

GERARDO MARIA DE ARAÚJO FILHO

**ESTUDO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE TRANSTORNOS DE
PERSONALIDADE E ALTERAÇÕES DE NEUROIMAGEM EM PACIENTES
COM EPILEPSIA MIOCLÔNICA JUVENIL**

Tese apresentada à Universidade Federal de
São Paulo – Escola Paulista de Medicina para
obtenção do título de Doutor em Ciências

SÃO PAULO

2009

GERARDO MARIA DE ARAÚJO FILHO

**ESTUDO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE TRANSTORNOS DE
PERSONALIDADE E ALTERAÇÕES DE NEUROIMAGEM EM PACIENTES
COM EPILEPSIA MIOCLÔNICA JUVENIL**

Tese apresentada à Universidade Federal de
São Paulo – Escola Paulista de Medicina, para
obtenção do título de Doutor em Ciências

ORIENTADOR: Elza Márcia Targas Yacubian

CO-ORIENTADOR: Henrique Carrete Júnior

SÃO PAULO

2009

FICHA CATALOGRÁFICA

DE ARAÚJO FILHO, Gerardo Maria

Estudo da associação entre transtornos de personalidade e alterações de neuroimagem em pacientes com epilepsia mioclônica juvenil

P:

Tese (Doutorado) – Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-graduação em Neurologia.

Título em inglês: Study of the association between personality disorders and neuroimaging alterations in patients with juvenile myoclonic epilepsy.

Descritores: epilepsia mioclônica juvenil, transtornos psiquiátricos, transtornos de personalidade, ressonância magnética.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE NEUROLOGIA E NEUROCIRURGIA

Chefe de Departamento:

Prof^a. Dra. Débora Amado Scerni

Coordenadora do Curso de Pós-graduação:

Prof^a. Dra. Maria da Graça Naffah-Mazzacoratti

GERARDO MARIA DE ARAÚJO FILHO

**ESTUDO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE TRANSTORNOS DE PERSONALIDADE
E ALTERAÇÕES DE NEUROIMAGEM EM PACIENTES COM EPILEPSIA
MIOCLÔNICA JUVENIL**

BANCA EXAMINADORA:

Elza Márcia Targas Yacubian (orientadora)

Acioly Luis Tavares de Lacerda

Andréa Parolin Jackowski

José Alexandre de Souza Crippa

Ricardo Guarnieri

SUPLENTES:

Laura Maria de Figueiredo Ferreira Guilhoto

Marsal Sanches

Aprovada em: ____/____/____

Esta tese foi realizada na Disciplina de Neurologia Clínica, Departamento de Neurologia e Neurocirurgia da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, durante o curso de pós-graduação em Neurologia. Auxílio financeiro: CAPES, CNPq e FAPESP.

DEDICATÓRIA

À minha querida e eterna mãe, fonte de amor, inspiração e ânimo em todos os momentos.

Ao meu pai, exemplo de força e persistência perante os obstáculos.

A toda a minha família, que de diferentes maneiras me auxiliaram e estimularam ao longo dessa travessia.

AGRADECIMENTOS

À Prof^a. Dra. Elza Márcia Targas Yacubian pelo valioso aprendizado e constante estímulo ao longo da pós-graduação.

Aos pacientes do ambulatório de epilepsia mioclônica juvenil e aos voluntários que de maneira extremamente generosa possibilitaram a realização desse trabalho.

A todos os queridos colegas do ambulatório de epilepsia, que tanto colaboraram na montagem e execução deste estudo.

SUMÁRIO

Dedicatória	vi
Agradecimentos	vii
Listas	ix
Resumo	xi
1. INTRODUÇÃO	1
1.1 A avaliação psiquiátrica em epilepsia	1
1.2 A epilepsia mioclônica juvenil (EMJ)	4
1.3 EMJ e aspectos psiquiátricos	7
1.4 Contribuição das técnicas de neuroimagem na fisiopatologia da EMJ	11
1.5 Acometimento dos lobos frontais na EMJ	14
2. OBJETIVOS	17
3. DISCUSSÃO	19
4. CONCLUSÕES	25
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28
6. ANEXOS	38

LISTA DE ANEXOS

viii

Anexo 1. Aprovação pelo comitê de ética em pesquisa da UNIFESP.

Anexo 2. Termo de consentimento livre e esclarecido - pacientes.

Anexo 3. Termo de consentimento livre e esclarecido - controles.

Anexo 4. Questionário sócio-demográfico.

LISTA DE ABREVIATURAS

- TP:** Transtornos psiquiátricos
- PCE:** Pacientes com epilepsia
- SNC:** Sistema nervoso central
- DAE:** Droga antiepiléptica
- ELT:** Epilepsia do lobo temporal
- ILAE:** International League Against Epilepsy
- TCG:** Tônico-clônicas generalizadas
- EGI:** Epilepsia generalizada idiopática
- EMJ:** Epilepsia mioclônica juvenil
- EEG:** Eletroencefalograma
- DSM-IV:** Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais, 4^a. edição
- RM:** Ressonância magnética
- VPA:** Valproato de sódio
- VBM:** Morfometria baseada em voxel
- ¹H-MRS:** espectroscopia de prótons por ressonância magnética.
- SC:** Substância cinzenta
- SB:** Substância branca
- Cho:** Colina
- Cr:** Creatina + fosfocreatina
- GLX:** Glutamina + glutamato
- Lac:** Lactato
- NAA:** N-acetil aspartato
- ml:** Mio-inositol
- TC:** Tomografia de crânio
- COF:** córtex órbito-frontal
- CC:** Corpo caloso

RESUMO

Objetivos: Traços de personalidade caracterizados por instabilidade emocional, imaturidade, insegurança, indisciplina e mudanças freqüentes de humor têm sido associados aos pacientes com epilepsia mioclônica juvenil (EMJ). Estudos têm demonstrado pior grau de controle de crises e maior disfunção psicossocial entre pacientes com EMJ e tais características de comportamento. Neste trabalho foram realizados dois estudos de neuroimagem por ressonância magnética (RM), cujo objetivo foi o de estabelecer a associação entre a presença dos referidos traços de personalidade e a existência de alterações nos lobos frontais nestes pacientes.

Métodos: Após as avaliações psiquiátricas, que consistiram na aplicação dos instrumentos SCID-I e SCID-II, foram analisadas as RM de dezesseis pacientes com EMJ e transtornos de personalidade do grupo B, de 41 pacientes com EMJ sem transtornos psiquiátricos e de um grupo-controle formado por 30 indivíduos saudáveis provenientes da comunidade. As técnicas de morfometria baseada em voxel (VBM) e espectroscopia de prótons por RM ($^1\text{H-MRS}$) foram aplicadas para análise das imagens. Os grupos eram homogêneos quanto à idade, gênero e dominância manual.

Resultados: Foram observadas reduções do volume de substância cinzenta no tálamo à direita, nas regiões mesiofrontais bilateralmente e na região frontobasal à direita dos pacientes com EMJ e transtorno de personalidade do grupo B na análise por VBM. O estudo de $^1\text{H-MRS}$ demonstrou redução da relação NAA/Cr no tálamo direito e nas regiões mesiofrontais bilateralmente, além de aumento da relação GLX/Cr nas regiões mesiofrontais bilateralmente nesse referido grupo de pacientes.

Conclusões: As regiões talâmicas, mesiofrontais e frontobasais têm sido envolvidas na fisiopatologia da EMJ e dos transtornos de personalidade do grupo B. Os achados reforçam a hipótese de que os transtornos de personalidade do grupo B na EMJ representariam disfunção frontal mais intensa e possivelmente uma forma mais grave dessa síndrome epiléptica.

INTRODUÇÃO

A avaliação psiquiátrica em epilepsia

Epilepsia é uma condição neurológica crônica, com prevalência estimada em torno de 1% da população geral (SHORVON, 1990; FERNANDES e SANDER, 1998). O impacto significativo deste distúrbio na qualidade de vida, do ponto de vista físico, cognitivo e emocional tem sido objeto de estudos na área (TRIMBLE, 2000; TRIMBLE et al., 2000; KANNER e WEISBROT, 2001; MULA e TRIMBLE, 2003).

A complexa relação entre epilepsia e transtornos psiquiátricos (TP) demanda atenção desde os estudos mais antigos, tanto por sua elevada prevalência como pelo agravamento do prognóstico do quadro neurológico entre os pacientes com epilepsia (PCE). Quando comparados a grupos-controle, PCE apresentam maiores riscos de desenvolver transtornos afetivos, de ansiedade e psicóticos. Apesar da sua frequência elevada e potencial gravidade, os TP na epilepsia ainda são subdiagnosticados e subvalorizados entre os PCE, em consequência principalmente do não-reconhecimento pela equipe cuidadora dos aspectos psiquiátricos e psicossociais nesta população específica (TRIMBLE et al., 2000; KANNER e WEISBROT, 2001).

