência dos TH e TA. Alguns estudos já demonstraram a ocorrência dessa relação entre os transtornos psiquiátricos e a farmacoresistência (48, 189, 190). Um estudo (190) avaliou 780 pacientes com epilepsia recentemente diagnosticados e observou que a ocorrência dos transtornos psiquiátricos que precedia o início da epilepsia estava associada a um pior controle das crises epilépticas.

Petrovski e colaboradores (191) avaliaram os sintomas depressivos e ansiosos em 138 pacientes com epilepsia recém diagnosticada antes do início do tratamento com as DAEs. Eles observaram que os pacientes com comorbidades psiquiátricas tiveram mais dificuldades no controle das crises epilépticas após 12 meses de tratamento. Um outro ponto importante a ser considerado é uma possível relação entre a farmacoresistência e uma pobre aderência ao tratamento medicamentoso da epilepsia. Jones e colaboradores (192) avaliaram a aderência ao tratamento medicamentoso da epilepsia em 54 pacientes em relação a

percepção da doença, controle de crises, DAEs, ansiedade e depressão. Eles observaram uma associação entre sintomas de ansiedade e uma baixa aderência ao tratamento, e conseqüentemente uma maior frequência de crises. Acreditamos que o nosso estudo é um dos primeiros a encontrar a associação entre os transtornos psiquiátricos e um pior controle de crises em pacientes tratados com DAEs.

A relação entre os transtornos psiquiátricos e a epilepsia é complexa e retoma a questão se os transtornos psiquiátricos são uma complicação da farmacoresistência ao tratamento medicamentoso da epilepsia, ou se os transtornos psiquiátricos facilitam a farmacoresistência (193). Essa relação relembra a conhecida e velha questão sobre o ovo e a galinha: o que vem primeiro?(193). Hesdorffer e colaboradores (194) avaliaram em um estudo longitudinal 3.773 pacientes com epilepsia e 14.025 controles saudáveis. Eles demonstraram que não apenas pessoas com epilepsia têm um risco maior de desenvolver transtornos psiquiátricos, mas que pessoas com transtornos psiquiátricos também possuem um alto risco de desenvolverem epilepsia.

Esses dados apontam uma relação bidirecional entre a epilepsia e os transtornos psiquiátricos, não implicando em uma relação de causa e efeito, mas apontando a existência de mecanismos patológicos comuns entre a epilepsia e os transtornos psiquiátricos (48, 193). Dentre esses mecanismos, considera-se os transtornos endócrinos (86), mecanismos inflamatórios (91) e alterações nos neurotransmissores (87, 89, 90, 195). Além dos mecanismos apresentados, uma outra possível explicação para a coocorrência dos TH e TA estar associada a

farmacorresistência se dá pelos altos índices de estresse, insônia e diminuição na qualidade do sono causados por essas comorbidades psiquiátricas, e que estão relacionados ao aumento da frequência de crises (196-198).

A associação entre o histórico familiar psiquiátrico e um alto risco de farmacoresistência em pacientes com ELTM foi um outro resultado significativo em nosso estudo. O histórico familiar psiquiátrico é um fator de risco importante para os transtornos psiquiátricos, tanto em pacientes com epilepsia quanto na população geral (189), considerando o papel genético dos mecanismos patogênicos (199) e a influência ambiental na maioria dessas comorbidades. O reconhecimento de um histórico familiar psiquiátrico pode contribuir com a identificação de possíveis pacientes com um risco maior de desenvolverem transtornos psiquiátricos, evitando complicações como por exemplo o suicídio. Um risco iatrogênico aumentado do uso de várias DAEs também está relacionado a um histórico familiar psiquiátrico (189).

Pacientes com epilepsia e um histórico familiar psiquiátrico estão mais sujeitos a reações patológicas em situações estressantes (189). Haut e colaboradores (200) avaliaram o impacto do estresse em relação às crises epiléticas e observaram que estados de ansiedade, altos índices de estresse e privação de sono foram associados a frequência de crises. O histórico familiar psiquiátrico é um fator de risco importante que precisa ser considerado visto o impacto negativo no controle das crises epiléticas. A investigação desse histórico familiar psiquiátrico é negligenciada no tratamento da epilepsia.

O grupo de pacientes farmacorresistentes foi associado a falta de uma atividade profissional. Complicações psicossociais e biológicas estão associadas a ocorrência dos transtornos psiquiátricos na epilepsia. As limitações sociais e discriminação estão presentes na epilepsia, contribuindo para um quadro de desmoralização e baixa autoestima (201). Em um estudo (202) que avaliou o impacto da cirurgia da epilepsia na QV em 89 pacientes foi observado que todos os pacientes farmacorresistentes incluídos no estudo não possuíam nenhuma atividade profissional. Desses pacientes, 42 indivíduos após a cirurgia da epilepsia e consequente controle das crises assumiram uma atividade profissional formal ou informal. A atividade profissional nesse estudo foi um dos fatores relacionados à QV, considerando a vulnerabilidade social e econômica desses pacientes.

Outro resultado observado foi que pacientes com sintomas psiquiátricos não estavam recebendo nenhum tratamento psicológico e/ou psiquiátrico. Apesar da alta prevalência dos transtornos psiquiátricos na epilepsia, essas comorbidades psiquiátricas continuam sendo subdiagnosticadas e muitas vezes não sendo tratadas (44, 203). Um estudo que avaliou 73 pacientes com ELT observou que dos 16 pacientes com depressão nenhum deles estava recebendo tratamento psiquiátrico (44). Reconhecer a ocorrência dos transtornos psiquiátricos na epilepsia se mostra de extrema importância visto os fatores de risco associados a essas comorbidades, como pobre QV, risco de suicídio, aumento dos custos médicos associados aos tratamentos psiquiátricos e ao maior uso dos serviços de saúde (203), além da incapacitação social (204).

As barreiras encontradas para a negligência dos transtornos psiquiátricos são muitas e envolvem desde a percepção dos próprios pacientes com epilepsia e familiares (36), as manifestações atípicas dos transtornos psiquiátricos (203), poucas opções de instrumentos de rastreamento psiquiátricos validados, a falta de informação e familiaridade com essas comorbidades e instrumentos psicométricos (201). O IDTN-E tem se mostrado uma ferramenta importante para o rastreamento rápido de episódios depressivos na epilepsia, considerando sua simplicidade e facilidade de aplicação (164). Porém esse rastreamento não pode ser limitado apenas a esse instrumento, sendo necessária uma avaliação psicológica e/ou psiquiátrica para a identificação de outros possíveis transtornos psiquiátricos (189).

Uma das formas de tratamento não farmacológico da depressão na epilepsia é a Terapia Cognitivo-Comportamental (205). A tríade cognitiva proposta por essa abordagem visa trabalhar os aspectos negativos do “eu” do indivíduo como um todo, a visão negativa das experiências atuais e os temores e preocupações em relação ao futuro, evitando erros de interpretação das situações (206). O modelo cognitivo associado aos TA envolve a preocupação patológica e a tentativa de prever o resultado final de situações incertas (207). Estudos têm apontado que a Terapia Cognitivo-Comportamental é eficaz no tratamento dos transtornos psiquiátricos na epilepsia (205).

Dentre as limitações do presente estudo podemos citar a falta de avaliação da QV desses pacientes, que poderia contribuir para um maior entendimento do impacto da ocorrência dos transtornos psiquiátricos na vida desses indivíduos. Outra limitação se dá pela interação das DAEs, antidepressivos e duração dos

tratamentos psicológicos e psiquiátricos não avaliada no presente estudo, sendo necessário estudos adicionais para explorar essas interações.

5.2. Citocinas, BDNF, transtornos psiquiátricos e epilepsia

Um dos objetivos específicos da nossa pesquisa foi quantificar os níveis de citocinas (pró e anti-inflamatórias) e BDNF nos pacientes com ELTM com e sem TH. Os valores da grande maioria das citocinas ficaram abaixo do range de detecção, sendo quantificados apenas os valores da IL-8 e BDNF. Nós não observamos resultados significativos comparando os pacientes sem TH (TPNeg), com TH e controles. Também não foram observadas correlações significativas entre os sintomas depressivos e ansiosos em relação à IL-8 e BDNF.

