

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul**  
**Faculdade de Medicina**  
**Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências**  
**Médicas**

**Fatores de Risco para Transtornos de**  
**Ansiedade na Epilepsia do Lobo Temporal**

**Autor: Carolina Machado Torres**  
**Orientador: Marino Muxfeldt Bianchin**

**Dissertação de Mestrado**

**Porto Alegre, 2010**

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul**  
**Faculdade de Medicina**  
**Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências**  
**Médicas**

**Fatores de Risco para Transtornos de**  
**Ansiedade na Epilepsia do Lobo Temporal**

**Autor: Carolina Machado Torres**  
**Orientador: Marino Muxfeldt Bianchin**

**Dissertação de Mestrado**

**Porto Alegre, 2010**

T693f **Torres, Carolina Machado**

Fatores de risco para transtornos de ansiedade na epilepsia do lobo temporal / Carolina Machado Torres ; orient. Marino Muxfeldt

Bianchin. - 2010.

67 f.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas. Porto Alegre, BR-RS, 2010.

1. Epilepsia do lobo temporal 2. Transtornos de ansiedade 3.

Fatores de risco I. Bianchin, Marino Muxfeldt II. Título.

NLM: WL 385

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

## Agradecimentos

Aos meus pais Paulo Nicolau Torres (*in memoriam*) e Lacy Machado Torres por terem me ensinado o valor do conhecimento;

Ao meu marido Thiago Quedi Furian, pelo apoio e compreensão de todas as horas;

Ao Prof. Marino Muxfeldt Bianchin, orientador e amigo, pelos valiosos ensinamentos e por ter me proporcionado a experiência da pós-graduação;

Ao colega e amigo Dr. José Augusto Bragatti, por ter sido tão generoso e ter me apoiado durante o projeto;

Ao Prof. Carlos Roberto de Mello Rieder, exemplo de Neurologista, com quem mais aprendi durante a residência no HCPA;

Ao Prof. André Palmmini, pelo suporte e apoio que abriram portas e por ter me ensinado a trabalhar e a gostar de epilepsia;

Ao Prof. Jaderson Costa da Costa, por ter me recebido no seu serviço e ter proporcionado o aprendizado em epilepsia;

Ao colega Dr. Victor Martinez, pela iniciação na Eletroencefalografia;

À Prof. Marcia Lorena Fagundes Chaves, por ter sido sempre receptiva e por me acolher no Serviço de Neurologia do HCPA;

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul e ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre, por ter me proporcionado a realização deste projeto.

*Aos pacientes com Epilepsia que continuam sempre a nos ensinar...*

*“As grandes épocas das nossas vidas são as ocasiões onde temos coragem de re-nomear nossas qualidades ruins como sendo nossas melhores qualidades.”*

Nietzsche

## Lista de abreviaturas

ILAE: *International League Against Epilepsy*

ELT: Epilepsia de lobo temporal

EMT: Epilepsia mesial temporal

CPC: Crise parcial complexa

CPS: Crise parcial simples

SNC: Sistema Nervoso Central

RNM: Ressonância Nuclear Magnética

EMT: Epilepsia mesial temporal

PDS: do Inglês *Paroxysmal Depolarization Shift*

EEG: Eletroencefalograma

NMDA: N-metil-D-aspartato

AMPA: Ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metilsoxazol-4-propiónico

PKC: Proteína Kinase C

GABA: Ácido gama-amino-butírico

IPI: Injúria precipitante inicial

BLA: Complexo Basolateral da amígdala

EHHA: Eixo hipotálamo-hipófise–adrenal

DSM IV-TR: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Text Revision*

TP: Transtorno de pânico

FE: Fobia específica

FS: Fobia social

TAG: Transtorno de ansiedade generalizada

TOC: Transtorno obsessivo-compulsivo

TEA: Transtorno de estresse agudo

TEPT: Transtorno de estresse pós-traumático

TACM: Transtorno de estresse devido a condição médica

TAIS: Transtorno de estresse induzido por substância



QOLIE 31: *Quality of Life in Epilepsy Inventory-31*

HADS: *Hospital Anxiety and Depression Scale*

SCID-I: *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders*

CIDI: *Composite International Diagnostic Interview*

CCHS: *Canadian Community Health Survey*

OR: *Odds Ratio*

IC: *Intervalo de confiança*

## INDICE

	<b>Página</b>
1. Resumo	11
Abstract	13
2. Palavras chave	15
3. Introdução	16
4. Revisão da literatura	18
4.1 Epilepsia de lobo temporal	
4.1.1 Considerações gerais	18
4.1.2 Epidemiologia	20
4.1.3 Fisiopatologia	22
4.1.4 Aspectos clínicos	25
4.1.5 Aspectos eletroencefalográficos	29
4.2 Conceitos básicos sobre ansiedade	30
4.3 Medo condicionado e o papel da amígdala	31
4.4 Epilepsia e transtornos de ansiedade	
4.4.1 Considerações gerais	34
4.4.2 Tipos de transtornos de ansiedade	36
4.4.3 Fatores de risco para ansiedade em epilepsia	41
4.4.4 Mecanismos neurobiológicos	42

4.4.5 Estudos recentes avaliando epilepsia e ansiedade	43
7. Objetivos	47
8. Referências da revisão da literatura	48
9. Artigo científico	55
10. Considerações finais	66

## 1. Resumo

A epilepsia é uma doença bastante frequente no nosso meio. Estudos em países desenvolvidos geralmente não expressam a realidade observada no nosso país, devido a maior prevalência de epilepsia em países em pobres.

A avaliação dos pacientes epiléticos e seu atendimento exige um maior conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos e das comorbidades associadas a epilepsia. Entre as comorbidades observadas em pacientes epiléticos, os transtornos psiquiátricos ocupam posição de destaque, podendo estar presentes entre 50 a 80% destes pacientes.

Os estudos atuais a respeito da ocorrência de transtornos psiquiátricos associados a epilepsia são heterogêneos e divergem em relação a metodologia e ao tipo de população e de instrumento avaliados, apresentando dificuldades para validade externa. Entre os transtornos psiquiátricos estudados, os transtornos de humor estão em evidência há mais tempo, com pouca informação a respeito dos transtornos de ansiedade.

Tendo em vista o escasso entendimento dos transtornos de ansiedade em pacientes com epilepsia de lobo temporal, realizamos um estudo transversal avaliando transtornos de ansiedade em epilepsia do lobo temporal em uma amostra de pacientes proveniente da população que frequenta o Serviço de Neurologia Ambulatorial do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Os pacientes incluídos no estudo apresentam homogeneidade em relação a síndrome epilética e foram avaliados através de uma entrevista clínica estruturada (SCID) de maneira padronizada.

No nosso estudo, primeiramente realizamos uma análise de prevalência, encontrando um resultado de 26,5 % para transtornos de ansiedade, que está em concordância com os dados disponíveis na literatura. Além disso, realizamos avaliação dos fatores de risco para o desenvolvimento de ansiedade em pacientes com epilepsia do lobo temporal. Nesta etapa, encontramos o sexo feminino e a presença de transtorno de humor como fatores de risco para ansiedade.

Por fim, observamos que quando a epilepsia envolve somente o hemisfério cerebral direito, a chance de encontrarmos um transtorno de ansiedade associado a outros transtornos psiquiátricos é menor, enquanto o envolvimento do hemisfério esquerdo predispõe a maior a chance do paciente apresentar transtorno de ansiedade associado a outras comorbidades psiquiátricas (ansiedade plus).

Acreditamos que presente trabalho tem importância clínica e potencial aplicabilidade prática no atendimento de pacientes com epilepsia de lobo temporal. Não encontramos na literatura nenhum trabalho estudando especificamente epilepsia de lobo temporal e ansiedade, através de entrevista clínica estruturada em conformidade com o DSM- IV e incluindo avaliação de fatores de risco.

## Abstract

Epilepsy is a very frequent disorder. Studies in developed countries usually don't express our reality, since epilepsy is more common in poor countries.

The evaluation and treatment of epileptic patients require good knowledge about the pathophysiology and comorbidities related with epilepsy. Among the comorbidities of epileptic patients, psychiatric disorders are the most frequent, ranging from 50 to 80%.

Recent studies of psychiatric disorders in epilepsy have methodological heterogeneity, using different patient groups and diagnostic instruments, leading to difficulties for external validity. Among various psychiatric disorders, previous studies have focused mainly on mood disorders, providing little information about anxiety disorders.

Considering the paucity of information regarding anxiety disorders in temporal lobe epilepsy, we conducted a cross-sectional study to identify anxiety disorders in temporal lobe epileptic patients selected from the Epilepsy Outpatient Clinic of Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Patients recruited for the study had homogeneous epileptic syndrome and were submitted to the Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID).

At first, the prevalence of anxiety disorders in temporal lobe epilepsy was investigated. We found a prevalence of 26.5%, in agreement with available data about the subject. Risk factors for anxiety disorders in temporal lobe epileptic patients were

also assessed: being a female and having a mood disorder were risk factors for anxiety disorders in this group of patients.

At last, we observed that the exclusive involvement of the right cerebral hemisphere was associated with the occurrence of anxiety disorders alone, while the involvement of the left hemisphere was associated with anxiety plus other psychiatric disorder (anxiety plus).

We believe our findings have important implications for the care of temporal lobe epileptic patients. We didn't find any other study regarding exclusively anxiety in temporal lobe epilepsy using a standardized psychiatric interview, as in conformity with DSM-IV and including evaluation of risk factors.

## 2. Palavras chave

Epilepsia

Lobo temporal

Comorbidade

Transtorno psiquiátrico

Amígdala

Transtorno de ansiedade



### 3.Introdução

Epilepsia é uma doença crônica, caracterizada por crises epiléticas recorrentes. É uma condição freqüente, que afeta pessoas de todas as idades, raças, e níveis sócio-econômicos. A prevalência da epilepsia é significativamente mais alta nos países em desenvolvimento.<sup>1-7</sup>

Um dos tipos mais comuns de epilepsia focal no adulto é a epilepsia originada na região mesial do lobo temporal associada à esclerose hipocampal (EMT).<sup>8</sup> Ela corresponde a 30-40% de todas as epilepsias. Nessa forma de epilepsia, ocorre uma reorganização neural nos circuitos mesiais do lobo temporal e os pacientes passam a desenvolver crises epiléticas características. Muitos desses pacientes podem desenvolver epilepsia tratável com esquemas terapêuticos disponíveis. Em outros, o tratamento medicamentoso não é suficiente, sendo necessário tratamento cirúrgico.<sup>8-15</sup>

Ainda que a epilepsia do lobo temporal mesial associada à esclerose hipocampal seja uma doença de origem multifatorial, pesquisas nesta linha poderiam explicar muitas das diferenças clínicas e de prognóstico observadas nesses pacientes.

Em linhas gerais, evidências apontam para o fundamental papel das estruturas do lobo temporal mesial e da neurotransmissão na formação das sinapses e nos mecanismos de neuroplasticidade, inclusive aqueles que levam à epilepsia.<sup>16</sup> Alterações no funcionamento normal desses circuitos provocam alterações neurológicas e neuropsiquiátricas importantes.

O papel das estruturas límbicas na fisiopatogenia da ansiedade está cada vez mais sendo estudado, principalmente a contribuição da amígdala na origem de

mecanismos mal-adaptativos ao estresse. Nesse contexto, é de especial interesse o estudo de doenças que têm nas estruturas mesiais do lobo temporal uma provável origem em comum, como acontece com a epilepsia de lobo temporal e os transtornos de ansiedade.