Estudos de prevalência de TP em PCE ao longo da vida apontam para uma taxa entre 41 a 50%, enquanto as taxas de prevalência em um ano variam entre 18,6 a 30% (KESSLER et al., 1994; OFFORD et al., 1996). Entretanto, tais estudos demonstram que a frequência de TP na epilepsia não é homogênea entre os grupos de pacientes, podendo ser até duas vezes maior naqueles com quadros refratários (GILLIAM et al., 2006). Os TP mais frequentes entre os PCE são os transtornos de humor (20 a 60%), transtornos de ansiedade (17 a 24%), psicoses (2 a 9%), transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (12 a 37%) e transtornos de personalidade (12 a 24%) (TELLEZ-

ZENTENO e WIEBE, 2008). Além disso, os PCE apresentam maior prevalência de tentativas de suicídio (12 a 33%) quando comparados à população geral (1,1 a 4,6%), sendo mais freqüentes em pacientes com quadros refratários (TELLEZ-ZENTENO e WIEBE, 2008).

Sob uma perspectiva etiopatogênica, os TP na epilepsia constituem-se na expressão de três processos, surgindo a partir de uma interação dinâmica entre os mesmos. O primeiro é representado por um processo neurobiológico intrínseco, resultante de mudanças neuroquímicas em todo o sistema nervoso central (SNC). O segundo ocorre como a expressão do potencial iatrogênico de drogas antiepilépticas (DAE) utilizadas pelos PCE ou em decorrência da sua descontinuação. O terceiro é representado pelos processos reativos e de ajustamento frente a um distúrbio crônico, incapacitante e culturalmente estigmatizante (KETTER et al., 1999; KANNER e WEISBROT, 2001; MULA e TRIMBLE, 2003).

Do ponto de vista da relação temporal com as crises, os processos descritos são tradicionalmente subdivididos em *ictais*, definidos como aqueles nos quais os sintomas psiquiátricos constituem parte da manifestação crítica; *peri-ictais* quando os mesmos precedem ou sucedem as crises epilépticas, e *interictais* quando não se observa nenhuma relação temporal com as mesmas. (TRIMBLE, 2000; TRIMBLE et al., 2000; KANNER e WEISBROT, 2001).

Toda avaliação psiquiátrica inicial em PCE deve obter informações adequadas não só das alterações psicopatológicas apresentadas pelo paciente, mas também aquelas relacionadas à sua compreensão acerca da epilepsia; a presença de sintomas psiquiátricos; o impacto da epilepsia em sua vida; história pregressa de quadros psiquiátricos e história psiquiátrica na família.

Tais informações ajudarão os profissionais a compreender melhor a alteração ocorrida com o paciente e auxiliarão no estabelecimento de uma proposta terapêutica mais adequada, que pode envolver intervenções clínicas, psicológicas e sócio-familiares (TRIMBLE, 2000; TRIMBLE et al., 2000; KANNER e WEISBROT, 2001). Um importante aspecto a ser considerado nos estudos de prevalência dos TP na epilepsia consiste em determinar e caracterizar cuidadosamente os aspectos clínicos e sócio-demográficos da população de pacientes a ser avaliada. Deve ser observado se a mesma apresenta o(s) mesmo(s) tipo(s) de síndrome epiléptica, se a população é homogênea ou heterogênea quanto ao tempo de doença ou à gravidade da epilepsia e se há a presença de um grupo-controle. Devido ao fato de que grande parte dos estudos que envolveram avaliações psiquiátricas em PCE ter sido realizada em serviços terciários, envolverem um número relativamente pequeno de pacientes, terem utilizado instrumentos não-validados internacionalmente e ocorrido sem grupos-controle, uma análise crítica acerca dos desenhos dos estudos e da escolha das escalas diagnósticas deve ser considerada (SWINKELS et al., 2003; GAITATZIS et al., 2004; JACKSON e TURKINGTON, 2005). Além de todos os aspectos referidos, a maioria das pesquisas na área tem se concentrado principalmente na epilepsia do lobo temporal (ELT) (SCHMITZ e WOLF, 1995; SENGOKU et al., 1997; TRIMBLE, 2000; SWINKELS et al., 2003), havendo relativamente poucos estudos que avaliaram a prevalência de TP em outros tipos de epilepsia (TRIMBLE, 2000; SWINKELS et al., 2003; GAITATZIS et al., 2004).

A epilepsia mioclônica juvenil

A classificação da *International League Against Epilepsy* (ILAE) de 1981 (COMMISSION, 1981) dos tipos de crises epiléticas considera três grupos de crises: parciais ou focais, generalizadas e crises não classificáveis. As crises parciais ou focais são aquelas que se iniciam em um sistema de neurônios limitados a uma parte de um hemisfério cerebral, sendo divididas em crises parciais simples, crises parciais complexas e crises parciais com generalização secundária. As crises generalizadas têm como manifestação clínica inicial o envolvimento de ambos os hemisférios, podendo ser crises de ausência, crises mioclônicas, clônicas, tônicas, tônico-clônicas generalizadas (TCG) e atônicas. As crises não classificáveis incluem todas aquelas que não se enquadram nos tipos anteriores. Algumas crises neonatais se encaixam nesta categoria.

Com relação ao diagnóstico sindrômico, a classificação de síndromes epiléticas da ILAE (COMMISSION, 1989) reconhece quatro grupos de síndromes epiléticas. O primeiro compreende o das epilepsias relacionadas à localização (focal, parcial, local) divididas em idiopáticas, sintomáticas e criptogênicas; o segundo é formado pelas epilepsias generalizadas, que agrupam as epilepsias generalizadas idiopáticas, as sintomáticas e as criptogênicas; o terceiro engloba as epilepsias indeterminadas focais ou generalizadas; o quarto grupo é formado pelas síndromes especiais, tais como aquelas nas quais as crises epiléticas são relacionadas a situações.

As epilepsias generalizadas idiopáticas (EGI) não ocorrem como consequência de uma doença ou lesão cerebral, sendo muitas vezes determinadas por fatores genéticos. Pacientes com EGI podem apresentar crises TCG, de ausência e mioclônicas, ocorrendo isoladamente ou em

combinações variadas, e não apresentam sinais de comprometimento do sistema nervoso no período intercrítico (SERRATOSA, 2001). Uma característica significativa das EGI é o seu início relacionado à idade (COMMISSION, 1989). As sete formas reconhecidas de EGI são: convulsões neonatais familiares benignas; convulsões neonatais benignas; epilepsia mioclônica benigna da infância; epilepsia ausência da infância (picnolepsia); epilepsia com crises TCG do despertar; epilepsia ausência juvenil e a epilepsia mioclônica juvenil (EMJ).

Em 1867, Herpin em sua obra *Des accès incomplets de l'épilepsie*, foi o primeiro a descrever o caso de um paciente com provável diagnóstico de EMJ. Relatou o caso de um adolescente, que aos 13 anos foi acometido por crises epiléticas sutis (*sécousses* – abalos) na parte superior do corpo que progrediram para crises TCG três meses depois (HERPIN, 1867; EADIE, 2002). Em 1957, Janz e Christian, nomearam de "epilepsia de pequeno mal impulsivo" as características clínicas e eletroencefalográficas encontradas neste tipo de epilepsia (JANZ e CHRISTIAN, 1957). Em 1975, Lund et al. (1975), sugeriram o nome de EMJ, que foi adotado pela ILAE (LUND et al., 1975; COMMISSION, 1989).

A EMJ é uma síndrome epilética caracterizada por mioclonias, presentes em todos os casos, crises TCG e de ausência. As crises mioclônicas caracterizam e definem a síndrome e uma parcela variável de pacientes apresenta crises de ausências e TCG. O diagnóstico de EMJ é baseado na ocorrência de abalos mioclônicos sem perda de consciência, mais freqüentes ao despertar. As crises apresentam início entre 6 e 36 anos de idade e têm como principais fatores desencadeantes o estresse e a privação de sono. A

hiperventilação, a fotoestimulação, a execução de atividades práticas e cálculos matemáticos, bem como a leitura e o ciclo menstrual, também atuam como precipitantes de crises (OGUNI et al., 1994; CLEMENT e WALLACE, 1998; SOUSA et al., 2005). As mioclonias ocorrem principalmente ao despertar. Aproximadamente 90% dos pacientes com EMJ têm crises TCG e cerca de um terço têm crises de ausência. O EEG mostra complexos de espícula-onda e poliespícula-onda bilaterais, de frequência dominante variável, em geral mais rápida do que três por segundo. A idade de início dessa síndrome situa-se entre 12 e 18 anos. O tipo de crise inicial é, mais comumente, mioclonias isoladas, que variam tanto em frequência como em intensidade. Nos casos em que há o aparecimento de crises TCG, a média de intervalo entre as primeiras manifestações (mioclonias) e a primeira crise TCG é 3,3 anos (JANZ, 1985).