Baune e colaboradores (208) investigaram o papel das citocinas em relação aos sintomas de ansiedade e depressão durante o envelhecimento. Eles investigaram 1037 pessoas e observaram uma relação entre os sintomas depressivos, IL-6 e IL-8. Não foram observadas associações entre os sintomas de ansiedade e as citocinas.

Um estudo (209) avaliou os níveis de BDNF em 15 pacientes com crises epiléticas, 12 pacientes com crises psicogênicas e 17 controles. Eles observaram maiores níveis de BDNF nos controles em relação aos outros grupos. A metade dos pacientes com epilepsia e crises psicogênica estava fazendo o uso de antidepressivos. Shimiziu e colaboradores (210) investigaram os níveis de BDNF em pacientes com depressão com e sem antidepressivos. Eles observaram níveis de

BDNF reduzidos em pacientes com depressão recém tratados com antidepressivos em comparação a pacientes com um tratamento medicamentoso mais longo. Foi observado também uma correlação inversamente proporcional entre os níveis de BDNF e os sintomas depressivos. Esses dados indicam que o BDNF possui um papel nos mecanismos fisiopatológicas da depressão e que os antidepressivos possivelmente aumentam os níveis de BDNF em pacientes com depressão.

Um estudo recente (102) avaliou os níveis da IL-1 β em pacientes com ELT, sendo 21 pacientes sem depressão e 18 pacientes com depressão, além de 31 controles. Eles observaram maiores níveis de IL-1 β em pacientes com ELT e depressão quando comparados aos pacientes com ELT sem depressão e controles. Além disso, uma correlação positiva foi observada entre os sintomas depressivos e os níveis de IL-1 β , indicando uma associação dessa citocina com a depressão em pacientes com ELT.

A análise das citocinas e BDNF envolveu o controle de um grande número de variáveis relacionadas aos pacientes, tempo de degradação dos analitos, entre outros. Em nosso estudo um grande número de pacientes se mostrou resistente a coleta de sangue. Outra limitação do estudo foi o tempo entre a coleta do sangue e a centrifugação, que variou de 30 minutos a três horas, podendo influenciar nos resultados em relação a degradação dessas proteínas. A primeira análise serviu como um parâmetro para a análise futura, principalmente considerando o range de detecção apropriado para as amostras estudadas. Outros pontos que serão considerados na próxima análise serão a possível interação das DAEs e os níveis de citocinas e BDNF e o tempo de estocagem do plasma, considerando possíveis influências dessas condições.

5.3. Alterações morfológicas, epilepsia e transtornos psiquiátricos

Um dos objetivos do nosso trabalho foi comparar o volume do hipocampo e amígdala entre os pacientes com ELTM com e sem transtornos psiquiátricos (TH e formas subsindrômicas), além de avaliar as espessuras corticais nesses pacientes. Nossos resultados não apresentaram diferenças em relação aos transtornos psiquiátricos, volumes do hipocampo e amígdala ipsi e contralaterais, e lado da AH.

Em um trabalho anterior do nosso grupo de estudos Salgado e colaboradores (31) avaliaram 48 pacientes com ELTM farmacoresistentes e observaram sintomas de depressão mais intensos em pacientes com AH esquerda. Nós não achamos essa associação possivelmente pelo caráter heterogêneo da nossa mostra, que incluiu pacientes com diferentes tipos de DAEs, com e sem antidepressivos e com diferentes tipos de TH e TA. Tentaremos controlar essas variáveis em trabalhos futuros, analisando os diferentes transtornos psiquiátricos de forma independente.

Nossos resultados em relação aos dados de espessura cortical apontaram reduções na espessura cortical no grupo de pacientes com TH nas áreas temporais e frontais. Na literatura são poucos os trabalhos que associam as medidas de espessura cortical e sintomas psiquiátricos na epilepsia. Em um estudo (133) que avaliou a relação da espessura cortical e sintomas depressivos em 38 pacientes com ELT foi observado uma diminuição da espessura cortical no córtex orbitofrontal em pacientes com depressão.

Essas alterações de SC são observadas também em estudos que avaliam pacientes apenas com depressão (211, 212). Ma e colaboradores (213) observaram alterações funcionais e estruturais em pacientes com depressão e encontraram uma redução do volume de SC na região temporal direita média em pacientes com depressão, corroborando com os nossos achados. Essas alterações estruturais nos lobos temporais parecem fazer parte de circuitos funcionais, que precisam ser mais estudados. Schmaal e colaboradores (211) avaliaram 2.148 pacientes com depressão e 7.957 controles. Eles observaram uma redução da SC nos pacientes com depressão no córtex orbitofrontal, cíngulo posterior e anterior, ínsula e nos lobos temporais quando comparados aos controles.

O córtex orbitofrontal está envolvido na integração sensorial, na representação afetiva dos estímulos reforçadores, nas expectativas e tomada de decisão (214). Esse cálculo subjetivo envolvido na avaliação das situações se associa a repressão de comportamentos impulsivos visando a satisfação imediata (214). Muitos estudos que avaliaram os transtornos psiquiátricos com estudos de imagem de RM consideravam apenas regiões temporais, limitando essa associação e não identificando alterações em outras regiões cerebrais (212). Alterações no córtex orbitofrontal e outras regiões pré-frontais resultam em prejuízos no humor, emoções e adequação social, não prejudicando outras funções cognitivas (215). Dessa forma, reduções no córtex orbitofrontal estão associadas a um maior risco de desenvolver depressão (212).

Mais estudos são necessários para ampliar o conhecimento sobre o somatório de impactos e alterações neurológicas causadas pela coocorrência dos

transtornos psiquiátricos e a epilepsia. A compreensão dessas alterações morfológicas pode contribuir para um futuro possível controle desses processos dinâmicos, melhor resultado e prognóstico no tratamento da epilepsia e dos transtornos psiquiátricos, além de possivelmente uma melhor QV para esses pacientes.

Nós não observamos diferenças entre os pacientes com TH e os pacientes sem transtornos psiquiátricos em relação aos tratos de SB escolhidos. Entretanto, dados da literatura relatam alterações de SB, nas regiões estudadas, em pacientes com depressão (216). Zhang e colaboradores (216) avaliaram 21 pacientes com depressão com o objetivo de identificar associações entre o fascículo uncinado e o cíngulo. Anormalidades microestruturais foram observadas no fascículo uncinado direito em pacientes com depressão. Alguns estudos (217) associam alterações de SB no feixe do cíngulo a etiologia da depressão, apontando reduções de FA nessa região. Essa redução de FA pode indicar um risco para o desenvolvimento de depressão (217). Outros estudos apontam alterações de SB incluindo a coroa radiada, capsulas internas e externas e trato córtico espinal (218) presentes em pacientes com depressão. Bucky e colaboradores (219) encontraram associações entre o fórnix e sintomas psicóticos.

A técnica utilizada em nosso estudo considera a média para os valores de FA, MD, AD e RD em todo o trato. Em trabalhos futuros buscaremos avaliar os tratos de SB em regiões específicas, ou seja, avaliar o trato considerando as sub-regiões e conexões com outras estruturas cerebrais. Uma das ferramentas que será utilizada será o software Tract-Based Spatial Statistics (TBSS). As alterações de SB

podem estar restritas a regiões específicas dos tratos estudados, e a consideração da média dos fatores de difusão no trato inteiro podem ter diluído essas diferenças nos resultados finais.

6. CONCLUSÃO

A frequência dos TH, TA e suas formas subsindrômicas foi elevada (51,9%) na ELTM, sendo associada ao gênero feminino e risco de ideação suicida. A coocorrência dos TH e TA, e história familiar de distúrbios psiquiátricos foram associadas a farmacoresistência em pacientes com ELTM.

Apesar de muito frequentes, os transtornos psiquiátricos continuam sendo subdiagnosticados em pacientes com epilepsia.

Para a nossa amostra não houve associação significativa entre TH e TA com valores de IL-8 e BDNF ou com medidas de difusividade de tractografia neste grupo de pacientes.