A ansiedade pode ser conceituada como um estado em que ocorrem sentimentos de temor associados a sinais somáticos de hiperatividade do sistema nervoso autônomo. O medo, de outra forma, está associado a uma resposta a uma causa conhecida. A ansiedade é provavelmente a emoção mais freqüente e universal que ocorre ao longo da vida de um indivíduo. Quando a ansiedade se torna muito intensa, frequente ou desproporcional pode prejudicar o funcionamento da pessoa e passa a ser considerada um Transtorno de Ansiedade.

Ansiedade, medo e stress tendem a interagir entre si. A ansiedade pode se manifestar através de dois sistemas: subjetivo e somático. Os componentes subjetivos são tensão, apreensão, insegurança, falta de concentração, sentimentos negativos, incapacidade para tomar decisões e falta de controle frente ao ambiente. O somático envolve alto grau de ativação do sistema nervoso autônomo e motor, produzindo palpitações, tensão muscular, boca seca, calafrios, náuseas, falta de ar, movimentos repetitivos, comportamento evasivo, paralisias, tremor. A ansiedade pode se retro-alimentar, pois os sintomas reforçam a reação do Sistema Nervoso Central, na forma de uma espiral. Acredita-se que as manifestações de ansiedade possam ser padrões de comportamento mal-adaptativos aprendidos e representem “hábitos” de como lidar com os desafios da vida.

Além da potencialidade de aumentar o nosso entendimento nos processos de organização cerebral, particularmente melhorando o nosso conhecimento a respeito das comorbidades psiquiátricas na epilepsia, essa pesquisa pode oferecer resultados

práticos importantes e imediatos para o cuidado dos pacientes acometidos por ELT, motivo pelo qual se torna particularmente relevante.

## 4 . Revisão da literatura

### 4.1 Epilepsia de lobo temporal

#### 4.1.1 Considerações gerais

De acordo com a classificação utilizada pela Comissão em Classificação e Terminologia da Liga Internacional Contra Epilepsia, a ILAE,<sup>17</sup> as crises epiléticas podem ser divididas em focais ou generalizadas. Nas crises focais ou parciais, a primeira manifestação clínica ou eletrográfica envolve a ativação de apenas um grupo ou então de grupos próximos de neurônios. Quando o evento não é acompanhado de comprometimento da consciência, ele é denominado de crise parcial simples (CPS). Por outro lado, se durante a crise ocorre perda completa ou comprometimento parcial do nível de consciência, o evento é denominado crise parcial complexa (CPC). As CPC constituem o tipo mais frequente de epilepsia recém diagnosticada.<sup>18</sup> As crises parciais simples ou complexas podem sofrer um processo chamado generalização secundária. Nesse processo, há propagação da atividade ictal para as demais regiões do encéfalo e progressão para fenômenos tônicos e clônicos observados nas crises generalizadas tônico-clônicas (crise parcial com generalização tônico-clônica secundária).

Crises epiléticas generalizadas são crises nas quais a primeira manifestação clínica ou eletrográfica envolve a ativação simultânea dos dois hemisférios cerebrais.

As crises generalizadas são divididas em tônicas, clônicas, tônico-clônicas, mioclônicas, atônicas e de ausência (típica ou atípica).

Além da classificação das crises epiléticas descrita acima, a ILAE propôs a classificação das síndromes epiléticas, que também utiliza duas dicotomias. Em primeiro lugar, as epilepsias são divididas quanto à sua localização: aquelas com crises generalizadas (epilepsias generalizadas) são separadas das epilepsias que se manifestam como crises focais (epilepsias focais). Em segundo lugar, a classificação se refere à etiologia: epilepsia idiopática é aquela cuja causa aparente é apenas uma predisposição genética. Epilepsias sintomáticas são associadas a uma lesão conhecida do SNC (infecção, traumatismo craniano, anormalidades do desenvolvimento cortical, esclerose hipocampal). Nos casos que parece haver uma causa estrutural subjacente, mas que não pode ser identificada com os métodos diagnósticos vigentes, a epilepsias é chamada de epilepsia criptogênica.

As epilepsias do lobo temporal são aquelas cuja zona epileptogênica está localizada em estruturas corticais (neocórtex temporal) ou subcorticais (arquicórtex da formação hipocampal, giro parahipocampal e amígdala) do lobo temporal. Os avanços recentes de neuroimagem estrutural e funcional, imunohistoquímica e de genética sugerem a existência de subtipos de epilepsia do lobo temporal.<sup>8,19</sup> Devido às diferenças encontradas, há um consenso entre os especialistas sobre a necessidade de uma reformulação na classificação das síndromes epiléticas, incluindo as diferentes formas de epilepsia do lobo temporal.<sup>20</sup> Assim, as epilepsias do lobo temporal podem ser subdivididas em:

#### 1. Epilepsia do lobo temporal com zona epileptogênica localizada na região mesial:

A) Associada à esclerose mesial temporal (EMT), visível através de neuroimagem (RNM) e documentada através da análise histopatológica.

B) Associada à lesão estrutural na região temporal mesial (ex. tumor, anormalidades do desenvolvimento cortical, gliose) visível através de RNM.

C) Associada a ambas, EMT e lesão estrutural, na região temporal mesial em geral visíveis através de RNM e documentadas através de análise histopatológica.

D) Relacionada à EMT, não visível através de RNM, porém documentada através de análise histopatológica.

E) Sem evidência de anormalidade estrutural na RNM e na análise histopatológica (criptogênica).

2. Epilepsia do lobo temporal com zona epileptogênica localizada no neocórtex temporal:

A) Relacionada à lesão exclusiva do neocórtex (tumor, anormalidade do desenvolvimento cortical, gliose), em geral visíveis através de neuroimagem e documentadas pela análise histológica.

B) Relacionada à lesão do neocórtex (tumor, anormalidade do desenvolvimento cortical), associada à EMT, em geral visíveis através de neuroimagem (RNM) e documentadas pela análise histopatológica (dupla patologia).

C) Sem evidência de anormalidade estrutural na RNM (criptogênica).

#### 4.1.2 Epidemiologia

Em países desenvolvidos a epilepsia é uma patologia frequente afetando cerca de 1% da população, no entanto, em países em desenvolvimento o problema é ainda

maior.<sup>3,4,21</sup> Na realidade, estima-se que até  $\frac{3}{4}$  de todos os pacientes epiléticos vivam em países em desenvolvimento.<sup>3,4,21</sup> Em geral, epilepsia é a segunda causa mais comum de problemas mentais, particularmente quando considerarmos adultos jovens. Além disso, ela causa prejuízos sócio-econômicos pelo menos similares aos provocados pelo câncer de mama em mulheres e pelo câncer de pulmão em homens.<sup>22</sup>

Em geral, a taxa de incidência da epilepsia nos países em desenvolvimento é maior do que a de países desenvolvidos. Isso provavelmente se deve ao fato de que a população de países em desenvolvimento é mais jovem, a qualidade de vida pior e os cuidados médicos mais precários. Além disso, existe uma incidência maior de infecções do sistema nervoso central (SNC), como é o caso da neurocisticercose e a assistência perinatal é menos eficaz nesses países.<sup>3,4,21</sup>

Em países desenvolvidos, o estudo de Rochester (Minnesota-USA) é um dos mais importantes. Este estudo evidenciou uma taxa de incidência da epilepsia de 44 por 100.000 habitantes entre 1935 e 1984.<sup>18</sup> Nos primeiros cinco anos de vida e nos indivíduos acima de 65 anos, a incidência da epilepsia aumenta consideravelmente, sendo que nos indivíduos acima de 75 anos, chega a ser cinco vezes maior.<sup>18</sup>

Em relação à prevalência, estima-se que entre cinco a dez indivíduos por cada 1.000 habitantes nos países desenvolvidos sejam epiléticos.<sup>3,4,23,24</sup>

A EMT é a causa mais comum de epilepsia focal em seres humanos.<sup>20</sup> Ela é também a principal causa de epilepsia resistente ao tratamento clínico que pode ser controlada com o tratamento cirúrgico. Estima-se que 30 a 40% dos epiléticos sejam pacientes com EMT.<sup>6</sup>

### 4.1.3 Fisiopatologia

De forma geral, os estudos eletrofisiológicos em epilepsia têm tentado elucidar os mecanismos subjacentes ao PDS (do inglês *paroxysmal depolarization shift*), o correlato intracelular da espícula interictal observada no EEG. As espículas interictais são eventos eletroencefalográficos agudizados, paroxísticos, de curta duração (< 200 ms), identificados no EEG de escalpo de pacientes portadores de epilepsia. Essas espículas são marcadores do fenômeno epiléptico e, embora sejam raramente sintomáticas, costumam estar localizadas na região do encéfalo onde as crises se originam. Espículas na superfície do escalpo se correlacionam bem com PDS cerebral intracelular.<sup>25,26</sup>

O PDS consiste de uma grande despolarização da membrana do neurônio, associada com um surto de potenciais de ação. Na maioria dos neurônios corticais, o PDS é gerado por potentes correntes sinápticas excitatórias, que podem ser ampliadas por ativação de correntes de membrana reguladas por voltagem. Embora os mecanismos de geração do PDS sejam conhecidos com um certo grau de detalhes, permanece ainda incerto se as espículas interictais dão origem ao evento ictal, se elas inibem as crises, ou ainda se seriam apenas um epifenômeno relacionado à ocorrência de crises. No entanto, em qualquer desses cenários, as descargas podem ser consideradas marcadores eletrofisiológicos de epilepsia.

Vários modelos animais de epilepsia têm sido desenvolvidos nos últimos anos para o estudo dos fenômenos epilépticos. Esses modelos têm permitido a proposição de vários mecanismos envolvidos em epileptogênese adquirida e hereditária. Alguns desses fenômenos foram propostos há mais de 3 décadas, enquanto outros têm sido desenvolvido recentemente, sendo oriundos da enorme evolução da genética e da biologia molecular.

Com relação aos mecanismos envolvidos na epilepsia, alguns deles estão relacionados à estimulação e plasticidade de receptores:<sup>27</sup>

1. ativação de receptores tipo NMDA;
2. influxo de cálcio no meio intracelular;
3. aumento da transmissão sináptica dos receptores tipo AMPA e NMDA, mediada por cálcio;
4. diminuição aguda da transmissão sináptica inibitória da via GABAérgica, também induzida por cálcio;
5. alterações em outros sistemas regulatórios (via canais de sódio, potássio ou cálcio).

Outros mecanismos envolvem vias de sinalização do meio intracelular,<sup>27</sup> tais como:

1. a liberação de cálcio de acúmulos intracelulares;
2. a ativação de quinases cálcio/calmodulina dependentes;
3. ativação de proteína kinase C (PKC);
4. ativação de tirosina kinase;
5. aumento da expressão gênica;



6. alterações pós-translacionais dos receptores tipo NMDA, AMPA e GABA

Além disso, outros mecanismos propostos envolvem alterações anatômicas,<sup>27</sup> tais como:

1. defeitos da formação do encéfalo, levando a posicionamento anormal de neurônios;
2. conexões sinápticas aberrantes;
3. aumento de conexões sinápticas excitatórias, com aumento de certos tipos de espinhas dendríticas;
4. diminuição da complexidade dendrítica;
5. gliose, com alteração da função glial, resultando em recaptção inadequada de  $K^+$ ;
6. recaptção inadequada de aminoácidos excitatórios.

À medida que nossa compreensão dos mecanismos básicos da função neuronal aumenta, cresce também a lista de mecanismos envolvidos para explicar o fenômeno da epileptogênese.