Dados epidemiológicos conferem à EMJ uma prevalência de 5-11% dentre todas as epilepsias (JANZ, 1997) e de 26,7% dentre todas as formas de EGI (GENTON et al., 2000). Estudos europeus revelaram prevalência de um caso por 100.000 habitantes (JALLON e LATOUR, 2005). Apesar da prevalência elevada e de geralmente responder bem ao tratamento com DAE apropriadas, a EMJ é freqüentemente subdiagnosticada até que o paciente seja questionado sobre o sintoma específico de abalos matinais relacionados ao despertar e ao cansaço. Pontos importantes para o diagnóstico incluem inteligência normal, início na adolescência, crises que ocorrem ao despertar e fatores precipitantes de crises, dentre os quais privação do sono, estresse psicológico, estímulos luminosos e sonoros. Tanto as mioclonias quanto as

crises TCG são precipitadas por privação do sono ou despertar precoce, ocorrendo predominantemente pela manhã.

O tratamento de pacientes com EMJ é habitualmente realizado com valproato de sódio (VPA). Essa droga, considerada de primeira escolha no tratamento das síndromes epiléticas generalizadas, tem eficácia de 75% a 93% em pacientes com EMJ (HITIRIS e BRODIE, 2005). O perfil de efeitos adversos do VPA, principalmente em mulheres, levou à busca de novas opções terapêuticas nesta síndrome. Há evidências de que a lamotrigina e o topiramato podem ser opções no tratamento destes pacientes (BERGEY, 2005; DE ARAÚJO FILHO et al., 2006). Apesar de tratamento clínico adequado, até cerca de 60% dos pacientes com EMJ podem continuar tendo crises (GELISSE et al., 2001b). Entre os casos resistentes ao tratamento com DAE, um grande percentual é constituído por pacientes chamados pseudorrefratários, que continuam tendo crises devido ao estilo de vida, descontinuação da medicação e à persistência de fatores desencadeantes, particularmente privação de sono (GELISSE et al., 2001b; SOUSA et al., 2005). Porém, um grupo de pacientes, que corresponde a até 15,5% do total, permanece com crises verdadeiramente resistentes ao tratamento com DAE (GELISSE et al., 2001b).

EMJ e aspectos psiquiátricos

Estudos pioneiros em EMJ já procuraram destacar e caracterizar os aspectos psiquiátricos e psicológicos encontrados nesses pacientes. Janz e Christian (1957) assim descreveram as características encontradas (JANZ e CHRISTIAN, 1957):

“... As described by us earlier in patients with awakening epilepsy, and contrary to ‘typical epileptic behaviour’, their mental behaviour is very often characterized by unsteadiness, lack of discipline, hedonism and indifference towards their disease... They promise more than they can deliver... Their behaviour often has effects on their therapy. They will declare that they adhere to all prescriptions, but in fact they forget to attend control visits and to take their medication regularly... Their mood changes rapidly and frequently... They are easy to encourage and to discourage; they are gullible and unreliable...”

Estudos posteriores relataram “traços típicos” e “desordens de caráter” em 12 em uma série de 35 (34%) e em 116 em uma série de 399 (29%) pacientes (SIMONSEN et al., 1976; TSUBOI, 1977). Janz (1985) relacionou a EMJ a determinados padrões de comportamento, caracterizados por instabilidade emocional e imaturidade, onde as atitudes relativas ao tratamento tenderiam ao descompromisso, apresentando dificuldade em seguir orientações acerca da necessidade de evitar fatores precipitantes das crises, tais como a regularização do sono e o controle do uso de álcool e outras drogas. Referiu ainda uma tendência a minimizar sua doença e tratamento e a esconder as conseqüências negativas de suas atitudes contrárias às recomendações médicas, chamando a atenção para a necessidade de uma compreensão mais global deste tipo de epilepsia, para a qual contribuem aspectos neurológicos, psiquiátricos e sociais (JANZ, 1985).

Alguns estudos foram realizados com o objetivo de nomear e estabelecer a freqüência dos TP na EMJ. Perini et al. (1996) encontraram freqüência elevada de traços de ansiedade em um grupo de pacientes com EMJ em relação aos com epilepsia do lobo temporal (ELT) (PERINI et al.,

1996). Gelisse et al. (2001a), em uma série de 170 casos de pacientes com EMJ e utilizando como instrumento diagnóstico os critérios do *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 4^a. edição (DSM-IV), encontraram 24 pacientes que preencheram critérios para transtorno de personalidade, sendo o subtipo *borderline* o mais freqüente (11 pacientes). Tal transtorno é caracterizado por impulsividade, instabilidade emocional e intolerância a frustrações. Outros achados menos freqüentes foram: transtorno de ansiedade generalizada (seis), esquizofrenia (cinco) e episódio depressivo (três) (GELISSE et al., 2001a). Trinka et al. (2006), investigando a prevalência de TP em uma série de 43 pacientes com EMJ e utilizando como instrumento diagnóstico dois questionários estruturados, a *Schedule Clinical Interview for DSM-IV axis I and II* (SCID I e SCID II), ambos baseados nos critérios diagnósticos do DSM-IV, encontraram 27 diagnósticos psiquiátricos em 15 pacientes (35%), sendo os transtornos de personalidade os mais freqüentemente diagnosticados (16 diagnósticos) (TRINKA et al., 2006). De Araújo Filho et al. (2007), em um estudo controlado onde se comparou a freqüência de TP entre um grupo de 100 pacientes com EMJ e um grupo de 100 indivíduos saudáveis selecionados da comunidade pareados em relação ao sexo, idade, escolaridade e nível sócio-econômico, encontraram uma prevalência de 49% de TP, sendo os transtornos de ansiedade, do humor e de personalidade os de maior prevalência (DE ARAÚJO FILHO et al., 2007). Gelisse et al. (2001) também sugeriram que os traços de comportamento descritos no passado poderiam corresponder atualmente ao transtorno de personalidade *borderline*, o mais encontrado em sua amostra (GELISSE et al., 2001). De maneira semelhante, outros estudos também sugeriram uma

associação entre EMJ e transtornos de personalidade, principalmente do grupo B (histriônico, *borderline* e passivo-agressivo) (TRINKA et al., 2006; DE ARAÚJO FILHO et al., 2007). As características clínicas desse grupo de transtornos consistem em marcada instabilidade emocional e impulsividade, além de intolerância à imposição de limites e à frustração (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2000). A descrição dos sintomas realizada por autores no passado (JANZ e CHRISTIAN, 1957; SIMONSEN et al., 1976; JANZ, 1985) corresponderia aos transtornos de personalidade do grupo B atualmente descritos no DSM-IV, devido ao fato de tais transtornos dividirem os mesmos padrões de comportamento citados acima (DE ARAÚJO FILHO et al., 2007). Tais manifestações de comportamento, entretanto, poderiam corresponder a uma possível disfunção do lobo frontal, uma vez que há sugestões na literatura que evidenciaram tanto alterações funcionais e estruturais do lobo frontal em pacientes com EMJ (DEVINSKY et al., 1997; WOERMANN et al., 1998; WOERMANN et al., 1999; GELISSE et al., 2001; KOEPP, 2005) como em outras lesões do lobo frontal (DOVAL et al., 2001; KOEPP, 2005). Estas características poderiam corresponder a um traço constituinte da própria EMJ ou pelo menos estar presente nas suas formas mais graves (DEVINSKY et al., 1997; GELISSE et al., 2001a; GELISSE et al., 2001b; TRINKA et al., 2006).