Houve relação significativa entre redução de espessura cortical nas áreas temporais e frontais e ocorrência de TH na ELTM, sugerindo que alterações estruturais nestas regiões podem servir como biomarcadores para TH em pacientes com ELTM.

7. REFERÊNCIAS

1. Hirtz D, Thurman DJ, Gwinn-Hardy K, Mohamed M, Chaudhuri AR, Zalutsky R. How common are the "common" neurologic disorders? *Neurology*. 2007;68(5):326-37.
2. Ngugi AK, Kariuki SM, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander JW, Newton CR. Incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2011;77(10):1005-12.
3. World Health Organization (WHO). Epilepsy 2016 [Available from: <http://who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/>].
4. Sander JW, Shorvon SD. Epidemiology of the epilepsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;61(5):433-43.
5. Jallon P. Epilepsy in developing countries. *Epilepsia*. 1997;38(10):1143-51.
6. Noronha AL, Borges MA, Marques LH, Zanetta DM, Fernandes PT, de Boer H, et al. Prevalence and pattern of epilepsy treatment in different socioeconomic classes in Brazil. *Epilepsia*. 2007;48(5):880-5.
7. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005;46(4):470-2.
8. 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.
9. Stafstrom CE. Pathophysiological mechanisms of seizures and epilepsy: a primer. In: Rho JM, Sankar R, Stafstrom CE, editors. *Epilepsy: mechanisms, models, and translational perspectives*: CRC Press: Taylor & Francis Group; 2010. p. 3.

10. Guerreiro CAM, Guerreiro MM, Cendes F, Lopes-Cendes I. Considerações Gerais. In: Guerreiro CAM, Guerreiro MM, Cendes F, Lopes-Cendes I, editors. *Epilepsia*. São Paulo: Lemos Editorial; 2000. p. 1-10.
11. Salgado P. Identificação e caracterização das variáveis bio-psico-sociais na epilepsia de lobo temporal. Campinas, São Paulo: Universidade Estadual de Campinas; 2007.
12. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010;51(4):676-85.
13. Eadie MJ. Shortcomings in the current treatment of epilepsy. *Expert Rev Neurother*. 2012;12(12):1419-27.
14. Engel JJ, Wiebe S, French J, Sperling M, Williamson P, Spencer D, et al. Practice parameter: temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy. *Epilepsia*. 2003;44(6):741-51.
15. Blumcke I. Neuropathology of focal epilepsies: a critical review. *Epilepsy Behav*. 2009;15(1):34-9.
16. Engel A. Comment on "Invalidation of the Kelvin force in ferrofluids". *Phys Rev Lett*. 2001;86(21):4978-9.
17. Engel J, Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2001;42(6):796-803.
18. ILAE I. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1989;30(4):389-99.

19. Engel J, Jr. Introduction to temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res.* 1996;26(1):141-50.
20. Andrade-Valenca LP, Valenca MM, Ribeiro LT, Matos AL, Sales LV, Velasco TR, et al. Clinical and neuroimaging features of good and poor seizure control patients with mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal atrophy. *Epilepsia.* 2003;44(6):807-14.
21. Coan AC. Diferenças clínicas e de alterações cerebrais estruturais e funcionais entre epilepsias de lobo temporal mesial com e sem sinais de esclerose hipocampal.: Universidade de Campinas; 2013.
22. Cendes F, Sakamoto AC, Spreafico R, Bingaman W, Becker AJ. Epilepsies associated with hippocampal sclerosis. *Acta Neuropathol.* 2014;128(1):21-37.
23. Sloviter RS. The neurobiology of temporal lobe epilepsy: too much information, not enough knowledge. *C R Biol.* 2005;328(2):143-53.
24. Fuerst D, Shah J, Shah A, Watson C. Hippocampal sclerosis is a progressive disorder: a longitudinal volumetric MRI study. *Ann Neurol.* 2003;53(3):413-6.
25. French JA. Refractory epilepsy: clinical overview. *Epilepsia.* 2007;48 Suppl 1:3-7.
26. French JA, Williamson PD, Thadani VM, Darcey TM, Mattson RH, Spencer SS. Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: I. Results of history and physical examination. *Ann Neurol.* 1993;34:774-80.
27. Yacubian EMT. Proposta de classificação das crises e síndromes epilépticas: correlação vídeo eletroencefalográfica. *Revista Neurociências.* 2002;10:49-65.
28. American Clinical Neurophysiology S. Guideline 1: minimum technical requirements for performing clinical electroencephalography. *Am J Electroneurodiagnostic Technol.* 2006;46(3):198-204.

29. Bragatti JA. Aspectos epidemiológicos, genéticos e eletroencefalográficos das comorbidades psiquiátricas da epilepsia de lobo temporal. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2013.
30. Bragatti JA, Torres CM, Londero RG, Martin KC, Souza AC, Hidalgo MP, et al. Prevalence of psychiatric comorbidities in temporal lobe epilepsy in a Southern Brazilian population. *Arq Neuropsiquiatr*. 2011;69(2A):159-65.
31. Salgado PC, Yasuda CL, Cendes F. Neuroimaging changes in mesial temporal lobe epilepsy are magnified in the presence of depression. *Epilepsy Behav*. 2010;19(3):422-7.
32. Reynolds EH, Kinnier Wilson JV. Psychoses of epilepsy in Babylon: the oldest account of the disorder. *Epilepsia*. 2008;49(9):1488-90.
33. Kanner AM. Depression in epilepsy: a neurobiologic perspective. *Epilepsy Curr*. 2005;5(1):21-7.
34. Kanner AM, Byrne R, Chicharro A, Wu J, Frey M. A lifetime psychiatric history predicts a worse seizure outcome following temporal lobectomy. *Neurology*. 2009;72(9):793-9.
35. Krishnamoorthy ES, Reghu R. The psychoses of epilepsy. In: Ettinger A, Kanner AM, editors. *Psychiatric issues in Epilepsy: a practical guide to diagnosis and treatment*. Philadelphia: Lippincott & Wilkins; 2007. p. 264-71.
36. Kanner AM. Psychiatric issues in epilepsy: the complex relation of mood, anxiety disorders, and epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2009;15(1):83-7.
37. Blumer DP. Interictal Dysphoric Disorder. In: Schachter SC, Holmes GL, TDGA K-N, editors. *Behavioral aspects of Epilepsy: principles & practice*. New York: Demos; 2008. p. 209-17.
38. Yacubian EMT. *Epilepsia da antiguidade ao segundo milênio: saindo das sombras*. São Paulo: Lemos Editorial; 2000.

39. Jacoby A. Stigma, epilepsy, and quality of life. *Epilepsy Behav.* 2002;3(6S2):10-20.
40. Temkin O. *The falling sickness: a history of epilepsy from the Greeks to the beginnings of modern neurology.* Baltimore: The John Hopkins Press; 1971.
41. Fernandes P, Li M. Perception epilepsy' stigma. *J epilepsy clin neurophysiol.* 2006;vol.12.
42. Fernandes PT, Snape DA, Beran RG, Jacoby A. Epilepsy stigma: what do we know and where next? *Epilepsy Behav.* 2011;22(1):55-62.
43. Scheepers M, Kerr M. Epilepsy and behaviour. *Curr Opin Neurol.* 2003;16(2):183-7.
44. de Oliveira GN, Kummer A, Salgado JV, Portela EJ, Sousa-Pereira SR, David AS, et al. Psychiatric disorders in temporal lobe epilepsy: an overview from a tertiary service in Brazil. *Seizure.* 2010;19(8):479-84.
45. Gaitatzis A, Trimble MR, Sander JW. The psychiatric comorbidity of epilepsy. *Acta Neurol Scand.* 2004;110(4):207-20.
46. Barry JJ, Ettinger AB, Friel P, Gilliam FG, Harden CL, Hermann B, et al. Consensus statement: the evaluation and treatment of people with epilepsy and affective disorders. *Epilepsy Behav.* 2008;13 Suppl 1:S1-29.
47. Esperidião-Antoniol V, Majeski-Colomboll M, Toledo-Monteverdell D, et. al. Neurobiology of the emotions. *Rev psiquiatr clín.* 2008;35.
48. Kanner AM. Depression in epilepsy: prevalence, clinical semiology, pathogenic mechanisms, and treatment. *Biol Psychiatry.* 2003;54(3):388-98.
49. Kanner AM. Depression in epilepsy: a frequently neglected multifaceted disorder. *Epilepsy Behav.* 2003;4 Suppl 4:11-9.