#### 4.1.4 Aspectos clínicos

A EMT é a causa mais comum de epilepsia focal em seres humanos.<sup>20</sup> Ela é também a principal causa de epilepsia resistente ao tratamento clínico que pode ser controlada com o tratamento cirúrgico. Estima-se que 30 a 40% dos epiléticos sejam pacientes com EMT.<sup>20</sup>

Durante a investigação clínica de pacientes com EMT, chama a atenção o fato de muitos destes apresentarem uma história bem definida de injúria precipitante inicial (comumente referida em textos médicos sobre epilepsia, como IPI).<sup>28,29</sup> Esse evento pode ser hipoxemia perinatal, crise febril prolongada, traumatismo crânio encefálico, infecções do sistema nervoso central, ou outros tipos mais raros de lesões cerebrais.<sup>28,29</sup> O IPI pode ser identificado pela história clínica em pelo menos 60-80% dos pacientes investigados.<sup>28,29</sup> Existe forte evidência na literatura de que após um evento desse tipo, os pacientes desenvolvem uma lesão temporal mesial com posterior reorganização neural que leva a um estado de crises recorrentes. Portanto, esses indivíduos desenvolvem epilepsia, muitas vezes resistente ao tratamento farmacológico.

Um dos desdobramentos interessantes do conceito de IPI decorre do fato de que muitos indivíduos podem apresentar eventos semelhantes aqueles dos IPIs observados em pacientes epiléticos e nunca desenvolverem epilepsia. Isso sugere que fatores genéticos associados a algum tipo de predisposição para essa patologia possam estar envolvidos. Esse(s) fator(s) pode estar envolvido(s) com mecanismos muito diferentes entre si, tais como neuroproteção deficiente ou então com neuro-excitabilidade excessiva, levando a lesões por excitotoxicidade. Dentro desse cenário, é possível que fatores envolvidos na reorganização sináptica pós-IPI possam

colaborar para o desenvolvimento da EMT e/ou para a intratabilidade farmacológica nessa síndrome.<sup>30</sup>

Além de genes envolvidos em predisposição, outros fatores genéticos mais específicos parecem estar claramente envolvidos. Essa afirmação é fortemente sustentada pela forma familiar de EMT. As evidências atuais apontam para a EMT como sendo uma patologia de etiologia multifatorial, cuja herança é do tipo não mendeliana, e possivelmente decorrente de uma interação entre diversos fatores ambientais e genéticos.<sup>8,10</sup>

A maioria dos pacientes com EMT apresenta história de IPI na primeira infância (média de 2.5 a 3.5 anos de idade), mas desenvolvem crises recorrentes posteriormente, na maioria das vezes muitos anos depois (média 10 a 12 anos). Assim, a maioria dos pacientes que apresentam IPI identificável na infância passam por um período latente, após o qual crises recorrentes se manifestam. Casos em que não se tenha documentado o IPI podem provavelmente estar relacionados a uma inadequada disponibilidade dessa informação, ou então estarem relacionados à ocorrência de formas mais sutis de IPI, de difícil identificação. Ainda, é possível que alguns pacientes não apresentem realmente IPIs identificáveis.

Durante o período latente, são fortes as evidências de que ocorra um complexo processo de epileptogênese desencadeado pelo IPI, necessário para o aparecimento das crises recorrentes.<sup>28,29</sup>

Apesar de apresentarem um exame físico e neurológico normal na grande maioria dos aspectos, os pacientes com EMT geralmente apresentam queixas cognitivas variadas e alterações objetivas em diversos exames neuropsicológicos.<sup>20</sup> Nessa esfera, os pacientes apresentam prejuízo no processamento de memórias declarativas verbais ou não verbais e em diversos outros tipos de processos mnemônicos, alguns deles ainda pouco estudados. Os primeiros podem ser

objetivamente avaliados e quantificados com baterias de testes cognitivos amplamente disponíveis.

Uma das características clínicas marcantes da EMT é a presença de auras. As auras são sintomas muito comuns em epilepsia do lobo temporal, principalmente no início da doença, ocorrendo em mais de 90% dos pacientes.<sup>20</sup> Elas podem ocorrer como a primeira manifestação de uma crise parcial complexa ou podem ocorrer isoladamente, caracterizando então uma crise parcial simples.<sup>20</sup> O tipo mais comum de aura é uma sensação visceral que ocorre usualmente na região do epigástrico e frequentemente é associada a um componente ascendente.<sup>20</sup> Auras caracterizadas por sensação de medo são o segundo tipo mais comum. Tipos de auras não autonômicas, tais como *déjà vu*, *jamais vu*, micropsia, macropsia, alucinações olfatórias, sensação de despersonalização também ocorrem, embora sejam menos frequentes.<sup>8,10,20,31</sup>

Sinais objetivos geralmente ocorrem durante o comprometimento da consciência, momento em que os pacientes geralmente não estão cientes de si. As manifestações mais comuns são alterações abruptas do comportamento, olhar parado, dilatação pupilar e quando a crise progride o paciente inicia com atividade motora coordenada semi-propositada, usualmente referida como automatismos. Os automatismos podem ser orais, tipo atividade de mastigar, assobiar, beijar, deglutir ou lamber. Reações comportamentais ao ambiente podem ocorrer. Outros automatismos menos comuns envolvem vocalização, o ato de cuspir ou de pedalar. Alguns tipos de alterações são mais comumente observados com comprometimento do lobo temporal dominante, enquanto outros são mais observados em associação com comprometimento do lobo temporal não dominante.<sup>8,10,31</sup>

Após as crises, os pacientes tipicamente apresentam variados graus de confusão mental ou distúrbios de linguagem. O lobo temporal afetado (se esquerdo,

direito, bilateral ou atividade mais difusa) é determinante nessa sintomatologia. Se a crise for generalizada, os pacientes apresentam-se sonolentos, com secreção nas vias aéreas e dificuldades respiratórias. Quando a crise é mais localizada, a sonolência é menor e muitas vezes os pacientes estão pelo menos parcialmente conscientes. Quando a crise envolve o hemisfério dominante, os pacientes apresentam diversos graus de afasia no período pós-ictal. Quando as crises ocorrem no lobo temporal não dominante e a ele são restritas, os pacientes podem manter as funções de linguagem, podendo inclusive apresentar uma considerável manutenção dos níveis de consciência. Ainda, alguns pacientes podem apresentar apenas disfunção de memória durante o período da crise ou durante o período pós-ictal imediato, mantendo a consciência e a linguagem notavelmente preservadas.<sup>8,10,31</sup>

No período interictal, os indivíduos afetados por EMT podem ser assintomáticos e desenvolver atividades usuais a qualquer pessoa. No entanto, é bastante comum que esses pacientes apresentem alterações de personalidade, distúrbios de memória e alterações neuropsiquiátricas que podem ser limitantes.<sup>20</sup> Diversos fatores ambientais e genéticos influenciam nessas características e eles apenas começaram a ser entendidos.

#### 4.1.5 Aspectos eletroencefalográficos

Cerca de 40-50% dos pacientes com epilepsia temporal podem apresentar anormalidades eletroencefalográficas durante o período interictal. Essas anormalidades são alentecimentos intermitentes do traçado, nas faixas theta ou delta, que costumam ser isilaterais em relação à esclerose hipocampal. As anormalidades epileptiformes são mais freqüentes e são constituídas por pontas e ondas agudas, seguidas ou não de ondas lentas. Esse tipo de atividade é um marcador sensível de epilepsia, embora não específico e não exclusivo de EMT. Elas podem ser encontradas em frequência variada (contadas e expressas como descargas por minuto) e podem ocorrer somente no lado da EMT franca, ou então, podem ocorrer bilateralmente. Elas podem ser utilizadas como indicadores de epileptogenicidade nesses pacientes, podendo ser utilizadas como fatores prognósticos em algumas situações.<sup>8,10,20,31</sup>

## 4.2 Conceitos básicos sobre ansiedade

Nos humanos, a ansiedade está presente na maioria das condições psicopatológicas. A regulação e o alívio da ansiedade são fundamentais para promoção do bem-estar do indivíduo.<sup>32</sup>

Do ponto de vista psicológico, a ansiedade é entendida como uma emoção secundária, isto é, uma resposta a uma reação emocional primária. Na ansiedade, o estressor nem sempre pode ser identificado, como acontece no caso do medo. Ansiedade implica na capacidade de conter a representação de um estado emocional e reagir a isto, portanto necessita mais capacidades cognitivas do que o medo. Do ponto de vista filogenético, esta idéia explicaria o motivo pelo qual a ansiedade está presente em espécies mais evoluídas, se comparada ao medo. O fator chave de distinção entre medo e ansiedade é a certeza versus a incerteza da ameaça, isto é: no medo a ameaça é imediata e na ansiedade é potencial.<sup>32,33</sup> A ansiedade, portanto, seria um medo antecipado.<sup>32</sup> O medo faz parte de um sistema defensivo contra ameaças externas, tentando evitar o perigo ou a dor, estando relacionado a um comportamento de ação, crítico para a sobrevivência da espécie.<sup>34</sup>

Todos os organismos, inclusive protozoários unicelulares, podem expressar reações específicas frente ao perigo. Os insetos exibem mecanismos capazes de detectar estímulos ameaçadores. Nos invertebrados superiores, o medo desencadeia respostas fisiológicas específicas, enquanto nos mamíferos a ansiedade se acompanha de respostas cognitivas. No entanto, somente os primatas tem expressões faciais associadas a ansiedade. A capacidade de ter uma consciência autoconsciente parece ser exclusiva dos seres humanos e é uma das últimas capacidades a se desenvolver na escala ontogênica humana. A consciência autoconsciente significa a reflexão emocional a respeito das experiências atuais, passadas (memória episódica) e futuras, possibilitando ao ser humano imaginar como será o sentimento evocado em

um acontecimento futuro, base da ansiedade antecipatória. Estudos com pacientes que apresentaram lesões cerebrais frontais e pré-frontais mostram que a ausência de consciência autoonóética nesses pacientes torna-os incapazes de experienciar ansiedade antecipatória.<sup>32</sup>

### 4.3 Medo condicionado e o papel da amígdala

O medo condicionado implica no aprendizado de que determinado estímulo ambiental prediz a ocorrência de eventos aversivos. É o mecanismo através do qual aprendemos a temer pessoas, lugares, objetos e animais<sup>35</sup>. Envolve uma forma de condicionamento Pavloviano em que o sujeito é treinado a associar um estímulo neutro (por exemplo, um feixe de luz) a um estímulo aversivo, incondicionado (por exemplo, um choque elétrico). Depois deste treinamento com ambos os estímulos associados, a exposição somente ao feixe de luz prediz a ocorrência do choque elétrico e passa a agir como um estímulo condicionado, provocando medo.<sup>34,35,36</sup> Em 1920, Watson e Rayner realizaram o famoso experimento com um menino, denominado Albert B, que ficou conhecido como Little Albert. Nesse experimento, o menino é apresentado a um rato branco e inicialmente mostra curiosidade, tentando alcançar e tocar o animal. Após, são realizadas apresentações sequenciais do rato associadas a um estímulo sonoro aversivo. Então, após ter sido exposto a combinação do estímulo sonoro com o rato, o menino é novamente exposto somente ao rato. Ao contrário do ocorrido na primeira ocasião em que encontrou o rato, agora o menino demonstra aversão e começa a chorar, recuando e esboçando medo<sup>35</sup>. Nesse contexto, Little Albert aprendeu que um estímulo condicional inócuo (o rato branco) prediz a ocorrência de um estímulo incondicional nocivo (o estímulo sonoro aversivo).<sup>35</sup>