Contribuição das técnicas de neuroimagem para o entendimento da fisiopatologia da EMJ

Novas técnicas de aquisição e de análise de imagens adquiridas por ressonância magnética (RM) têm sido de fundamental importância no

esclarecimento das bases neuroanatômicas e fisiopatológicas das EGI, uma vez que são capazes de demonstrar alterações cerebrais focais não evidenciadas pela RM convencional. Além de ter um custo menor que outros exames de neuroimagem, a RM é um exame que oferece riscos mínimos aos pacientes por ser não-invasiva e não envolver radiação ionizante. Dentre as novas técnicas de análise destaca-se a morfometria baseada em voxel (VBM) e dentre as técnicas de aquisição destaca-se a espectroscopia de prótons por RM ($^1\text{H-MRS}$).

A técnica de VBM consiste em um método de análise de imagens de RM que possibilita a comparação de diferenças na concentração e volume de substância cinzenta (SC) ou de substância branca (SB) entre regiões cerebrais de diferentes grupos de pacientes (BETTING ET AL., 2006; MALHI e LAGOPOULOS, 2008). As imagens são analisadas semi-automaticamente através de um *software* específico. O método compreende três fases: 1. Normalização espacial, onde as imagens são normalizadas a partir de um modelo de estrutura do cérebro, a fim de poderem ser comparadas entre os grupos. Essa fase diminui a variabilidade referente ao tamanho e formato cerebrais; 2. Segmentação, onde as imagens são automaticamente segmentadas em SB, SC e líquido; 3. Suavização, as imagens segmentadas são suavizadas através de um filtro, a fim de reduzir as variações inter-individuais dos giros cerebrais. Esse passo restaura a quantidade de tecido que foi deformado durante o processo de normalização (MALHI e LAGOPOULOS, 2008). Os resultados encontrados para cada grupo de pacientes são comparados entre si, sendo considerados significantes aqueles que sobreviverem a uma análise estatística pré-definida. Uma vez que a técnica de

VBM baseia-se em um critério estatístico para a avaliação de diferenças entre os tecidos, grupos relativamente grandes de imagens são necessários para a identificação de alterações, o que limita o seu uso na prática clínica. Apesar disso, o método tem se mostrado confiável em diversas pesquisas nas áreas de Neurologia e Psiquiatria (MALHI e LAGOPOULOS, 2008).

A $^1\text{H-MRS}$, por sua vez, é capaz de oferecer dados metabólicos e bioquímicos sobre o parênquima encefálico, podendo demonstrar disfunção neuronal independentemente de alterações estruturais ou eletrofisiológicas. A técnica permite a mensuração da concentração total de substâncias *in vivo*, isto é, sua concentração intra e extracelular, no tecido cerebral de forma não invasiva. Apesar de utilizar os mesmos princípios físicos da RM, a imagem produzida pela $^1\text{H-MRS}$ é fornecida como representação gráfica de amplitude ou área *versus* frequência de metabólitos cerebrais. No gráfico, a posição do metabólito é identificada no eixo horizontal em unidades relativas expressas como “partes por milhão” (ppm) e sua concentração é indicada pela altura do pico ou, mais precisamente, pela área sob a curva. As principais substâncias mensuradas através da $^1\text{H-MRSI}$ são (CENDES et al., 2002; DUNCAN, 2002):

1. Colina (Cho): Principal componente das membranas celulares. É marcador de distúrbios do metabolismo da membrana. Valores elevados das suas concentrações indicam aumento da síntese de membrana;

2. Creatina + fosfocreatina (Cr): Marcador de metabolismo energético cerebral. Sua concentração é relativamente estável em todo tecido cerebral e tende a ser relativamente resistente a mudanças, por isso, é geralmente utilizado como referência interna no registro de concentrações relativas de outros metabólitos cerebrais;

3. Glutamina + glutamato (GLX): Associados com a transmissão sináptica excitatória. Concentrações elevadas indicam maior neurotoxicidade;
4. Lactato (Lac): Relacionado com metabolismo anaeróbico, sendo praticamente indetectável no cérebro normal. Está aumentado em estados de isquemia/hipóxia;
5. N-acetil aspartato (NAA): É encontrado exclusivamente nos neurônios no cérebro maduro, portanto é considerado parâmetro de viabilidade e densidade neuronal e axonal. A redução dos seus níveis está associada à degeneração ou perda neuronal irreversível, como também à disfunção neuronal reversível;
6. Mio-inositol (ml): Marcador glial (astrócitos), estando alterado em distúrbios do metabolismo de membrana.

Estudos utilizando a técnica de VBM têm demonstrado alteração nas concentrações de SC no córtex de pacientes com EGI e mais especificamente na EMJ, sendo corroborados por estudos que evidenciaram alterações da volumetria cerebral nesses pacientes. Woermann et al. (1998), através da técnica de volumetria por RM, encontraram anormalidades significativas no volume e na distribuição regional da substância cinzenta cortical em 8 de 20 pacientes com EMJ. Baseados nesses achados, os mesmos autores estudaram pacientes com EMJ através da técnica de VBM, tendo encontrado aumento da SC no córtex pré-frontal ventro-medial desses pacientes (WOERMANN et al., 1998; WOERMANN et al., 1999). Da mesma forma, Betting et al. (2006), em um estudo envolvendo pacientes com EGI, encontraram anormalidades nas concentrações de SC nas regiões mesiofrontais e frontobasais em pacientes com EMJ (BETTING et al., 2006).

Estudos envolvendo a técnica de $^1\text{H-MRS}$ têm demonstrado taxas anormais de metabólitos em várias regiões cerebrais dos pacientes com EGI. Bernasconi et al. (2003) estudaram 20 pacientes com EGI, encontrando níveis anormalmente baixos de NAA/Cr no tálamo de 60% deles e volumes talâmicos anormalmente reduzidos em 15% deles, quando comparados com controles saudáveis (BERNASCONI et al., 2003). Da mesma forma, Savic et al. (2000) encontraram concentrações significativamente reduzidas de NAA no córtex pré-frontal em um estudo com 15 pacientes com EMJ e, posteriormente, encontraram correlação entre esta redução com prejuízos no desempenho em testes neuropsicológicos direcionados para o lobo frontal, além de demonstrarem redução de Cho e ml no tálamo de 12/25 pacientes com diagnóstico de EMJ (SAVIC et al., 2000; SAVIC et al., 2004).

Acometimento dos lobos frontais na EMJ

A investigação por neuroimagem seja por tomografia de crânio (TC) ou RM não se constitui em um procedimento de rotina em pacientes com EMJ pelo fato de que tais exames freqüentemente estarem dentro dos padrões de normalidade (SERRATOSA, 2001). Entretanto, tal como descrito na seção anterior, achados de neuroimagem na EMJ evidenciaram tanto alterações estruturais quanto funcionais nos lobos frontais nesses pacientes (DEVINSKY et al., 1997; WOERMANN et al., 1998; WOERMANN et al., 1999; SAVIC et al., 2000; BERNASCONI et al., 2003; SAVIC et al., 2004; KOEPP, 2005; BETTING et al., 2006). Além disso, estudos envolvendo achados neuropatológicos do cérebro de indivíduos com EGI mostraram aumento de distúrbios migratórios,

particularmente neurônios heterotópicos nos lobos frontais, sugerindo uma possível predisposição ao comprometimento dos lobos frontais nos pacientes com EGI (MEENCKE e JANZ, 1984). Trabalhos mais recentes por RM de encéfalo em pacientes com EGI também têm demonstrado alterações predominantes nos lobos frontais (SAVIC et al., 1998).

A relação entre TP presentes na EMJ e alterações estruturais e funcionais do lobo frontal estão freqüentemente sugeridas na literatura (DEVINSKY et al., 1997; WOERMANN et al., 1998; WOERMANN et al., 1999; GELISSE et al., 2001; KOEPP, 2005). Contudo, apesar de todo o conhecimento acumulado ainda não conseguimos responder a esta questão. Estudos cujo objetivo seja o de esclarecer essa possível associação tornam-se necessários, pois tais características poderiam corresponder a um traço constituinte da própria EMJ ou estar presente nas formas mais graves da doença (DEVINSKY et al., 1997; KOEPP, 2005). Da mesma forma, é necessário correlacionar a presença de tais traços a um pior prognóstico da EMJ, uma vez que a presença de TP associa-se a um pior controle de crises entre esses pacientes (DE ARAÚJO FILHO et al., 2007).

O córtex órbito-frontal e sua associação com a cognição e processamento emocional

O córtex pré-frontal é filogeneticamente uma das regiões cerebrais mais recentemente desenvolvidas, sendo uma das áreas corticais que melhor diferencia os humanos dos outros primatas não-humanos (FUSTER, 1999). Evidências provenientes de estudos neuropsicológicos, neuroanatômicos e

neurofuncionais sugerem que anormalidades na referida região estão associadas a diferentes transtornos psiquiátricos (LACERDA et al., 2003) Devido ao fato de o córtex pré-frontal ser heterogêneo tanto do ponto de vista estrutural como funcional, é necessário estudar suas subdivisões a fim de identificar possíveis associações de anormalidades nas mesmas com quadros comportamentais específicos.