50. Oliveira BLMB, Parreiras MS, Doretto MC. Epilepsia e depressão: falta de diálogo entre a neurologia e a psiquiatria? . *J Epilepsy Clin Neurophysiol.* 2007;13(3):109-13.
51. Tellez-Zenteno JF, Patten SB, Jetté N, Williams J, Wiebe S. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis. *Epilepsia.* 2007;48(12):2336-44.
52. Salgado PCB. A relação entre a percepção de controle de crises e a qualidade de vida de adultos com epilepsia. Campinas: Universidade Estadual de Campinas; 2003.
53. Kanner AM. Depression and epilepsy: a review of multiple facets of their close relation. *Neurol Clin.* 2009;27(4):865-80.
54. Araújo-Filho GM, Rosa VP, Yacubian EMT. Transtornos psiquiátricos na epilepsia: uma proposta de classificação elaborada pela comissão de neuropsiquiatria da ILAE. *Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology.* 2008;14(3):119-23.
55. Hamed SA. Psychiatric symptomatologies and disorders related to epilepsy and antiepileptic medications. *Expert Opin Drug Saf.* 2011;10(6):913-34.
56. Swinkels WA, Kuyk J, van Dyck R, Spinhoven P. Psychiatric comorbidity in epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2005;7(1):37-50.
57. Jones JE, Hermann BP, Barry JJ, Gilliam F, Kanner AM, Meador KJ. Clinical assessment of Axis I psychiatric morbidity in chronic epilepsy: a multicenter investigation. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2005;17(2):172-9.
58. Diagnostic and statistical manual for mental disorders. 4th ed. (DSM-IV) Washington, DC: American Psychiatric Assoc.; 2000.

59. Del-Ben CM, Vilela JAA, Crippa JAS, Hallak JEC, Labate CM ea. Test retest reliability of the Structured Clinical Interview for DSM-IV – Clinical Version (SCID-CV) translated into Portuguese. *Rev Bras Psiquiatr.* 2001; 23: 156–9.
60. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders, Research Version, Patient Edition. (SCID-I/P). New York: Biometrics Research; 2002.
61. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry.* 1998;59 Suppl 20:22-33;quiz 4-57.
62. Beck AT. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1987;4:561–71.
63. Cunha JA. Manual of Beck scales in Portuguese (Manual da versão em português das Escalas Beck). São Paulo: Casa do Psicólogo; 2001.
64. Gorenstein C, Andrade L. Validation of a Portuguese version of the Beck Depression Inventory and the State-Trait Anxiety Inventory in Brazilian subjects. *Braz J Med Biol Res.* 1996;29(4):453-7.
65. Beck AT, Steer RA. Manual for the Beck anxiety inventory.: San Antonio, TX: Psychological Corporation; 1990.
66. Krishnamoorthy ES, Trimble MR, Blumer D. The classification of neuropsychiatric disorders in epilepsy: a proposal by the ILAE Commission on Psychobiology of Epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2007;10(3):349-53.
67. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-V). Arlington: American Psychiatric Association; 2013.
68. Caponi S. DSM-V as security device. *Physis.* 2014;24 no.3.

69. World Health Organization (WHO). Depression 2016 [Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/>].
70. Kairalla ICJ, Bressan RA, Mari JJ. Epilepsia, depressão e transtornos de humor. *Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology*. 2004;10(4 suppl 2):59-63.
71. Galuucci-Neto JG, Marchetti RL. Aspectos epidemiológicos e relevância dos transtornos mentais associados à epilepsia. *Rev Bras Psiquiatr*. 2005;323-8.
72. Oliveira GNM, Kummer A, Salgado JV, Marchetti RL, Teixeira AL. Transtornos neuropsiquiátricos da epilepsia do lobo temporal. . *Rev Bras Neurol*. 2009;45(1):15-23.
73. Freitas-Magalhães A, Batista J. Escala de percepção do medo: primeiro estudo de construção e validação na população brasileira. . *Revista da Faculdade de Ciências da Saúde* 2009;6:428-38.
74. Reiss S. Expectancy model of fear, anxiety, and panic. *Clinical Psychology Review*. 1991;11(2):141-53.
75. Cramer JA, Brandenburg N, Xu X. Differentiating anxiety and depression symptoms in patients with partial epilepsy. . *Epilepsy Behav*. 2005;6(4):563-9.
76. Kanner AM. Mood disorder and epilepsy: a neurobiologic perspective of their relationship. *Dialogues Clin Neurosci*. 2008;10(1):39-45.
77. Kanner AM. Depression in epilepsy: a complex relation with unexpected consequences. *Curr Opin Neurol*. 2008;21(2):190-4.
78. Jones JE. Are Anxiety and Depression Two Sides of the Same Coin? In: Kanner A, Schachter SC, editors. *Psychiatric Controversies in Epilepsy*: Elsevier Inc.; 2008. p. 59-109.

79. Araújo Filho GM, Rosa VP, Lin K, Caboclo LO, Sakamoto AC, Yacubian EM. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a study comparing patients with mesial temporal sclerosis and juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2008;13(1):196-201.
80. Kanner AM, Barry JJ, Gilliam F, Hermann B, Meador KJ. Anxiety disorders, subsyndromic depressive episodes, and major depressive episodes: do they differ on their impact on the quality of life of patients with epilepsy? *Epilepsia.* 2010;51(7):1152-8.
81. Blumer D, Montouris G, Davies K. The interictal dysphoric disorder: recognition, pathogenesis, and treatment of the major psychiatric disorder of epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2004;5(6):826-40.
82. Araújo Filho GM, Oliveira GN, Olivab CH, et al. Translation and cross-cultural adaptation of the Interictal Dysphoric Disorder Inventory (IDDI). *Epilepsy Clin Neurophysiol.* 2010;16(4):155-61.
83. Blumer D. Dysphoric disorders and paroxysmal affects: recognition and treatment of epilepsy-related psychiatric disorders. *Harv Rev Psychiatry.* 2000;8(1):8-17.
84. Hasler G, Bonwetsch R, Giovacchini G, Toczek MT, Bagic A, Luckenbaugh DA, et al. 5-HT_{1A} receptor binding in temporal lobe epilepsy patients with and without major depression. *Biol Psychiatry.* 2007;62(11):1258-64.
85. Specchio LM, Iudice A, Specchio N, La Neve A, Spinelli A, Galli R, et al. Citalopram as treatment of depression in patients with epilepsy. *Clin Neuropharmacol.* 2004;27(3):133-6.
86. Kumar G, Couper A, O'Brien TJ, Salzberg MR, Jones NC, Rees SM, et al. The acceleration of amygdala kindling epileptogenesis by chronic low-dose corticosterone involves both mineralocorticoid and glucocorticoid receptors. *Psychoneuroendocrinology.* 2007;32(7):834-42.