A amígdala exerce um papel crítico na gênese do medo. Estudos clássicos reportam experiências com macacos previamente ferozes que quando submetidos a lesões temporais se tornavam dóceis (Brown and Schafer,1888). Kluver e Bucy descreveram a síndrome de lesão da amígdala bilateral associada a intensa mudança de comportamento, com hiperoralidade, hipersexualidade, desinibição e perda da noção de medo.<sup>35,36</sup> A amígdala é um grupo de neurônios situados na porção medial do lobo temporal e está altamente envolvida em processos de consolidação de memórias. No entanto, a codificação de memórias emocionais pode se tornar mal adaptativa e o estresse intenso pode torná-las uma fonte de ansiedade crônica.<sup>37</sup>

A exposição ao estresse agudo desencadeia a ativação de diferentes sistemas hormonais e de neurotransmissão, influenciando processos de consolidação de memórias. Particularmente importante nesse contexto, o complexo basolateral da amígdala (BLA: complexo basolateral da amígdala) age integrando influências modulatórias na consolidação da memória.<sup>37</sup> O BLA tem projeções para o núcleo caudato e para o hipocampo, estando estas duas áreas envolvidas em diferentes tipos de aprendizado.<sup>37</sup> O efeito de hormônios relacionados ao estresse (como a noradrenalina e os glicocorticóides) na atividade da amígdala pode diretamente alterar a consolidação e a recordação de memórias emocionais, uma das questões centrais da ansiedade crônica, incluindo o Transtorno de Estresse Pós-Traumático(TEPT). Estudos em animais indicam que em resposta ao estresse crônico, os neurônios do BLA expressam crescimento dendrítico e hipertrofia, enquanto os neurônios do hipocampo e do córtex pré-frontal evidenciam atrofia.<sup>37</sup> Estudos de neuroimagem funcional em seres humanos têm mostrado aumento da ativação na amígdala e diminuição no córtex pré-frontal de pacientes com TEPT.<sup>37</sup> Há evidências crescentes de que a ativação do BLA pode modular a plasticidade sináptica em outras regiões cerebrais, facilitando a indução de LTP nas sinapses córtico-estriatais e no hipocampo. No modelo Pavloviano de medo condicionado há aumento da sincronização de

atividades na frequência theta na amígdala lateral e na porção CA1 do hipocampo, sugerindo a ativação de um circuito amígdala-hipocampo no processo de aprendizado do medo.<sup>37</sup>

Eventos traumáticos ocorridos no início da vida relacionam-se com uma variedade de desfechos adversos, incluindo o desenvolvimento de transtornos mentais. A ligação entre traumas na infância e transtornos mentais na vida adulta tem uma base biológica e envolve uma reorganização de circuitos neuronais, com repercussões na estrutura e função destas redes. Nesse contexto, a amígdala e o hipocampo, por serem estruturas mais influenciadas pelo meio-ambiente, parecem estar envolvidos na gênese de alterações que levam a um comportamento característico e mal-adaptativo. O circuito amígdala-hipocampo é importante no funcionamento sócio-emocional ao longo do desenvolvimento do indivíduo e é fortemente relacionado ao Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (EHHA), considerado o mediador neuroendócrino de eventos adversos em humanos. O produto sistêmico do EHHA é o cortisol, que passa a barreira hemato-encefálica e age sobre os receptores do hipocampo e da amígdala. O efeito de adversidades ao longo da vida parece estar relacionado a idade em que o evento estressor ocorre, podendo influenciar de modo diverso a suscetibilidade a transtornos mentais.<sup>38</sup>

A estrutura básica da amígdala humana já é observada no nascimento, no entanto, a amígdala passa por um longo período de desenvolvimento estrutural que se estende do primeiro ano até a infância tardia. Estudos evidenciaram que o maior aumento do volume da amígdala em homens ocorria entre 4 e 18 anos de idade, enquanto em mulheres a amígdala atingia o volume compatível com o da vida adulta já aos 4 anos. A influência do sexo no desenvolvimento da amígdala é motivo para pesquisas futuras, pois estes estudos foram na maioria com pacientes autistas, o que enviesava a amostra para recrutamento de pacientes masculinos.<sup>38</sup>

De acordo com a noção de maior atividade da amígdala no início da infância, estudos que avaliaram o efeito de lesões em diferentes idades apontam para maior influencia comportamental nos casos de injúrias mais precoces. A amígdala é importante durante o desenvolvimento, quando o aprendizado sobre o significado de estímulos sociais ,como por exemplo expressões faciais, está sendo formado. Em idades mais avançadas este conhecimento parece já ter sido aprendido.<sup>38</sup>

A influencia de eventos traumáticos na infância modula o circuito amígdala-hipocampo- ESHA e está relacionada a maior suscetibilidade para o desenvolvimento de transtornos mentais, principalmente transtornos de ansiedade.

## 4.4 Epilepsia e transtornos de ansiedade

### 4.4.1 Considerações gerais

A epilepsia é uma das doenças neurológicas crônicas mais comuns. A ocorrência de transtornos psiquiátricos em pacientes epiléticos vem sendo observada há bastante tempo. Não existe uma homogeneidade dos estudos realizados a respeito do assunto, pois geralmente são empregados instrumentos diagnósticos diversos, assim como as amostras de pacientes analisadas provém de populações diferentes.<sup>39,40,41,42</sup> Existem poucos estudos de base populacional avaliando a prevalência de condições psiquiátricas em pacientes epiléticos e a maioria dos estudos envolve grupos selecionados provenientes de centros terciários.<sup>40</sup>

A epilepsia pode afetar o funcionamento emocional, comportamental, social e cognitivo do indivíduo. A ocorrência de comorbidades psiquiátricas, no entanto, envolve um entendimento mais abrangente da influencia de fatores como etiologia, localização do foco epiléptico, uso de medicações e fatores psicológicos e sociais na gênese dos transtornos mentais.<sup>42</sup>

Os sintomas psiquiátricos em pacientes epiléticos podem ser classificados de acordo com relação temporal com a crise epilética. Eles podem ser divididos em peri-ictais e interictais. Os sintomas peri-ictais podem ocorrer antes da crise (pre-ictais), durante a crise (ictais) ou após a crise (pós-ictais). O sintomas interictais ocorrem em momentos não relacionados a crise.<sup>42</sup> A maioria dos estudos sobre comorbidades psiquiátricas em epilepsia avalia alterações mentais presentes no período interictal.

As evidencias atuais apontam para uma significativa proporção de pacientes epiléticos com comorbidades psiquiátricas. Estudos mostram que 6 % das pessoas com epilepsia na população geral sofrem de um transtorno psiquiátrico e que essa porcentagem sobe para 20-50% em populações mais selecionadas. Em pacientes com epilepsia de lobo temporal e /ou epilepsia refratária a prevalência de transtornos psiquiátricos está entre 60-80%.<sup>39</sup>

Os transtornos de humor afetam entre 24 e 72% das pessoas com epilepsia durante a vida. A depressão é o transtorno psiquiátrico mais comum na epilepsia do lobo temporal, afetando uma média de 30% destes pacientes. A depressão é mais comum em epiléticos do que em outras condições crônicas neurológicas ou clínicas.<sup>39</sup>

Os transtornos de ansiedade em geral parecem afetar entre 10 a 25% das pessoas com epilepsia na comunidade, enquanto a prevalência em hospitais varia de 7 a 27% e de 11 a 44% em pacientes com epilepsia refratária.<sup>39</sup>

## 4.4.2 Tipos de transtornos de ansiedade

De forma geral, podemos entender a expressão somática da ansiedade e do medo através de três categorias, propostas por Lang<sup>43</sup>:

- 1- Respostas verbais
- 2- Respostas motoras
- 3- Respostas somato-viscerais

Os sintomas de ansiedade envolvem preocupação, evitação e tensão muscular. O medo abrange a sensação de uma ameaça iminente, reação de fuga e uma resposta autonômica severa (sudorese, tremor, palpitações e náusea).<sup>43</sup>

O chamado modelo Tripartite de ansiedade, medo e depressão propõe a inter-relação entre esses três fenômenos, porém distingue características peculiares de cada um. A sintomatologia comum aos três envolve a ocorrência de sintomas afetivos negativos, enquanto a anedonia e a ausência de afeto positivo seriam específicas da depressão e os sintomas de hiperexcitabilidade fisiológica seriam típicos da ansiedade. Embora os sintomas somato-viscerais sejam associados com sintomas de ansiedade em geral, parecem ser mais específicos do Transtorno de Pânico<sup>43</sup>.

Os transtornos de ansiedade constituem um dos grupos de transtornos psiquiátricos mais comuns, afetando cerca de 15% da população em geral, em qualquer idade. Existe variabilidade quanto a severidade dos transtornos de ansiedade, desde fobias leves até condições crônicas e incapacitantes como transtorno de pânico ou transtorno obsessivo-compulsivo. O diagnóstico dos transtornos de ansiedade é feito com base na manifestação de sintomas específicos de cada entidade. Atualmente, segundo o *Diagnostic and Statistical Manual Of Mental Disorders, Text Revision (DSM- IV-TR)*, fazem parte do grupo de transtornos de ansiedade<sup>44</sup>:

- 1- Transtorno de pânico (com e sem agorafobia) (TP)
- 2- Fobia específica (FE)
- 3- Fobia Social (FS)
- 4- Transtorno de ansiedade generalizada (TAG)
- 5- Transtorno obsessivo-compulsivo (TOC)
- 6- Transtorno de estresse agudo (TEA)
- 7- Transtorno de estresse pós-traumático (TEPT)
- 8- Transtorno de ansiedade devido a condição médica (TACM)
- 9- Transtorno de ansiedade induzido por substância (TAIS)

Em relação aos diferentes tipos de transtornos de ansiedade, definiremos a seguir as principais características de cada um.

Os ataques de pânico são definidos como episódios agudos e severos de ansiedade, de caráter paroxístico, de início súbito e de curta duração. O pico de intensidade é atingido em 10 minutos e geralmente não há um fator precipitante externo. Durante um ataque de pânico, devem estar presentes 4 ou mais dos seguintes sintomas: palpitações ou taquicardia, sudorese, tremor, sensação de falta de ar, sensação de sufocamento, dor torácica, náusea, tontura ou instabilidade, desrealização ou despersonalização, medo de perder o controle ou enlouquecer, medo de morrer, parestesias, calafrios ou calorões.<sup>44</sup> A ocorrência de mais de um ataque por semana por pelo menos 1 mês é suficiente para o diagnóstico de transtorno de pânico. O ataque de pânico não é considerado um transtorno em si, devendo ser codificado de acordo com o contexto em que ocorre, por exemplo:

transtorno de pânico com ou sem agorafobia.<sup>44,45</sup> Pacientes com epilepsia tem ataques de pânico até seis vezes mais do que pacientes de populações controle, com uma prevalência de 15 -30%. O diagnóstico diferencial entre ataques de pânico e crises epiléticas pode ser difícil, pois o pânico pode ser a manifestação inicial de uma crise epilética (medo ictal).<sup>45</sup>

A agorafobia não é um transtorno de ansiedade em si, devendo ser codificada de acordo com o contexto em que ocorre. Agorafobia é a ansiedade de estar em lugares ou situações nos quais a fuga pode ser difícil ou causar constrangimento, ou nos quais a ajuda é indisponível no caso de necessidade ( como por exemplo, no caso de haver um ataque de pânico). Geralmente, a agorafobia se manifesta em situações características como: medo de estar fora de casa sozinho, estar em uma multidão, esperando numa fila, atravessando uma ponte, viajando em veículos como ônibus, trem ou automóveis. O indivíduo passa a evitar estas situações ou as realiza com extrema dificuldade e sofrimento. Caso a ansiedade seja relacionada somente a situações de exposição social, o diagnóstico de fobia social deve ser considerado.<sup>44</sup>