O córtex órbito-frontal (COF) se constitui em uma importante subdivisão do córtex pré-frontal, sendo composto pelas áreas mais ventrais do último. Estende-se desde a substância perfurante anterior posteriormente até o pólo frontal anteriormente e tem como limites laterais os opérculos frontais. Conecta-se a importantes regiões relacionadas às emoções, tais como hipocampo e amígdala, além de regiões como núcleos talâmicos e córtex pré-motor e parietal. Apesar da heterogeneidade na mensuração de seus limites para fins de estudos de neuroimagem ter se constituído em um problema no passado, principalmente devido aos antigos métodos basearem-se no padrão de sulcos cerebrais da região, o desenvolvimento de métodos geométricos validados internacionalmente e baseados em estruturas menos variáveis possibilitou uma maior facilidade de acesso a essa referida estrutura (LACERDA et al, 2003).

O envolvimento do COF tem sido observado em diversos TP, tendo sido correlacionado à depressão maior e possivelmente a transtornos de personalidade (LACERDA et al, 2004). Estudos de neuroimagem funcional têm sugerido uma correlação entre a porção mesial do COF e o processo da elaboração de emoções negativas, enquanto as emoções positivas estariam correlacionadas à sua porção mais lateral (BAKER et al., 1997; NORTHOFF et

al., 2000). Suas conexões a várias estruturas cerebrais, portanto, o coloca em um lugar central na regulação de uma grande variedade de processos neuropsicológicos e comportamentais, incluindo o funcionamento normal ou patológico. É especialmente crucial no processamento das reações emocionais, na regulação do comportamento social, nos estímulos de reforço positivo e sensações de reconhecimento e no controle de algumas vias efectoras motoras e do sistema nervoso autônomo (ZALD e KIM, 1996).

OBJETIVOS

Os objetivos deste estudo foram:

Geral

Determinar, através de técnica de análise de neuroimagem estrutural (VBM) e de nova técnica de aquisição ($^1\text{H-MRSI}$), a presença e a localização de alterações estruturais e funcionais em pacientes com EMJ e transtorno de personalidade do grupo B.

Específicos

Comparar os achados de alterações estruturais e funcionais em pacientes com EMJ e transtorno de personalidade do grupo B com os achados nos pacientes com EMJ sem TP e no grupo de controles saudáveis;

Investigar a existência de alterações em lobos frontais nos pacientes com EMJ e transtorno de personalidade do grupo B em comparação a pacientes com EMJ sem TP e em controles saudáveis;

Verificar e estabelecer a correlação entre a gravidade do transtorno de personalidade e a viabilidade neuronal nos pacientes com EMJ;

Definir a existência de possível correlação entre a gravidade do transtorno de personalidade e a frequência de crises nos pacientes com EMJ.

A metodologia e os resultados encontram-se descritos na forma de artigos científicos.

DISCUSSÃO

O objetivo deste estudo foi o de verificar a existência de possíveis diferenças nos estudos de neuroimagem estrutural e funcional entre um grupo de pacientes com EMJ e transtorno de personalidade do grupo B e pacientes com EMJ sem diagnósticos psiquiátricos, todos acompanhados no ambulatório de Epilepsia da Disciplina de Neurologia do Hospital São Paulo da Universidade Federal de São Paulo. As técnicas utilizadas foram o VBM e a ^1H -MRS. Utilizou-se também a comparação de variáveis clínicas entre os grupos, tais como tipo e frequência de crises, tipo de DAE utilizada e duração da doença. Um grupo-controle de indivíduos saudáveis provenientes da comunidade foi constituído com o objetivo de prover maior confiabilidade às comparações. Estes são os primeiros estudos a realizar uma investigação das alterações de personalidade na EMJ utilizando técnicas de neuroimagem estrutural (VBM) e funcional (^1H -MRSI).

Achados de neuroimagem estrutural na literatura observaram alteração nas concentrações de SC e de volume no córtex de pacientes com EMJ, particularmente nas regiões mesiofrontais e frontobasais (WOERMANN et al., 1998; WOERMANN et al., 1999; BETTING et al., 2006). O COF, uma subdivisão do córtex pré-frontal, é conectado a estruturas cerebrais diretamente envolvidas nos processos emocionais e exerce um papel de regulação da reatividade do humor e da impulsividade modulando a atividade de outras regiões frontais relacionadas a funções motoras (LACERDA et al., 2003). Estudos observaram alterações no volume do COF em pacientes com transtorno de personalidade do grupo B, sugerindo um possível papel da referida estrutura, associada a outras regiões fronto-límbicas tais como cíngulo,

amígdala e hipocampo na fisiopatologia desses transtornos (LYOO et al., 1998; RAINE et al., 2000; RÜSCH et al., 2001; TEBARTZ VAN ELST et al., 2003).

Pesquisas utilizando a técnica de ¹H-MRSI por sua vez têm demonstrado concentrações diminuídas de NAA e aumentadas de GLX em regiões cerebrais dos pacientes com EMJ, particularmente nos tálamos e córtex pré-frontal (SAVIC et al., 2000; SAVIC et al., 2004). Tais alterações têm apontado para uma menor viabilidade neuronal nas referidas regiões do córtex desses pacientes quando comparados a grupos-controle saudáveis ou a pacientes com outros tipos de EGI, além de um envolvimento do circuito tálamo-frontal na fisiopatologia da EMJ (SAVIC et al., 2000; BERNASCONI et al., 2003; SAVIC et al., 2004).

Diferentes tipos de transtornos de ansiedade e de humor, tais como fobias, depressão maior e distímia, além de transtornos somatoformes e psicóticos têm sido descritos na literatura como comorbidades psiquiátricas na EMJ (GELISSE et al., 2001; DE ARAÚJO FILHO et al., 2006; TRINKA et al., 2006; DE ARAÚJO FILHO et al., 2007). Em um estudo anterior encontramos 49% de prevalência de TP em uma amostra de 100 pacientes com EMJ (DE ARAÚJO FILHO et al., 2007). Além disso, 17% dos pacientes apresentavam critérios diagnósticos de transtornos de personalidade do grupo B de intensidade leve a moderada e clinicamente caracterizadas por impulsividade, labilidade do humor, instabilidade emocional, insegurança e dificuldade em aceitar regras sociais (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2000; GELISSE et al., 2001; DE ARAÚJO FILHO et al., 2007).

A associação entre EMJ e alguns “traços de personalidade” específicos tem sido sugerida desde as primeiras descrições da referida síndrome (JANZ e

CHRISTIAN, 1957). Tais traços foram inicialmente caracterizados por labilidade emocional, imaturidade, hedonismo, indisciplina e indiferença em relação à sua doença (JANZ e CHRISTIAN, 1957; SIMONSEN et al., 1976; JANZ, 1985). A caracterização dos sintomas realizada pelos autores no passado pode corresponder aos sintomas apresentados por pacientes com transtorno de personalidade do grupo B citados acima e descritos no DSM-IV (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2000). Tais manifestações poderiam ocorrer em consequência de disfunção frontal, uma vez que há descrições na literatura de alterações comportamentais semelhantes em pacientes com outros tipos de lesões de lobo frontal (DOVAL et al., 2001; KOEPP, 2005).

Neste estudo observaram-se alterações estruturais nos tálamos e nos lobos frontais nos pacientes com EMJ em comparação com o grupo-controle. As alterações consistiram de diminuição do volume de SC nos tálamos bilateralmente, além de aumento de SC nas regiões mesiofrontais bilateralmente. Quando o grupo de pacientes com EMJ e transtorno de personalidade do grupo B foi comparado ao grupo de pacientes com EMJ sem TP, foi observada diminuição do volume de SC no tálamo à direita e aumento do volume de SC nas regiões mesiofrontais bilateralmente. Além disso, foi observado aumento do volume de SC na região do COF à direita entre os pacientes com o referido transtorno de personalidade em comparação ao grupo com EMJ sem TP. Os achados indicam um maior envolvimento dessas regiões cerebrais, já implicadas na própria fisiopatologia da EMJ, entre os pacientes com EMJ e transtorno de personalidade do grupo B (LYOO et al., 1998; RAINE et al., 2000; RÜSCH et al., 2001; TEBARTZ VAN ELST et al., 2003).