87. Clinckers R, Smolders I, Meurs A, Ebinger G, Michotte Y. Anticonvulsant action of hippocampal dopamine and serotonin is independently mediated by D and 5-HT receptors. *J Neurochem.* 2004;89(4):834-43.
88. Jobe PC, Mishra PK, Browning RA, Wang C, Adams-Curtis LE, Ko KH, et al. Noradrenergic abnormalities in the genetically epilepsy-prone rat. *Brain Res Bull.* 1994;35(5-6):493-504.
89. Hashimoto K, Sawa A, Iyo M. Increased levels of glutamate in brains from patients with mood disorders. *Biol Psychiatry.* 2007;62(11):1310-6.
90. Rajkowska G, O'Dwyer G, Teleki Z, Stockmeier CA, Miguel-Hidalgo JJ. GABAergic neurons immunoreactive for calcium binding proteins are reduced in the prefrontal cortex in major depression. *Neuropsychopharmacology.* 2007;32(2):471-82.
91. Vezzani A, Conti M, De Luigi A, Ravizza T, Moneta D, Marchesi F, et al. Interleukin-1beta immunoreactivity and microglia are enhanced in the rat hippocampus by focal kainate application: functional evidence for enhancement of electrographic seizures. *J Neurosci.* 1999;19(12):5054-65.
92. Vismari L, Alves GL, Palermo-Neto J. Depression, antidepressants and immune system: a new look to an old problem. *Rev Psiquiatr Clínic* 2008;35(5):196-204.
93. Nishida A, Hisaoka K, Zensho H, Uchitomi Y, Morinobu S, Yamawaki S. Antidepressant drugs and cytokines in mood disorders. *Int Immunopharmacol.* 2002;2(12):1619-26.
94. Levi-Montalcini R, Angeletti PU. Nerve growth factor. *Physiol Rev.* 1968;48(3):534-69.
95. Hohn A, Leibrock J, Bailey K, Barde YA. Identification and characterization of a novel member of the nerve growth factor/brain-derived neurotrophic factor family. *Nature.* 1990;344(6264):339-41.

96. Cotman CW, Engesser-Cesar C. Exercise enhances and protects brain function. *Exerc Sport Sci Rev.* 2002;30:75-9.
97. Nieto R, Kukuljan M, Silva H. BDNF and schizophrenia: from neurodevelopment to neuronal plasticity, learning, and memory. *Front Psychiatry.* 2013;4:45.
98. Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ. A molecular and cellular theory of depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1997;54(7):597-606.
99. Karege F, Perret G, Bondolfi G, Schwald M, Bertschy G, Aubry JM. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. *Psychiatry Res.* 2002;109(2):143-8.
100. Gass P, Hellweg R. Peripheral brain-derived neurotrophic factor (BDNF) as a biomarker for affective disorders? *Int J Neuropsychopharmacol.* 2010;13(1):1-4.
101. Molendijk ML, Spinhoven P, Polak M, Bus BA, Penninx BW, Elzinga BM. Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression: evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations (N=9484). *Mol Psychiatry.* 2014;19(7):791-800.
102. Vieira EL, de Oliveira GN, Lessa JM, Goncalves AP, Sander JW, Cendes F, et al. Interleukin-1beta plasma levels are associated with depression in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2015;53:131-4.
103. Sternberg EM. Interactions between the immune and neuroendocrine systems. *Prog Brain Res.* 2000;122:35-42.
104. Sanders VM, Kasprovicz DJ, Swanson-Mungerson MA, Podojil JR, Kohm AP. Adaptive immunity in mice lacking the beta(2)-adrenergic receptor. *Brain Behav Immun.* 2003;17(1):55-67.
105. Tracey KJ. The inflammatory reflex. *Nature.* 2002;420(6917):853-9.

106. Marques AH, Cizza G, Sternberg E. [Brain-immune interactions and implications in psychiatric disorders]. *Rev Bras Psiquiatr.* 2007;29 Suppl 1:S27-32.
107. Eskandari F, Webster JI, Sternberg EM. Neural immune pathways and their connection to inflammatory diseases. *Arthritis Res Ther.* 2003;5(6):251-65.
108. Abbas KA, Litchman AH, Pober JS. Citocinas. In: Abbas KA, Litchman AH, Pober JS, editors. *Imunologia celular e molecular.* 4^aed. Rio de Janeiro: Livraria e Editora Revinter; 2002. p. 239-58.
109. Vilcek J. The cytokines: an overview. In: Thompson MT, editor. *The cytokines handbook.* 1. Amsterdam: Eksevier; 2003. p. 3.
110. Gallin J, Snyderman R. *Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates.* Gallin J, Snyderman R, editors. Philadelphia: Lippincott William and Wilkins; 1999.
111. Remick DG. Cytokines and cytokine receptors: Principles of action. In: Kronfol Z, editor. *Cytokines and mental health* Boston: Kluwer Academic; 2003. p. 1-14.
112. Cizza G, Ravn P, Chrousos GP, Gold. P.W. Depression: a major, unrecognized risk factor for osteoporosis? *Trends Endocrinol Metab.* 2001;12(5):198-203.
113. Yirmiya R, Pollak Y, Morag M, Reichenberg A, Barak O, Avitsur R, et al. Illness, cytokines, and depression. *Ann N Y Acad Sci.* 2000;917:478-87.
114. Yirmiya R. Depression in medical illness: the role of the immune system. *West J Med.* 2000;173(5):333-6.
115. Leonard BE. The HPA and immune axes in stress: the involvement of the serotonergic system. *Eur Psychiatry.* 2005;20 Suppl 3:S302-6.
116. Madden KS. Catecholamines, sympathetic innervation, and immunity. *Brain Behav Immun.* 2003;17 Suppl 1:S5-10.

117. O'Connor KA, Johnson JD, Hammack SE, Brooks L.M., Spencer RL, Watkins LR, et al. Inescapable shock induces resistance to the effects of dexamethasone. *Psychoneuroendocrinology*. 2003;28(4):481-500.
118. Kulmatycki KM, Jamali F. Drug disease interactions: role of inflammatory mediators in depression and variability in antidepressant drug response. *J Pharm Pharm Sci*. 2006;9(3):292-306.
119. Myint AM, Kim YK. Cytokine-serotonin interaction through IDO: a neurodegeneration hypothesis of depression. *Med Hypotheses*. 2003;61(5-6):519-25.
120. Dantzer R, Kelley KW. Twenty years of research on cytokine-induced sickness behavior. *Brain Behav Immun*. 2007;21(2):153-60.
121. Müller N, Schwarz NJ. The immune-mediated alteration of serotonin and glutamate: towards an integrated view of depression. *Mol Psychiatry*. 2007;12(11):988-1000.
122. Abdel-Salam OM, Baiuomy AR, Arbid MS. Studies on the anti-inflammatory effect of fluoxetine in the rat. *Pharmacol Res*. 2004;49(2):119-31.
123. Bianchi M, Rossoni G, Sacerdote P, Panerai AE, Berti F. Effects of clomipramine and fluoxetine on subcutaneous carrageenin-induced inflammation in the rat. *Inflamm Res*. 1995;44(11):466-9.
124. Kaestner F, Hettich M, Peters M, Sibrowski W, Hetzel G, Ponath G, et al. Different activation patterns of proinflammatory cytokines in melancholic and non-melancholic major depression are associated with HPA axis activity. *J Affect Disord* 2005;87 (2-3):305-11.
125. Calabrese F, Rossetti A, Racagni G, Gass P, Riva M, Molteni R. Brain-derived neurotrophic factor: a bridge between inflammation and neuroplasticity. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2014;8 (430_):1-7.

126. Sheline YI. Neuroimaging studies of mood disorder effects on the brain. *Biol Psychiatry*. 2003;54(3):338-52.
127. Hulvershorn LA, Cullen K, Anand A. Toward dysfunctional connectivity: a review of neuroimaging findings in pediatric major depressive disorder. *Brain Imaging Behav*. 2011;5(4):307-28.
128. Ekman CJ, Lind J, Ryden E, Ingvar M, Landen M. Manic episodes are associated with grey matter volume reduction - a voxel-based morphometry brain analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2010;122(6):507-15.
129. Sheline YI, Gado MH, Kraemer HC. Untreated depression and hippocampal volume loss. *Am J Psychiatry*. 2003;160(8):1516-8.
130. Taylor WD, Steffens DC, McQuoid DR, Payne ME, Lee SH, Lai TJ, et al. Smaller orbital frontal cortex volumes associated with functional disability in depressed elders. *Biol Psychiatry*. 2003;53(2):144-9.
131. Quiske A, Helmstaedter C, Lux S, Elger CE. Depression in patients with temporal lobe epilepsy is related to mesial temporal sclerosis. *Epilepsy Res*. 2000;39(2):121-5.
132. Baxendale SA, Thompson PJ, Duncan JS. Epilepsy & depression: the effects of comorbidity on hippocampal volume--a pilot study. *Seizure*. 2005;14(6):435-8.
133. Butler T, Blackmon K, McDonald CR, Carlson C, Barr WB, Devinsky O, et al. Cortical thickness abnormalities associated with depressive symptoms in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2012;23(1):64-7.
134. Jones JE, Jackson DC, Chambers KL, Dabbs K, Hsu DA, Stafstrom CE, et al. Children with epilepsy and anxiety: Subcortical and cortical differences. *Epilepsia*. 2015;56(2):283-90.