As fobias caracterizam-se por medo de uma situação específica. O medo é persistente, desproporcional e irracional, usualmente desencadeado pela presença ou antecipação de uma situação ou objeto específico (por exemplo: medo de avião, altura, injeção ou medo de ver sangue). A exposição ao fator desencadeante imediatamente provoca uma resposta de ansiedade. O indivíduo reconhece que o medo é excessivo e irracional, mas passa a evitar as situações desencadeantes ou a executá-las com extremo sofrimento, interferindo de forma significativa no funcionamento da pessoa.<sup>44</sup> Na epilepsia, a ocorrência de medos específicos se mescla com o TAG e a distinção se faz através da capacidade de relaxamento num ambiente não ameaçador. Fobias comuns em epilepsia envolvem o medo de ter uma crise epilética ou acidente fora de casa, acarretando a variante com agorafobia ou o constrangimento social causado pelas crises, levando a variante com fobia social.<sup>45</sup>

A fobia social se caracteriza pelo medo intenso referente a situações sociais ou em que a performance da pessoa será avaliada (escrutinada). O indivíduo teme que suas atitudes possam demonstrar ansiedade e que isto será percebido por outros, tornando-se motivo de humilhação. A exposição a situações sociais temidas ocasiona ansiedade que por vezes pode tomar a forma de um ataque de pânico. Há o reconhecimento de que a ansiedade é irracional ou desproporcional e as situações desencadeantes passam a ser evitadas ou realizadas com sofrimento importante, levando a ansiedade antecipatória.<sup>44</sup>

No transtorno de ansiedade generalizada ocorre preocupação ou ansiedade excessiva durante mais de 6 meses a respeito de inúmeros eventos ou atividades de forma geral (como o trabalho ou o desempenho escolar). Há grande dificuldade em controlar os níveis de preocupação. São necessários no mínimo 3 dos seguintes sintomas: sentir-se agitado ou “no limite”, sentir-se facilmente fatigado, dificuldade de concentração, irritabilidade, tensão muscular, dificuldade em iniciar o sono. Há comprometimento funcional importante nos aspectos social, laboral ou em outras áreas de atuação<sup>44</sup>.

Os aspectos característicos do transtorno obsessivo compulsivo são a ocorrência de pensamentos intrusivos, recorrentes e desagradáveis geralmente associados a ações compulsivas. Em um estudo de pacientes com ELT, 22% dos pacientes relataram sintomas obsessivos e apenas 2,5 % no grupo controle. Além disso, pensamentos obsessivos podem fazer parte de uma aura epiléptica, como acontece em alguns tipos de ELT, chamada “pensamento forçado”<sup>45</sup>.

No transtorno de estresse agudo, o indivíduo vivencia ou presencia um evento traumático, envolvendo ameaça de morte ou risco de injúria física importante. Ocorrem sentimentos de medo e horror. Durante a experiência traumática, ou após o evento, a pessoa apresenta 3 ou mais dos seguintes sintomas dissociativos: sensação de



dormência ou entorpecimento, redução na percepção do ambiente, desrealização, despersonalização, ou amnésia dissociativa. O evento traumático é persistentemente re-experenciado através de imagens, pensamentos, sonhos e sensações de que a experiência traumática será revivida. Os estímulos desencadeantes de memórias traumáticas passam a ser evitados e há marcada ansiedade e prejuízo no funcionamento global do indivíduo. O transtorno tem duração de no mínimo 2 dias e no máximo 4 semanas e ocorre dentro de 4 semanas a partir do evento traumático.<sup>44</sup>

De forma semelhante, o transtorno de estresse pós-traumático envolve a exposição do indivíduo a uma experiência traumática com risco de morte ou de injúrias físicas, com resposta de ansiedade e medo intensos. O evento é revivido persistentemente através de pensamentos, imagens, sonhos, ou percepções. Estímulos internos ou externos que relembrem o evento são vivenciados com extrema ansiedade. Há tendência a evitar quaisquer situações que possam lembrar o ocorrido, podendo ocorrer também dificuldades em iniciar ou manter o sono, irritabilidade, dificuldade de concentração, hipervigilância e resposta de sobressalto exagerada. Os sintomas devem estar presentes durante mais de 1 mês e provocar comprometimento funcional importante.<sup>44</sup>

Podem ocorrer transtornos de ansiedade devido a uma condição médica geral, como por exemplo, o feocromocitoma ou relacionados ao uso de substâncias, como anfetamina e cafeína.<sup>44</sup>

#### 4.4. Fatores de risco para ansiedade em epilepsia

Alguns fatores relacionados a epilepsia têm sido associados a ansiedade, tais como: epilepsia de lobo temporal, crises de lobo temporal direito e tratamento cirúrgico da epilepsia com redução na frequência de crises menor de 75%.<sup>46</sup>

Um estudo de base populacional avaliou 515 pacientes com epilepsia na comunidade, encontrando uma prevalência de ansiedade de 20,5 %. Os fatores de risco associados com ansiedade foram depressão, para-efeitos de medicações anti-epilépticas, baixo nível educacional, doença clínica crônica, sexo feminino e desemprego.<sup>46</sup>

O início da epilepsia na idade adulta parece estar associado a maiores níveis de ansiedade. O risco de transtornos de ansiedade parece ser maior em epilepsias focais, principalmente na epilepsia de lobo temporal. Vários grupos de pesquisadores encontraram uma ligação entre transtornos de ansiedade e epilepsia de lobo temporal esquerdo, mas há divergências na literatura a respeito disto. Aparentemente, as taxas maiores de transtornos psiquiátricos, incluindo ansiedade, ocorrem em pacientes com epilepsia refratária crônica. Um fator de risco ligado tanto a epilepsia quanto a ansiedade é a percepção do estigma por parte do paciente.<sup>45</sup>

Em relação a genética dos transtornos de ansiedade, os recentes avanços na biologia molecular e nos modelos de estatística genética levaram ao maior entendimento de transtornos complexos, como os transtornos de ansiedade. Desde a década de 1970, estudos de famílias evidenciaram que o risco de transtornos de ansiedade específicos (transtorno de pânico, fobias, transtorno obsessivo-compulsivo, ou transtorno de ansiedade generalizada) é maior em pacientes com parentes de primeiro grau afetados quando comparados aos controles. De modo geral, familiares

de primeiro grau têm 4-6 vezes mais chance de apresentar um transtorno de ansiedade. As taxas de concordância em gêmeos monozigóticos variam entre 12-26% e entre 4-15% em gêmeos dizigóticos. A interação entre fatores ambientais e características genéticas parece conferir maior vulnerabilidade para o desenvolvimento de transtornos de ansiedade, reforçando o papel dos chamados fatores epigenéticos.<sup>47</sup>

#### 4.4.4 Mecanismos neurobiológicos

A observação de que a atividade epiléptica em determinadas áreas cerebrais evoca ansiedade aponta para um mecanismo fisiopatológico comum entre epilepsia e ansiedade. A estimulação elétrica da amígdala em seres humanos causa estados de ansiedade, sensações de *dejà vu*, alucinações e distúrbios autonômicos. O medo ictal ocorre em crises de lobo temporal com envolvimento da amígdala e em crises originadas no córtex cingulado anterior, no córtex órbito-frontal ou em outras estruturas límbicas, evidenciando as conexões da amígdala com estas outras estruturas. A epilepsia de lobo temporal e os transtornos de ansiedade têm na amígdala um gerador em comum: no caso da epilepsia a amígdala é responsável pela geração de descargas e nos transtornos de ansiedade pela geração de sintomas de medo e pânico.<sup>45</sup> Um estudo avaliou através de RNM o volume da amígdala de pacientes epilépticos e encontrou significativa redução nos pacientes com transtorno disfórico da epilepsia.<sup>48</sup>

Evidências recentes mostram que o funcionamento anormal dos receptores do tipo A do ácido gama-amino-butírico (GABA-A) podem ser de grande importância tanto na fisiopatologia da epilepsia quanto da ansiedade. Nesse sentido, inúmeras

observações evidenciam efeito anticonvulsivante e ansiolítico de substâncias com ação gabaérgica, como barbitúricos e benzodiazepínicos.<sup>45</sup>

#### 4.4.5 Estudos recentes avaliando epilepsia e ansiedade

Durante décadas, o interesse das comorbidades psiquiátricas em epilepsia se concentrou no estudo da depressão e das psicoses, apenas recentemente houve aumento do interesse pelo estudo da ansiedade nesse contexto.<sup>45</sup>

Um estudo Chinês recente avaliou o impacto de comorbidades psiquiátricas na qualidade de vida de pacientes epiléticos. A escala QOLIE31(Quality of Life in Epilepsy Inventory-31) foi utilizada para medida de qualidade de vida e as escalas HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) e a Hamilton Anxiety Rating Scale foram utilizadas para avaliação de ansiedade e depressão. Além disso, foram avaliadas escalas de qualidade de sono. Entre os 247 pacientes estudados, a ocorrência de sintomas de ansiedade (presente em 30.3% dos pacientes) foi o fator isolado com maior impacto no declínio da qualidade de vida.<sup>49</sup>

O comportamento suicida em pacientes epiléticos foi avaliado em um estudo Brasileiro de caso-controle, com amostra da comunidade, realizado em Campinas. Foram avaliados 153 pacientes com epilepsia e 154 controles. A amostra incluiu pacientes tanto epilepsias focais quanto generalizadas. A escala HADS foi utilizada para medir ansiedade e depressão. O grupo de epiléticos apresentou maior ocorrência de ansiedade (39.4%) em relação ao grupo controle (23.8%)  $p=0.006$  e também apresentou mais pensamentos, planos e tentativas de suicídio.<sup>50</sup>

A prevalência de transtornos de ansiedade em pacientes com epilepsia focal refratária foi avaliada em um estudo prospectivo realizado em um centro terciário na Alemanha. Foram entrevistados 97 pacientes utilizando-se como instrumento de medida o SCID-I (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders). Os pacientes que foram diagnosticados com ansiedade compunham 19.6% da amostra. Os tipos de transtorno de ansiedade encontrados foram: fobia social (7.2%), fobia específica (6.2%), transtorno de pânico (5.1%), transtorno de ansiedade generalizada (3.1%), transtorno de ansiedade não-especificado (2.1%), transtorno obsessivo-compulsivo (1%) e transtorno de estresse pós-traumático (1%). Nesse estudo, houve uma tendência de pessoas com diagnóstico de epilepsia de menor duração apresentarem mais ansiedade ( $p= 0.084$ ), assim como pessoas de menor idade ( $p=0.078$ ). Nenhuma diferença em relação ao sexo foi encontrada, provavelmente devido ao pequeno tamanho da amostra.<sup>51</sup>

Um estudo realizado na Holanda avaliou 67 pacientes com epilepsia de lobo temporal e 64 pacientes com epilepsia extra-temporal quanto a presença de comorbidades psiquiátricas. Em relação a ansiedade, foram utilizadas as escalas : CIDI (Composite International Diagnostic Interview) e a State –Trait Anxiety Inventory. Não houve diferenças quanto a presença de ansiedade em pacientes com epilepsia temporal e extra-temporal, ou em pacientes com foco epiléptico a direita ou a esquerda ou ainda em pacientes com epilepsia mesial versus neocortical. Nos pacientes com epilepsia de lobo temporal, a prevalência de transtornos de ansiedade foi de 15.2%, enquanto nos pacientes com epilepsia extra-temporal foi de 21.9%. Também foram avaliadas outras condições psiquiátricas e concluiu-se que a epilepsia de lobo temporal *per se* não deve ser considerada um fator de risco para o desenvolvimento de transtornos psiquiátricos. No entanto, nesse estudo, uma menor duração da epilepsia e uma maior frequência de crises foram identificadas como potenciais fatores de risco para o desenvolvimento de transtornos psiquiátricos.<sup>52</sup>