Foi encontrada diminuição do volume de SC na ínsula bilateralmente nos pacientes com EMJ quando comparados ao grupo-controle, porém não houve diferenças quando foram comparados ambos os grupos de pacientes com EMJ. Estudos têm observado as conexões da ínsula a várias estruturas corticais, além de um possível envolvimento da referida estrutura nas epilepsias focais e generalizadas (ISNARD et al., 2008). Também foi observada diminuição do volume de SB no corpo caloso (CC) e no cerebelo bilateralmente nos pacientes com EMJ quando comparados ao grupo-controle, entretanto sem diferenças entre os grupos de pacientes com EMJ. Estudos demonstraram alterações estruturais de SB envolvendo o CC e o cerebelo nos pacientes com EMJ. O CC se constitui na maior conexão inter-hemisférica cerebral e a principal via da SB no SNC (TAE et al., 2006). Reduções na estrutura do CC poderiam ser indicativas de disfunções da conexão inter-hemisférica, alteradas em pacientes com transtorno de personalidade do grupo B e envolvidas nos processos de impulsividade e instabilidade emocional (RÜSCH et al., 2001; TEBARTZ VAN ELST et al., 2003). O envolvimento do cerebelo na epilepsia também tem sido observado na literatura, uma vez que o mesmo apresenta conexões com um grande número de vias aferentes e eferentes do SNC (BIAOU et al., 2008; RIEDERER et al., 2008).

A análise das concentrações dos metabólitos demonstrou alterações da relação NAA/Cr e GLX/Cr nos pacientes com EMJ e transtorno de personalidade do grupo B, particularmente nos tálamos e nas regiões mesiofrontais, quando comparados aos pacientes com EMJ sem TP e ao grupo-controle. As alterações consistiram em diminuição da relação NAA/Cr no tálamo à direita e nas regiões mesiofrontais bilateralmente, além de um

aumento da relação GLX/Cr nas regiões mesiofrontais bilateralmente nos pacientes com EMJ e transtorno de personalidade do grupo B quando comparados aos outros dois grupos. Os achados apontam para uma diminuição da viabilidade e um aumento da neurotoxicidade nessas áreas, uma vez que o NAA é considerado um marcador de viabilidade e o GLX de neurotoxicidade (SAVIC et al., 2000; BERNASCONI et al., 2003; SIMISTER et al., 2003; SAVIC et al., 2004; KOEPP, 2005; HAKI et al., 2007).

Os pacientes com EMJ e transtorno de personalidade apresentaram pior controle de crises (ausências e mioclonias) quando comparados aos pacientes sem transtornos de personalidade, indicando a presença de maior gravidade do quadro de epilepsia naquele grupo de pacientes. Houve também uma correlação positiva entre maior gravidade do transtorno de personalidade e maior frequência de crises. Além disso, foi observada correlação entre a gravidade do transtorno de personalidade do grupo B e a diminuição da relação NAA/Cr nos voxels localizados no tálamo e em regiões frontais, indicando uma menor viabilidade neuronal nos pacientes com EMJ e transtorno de personalidade mais grave. Da mesma forma, uma correlação estatisticamente significativa foi encontrada entre a gravidade do transtorno de personalidade do grupo B e o aumento na relação GLX/Cr nos voxels localizados nos tálamos e lobos frontais, indicando maior neurotoxicidade no referido grupo.

CONCLUSÕES

Este estudo investigou a existência de alterações estruturais e funcionais dos lobos frontais entre pacientes com EMJ e transtornos de personalidade do grupo B, pacientes com EMJ sem TP e indivíduos saudáveis de um grupo controle através de técnicas de neuroimagem cerebral (VBM e ¹H-MRS). Os resultados obtidos permitiram a delimitação das seguintes conclusões:

1. Através da técnica de análise de neuroimagem estrutural (VBM), observou-se que os pacientes com EMJ apresentaram diminuição do volume de SC nos tálamos bilateralmente e aumento do volume de SC nas regiões mesiofrontais quando comparados a um grupo de controles saudáveis;

2. Evidenciou-se, em ambos os estudos apresentados, um maior comprometimento tanto estrutural como funcional do tálamo e região mesiofrontal nos pacientes com EMJ e transtorno de personalidade do grupo B. No estudo de VBM observou-se também aumento do volume de SC na região frontobasal (COF) à direita nos pacientes com EMJ e transtorno de personalidade;

3. Os pacientes com EMJ e transtorno de personalidade apresentaram maior gravidade do quadro de epilepsia quando comparados aos pacientes sem TP;

4. Observou-se uma correlação negativa entre a gravidade do transtorno de personalidade e a diminuição da relação NAA/Cr nos voxels localizados nos tálamos e em regiões mesiofrontais, indicando diminuição progressiva da viabilidade neuronal nos pacientes com EMJ e transtorno de personalidade mais grave. Do mesmo modo, uma correlação positiva foi encontrada entre a gravidade do transtorno de personalidade do grupo B e o aumento na relação

GLX/Cr nos voxels localizados nos tálamos e em regiões mesiofrontais, indicando maior neurotoxicidade nos pacientes com EMJ e transtorno de personalidade de maior gravidade.

REFERÊNCIAS

American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual for mental disorders DSM – IV (Text Revision)*. 4th ed., Washington, 2000.

Baker SC, Frith CD, Dolan RJ. The interaction between mood and cognitive function studied with PET. *Psychol Med* 1997; 27:565-578.

Bergey G. Evidence-based treatment of idiopathic generalized epilepsies with new antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2005;46:161-168.

Bernasconi A, Bernasconi N, Natsume J, Antel SB, Andermann F, Arnold DL. Magnetic resonance spectroscopy and imaging of the thalamus in idiopathic generalized epilepsy. *Brain* 2003; 126:2447-2454.

Betting LE, Mory SB, Li LM, Lopes-Cendes I, Guerreiro MM, Guerreiro CAM, Cendes F. Voxel-based morphometry in patients with idiopathic generalized epilepsies. *NeuroImage* 2006;32:498-502.

Biaou O, Abderahim R, Soto Ares G, Jissendi Tchofo P. Crossed cerebellar diaschisis post status epilepticus. *J Radiol* 2008;89:507-509.

Cendes F, Knowlton RC, Novotny E, Li LM, Antel S, Sawrie S, Laxer KD, Arnold D. Magnetic resonance spectroscopy in epilepsy: clinical issues. *Epilepsia* 2002; 43:32-39.

Clement MJ, Wallace SJ. Juvenile myoclonic epilepsy. *Arch Dis Child* 1998;63:1049-1053.

Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981;22:489-501.

Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30:389-399.

De Araújo Filho GM, Pascalicchio TF, Lin K, Sousa PS, Yacubian EMT. Neuropsychiatric profile of patients with juvenile myoclonic epilepsy treated with valproate or topiramate. *Epilepsy Behav* 2006; 8:606-609.

De Araújo Filho GM, Pascalicchio TF, Sousa PS, Lin K, Guilhoto LMF, Yacubian EMT. Psychiatric disorders in juvenile myoclonic epilepsy: a controlled study of 100 patients. *Epilepsy Behav* 2007; 10:437-441.

Devinsky O, Gershengorn J, Brown E, Perrine K, Vazquez B, Luciano D. Frontal functions in juvenile myoclonic epilepsy. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1997;10:243-246.

Doval O, Gaviria M, Kanner AM. Frontal lobe dysfunction in epilepsy. In: Ettinger AB, Kanner AM (eds). *Psychiatric issues in epilepsy: a practical guide to diagnosis and treatment*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins; 2001:261-271.

Duncan JS. Neuroimaging methods to evaluate the etiology and consequences of epilepsy. *Epilepsy Res* 2002; 50:13-40.

Eadie MJ. The epileptology of Théodore Herpin (1799-1865). *Epilepsia* 2002;43:1256-1261.

Fernandes JG, Sander JWAS. Epidemiologia e história natural das epilepsias. In: Costa JC, Palmira A, Yacubian EMT, Cavalheiro EA (eds). *Fundamentos neurobiológicos das epilepsias. Aspectos clínicos e cirúrgicos*. São Paulo, Lemos Editorial; 1998:3-20.

Gaitatzis A, Trimble MR, Sander JW. The psychiatric comorbidity of epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2004;110:207-220.

Gelisse P, Genton P, Samuelian J-C, Thomas P, Bureau M. Troubles psychiatriques dans l'épilepsie myoclonique juvénile. *Rev Neurol* 2001a; 157(3); 297-302.

Gelisse P, Genton P, Thomas P, Rey M, Samuelian J, Dravet C. Clinical factors of drug resistance in juvenile myoclonic epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001b; 70:240-243.