135. Narr KL, Bilder RM, Toga AW, Woods RP, Rex DE, Szeszko PR, et al. Mapping cortical thickness and gray matter concentration in first episode schizophrenia. *Cereb Cortex*. 2005;15(6):708-19.
136. Lim KO, Helpert JA. Neuropsychiatric applications of DTI - a review. *NMR Biomed*. 2002;15(7-8):587-93.
137. Catani M, Ffytche DH. The rises and falls of disconnection syndromes. *Brain*. 2005;128(10):2224-39.
138. Engelhardt E, Moreira DM. The cerebral white matter. Localization of the main tracts with directional fractional anisotropy. *Rev Bras Neurol*. 2008;44 (2):19-34.
139. Colloby SJ, Fjorbank MJ, Thomas AJ, Vasudev A, Parry SW, O'Brien JT. White matter changes in late-life depression: a diffusion tensor imaging study. *J Affect Disord*. 2011;135(1-3):216-20.
140. Olvet DM, Delaparte L, Yeh F, DeLorenzo C, McGrath PJ, Weissman MM. A comprehensive examination of white matter tracts and connectometry in major depressive disorder. *Depression and anxiety*. 2016;33:56-65.
141. Ma N, Li L., Shu N, et al. White matter abnormalities in first episode, treatment-naive young adults with major depressive disorder. *Am J Psychiatry*. 2007;164(5):823-6.
142. Wu F, Tang Y, Xu K, Kong L, Sun W, Wang F, et al. White matter abnormalities in medication-naive subjects with a single short-duration episode of major depressive disorder. *Psychiatry Res*. 2011;191(1):80-3.
143. Versace A, Almeida JR, Quevedo K, Thompson WK, Terwilliger RA, Hassel S, et al. Right orbitofrontal corticolimbic and left corticocortical white matter connectivity differentiate bipolar and unipolar depression. *Biol Psychiatry*. 2010;68(6):560-7.

144. Guo WB, Liu F, Chen JD, Xu XJ, Wu RR, Ma CQ, et al. Altered white matter integrity of forebrain in treatment-resistant depression: a diffusion tensor imaging study with tract-based spatial statistics. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2012;38(2):201-6.
145. Duncan JS. Neuroimaging methods to evaluate the etiology and consequences of epilepsy. *Epilepsy Research*. 2002;50(132-140).
146. Palmieri A, Calcagnotto ME, Cendes F. Epilepsias refratárias: diagnóstico síndrômico, topográfico e etiológico. In: Guerreiro CAM, Guerreiro MM, Cendes F, Cendes IL, editors. *Epilepsia*. 32. 3 ed. ed. São Paulo: Lemos Editorial; 2000. p. 369-78; 419.
147. Baxendale S, Heaney D, Thompson PJ, Duncan JS. Cognitive consequences of childhood-onset temporal lobe epilepsy across the adult lifespan. *Neurology*. 2010;75(8):705-11.
148. Fischl B, Salat DH, Busa E, Albert M, Dieterich M, Haselgrove C, et al. Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron*. 2002;33(3):341-55.
149. Nguyen D, Vargas MI, Khaw N, Seeck M, Delavelle J, Lovblad KO, et al. Diffusion tensor imaging analysis with tract-based spatial statistics of the white matter abnormalities after epilepsy surgery. *Epilepsy Res*. 2011;94(3):189-97.
150. Rezende TJR. *Investigação do dano cortical cerebral e cerebelar em pacientes com doença de Machado-Joseph*. Campinas: Universidade Estadual de Campinas; 2014.
151. Cerasa A, Messina D, Nicoletti G, Novellino F, Lanza P, Condino F, et al. Cerebellar atrophy in essential tremor using an automated segmentation method. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009;30(6):1240-3.
152. Fischl B, Dale AM. Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proc Natl Acad Sci*. 2000;97:11050-5.

153. Campos BM, Coan AC, Beltramini GC, Liu M, Yassuda CL, Ghizoni E, et al. White matter abnormalities associate with type and localization of focal epileptogenic lesions. *Epilepsia*. 2015;56(1):125-32.
154. Ghizoni E. Amigdalohipocampectomia seletiva trans uncus – avaliação clínica e de ressonância magnética. . Campinas: Universidade Estadual de Campinas; 2013.
155. Fernandes DA. Avaliação da tractografia, relaxometria T2 e volumetria hipocampal e sua relação com o controle de crises e alterações de memória em pacientes com epilepsia de lobo temporal mesial submetidos ao tratamento cirúrgico. Campinas: Universidade Estadual de Campinas; 2015.
156. Le Bihan D, Mangin JF, Poupon C, Clark CA, Pappata S, Molko N, et al. Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2001;13(4):534-46.
157. Thomason ME, Thompson PM. Diffusion imaging, white matter and psychopathology. *Annu Rev Clin Psychol*. 2011:63-85.
158. Beaulieu C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review. *NMR Biomed*. 2002;15(7-8):435-55.
159. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*. 1989;30(4):389-99.
160. Steiner JL, Tebes JK, Sledge WH, Walker ML. A comparison of the structured clinical interview for DSM-III-R and clinical diagnoses. *J Nerv Ment Dis*. 1995;183:365-9.
161. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol*. 1988;56(6):893-7.

162. Quintão S, Delgado AR, Prieto G. Validity study of the Beck Anxiety Inventory (Portuguese version) by the Rasch Rating Scale model.

. *Psicol Reflex Crit.* 2013;26 no.2.

163. Gilliam FG, Barry JJ, Hermann BP, Meador KJ, Vahle V, Kanner AM. Rapid detection of major depression in epilepsy: a multicentre study. *Lancet Neurol.* 2006;5(5):399-405.

164. de Oliveira GN, Kummer A, Salgado JV, Portela EJ, Sousa-Pereira SR, David AS, et al. Brazilian version of the Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy (NDDI-E). *Epilepsy Behav.* 2010;19(3):328-31.

165. Vignali DA. Multiplexed particle-based flow cytometric assays. *J Immunol Methods.* 2000;243(1-2):243-55.

166. Fischl B, Sereno MI, Tootell RB, Dale AM. High-resolution intersubject averaging and a coordinate system for the cortical surface. *Hum Brain Mapp.* 1999;8:272-84.

167. Bergo FPG, Avelar WM, Cendes F. LNIDB: An Image Archival, Retrieval and Visualization System for Medical Imaging Research Centers. V Workshop CinAPCe; Aug 10-12; São Paulo (SP)2011.

168. Talairach J, Tournoux P. Co-planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain. Thieme. NY1988.

169. Desikan RS, Segonne F, Fischl B, Quinn BT, Dickerson BC, Blacker D, et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage.* 2006;31(3):968-80.

170. Harting M, Truran-Sacrey D, Raptentsetsang S, al. e. UCSF FreeSurfer Methods. Alzheimer Disease Neuroimaging Initiative. Rev January. 2014.

171. Pacagnella D. Relação entre o volume do córtex cerebral e de estruturas límbicas com memória e resposta ao tratamento em pacientes com epilepsia de lobo temporal mesial. . Campinas: Universidade Estadual de Campinas; 2016.
172. Chelune GJ, Najm IM. Risk factors associated with postsurgical decrements in memory. In: Luders HO, Comair YG, editors. *Epilepsy surgery* 2 ed. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 497-504.
173. Lebel C, Walker L, Leemans A, Phillips L, Beaulieu C. Microstructural maturation of the human brain from childhood to adulthood. *Neuroimage*. 2008;40(3):1044-55.
174. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010;51(6):1069-77.
175. Silberman LAKSJ, Rodrigues CS, Engelhardt E. Uma revisão sobre depressão como fator de risco na doença de Parkinson e seu impacto na cognição. *Rev Psiquiatr* 2004;26(1):52-60.
176. Mendes MF, Tilbery CP, Balsimelli S, Moreira MA, Barão-Cruz AM. Depressão na esclerose múltipla forma remitente-recorrente. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003;61(3):591-5.
177. Teixeira-Junior AL, Caramelli P. Apatia na doença de Alzheimer. *Rev Bras Psiquiatr*. 2005;28(3):238-41.
178. Stefanello S, Marin-Leon L, Fernandes PT, Li LM, Botega NJ. Depression and anxiety in a community sample with epilepsy in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2011;69(2B):342-8.
179. Mula M. The interictal dysphoric disorder of epilepsy: Legend or reality? *Epilepsy Behav*. 2016;58:7-10.