Estes dados divergem de estudos anteriores, em que foram encontrados maiores índices de depressão e ansiedade em pacientes com epilepsia de lobo temporal e cujos resultados não mostraram correlação entre a frequência de crises e a duração da epilepsia no desenvolvimento de transtornos de ansiedade.<sup>53</sup>

O estudo de Tellez-Zenteno teve por objetivo estimar a prevalência de transtornos psiquiátricos em pacientes epiléticos em uma grande amostra de base populacional no Canadá. O “Canadian Community Health Survey” (CCHS 1.2) foi usado para avaliar aspectos psiquiátricos em epiléticos provenientes da comunidade e em pessoas sem epilepsia. A “World Mental Health Composite International Diagnostic Interview” foi aplicada a 36.984 indivíduos. Pessoas com epilepsia apresentaram maior chance de ter transtornos de ansiedade quando comparados a pessoas sem epilepsia, OR=2.4 (IC 95%= 1.5 - 3.8). Havia 253 pacientes com epilepsia na amostra, destes, 22.8% apresentaram transtornos de ansiedade ao longo da vida, e 6.6% apresentaram transtorno de pânico com agorafobia. A prevalência de transtorno de pânico em pacientes epiléticos mostrou tendência a aumentar com a idade, sendo que em mulheres é mais comum do que em homens, 6% e 2%, respectivamente.<sup>40</sup>

Um estudo avaliou com RNM o volume das estruturas mesiais do lobo temporal em epiléticos refratários. Observou-se que pacientes com ETL refratária associada a transtorno de ansiedade têm o volume da amígdala preservado ou até maior do que pacientes com ELT refratária sem transtorno de ansiedade. Nesse estudo, o maior tempo de duração da epilepsia foi associado a maior prevalência de transtornos de ansiedade, além disso, houve um predomínio de ELT com foco a direita nos pacientes com transtorno de ansiedade.<sup>54</sup> Este dado é antagônico ao encontrado no estudo de Kalinin e Polyanskiy, em que transtornos de ansiedade foram mais relacionados a ELT com foco a esquerda.<sup>55</sup> Apesar destes achados apontarem para o papel das estruturas límbicas na gênese da epilepsia e da ansiedade, devemos considerar a necessidade

de estudos longitudinais com amostras maiores para tentar estabelecer relações de causa e efeito.<sup>54</sup>

Um estudo Brasileiro em um centro terciário avaliou 170 pacientes com ELT refratária e 100 pacientes com Epilepsia Mioclônica Juvenil (EMJ) em relação a prevalência de transtornos psiquiátricos. O instrumento de avaliação psiquiátrica utilizado foi o SCID I. Entre os pacientes com ELT, 50% apresentaram transtornos psiquiátricos, destes, 25.8% eram transtornos de humor, 15.8% eram transtornos psicóticos e 14.1 % eram transtornos de ansiedade. Nos pacientes com EMJ foi encontrada uma prevalência de 49 % de transtornos psiquiátricos, dentre estes, 23% eram transtornos de ansiedade e 19 % eram transtornos de humor. Nesse estudo, transtornos psicóticos foram associados com ELT envolvendo o lobo temporal esquerdo ( $p<0.01$ ) e transtornos de ansiedade foram associados com EMJ ( $p<0.05$ ).<sup>56</sup>

Alguns estudos procuraram avaliar a relação entre tratamento cirúrgico da ELT e aspectos psiquiátricos. A análise retrospectiva de 100 pacientes submetidos a lobectomia temporal mostrou que a presença de história de transtorno psiquiátrico ao longo da vida pode ser preditiva de um prognóstico cirúrgico pior.<sup>57</sup>

Outros estudos mostraram que os níveis de ansiedade declinam após a lobectomia temporal<sup>58</sup>, no entanto, evidências anteriores sugerem que os níveis de ansiedade tendem a aumentar após a cirurgia, atingindo um pico no primeiro mês e declinando 3 meses após a cirurgia.<sup>59</sup>

## 7. Objetivos

São objetivos do nosso estudo:

- 1- Estabelecer a prevalência dos transtornos de ansiedade na população de pacientes com epilepsia de lobo temporal no nosso meio.
- 2- Identificar os tipos de transtornos de ansiedade presentes em pacientes com epilepsia de lobo temporal.
- 3- Estabelecer associações entre variáveis demográficas e características clínicas com ocorrência de transtornos de ansiedade, inferindo fatores de risco para ansiedade na epilepsia de lobo temporal.



## 8. Referências da revisão da literatura

- 1- Krishnamoorthy ES, Satishchandra P, Sander JW. Research in epilepsy: development priorities for developing nations. *Epilepsia*, 2003; 44 Suppl 1:5-8.
- 2- Sander JW. Some aspects of prognosis in the epilepsies: a review. *Epilepsia*, 1993; 34(6):1007-1016.
- 3- Sander JW, Shorvon SD. Epidemiology of the epilepsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1996; 61(5):433-443.
- 4- Sander JW. The epidemiology of epilepsy revisited. *Curr Opin Neurol*, 2003; 16(2):165-170.
- 5- Sander JW. The natural history of epilepsy in the era of new antiepileptic drugs and surgical treatment. *Epilepsia*, 2003; 44 Suppl 1:17-20.
- 6- Engel J. Clinical aspects of epilepsy. *Epilepsy Res*, 1991; 10(1):9-17.
- 7- Engel J, Jr., Starkman S. Overview of seizures. *Emerg Med Clin North Am*, 1994; 12(4):895-923.
- 8- Engel J, Jr. Mesial temporal lobe epilepsy: what have we learned? *Neuroscientist*, 2001; 7(4):340-352.
- 9- Cohen I, Navarro V, Le Duigou C, Miles R. Mesial temporal lobe epilepsy: a pathological replay of developmental mechanisms? *Biol Cell*, 2003; 95(6):329-333.
- 10- Engel J, Jr. Introduction to temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*, 1996; 26(1):141-150.

- 11- Kobayashi E, Lopes-Cendes I, Guerreiro CA, Sousa SC, Guerreiro MM, Cendes F. Seizure outcome and hippocampal atrophy in familial mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 2001; 56(2):166-172.
- 12- Swanson TH. The pathophysiology of human mesial temporal lobe epilepsy. *J Clin Neurophysiol*, 1995; 12(1):2-22.
- 13- Walz R, Castro RM, Velasco TR, Alexandre V, Jr., Lopes MH, Leite JP et al. Surgical outcome in mesial temporal sclerosis correlates with prion protein gene variant. *Neurology*, 2003; 61(9):1204-1210.
- 14- Wieser HG, Ortega M, Friedman A, Yonekawa Y. Long-term seizure outcomes following amygdalohippocampectomy. *J Neurosurg*, 2003; 98(4):751-763.
- 15- Williamson PD, Jobst BC. Epilepsy surgery in developing countries. *Epilepsia*, 2000; 41 Suppl 4:S45-S50.
- 16- McNamara JO, Huang YZ, Leonard AS. Molecular signaling mechanisms underlying epileptogenesis. *Sci STKE*. 2006 Oct 10;2006(356):re12.
- 17- Engel J, Jr. Classifications of the International League Against Epilepsy: time for reappraisal. *Epilepsia*, 1998; 39(9):1014-1017.
- 18- Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia* 1993; 34(3):453-468.
- 19- Andermann F. Why study mesial temporal atrophy in patients with intractable temporal lobe epilepsy? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74(12):1606-1607.

- 20- Wieser HG. ILAE Commission Report. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia*, 2004; 45(6):695-714.
- 21- Sander JW. Global Campaign Against Epilepsy. Overview of the demonstration projects. *Epilepsia*, 2002; 43 Suppl 6:34-36.
- 22- Kale R. Bringing epilepsy out of the shadows. *BMJ* 1997; 315(7099):2-3.
- 23- Sander JW, Shorvon SD. Incidence and prevalence studies in epilepsy and their methodological problems: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1987; 50(7):829-839.
- 24- Sander JW, Cockerell OC, Hart YM, Shorvon SD. Is the incidence of epilepsy falling in the UK? *Lancet*, 1993; 342(8875):874..
- 25- McNamara JO. Cellular and molecular basis of epilepsy. *J Neurosci* 1994; 14(6):3413-3425.
- 26- Shin C, McNamara JO. Mechanism of epilepsy. *Annu Rev Med* 1994; 45:379-389.
- 27- Clark S, Wilson WA. Mechanisms of epileptogenesis. *Adv Neurol* 1999; 79:607-630.
- 28- Mathern GW, Leite JP, Pretorius JK, Quinn B, Peacock WJ, Babb TL. Children with severe epilepsy: evidence of hippocampal neuron losses and aberrant mossy fiber sprouting during postnatal granule cell migration and differentiation. *Brain Res Dev Brain Res* 1994; 78(1):70-80.
- 29- Mathern GW, Babb TL, Leite JP, Pretorius K, Yeoman KM, Kuhlman PA. The pathogenic and progressive features of chronic human hippocampal epilepsy. *Epilepsy Res* 1996; 26(1):151-161.

- 30- Mathern GW, Adelson PD, Cahan LD, Leite JP. Hippocampal neuron damage in human epilepsy: Meyer's hypothesis revisited. *Prog Brain Res* 2002; 135:237-251.
- 31- 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.
- 32- Belzung C, Philippot P. Anxiety from Phylogenetic Perspective: Is there a Qualitative Difference between Human and Animal Anxiety? *Neural Plasticity* 2007; 1-17.
- 33- Barkus C, McHugh SB, Sprengel R. Hippocampal NMDA receptors and anxiety: At the interface between cognition and emotion. *European Journal of Pharmacology*, 2010; 626: 49-56.
- 34- Lang PJ, McTeague, LM. The anxiety disorder spectrum: Fear imagery, physiological reactivity and differential diagnosis. *Anxiety Stress Coping*, 2009; 22 (1) :5-25.
- 35- Maren S. Neurobiology of Pavlovian Fear Conditioning. *Annual Reviews Neuroscience*, 2001; 24 : 897-931.
- 36- Fendt M, Fanselow MS. The neuroanatomical and neurochemical basis of conditioned fear. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 1999; 23: 743-760.
- 37- Roosendaal B, McEwen B, Chattarji S. Stress, memory and the amygdala. *Nature Reviews/ Neuroscience*, 2009; 10: 423-433.
- 38- Tottenham N, Sheridan M. A review of adversity, the amygdala and the hippocampus: a consideration of developmental timing. *Frontiers in Human Neuroscience*, 2010; 3: 1-18.