Genton P, Gelisse P, Thomas P. Juvenile myoclonic epilepsy today: current definition and limits. In: Schmitz B, Sander T (eds). *Juvenile myoclonic epilepsy: the Janz syndrome*. Petersfield, Wrightson Biomedical Publishing; 2000:11-32.

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

Haki C, Gümüstas OG, Bora I, Gümüstas AU, Parlak M. Proton magnetic resonance spectroscopic study of bilateral thalamus in juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure* 2007; 16:287-295.

Herpin TH. *Des accès incompléts de l'épilepsie*. Paris: J Ballière et Fils; 1867.

Hitiris N, Brodie M. Evidence-based treatment of idiopathic generalized epilepsies with older antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2005; 46:149–153.

Isnard J, Ryvlin P, Mauguière F. Insular epilepsy. In: Lüders H (ed). *Textbook of epilepsy surgery*. London: Inform UK; 2008:321-333.

Jackson MJ, Turkington D. Depression and anxiety in epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76(1):45-47.

Jallon P, Latour P. Epidemiology of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia* 2005; 46:10-14.

Janz D. Epilepsy with impulsive petit mal. *Acta Neurol Scand* 1985;72:449-459.

Janz D. The idiopathic epilepsies of adolescence with childhood and juvenile age of onset. *Epilepsia* 1997;38:4-11.

Janz D, Christian W. Impulsiv petit mal. *Dtsch Z Nervenheilk* 1957;176:346-386.

Kanner AM, Weisbrot D. Psychiatric evaluation of the patient with epilepsy. A practical approach for the "nonpsychiatrist". In: Ettinger AB, Kanner AM (eds). *Psychiatric issues in epilepsy: a practical guide to diagnosis and treatment*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins; 2001:19-30.

Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshelman S, Wittchen HU, Kendler KS. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51:8-19.

Ketter TA, Post RM, Theodore WH. Positive and negative psychiatric effects of antiepileptic drugs in patients with seizure disorders. *Neurology* 1999;53(2):53-67.

Koepp MJ. Juvenile myoclonic epilepsy – a generalized epilepsy syndrome? *Acta Neurol Scand* 2005;112:57-62.

Lacerda ALT, Hardan AY, Yorbik O, Keshavan MS. Measurement of the orbitofrontal cortex: a validation study of a new method. *Neuroimage* 2003;19:665-673.

Lacerda AL, Keshavan MS, Hardan AY, Yorbik O, Brambilla P, Sassi RB, Nicoletti M, Mallinger AG, Frank E, Kupfer DJ, Soares JC. Anatomic evaluation of the orbitofrontal cortex in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2004;55:353-358.

Lund M, Reintoft H, Simonsen N. Eine kontrollierte soziologische und psychologische untersuchung on patienten mit juveniler myoklonischer epilepsie. *Nervenarzt* 1975;47:708-712.

Lyoo IK, Han MH, Cho DY. A brain MRI study in subjects with borderline personality disorder. *J Affect Disord* 1998;50:235-243.

Malhi GS, Lagopoulos J. Making sense of neuroimaging in psychiatry. *Acta Psychiatr Scand* 2008; 117:100-117.

Meencke HJ, Janz D. Neuropathological findings in primary generalized epilepsy: a study of eight cases. *Epilepsia* 1984;25(1): 8-21.

Mula M, Trimble MR. The importance of being seizure free: topiramate and psychopathology in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2003;4:430-434.

Nicolson A, Appleton RE, Chadwick DW, Smith DF. The relationship between treatment with valproate, lamotrigine and topiramate and the prognosis of idiopathic generalized epilepsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:75-79.

Northoff G, Richter A, Gessner M, Schlagenhaut F, Fell J, Baumgart F, Kaulisch T, Kötter R, Stephan KE, Leschinger A, Hagner T, Bargel B, Witzel T, Hinrichs H, Bogerts B, Scheich H, Heinze HJ. Functional dissociation between medial and lateral prefrontal cortical spatiotemporal activation in negative and positive emotions: a combined fMRI/MEG study. *Cereb Cortex* 2000;10:93-107.

Offord DR, Boyle MH, Campbell D, Goering P, Lin E, Wong M, Racine YA. One-year prevalence of psychiatric disorders in Ontarians 15 to 64 years of age. *Can J Psychiatry* 1996; 41:559-563.

Oguni H, Mukahira K, Oguni M. Video-polygraphic analysis of myoclonic seizures in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 1994;35:307-316.

Perini GI, Tosin C, Carraro C, Bernasconi G, Canevini MP, Canger R, Pellegrini A, Testa G. Interictal mood and personality disorders in temporal lobe epilepsy and juvenile myoclonic epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61:601-605.

Raine A, Lancz T, Bihle S, LaCasse L, Colletti P. Reduced prefrontal gray matter volume and reduced autonomic activity in antisocial personality disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:119-129.

Riederer F, Lanzenberger R, Kaya M, Prayer D, Serles W, Baumgartner C. Network atrophy in temporal lobe epilepsy: a voxel-based morphometry study. *Neurology* 2008;71:419-425.

Rüsch N, van Elst LT, Ludaescher P, Wilke M, Huppertz HJ, Thiel T, Schmahl C, Bohus M, Lieb K, Hesslinger B, Hennig J, Ebert D. A voxel-based morphometric MRI study in female patients with borderline personality disorder. *Neuroimage* 2003;20:385-392.

Savic I, Lekvall A, Greitz D, Helms G. MR spectroscopy shows reduced frontal lobe concentrations of N-acetyl aspartate in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 2000;41:290-296.

Savic I, Österman Y, Helms G. MRS shows syndrome differentiated metabolite changes in human-generalized epilepsies. *NeuroImage* 2004;21:163-172.

Savic I, Seitz RJ, Pauli S. Brain distortions in patients with primarily generalized tonic-clonic seizures. *Epilepsia* 1998;39:364-370.

Schmitz B. Depressive disorders in epilepsy. In: Trimble MR, Schmitz B (eds). *Seizures, affective disorders and anticonvulsant drugs*. Guildford, Clarius; 2002:19-34.

Schmitz B, Wolf P. Psychosis in epilepsy: frequency and risk factors. *J Epilepsy* 1995;8:295-305.

Sengoku A, Toichi M, Murai T. Comparison of psychotic states in patients with idiopathic generalized epilepsy and temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1997;38 (Suppl 6): S22-S25.

Serratosa JM. Juvenile myoclonic epilepsy. In: Wyllie E (ed). *The treatment of epilepsy. principles and practice*. 3rd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins; 2001:491-507.

Shorvon SD. Epidemiology, classification, natural history and genetics of epilepsy. *Lancet* 1990;336:93-96.

Simonsen M, Møllgaard V, Lund. A controlled clinical and electroencephalographic study of myoclonic epilepsy (impulsive petit mal). In: Janz D (ed). *Epileptology*. Stuttgart, Thieme;1976:41-48.

Sousa P, Lin K, Garzon E, Sakamoto A, Yacubian EMT. Self-perception of factors that precipitate or inhibit seizures in juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure* 2005;14:340-346.

Swinkels WAM, Duijsens IJ, Spinhoven PH. Personality traits in patients with epilepsy. *Seizure* 2003;12:587-594.

Swinkels WAM, Kuyk J, van Dyck R, Spinhoven PH. Psychiatric comorbidity in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005;7(1):37-50.

Tae WS, Hong SB, Joo EY, Han SJ, Cho JW, Seo DW, Lee JM, Kim IY, Byun HS, Kim SI. Structural brain abnormalities in juvenile myoclonic epilepsy patients: volumetry and voxel-based morphometry. *Korean J Radiol* 2006;7:162-172.

Tebartz van Elst L, Thiel T, Hesslinger B, Lieb K, Bohus M, Hennig J, Ebert D. Subtle prefrontal neuropathology in a pilot magnetic resonance spectroscopy

study in patients with borderline personality disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001;13:511-514.

Tellez-Zenteno JF, Wiebe S, Weisbrot D. Prevalence of psychiatric disorders in patients with epilepsy: what we think we know and what we know. In: Kanner AM, Schachter S (eds). *Psychiatric controversies in epilepsy*. San Diego, Academic Press; 2008:1-18.

Trimble M. Cognitive and personality profiles in patients with juvenile myoclonic epilepsy. In: Schmitz B, Sander T (eds). *Juvenile myoclonic epilepsy: the Janz syndrome*. London, Wrightson Biomedical Publishing Ltd.; 2000:101-109.