180. Suda T, Tatsuzawa Y, Mogi T, Yoshino A. Interictal dysphoric disorder in patients with localization-related epilepsy: Diagnostic relationships with DSM-IV psychiatric disorders and the impact of psychosocial burden. *Epilepsy Behav.* 2016;54:142-7.
181. Mula M, Jauch R, Cavanna A, Gaus V, Kretz R, Collimedaglia L, et al. Interictal dysphoric disorder and periictal dysphoric symptoms in patients with epilepsy. *Epilepsia.* 2010;51(7):1139-45.
182. Mula M. The interictal dysphoric disorder of epilepsy: a still open debate. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2013;13(6):355.
183. Kanner AM, Gilliam FG, Hermann B, Meador K. Differential effect of mood and anxiety disorders on the quality of life and perception of adverse events to antiepileptic drugs in patients with epilepsy. In: Abstracts from the 2007 Annual Meeting of the American Epilepsy Society. *Epilepsia.* 2007;48(Suppl. 6):1–118.
184. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry.* 1994;51(1):8-19.
185. Teng CT, Humes ED, Demetrio FN. Depression and medical comorbidity. *Revista de Psiquiatria Clínica* 2005;32(3):149-59.
186. Yue L, Yu PM, Zhao DH, Wu DY, Zhu GX, Wu XY, et al. Determinants of quality of life in people with epilepsy and their gender differences. *Epilepsy Behav.* 2011;22(4):692-6.
187. Gaus V, Kiep H, Holtkamp M, Burkert S, Kendel F. Gender differences in depression, but not in anxiety in people with epilepsy. *Seizure.* 2015;32:37-42.
188. Kalinin VV, Polyanskiy DA. Gender differences in risk factors of suicidal behavior in epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2005;6(3):424-9.

189. Kanner AM. Lennox-lombroso lecture, 2013: psychiatric comorbidities through the life of the seizure disorder: a complex relation with a not so complex solution. *Epilepsy Curr.* 2014;14(6):323-8.
190. Hitiris N, Mohanraj R, Norrie J, Sills GJ, Brodie MJ. Predictors of pharmaco-resistant epilepsy. *Epilepsy Res.* 2007;75(2-3):192-6.
191. Petrovski S, Szoek CE, Jones NC, Salzberg MR, Sheffield LJ, Huggins RM, et al. Neuropsychiatric symptomatology predicts seizure recurrence in newly treated patients. *Neurology.* 2010;75(11):1015-21.
192. Jones RM, Butler JA, Thomas VA, Peveler RC, Prevett M. Adherence to treatment in patients with epilepsy: associations with seizure control and illness beliefs. *Seizure.* 2006;15(7):504-8.
193. Kanner AM. Psychiatric comorbidities and epilepsy: is it the old story of the chicken and the egg? *Ann Neurol.* 2012;72(2):153-5.
194. Hesdorffer DC, Ishihara L, Mynepalli L, Webb DJ, Weil J, Hauser WA. Epilepsy, suicidality, and psychiatric disorders: a bidirectional association. *Ann Neurol.* 2012;72(2):184-91.
195. Wang C, Mishra PK, Dailey JW, Jobe PC, Browning RA. Noradrenergic terminal fields as determinants of seizure predisposition in GEPR-3s: a neuroanatomic assessment with intracerebral microinjections of 6-hydroxydopamine. *Epilepsy Res.* 1994;18(1):1-9.
196. Haut SR, Vouyiouklis M, Shinnar S. Stress and epilepsy: a patient perception survey. *Epilepsy Behav.* 2003;4(5):511-4.
197. Moon HJ, Seo JG, Park SP. Perceived stress and its predictors in people with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2016;62:47-52.

198. Quigg M, Gharai S, Ruland J, Schroeder C, Hodges M, Ingersoll KS, et al. Insomnia in epilepsy is associated with continuing seizures and worse quality of life. *Epilepsy Res.* 2016;122:91-6.
199. Lohoff FW, Berrettini WH. Genetics of mood disorders. In: Charney DS NE, editor. *Neurobiology of Mental Illness*. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2010. p. pp. 360–77.
200. Haut SR, Hall CB, Masur J, Lipton RB. Seizure occurrence: precipitants and prediction. *Neurology.* 2007;69(20):1905-10.
201. Mula M, Cock HR. More than seizures: improving the lives of people with refractory epilepsy. *Eur J Neurol.* 2015;22(1):24-30.
202. Vergara Palma J, Espinosa Jovel CA, Vergara T, Betancourt AM, Sobrino Mejía FE. Impact of epilepsy surgery on the quality of life of a low-income population through the application of the Qolie-10 scale. *Epilepsy Res.* 2015;110:183-8.
203. Kanner AM. Depression and epilepsy: a new perspective on two closely related disorders. *Epilepsy Curr.* 2006;6(5):141-6.
204. Barry JJ, Huynh N, Lembke A. Depression in Individuals with Epilepsy. *Curr Treat Options Neurol.* 2000;2(6):571-85.
205. Gandy M, Sharpe L, Perry KN. Cognitive behavior therapy for depression in people with epilepsy: a systematic review. *Epilepsia.* 2013;54(10):1725-34.
206. Beck AT, Rush AJ, Shaw BF, Emery G. *Cognitive Therapy of Depression*: Guilford Press; 1979.
207. Zambom LF, Bortolon C, Andretta I. Modelo cognitivo-comportamental dos transtorno de ansiedade generalizada. . In: Andretta I, Oliveira MS, editors. *Manual prático de terapia cognitivo-comportamental*. 1. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2011. p. 289-301.

208. Baune BT, Smith E, Reppermund S, Air T, Samaras K, Lux O, et al. Inflammatory biomarkers predict depressive, but not anxiety symptoms during aging: the prospective Sydney Memory and Aging Study. *Psychoneuroendocrinology*. 2012;37(9):1521-30.
209. LaFrance WC, Jr., Leaver K, Stopa EG, Papandonatos GD, Blum AS. Decreased serum BDNF levels in patients with epileptic and psychogenic nonepileptic seizures. *Neurology*. 2010;75(14):1285-91.
210. Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N, Koike K, Komatsu N, et al. Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biol Psychiatry*. 2003;54(1):70-5.
211. Schmaal L, Hibar DP, Samann PG, Hall GB, Baune BT, Jahanshad N, et al. Cortical abnormalities in adults and adolescents with major depression based on brain scans from 20 cohorts worldwide in the ENIGMA Major Depressive Disorder Working Group. *Mol Psychiatry*. 2016.
212. Bremner JD, Vythilingam M, Vermetten E, Nazeer A, Adil J, Khan S, et al. Reduced volume of orbitofrontal cortex in major depression. *Biol Psychiatry*. 2002;51(4):273-9.
213. Ma C, Ding J, Li J, Guo W, Long Z, Liu F, et al. Resting-state functional connectivity bias of middle temporal gyrus and caudate with altered gray matter volume in major depression. *PLoS One*. 2012;7(9):e45263.
214. Kringelbach ML. The human orbitofrontal cortex: linking reward to hedonic experience. *Nat Rev Neurosci*. 2005;6(9):691-702.
215. Damasio H, Grabowski T, Frank R, Galaburda AM, Damasio AR. The return of Phineas Gage: clues about the brain from the skull of a famous patient. *Science*. 1994;264(5162):1102-5.