- 39- Gaitatzis A, Trimble MR, Sander JW. The psychiatric comorbidity of epilepsy. *Acta Neurologica Scandinava*, 2004; 110:207-220.
- 40- Tellez-Zenteno JF, Patten SB, Jetté N. Psychiatric comorbidity in epilepsy: A population-based analysis. *Epilepsia*, 2007; 48(12):2336-2344.
- 41- Matsuura M, Yasunori O, Masaaki K. A Multicenter Study on the Prevalence of Psychiatric Disorders among New Referrals for Epilepsy in Japan. *Epilepsia*, 2003;44 (1): 107-114.
- 42- Swinkels W.A., Kuyk J, van Dyck R. Psychiatric comorbidity in epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 2005; 7: 37-50.
- 43- Craske M, Rauch S, Ursano R. What is an Anxiety Disorder? *Depression and Anxiety*, 2009; 26: 1066-1085.
- 44- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Text revision DSM -IV-TR. Fourth Edition. Chapters 19, 20, 21.
- 45- Beyenburg S, Mitchell A, Schmidt D. Anxiety in patients with epilepsy: Systematic review and suggestions for clinical management. *Epilepsy & Behavior*, 2005; 7: 161-171.
- 46- Seth AM, Janine MB, Ajay KT. A community study of the presence of anxiety disorder in people with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 2007; 11: 118-124.
- 47- Smoller JW, Block SR, Young MM. Genetics of anxiety disorders: the complex road from DSM to DNA. *Depression and Anxiety*, 2009; 26: 965-975.

- 48- Ludger T, Groffmann M. Amygdala volume loss in patients with dysphoric disorder of epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 2009; 16: 105-112.
- 49- Kwan P, Yu E, Howan L. Association of subjective anxiety, depression, and sleep disturbance with quality-of-life ratings in adults with epilepsy. *Epilepsia*, 2009; 50(5): 1059-1066.
- 50- Stefanello S, Marín-Léon L, Fernandes PT. Psychiatric comorbidity and suicidal behavior in epilepsy: A community-based case –control study. *Epilepsia*, 2009;\*\*(\*) : 1-6.
- 51- Brandt C, Schoendienst M, Trentowska M. Prevalence of anxiety disorders in patients with refractory focal epilepsy- a prospective clinic based survey. *Epilepsy & Behavior*, 2010; 17: 259-263.
- 52- Swinkels W, Emde Boas W, Kuyk J. Interictal Depression, Anxiety, Personality Traits, and Psychological Dissociation in Patients with Temporal Lobe Epilepsy (TLE) and Extra-TLE. *Epilepsia*, 2006; 47(12): 2092-2103.
- 53- Piazzini A, Canevini MP, Maggiori G. Depression and Anxiety in Patients with Epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 2001; 2: 481-489.
- 54- Satishchandra P, Krishnamoorthy E. Mesial Temporal Structures and Comorbid Anxiety in refractory Partial Epilepsy. *J Neuropsychiatry Clin Neuroscience*, 2003; 15(4): 450-452.
- 55- Kalinin V, Polyanskiy D. Focus laterality and interictal psychiatric disorder in temporal lobe epilepsy. *Seizure*, 2009; 18: 176-179.

- 56- Araújo Filho GM, Rosa VP, Lin K. Psychiatric comorbidity in epilepsy: A study comparing patients with mesial temporal sclerosis and juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 2008; 13:196-201.
- 57- Kanner AM, Byrne R, Chicharro A. A Lifetime psychiatric history predicts a worse seizure outcome following temporal lobe lobectomy. *Neurology*, 2009; 72: 793-799.
- 58- Meldolesi GN, Gennaro GD, Quarato PP. Changes in depression, anxiety, anger, and personality after respective surgery for drug-resistant temporal lobe epilepsy: A 2-year follow-up study. *Epilepsy Research*, 2007; 77:22-30.
- 59- Foong J, Flugel D. Psychiatric outcome of surgery for temporal lobe epilepsy and presurgical considerations. *Epilepsy Research*, 2007; 75:84-96.

## 9. Artigo Científico

# Prevalence and risk factors for anxiety disorders in temporal lobe epilepsy

Carolina Machado Torres, José Augusto Bragatti, Kelin Cristina Martin, Ana Claudia Souza Luciana Bastianelli, Angelica Dal Pizzol, Gisele Gus Manfro, Marino Muxfeldt Bianchin

**Keywords:** Epilepsy, temporal lobe, comorbidity, anxiety disorder.

Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Division of Neurology

Corresponding author: Carolina Machado Torres

Adress: Rua Ramiro Barcelos, 2350. PO BOX: 90035-003. Porto Alegre, RS- Brazil

E-mail: [carolina.torres@terra.com.br](mailto:carolina.torres@terra.com.br)

## SUMMARY

**Purpose:** To determine the prevalence and risk factors for anxiety disorders in temporal lobe epilepsy.

**Methods:** Adult patients with temporal lobe epilepsy attending Neurology Outpatient Clinic of Hospital de Clínicas de Porto Alegre were recruited. We evaluated 147 consecutive patients using the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I disorders (SCID-I).

**Results:** Thirty-nine patients (26.5%) were diagnosed with an anxiety disorder. Univariate analyses revealed female sex (OR 3.1, 95% CI 1.2-7.7) and the presence of mood disorder (OR 2.7, 95% CI 1.2-5.8) as risk factors for anxiety in temporal lobe epilepsy. When epilepsy involved the left hemisphere the chance for having anxiety plus another psychiatric disorder was higher (OR 19.2 95% CI 3-125).

**Conclusion:** Our study suggests that female sex and concomitant mood disorder are risk factors for anxiety in temporal lobe epilepsy. Also, when the left hemisphere is involved in the epilepsy there is a higher chance that anxiety presents with another psychiatric disorder, probably meaning a different disturbance.



## INTRODUCTION

Temporal lobe epilepsy is the most common form of focal epilepsy in the adult, corresponding to 30-40% of all forms of epilepsy.<sup>1</sup> Involvement of the limbic system in this kind of condition has long been implicated in mechanisms responsible for seizures and the concomitant psychiatric features usually seen in these patients. Evidence points out that the risk of developing a psychiatric illness is higher (60%) among temporal lobe epilepsy.<sup>2,3,4,5</sup>

Previous studies have shown that anxiety disorders among epilepsy patients are associated with lower quality of life.<sup>6,7</sup> The majority of the studies about psychiatric comorbidity of epilepsy have focused on mood and psychotic disorders and only recently attention has been dedicated to anxiety disorders.<sup>8</sup> Recently, a large population-based study assessed the prevalence of psychiatric disorders associated with epilepsy and found that epilepsy patients were more likely than individuals without epilepsy to report lifetime anxiety disorder OR 2.4 (95% CI=1.5-3.8).<sup>9</sup>

Some studies tried to determinate risk factors for anxiety in patients suffering from epilepsy. Female gender and first-onset epilepsy in late life may be associated with higher levels of anxiety.<sup>10</sup> Seizure frequency has been associated with different levels of anxiety<sup>11</sup>, although this study was conducted in an epilepsy surgery setting. Later data didn't confirm this finding.

The aim of our study is to evaluate the prevalence and possible risk factors for anxiety in a homogeneous population of temporal lobe epilepsy.

## METHODS

### Subjects

Patients were recruited from the Outpatient Clinic of Hospital de Clinicas de Porto Alegre, a tertiary epilepsy center. Inclusion criteria were a diagnosis of temporal lobe epilepsy, according to concept of the 1989 ILAE Classification of the Epilepsies and Epilepsy Syndromes and the capacity of participating in a psychiatry interview. All patients were adults (>18 years old). Patients with other types of epilepsy, mental retardation or psychogenic pseudoepileptic seizures were excluded. Recruitment was performed by neurologists with expertise in epilepsy. All patients gave their written informed consent and the study was approved by the Ethics Committee of Hospital de Clinicas de Porto Alegre.

## Instruments

The suitable patients underwent a comprehensive evaluation including detailed history and neurological examination, demographic data, epilepsy duration, drug history, family history, interictal EEG recording and neuroimaging (CT or MRI). MRI was not available for all patients. All 147 patients performed a psychiatric interview using the Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID).

Statistical analysis was performed using SPSS Version 15.0.

## RESULTS

One hundred forty seven patients were assessed. Ninety six (65.3%) were female. The mean age was 44.2 +/- 12.5 years (range 19-79). The mean age at epilepsy onset was 18.6 +/-14.7 years (range 0-67). Mean epilepsy duration was 25.7 +/- 13.8 years.

Family history of a psychiatry disorder was present in 58 (39.5%) patients. Epilepsy history in the family was present in 56 (38.1%) of the patients.

Alcohol or drug use was present only in 8 patients (5.4%). Ninety seven (66%) patients reported the presence of an aura. Controlled seizures were seen in 62 (42.2%) of the patients and 38 (25.9%) patients reported history of past IPI (initial precipitating injury). Demographic and clinical data are show in **Table 1**.

Among the 147 patients interviewed, a psychiatric diagnosis according to results of the SCID was present in 91 (61.9%) of the patients. Thirty nine (26.5%) patients had an anxiety disorder. Nineteen patients had Generalized Anxiety Disorder (GAD), 5 patients had Panic Disorder (PD), 3 patients had PD with Agoraphobia, 5 patients had Post-traumatic Stress Disorder (PTSD), 3 patients had Obsessive-Compulsive Disorder (OCD), 3 patients had Specific Phobia (SP) and 1 patient had Social Phobia (SP).

Thirteen (33.3%) patients were diagnosed with anxiety disorders without other psychiatry comorbidity, while 26 (66.6%) patients had an anxiety disorder plus another psychiatry condition.

Risk factors for anxiety in temporal lobe epilepsy were evaluated with Univariate analyses. Female sex (OR 3.1, 95% CI 1.2-7.7) and the presence of mood disorder (OR 2.7, 95% IC 1.2-5.8) showed significant association with anxiety in this group. See **Table 2**.

When epilepsy involved the left hemisphere the chance for having anxiety plus another psychiatric disorder was higher (OR 19.2 95% CI 3-125). See **Table 3**.

## DISCUSSION

Our cross-section study reported the prevalence rates of anxiety disorders in patients with temporal lobe epilepsy, using the Structured Clinical Interview–DSM IV (SCID). Risk factors for anxiety in this population were also assessed.

The prevalence of anxiety disorders in our study was 26.5%. Previous investigations using different methodology and heterogeneous population showed similar results. Tellez-Zenteno used SCID-I in a population-based study and found a life-time prevalence of 22.8% among patients with epilepsy not further specified.<sup>9</sup> Another study using the HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) evaluated 515 patients and found a prevalence of 20.5%, the type of epilepsy was not specified.<sup>12</sup> Swinkels *et al* found a prevalence of 15.2% of anxiety disorders in temporal lobe epilepsy using the CIDI( Composite International Diagnostic Interview), compared to a prevalence of 21.9% in extra-temporal lobe epilepsy patients.<sup>5</sup> De Souza *et al* used the Beck Depression Inventory (BDI) and found a prevalence of anxiety of 43.7 % in woman and 28.5 % in man, but it was a small sample.<sup>13</sup> Although the studies were conducted in different populations and used different instruments, the results are comparable, but do not lead to definite conclusions.

Our findings demonstrated that female gender is an isolated risk factor for anxiety in temporal lobe epilepsy. This evidence was pointed out by Jacoby *et al*<sup>14</sup> and Mensah *et al*<sup>12</sup>. Relation of female sex and anxiety need to be considered for future research, since evidence from basic studies suggests there are differences in amygdala function and structure in response to stress according to sex.<sup>15</sup>

Mood disorders were associated with anxiety in temporal lobe epilepsy in our study. The literature has reported the association of depression and anxiety for many years, including samples of patients with and without epilepsy.<sup>4,12,16</sup> Although the concept of the bi-directional relationship between depression and epilepsy has now been widely accepted, the same is not true for anxiety. Consistent data suggests that epilepsy and depression may share a common pathogenic mechanism, and depression seems to be four to six times more likely to occur in epilepsy patients.<sup>17</sup> Investigation about the interaction between depression and anxiety in the context of epilepsy needs further research.

When we analyzed the occurrence of anxiety disorders alone compared to anxiety plus another psychiatry disorder, we found the later was associated with epilepsy involvement of the left hemisphere. In other words, when the right hemisphere was involved we found features of anxiety only. Data about laterality of the epileptogenic area and association with psychiatry symptoms is not definitive. Some authors found a relationship between left temporal lobe focus and depression.<sup>18,19,20,21</sup> On the opposite, Sperli *et al* identified right –sided or bilateral foci as a risk factor for psychiatry comorbidity in epilepsy.<sup>22</sup> Some evidence indicates that there is a hierarchy regarding cognitive development and right hemisphere functions develop first, so its impairment could affect the functions of the left hemisphere.<sup>22</sup> Our findings suggest that patients with left-sided epilepsy tend to be more affected by anxiety

plus other psychiatric comorbidity, probably leading to a different condition which we may call “anxiety plus”.

Special instruments may be necessary to evaluate psychiatry issues in epilepsy patients, since this population behaves in a different way towards its illness, probably reacting differently than people with any other chronic disease. The epilepsy itself is a generator of anxiety and sometimes is difficult to differentiate symptoms of regular worry about the possibility of a seizure from symptoms of pathological anticipatory anxiety.

## **CONCLUSION**

Anxiety disorders in temporal lobe epilepsy seem to be associated with female gender and the presence of mood disorder. The involvement of the left hemisphere carries a higher risk for developing anxiety plus other psychiatry disorder. Further investigations are needed to establish the mechanisms that match together in this kind of disease.

Treating people with epilepsy remains a challenge considering that patients with psychiatry disorders usually do not receive enough attention towards their psychological symptoms and other issues (seizure frequency, for instance) seem to be more important for the physicians. Nevertheless, the psychiatry comorbidity of epilepsy greatly enhances the burden of epilepsy.

## **CONFLICT OF INTERESTS**

The authors declare that there are no actual or potential financial or other conflicts of interest related to the submitted manuscript.

## **ACKNOWLEDGMENTS**

This study was supported by Brazilian governmental funds (CNPq/FAPERGS).

TABLE 1- Demographic and clinical characteristics of people with TLE (n=147)

		number	%
Age (years)	Minimum Maximum Mean	19 79 44,2 +/- 12.5	–
Age at epilepsy onset (years)	Minimum Maximum Mean	00 67 18.6 +/- 14.7	–
Epilepsy duration (years)	Minimum Maximum Mean	01 61 25.7 +/-13.8	–
Race	White Afro Brazilian	139 08	94.6 5.4
Gender	Male Female	96 51	65.3 34.7
SCID	Positive Negative	91 56	61.9 38.1
Presence of aura	Yes No	50 97	34 66
Seizure control	Yes No	62 85	42.2 57.8
History of alcohol or drug use	Yes No	08 139	5.4 94.6
Anxiety disorder	Yes No	39 108	26.5 73.5
Psychotic disorder	Yes No	09 138	6.1 93
History of IPI	Yes No	38 109	25.9 74.1
Family history of psychiatric disorder	Yes No	58 89	39.5 60.5
Family history of epilepsy	Yes No	56 91	38.1 61.9

TABLE 2 - Risk factors for life-long anxiety disorders (n =147)

	Presence of anxiety disorder	Ausence of anxiety disorder	OR CI 95%	<i>p</i>
Age (mean,years)	44,4 (+/- 13.5)	44,2 (+/- 12.2)	–	0.93
Age at epilepsy onset (mean,years)	21,4 (+/- 16.7)	17,6 (+/- 14.0)	–	0.16
Epilepsy duration (mean,years)	22,7 (+/- 15.0)	26,8 (+/- 13.3)	–	0.11
Gender: male female	07 32	44 64	3.14 (1.2 – 7.7)	0.01
Controlled seizures  Yes  No	  14  25	  48  60	  1.42 (0.6-3.0)	  0.45
Family history of Epilepsy  Yes  No	  16  23	  40  68	  1.1 (0.5-2.5)	  0.70
Family history of psychiatric disorder  Yes  No	  18  21	  40  68	  1.4 (0.7-3.0)	  0.34
Alcool or drug use  Yes  No	  2  37	  6  102	  1.0 (0.2-5.6)	  0.64
Presence of psychotic disorder  Yes  No	  2  37	  7  101	  1.2 (0.2-6.4)	  1.0
Presence of mood disorder  Yes  No	  26  13	  46  62	  2.7 (1.2-5.8)	  0.008
Presence of aura  Yes  No	  27  12	  70  38	  1.2 (0.5-2.6)	  0.38
Use of Benzodiazepines  Yes  No	  6  33	  20  88	  1.2 (0.4-3.3)	  0.43

TABLE 3 - Anxiety disorders X anxiety plus another psychiatry disorder (n=39)

	Anxiety only	Anxiety Plus another	OR CI 95%	<i>p</i>
Age (years)	43.0 (+/- 14.9)	45.1(+/-13.0)	–	0.65
Age at epilepsy onset (years)	18.0 (+/-16.1)	23.1(+/-17.0)	–	0.38
Epilepsy duration (years)	24.9 (+/-18.1)	21.6(+/-13.3)	–	0.52
Gender: Male Female	03 10	04 22	1.6 (0.3-8.7)	0.66
Family history of epilepsy Yes No	05 08	11 15	1.1 (0.3-4.5)	1.0
Family history of psychiatry disorder Yes No	05 08	13 13	1.6 (0.4-6.2)	0.73
Controlled seizures Yes No	06 07	08 18	1.9 (0.4-7.6)	0.48
Benzodiazepine use Yes No	03 10	03 23	0.4 (0.7-2.5)	0.38
Psychotropic drugs Yes No	04 09	09 17	1.2 (0.2-5.0)	1.0
Interictal EEG Unilateral Bilateral	06 07	17 09	2.2 (0.5-8.5)	0.31
Epilepsy onset Before 12 After 12	07 06	08 18	2.6 (0.6-10.3)	0.18
Left hemisphere involvement Yes No	05 08	24 02	19.2(3.0-125)	0.001

## REFERENCES

- 1- Engel J, Jr. Mesial temporal lobe epilepsy: what have we learned? *Neuroscientist*, 2001; 7(4): 340-352.
- 2- Gaitatzis A, Trimble MR, Sander JW. The psychiatric comorbidity of epilepsy. *Acta Neurologica Scandinava*, 2004; 110: 207-220.
- 3- Goldstein MA, Harden CL. Epilepsy and Anxiety. *Epilepsy & Behaviour*, 2000; 1: 228-234.
- 4- Piazzini A, Canevini MP, Maggiori G, Canger R. Depression and anxiety in patients with epilepsy. *Epilepsy & Behaviour*, 2001; 2: 481-489.
- 5- Swinkels WM, Emde Boas W, Kuyk J, van Dyck R, Spinhoven P. Interictal Depression, Anxiety, Personality Traits, and Psychological Dissociation in Patients with Temporal Lobe Epilepsy (TLE) and Extra- TLE. *Epilepsia*, 2006; 47(12): 2092-2103.
- 6- Kwan P, Yu E, Howan L. Association of subjective anxiety, depression, and sleep disturbance with quality-of-life ratings in adults with epilepsy. *Epilepsia*, 2009; 50(5): 1059-1066.
- 7- Kanner A, Barry J, Giliam F. 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 **\*\*(\*)**: 1-7.
- 8- Brandt C, Schoendienst M, Trentowska M. Prevalence of anxiety disorders in patients with refractory focal epilepsy- a prospective clinic based survey. *Epilepsy & Behavior*, 2010; 17: 259-263.



- 9- Tellez-Zenteno JF, Patten SB, Jetté N. Psychiatric comorbidity in epilepsy: A population-based analysis. *Epilepsia*, 2007; 48(12): 2336-2344.
- 10- Baker GA, Jacoby A, Buck, Brooks J, Potts P, Chadwick DW. The quality of life of older people with epilepsy: findings from a UK community study. *Seizure* 2001; 10:92-99.
- 11- Reuber M, Andersen B, Elger CE, Helmstaedter C. Depression and anxiety before and after temporal lobe epilepsy surgery. *Seizure*, 2004; 13: 129-135.
- 12- Mensah SA, Beavis JM, Thapar AK, Kerr MP. A community study of the presence of anxiety disorder in people with epilepsy. *Epilepsy & Behaviour*. 2007; 11: 118-124.
- 13- De Souza EA, Salgado PC. A psychosocial view of anxiety and depression in epilepsy. *Epilepsy & Behaviour*. 2006; 8: 232-238.
- 14- Jacoby A, Baker GA, Steen N. The clinical course of epilepsy and its psychosocial correlates: findings from a UK community study. *Epilepsia*. 1996; 37:148-161.
- 15- Tottenham N, Sheridan M. A review of adversity, the amygdala and the hippocampus: a consideration of developmental timing. *Frontiers in Human Neuroscience*, 2010; 3: 1-18.
- 16- Johnson EK, Jones JE, Seidenberg M, Hermann BP. The relative impact of anxiety, depression, and clinical seizure features on health-related quality of life in epilepsy. *Epilepsia*, 2004; 45:544-550.
- 17- Kanner AM. Do epilepsy and psychiatric disorders share common pathogenic mechanisms? A look at depression and epilepsy. *Clinical Neuroscience Research*, 2004; 4:31-37.

- 18- Mendez MF, Cummings JL, Benson DF. Depression in epilepsy: significance and phenomenology. *Archives of Neurology*, 1986; 43: 766-770.
- 19- Perini G, Mendius R. Depression and anxiety in complex partial seizures. *Journal of Nerv Mental Disease*, 1984; 172: 287-290.
- 20- Altshuler LL, Devinsky O, Post RM. Depression, anxiety and temporal lobe epilepsy: laterality of focus and symptoms. *Archives of Neurology*, 1990; 47:284-288.
- 21- Mendez MF, Taylor JL, Doss RC. Depression in secondary epilepsy: relation to lesion laterality. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1994; 57:232-233.
- 22- Sperli F, Rentsch D, Despland PA, Folletti G. Psychiatry Comorbidity in Patients Evaluated for Chronic Epilepsy: A Differential Role of the Right Hemisphere? *European Neurology*, 2009; 61: 350-357.

## 10. Considerações finais

O presente trabalho estudou aspectos clínicos e psiquiátricos em uma amostra de pacientes com epilepsia do lobo temporal. O estudo foi realizado em um centro terciário de epilepsia, com recursos limitados, pois trata-se de população atendida pelo Sistema Único de Saúde. Obtivemos, no entanto, informações importantes que nos proporcionaram estabelecer relações de prevalência e determinar fatores de risco.

Nosso estudo encontrou taxas de prevalência de ansiedade em epilepsia de lobo temporal semelhantes às da literatura, em torno de 20 a 30 %. Sexo feminino e presença de transtorno de humor foram fatores de risco para ocorrência de ansiedade nesses pacientes. Observamos, ainda, que o envolvimento do hemisfério esquerdo parece colaborar para a ocorrência de uma condição psiquiátrica mais abrangente, envolvendo não só ansiedade, mas também outros transtornos psiquiátricos.

O estudo de comorbidades psiquiátricas em epilepsia é de grande importância frente ao impacto destes fatores na qualidade de vida dos pacientes. Faz-se necessário maior entendimento dos mecanismos envolvidos na gênese destas condições, assim como a realização de estudos longitudinais que possam tentar estabelecer relações de causa-efeito para estes fenômenos.



# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)