216. Zhang A, Leow A, Ajilore O, Lamar M, Yang S, Joseph J, et al. Quantitative tract-specific measures of uncinate and cingulum in major depression using diffusion tensor imaging. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37(4):959-67.
217. Keedwell PA, Chapman R, Christiansen K, Richardson H, Evans J, Jones DK. Cingulum white matter in young women at risk of depression: the effect of family history and anhedonia. *Biol Psychiatry*. 2012;72(4):296-302.
218. Sacchet MD, Prasad G, Foland-Ross LC, Joshi SH, Hamilton JP, Thompson PM, et al. Characterizing White Matter Connectivity in Major Depressive Disorder: Automated Fiber Quantification and Maximum Density Paths. *Proc IEEE Int Symp Biomed Imaging*. 2014;11:592-5.
219. Buchy L, Luck D, Czechowska Y, Malla A, Joober R, Lepage M. Diffusion tensor imaging tractography of the fornix and belief confidence in first-episode psychosis. *Schizophr Res*. 2012;137(1-3):80-4.

8. ANEXOS

Anexo I



UNICAMP

Universidade Estadual de Campinas

Departamento de Neurologia

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

Título do projeto: TRANSTORNOS DE HUMOR E DE ANSIEDADE NA EPILEPSIA: UMA
PERSPECTIVA CLÍNICA, LABORATORIAL E MORFOLÓGICA

Investigador principal: Mateus Henrique Nogueira

Aspectos éticos da pesquisa

Os pacientes serão instruídos sobre os procedimentos a serem realizados (entrevista psicológica, exame de ressonância magnética e coleta de sangue) e informados de que sua participação é voluntária e que a recusa em participar de tal estudo não acarretará em prejuízo em seu tratamento. Os pacientes que concordarem em participar do estudo assinarão o presente termo de consentimento livre e esclarecido. Os mesmos serão informados que podem desistir de participar da pesquisa a qualquer momento, sem que ocorra constrangimento ou prejuízo de qualquer modo em seu tratamento.

Objetivo da pesquisa:

Eu, _____ entendo que fui convidado(a) a participar do presente projeto de pesquisa que envolve pacientes com epilepsia. O objetivo geral do estudo é avaliar os transtornos de humor e de ansiedade em pacientes com epilepsia de lobo temporal mesial e verificar se há alguma relação entre a ocorrência dessas comorbidades à presença de uma resposta inflamatória e de alterações morfológicas cerebrais. As informações obtidas a meu respeito e que serão utilizadas nesse estudo, poderão ser compartilhadas com outros pesquisadores que trabalham com epilepsia, podendo ser utilizadas eventualmente em outras pesquisas sobre as epilepsias. O sigilo será mantido em todos os estudos colaborativos através da utilização de um código para a identificação dos indivíduos participantes. Eu entendo que todas as informações decorrentes desse projeto de pesquisa farão parte do meu prontuário médico e serão submetidos aos regulamentos do HC-UNICAMP referentes ao sigilo da informação médica. Se os resultados ou informações fornecidas forem utilizadas para fins de publicação científica, nenhum nome será utilizado.

Resumo informativo

A avaliação psicológica será realizada no mesmo dia do atendimento ambulatorial no HC da UNICAMP, ou no dia da ressonância magnética ou será agendada e terá duração de aproximadamente uma hora. Essa entrevista será constituída de questionários e escalas para a avaliação de transtornos de humor e de ansiedade.

**UNICAMP**

Universidade Estadual de Campinas

Departamento de Neurologia

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

Título do projeto: TRANSTORNOS DE HUMOR E DE ANSIEDADE NA EPILEPSIA: UMA PERSPECTIVA CLÍNICA, LABORATORIAL E MORFOLÓGICA

Investigador principal: Mateus Henrique Nogueira

Cont. Resumo Informativo:

Será realizada uma coleta de 20 a 30 mL de sangue venoso. Os riscos associados a esse procedimento são mínimos, podendo ocorrer dor e manchas roxas no local da coleta do sangue. O desconforto será mínimo, pois se trata de uma coleta de sangue geralmente da veia do braço e que será realizada por um profissional treinado e devidamente habilitado para realizar esse procedimento. As células que por ventura forem isoladas do meu sangue serão preservadas para a utilização durante todo o estudo e depois que ele se completar serão destruídas.

O exame de ressonância magnética será feito em um aparelho de 3 Tesla, sendo esse um exame seguro e sem efeitos colaterais. As possíveis contra-indicações para esse exame são próteses metálicas, marca-passos cardíacos, cliques metálicos intracranianos, devido a possibilidade de descolamento e movimentação de partes de ferro devido ao campo magnético potente da ressonância magnética. A ressonância magnética é uma técnica capaz de produzir imagens de alta qualidade e resolução anatômica. Ela produz imagens em cortes que são parecidos com as imagens produzidas pela tomografia computadorizada, porém com maior resolução e nitidez e sem a exposição aos raios X. O único desconforto relacionado a este exame é o ruído intermitente durante os primeiros 15 minutos. Serão providenciados tapa-ouvidos pelo pessoal técnico para maior conforto durante a realização do exame.

Vantagens:

Eu entendo que não obterei nenhuma vantagem direta com a minha participação nesse estudo e que o meu diagnóstico e o meu tratamento provavelmente não serão modificados. Contudo, compreendo que os resultados desse estudo podem, em longo prazo, oferecer vantagens para os indivíduos com epilepsia e transtornos psiquiátricos, possibilitando um tratamento mais adequado. Os resultados do meu exame de ressonância magnética ficarão a disposição dos responsáveis pelo meu tratamento, e poderão ser úteis no futuro.

Fornecimento de informação adicional:

Eu entendo que posso requisitar informações adicionais relativas ao estudo a qualquer momento. O psicólogo Mateus Henrique Nogueira, tel. (019) 3521-9217 estará disponível para responder minhas questões e preocupações. Em caso de recurso, dúvidas ou reclamações, favor entrar em contato com a secretária do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Ciências Médicas-UNICAMP, tel. (019) 3521-8936.

**UNICAMP****Universidade Estadual de Campinas**

Departamento de Neurologia

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

Título do projeto: TRANSTORNOS DE HUMOR E DE ANSIEDADE NA EPILEPSIA: UMA PERSPECTIVA CLÍNICA, LABORATORIAL E MORFOLÓGICA

Investigador principal: Mateus Henrique Nogueira

Eu, _____, confirmo que o psicólogo Mateus Henrique Nogueira, CRP 06/98440, me explicou o objetivo do estudo, os procedimentos aos quais serei submetido e os riscos, desconforto e possíveis vantagens advindas desse projeto de pesquisa. Eu li e compreendi esse formulário de consentimento e estou de pleno acordo em participar desse estudo.

Nome do participante: _____

Assinatura do participante: _____ Data _____

Testemunha: _____

Assinatura da Testemunha: _____ Data _____

Responsabilidade do pesquisador:

Eu expliquei a _____ o objetivo do estudo, os procedimentos requeridos e os possíveis riscos e vantagens que poderão ocorrer no estudo, usando o melhor do meu conhecimento. Eu me comprometo a fornecer uma cópia desse formulário de consentimento ao participante.

Nome do pesquisador: _____

Assinatura do pesquisador: _____ Data _____

Anexo II - Questionário de condições clínicas

Nome: _____ Data: _____

Você sofreu algum tipo de estresse (no trabalho, em casa, na vida conjugal) nos dois últimos dias?
() **Sim** () **Não**

Você esteve exposto ao Sol por uma longa duração nos últimos dias?
() **Sim** () **Não**

Você passou por privação de sono nos últimos dias?
() **Sim** () **Não**

Condições do sono: () insônia () hipersonia () Outros

Horas de sono por noite (média): _____

Você praticou alguma atividade física hoje ou nos últimos dias?
() **Sim** () **Não**

Você pratica atividade física regularmente? () **Sim** () **Não**

Se sim, quantos dias na semana: _____

quantas horas por dia? _____

Você esteve resfriado ou com gripe na última semana?
() **Sim** () **Não**

Você ficou sem comer por um longo período nos últimos dias?
() **Sim** () **Não**

Se sim, ficou sem comer por quanto tempo? _____ (horas/dias)