Trimble MR, Rüsçh N, Betts T, Crawford PM. Psychiatric symptoms after therapy with new antiepileptic drugs: psychopathological and seizure related variables. *Seizure* 2000;9:249-254.

Trinka E, Kienpointner G, Unterberger I, Luef G, Bauer G, Doering LB, Doering S. Psychiatric comorbidity in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47:2086-2091.

Tsuboi T. *Primary generalized epilepsy with sporadic myoclonias of myoclonic petit mal type*. Stuttgart, Thieme;1977.

Woermann FG, Free SL, Koepp MJ, Sisodiya SM, Duncan JS. Abnormal cerebral structure in juvenile myoclonic epilepsy demonstrated with voxel-based analyses of MRI. *Brain* 1999;122:2101-2108.

Woermann FG, Sisodiya SM, Free SL, Duncan JS. Quantitative MRI in patients with idiopathic generalized epilepsy. Evidence of widespread cerebral structural changes. *Brain* 1998;121:1661-1667.

Zald DH, Kim SW. Anatomy and function of the orbital frontal cortex, I: anatomy, neurocircuitry; and obsessive-compulsive disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1996; 8:125-138.

ABSTRACT

Purpose: Studies involving juvenile myoclonic epilepsy (JME) patients have demonstrated an elevated prevalence of cluster B personality disorders (PD) characterized as emotional instability and immaturity, unsteadiness, lack of discipline, hedonism, frequent and rapid mood changes and indifference towards their disease. In the present study we aimed to verify a possible correlation between structural and functional brain abnormalities in magnetic resonance image (MRI) and the presence of PD in JME using the techniques of voxel-based morphometry (VBM) and magnetic resonance spectroscopy (MRS).

Methods: Sixteen JME patients with cluster B PD, 41 JME patients without any psychiatric disorder and 30 healthy controls were submitted to a psychiatric evaluation through SCID-I and SCID-II and to a MRI. The techniques of voxel-based morphometry (VBM) and quantitative multivoxel magnetic resonance spectroscopy (MRS) were performed. Groups were paired according to age, gender and manual dominance.

Results: In VBM study, reduction of gray matter volume (GMV) in right thalamus and increase of GMV in right and left mesiofrontal and in right frontobasal areas were observed in JME patients with PD, while in MRS there was reduction of NAA/Cr ratio in right thalamus and in mesiofrontal regions bilaterally in the group of JME with PD. In addition, a significant increase of GLX/Cr ratio was also observed in mesiofrontal regions bilaterally in the same group of patients.

Conclusions: The thalamus, mesiofrontal and frontobasal regions are involved in the pathophysiology of JME and cluster B PD. These data support the hypothesis that PD in JME could represent more intense frontal lobe dysfunctions and possibly a more severe form of this epileptic syndrome.

**ANEXO 1: APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA
UNIFESP**

**ANEXO 2: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
(PACIENTES)**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TÍTULO DO PROJETO: ESTUDO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE TRANSTORNOS DE PERSONALIDADE E ALTERAÇÕES DE NEUROIMAGEM EM PACIENTES COM EPILEPSIA MIOCLÔNICA JUVENIL

Caro paciente,

A complexa relação entre epilepsia e transtornos psiquiátricos demanda atenção desde os estudos mais antigos, tanto por sua elevada prevalência como pelo agravamento do prognóstico. Apesar de a referida associação ser antiga e freqüente em todos os tipos de epilepsia, permanece, por razões desconhecidas, como uma das áreas menos exploradas da epileptologia. Com relação à epilepsia mioclônica juvenil, pouca importância tem sido concedida aos aspectos psiquiátricos e de personalidade apresentados por tais pacientes, havendo escassos estudos disponíveis na literatura com o objetivo de descrever e caracterizar tais traços psicológicos e psiquiátricos, prejudicando por vezes o seu tratamento eficaz.

Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária nesse estudo. Trata-se de um estudo observacional e descritivo, do tipo corte transversal, cujo objetivo será a identificação de possíveis alterações no exame de ressonância magnética que você já realizou em nosso serviço. Para isso será necessária a utilização de informações presentes no seu exame de ressonância magnética e na avaliação psiquiátrica que você realizou no ambulatório. Não haverá coleta de nenhum material ou secreção fisiológica (sangue, urina, saliva, sêmen ou suor), não havendo qualquer desconforto físico ou risco à sua saúde.

Em qualquer etapa do estudo você terá acesso aos profissionais responsáveis para esclarecimento de quaisquer dúvidas. O principal investigador desse estudo é o Dr. Gerardo Maria de Araújo Filho – CREMESP 105.714, que pode ser encontrado na Rua Botucatu, 740 (ambulatório de Neurologia) às terças e quintas-feiras pela manhã e no telefone 5549.3819. Se você tiver alguma consideração ou dúvida em relação à ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Botucatu, 572 1º. Andar, cj. 14, no telefone 5571.1062, FAX: 5539.7162 e email: cepunifesp@epm.br.

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na instituição. Na qualidade de pesquisador principal, dou-lhe a garantia de que as informações colhidas serão tratadas com absoluto sigilo, sendo estas analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identidade de nenhum deles. Garanto-lhe também o direito de ficar informado sobre os resultados dessa presente pesquisa que já sejam de meu conhecimento.

Sua participação é livre de quaisquer despesas ou ônus, e não receberá nenhuma quantia ou direito especial por esta participação. Em caso de dano pessoal diretamente causado pelo procedimento proposto nesse estudo, você tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas. Comprometo-me a utilizar os dados coletados somente para essa pesquisa.

Acredito ter sido devidamente esclarecido a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “ESTUDO DA ASSOCIAÇÃO

ENTRE TRANSTORNOS DE PERSONALIDADE E ALTERAÇÕES DE NEUROIMAGEM EM PACIENTES COM EPILEPSIA MIOCLÔNICA JUVENIL”.

Discuti com o Dr. Gerardo Maria de Araújo Filho – CREMESP 105.714 sobre a minha decisão em participar desse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que a minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia de acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar desse estudo e poderei retirar meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste serviço.

Ass. do paciente ou responsável legal

Data: ___/___/___

Ass. da testemunha.

Data: ___/___/___

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o consentimento livre e esclarecido deste paciente ou responsável legal para a participação neste estudo.

Dr. Gerardo Maria de Araújo Filho
CREMESP 105.714

Data: ___/___/___

**ANEXO 3: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
(CONTROLES)**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TÍTULO DO PROJETO: ESTUDO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE TRANSTORNOS DE PERSONALIDADE E ALTERAÇÕES DE NEUROIMAGEM EM PACIENTES COM EPILEPSIA MIOCLÔNICA JUVENIL

Caro(a) senhor(a),

A complexa relação entre epilepsia e transtornos psiquiátricos demanda atenção desde os estudos mais antigos, tanto por sua elevada prevalência como pelo agravamento do prognóstico. Com relação à epilepsia mioclônica juvenil, pouca importância tem sido concedida aos aspectos psiquiátricos e de personalidade apresentados por tais pacientes, havendo escassos estudos disponíveis na literatura com o objetivo de descrever e caracterizar tais traços psicológicos e psiquiátricos, prejudicando por vezes o seu tratamento eficaz.

Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária nesse estudo. Trata-se de um estudo observacional e descritivo, do tipo corte transversal, cujo objetivo será a identificação de possíveis alterações no exame de ressonância magnética que você já realizou em nosso serviço. Não haverá coleta de nenhum material ou secreção fisiológica (sangue, urina, saliva, sêmen ou suor), não havendo qualquer desconforto físico ou risco à sua saúde.

Em qualquer etapa do estudo você terá acesso aos profissionais responsáveis para esclarecimento de quaisquer dúvidas. O principal investigador desse estudo é o Dr. Gerardo Maria de Araújo Filho – CREMESP 105.714, que pode ser encontrado na Rua Botucatu, 740 (ambulatório de Neurologia) às terças e quintas-feiras pela manhã e no telefone 5549.3819. Se você tiver alguma consideração ou dúvida em relação à ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Botucatu, 572 1º. Andar, cj. 14, no telefone 5571.1062, FAX: 5539.7162 e email: cepunifesp@epm.br.

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo. Na qualidade de pesquisador principal, dou-lhe a garantia de que as informações colhidas serão tratadas com absoluto sigilo, sendo estas analisadas em conjunto com outros participantes, não sendo divulgada a identidade de nenhum deles. Garanto-lhe também o direito de ficar informado sobre os resultados dessa presente pesquisa que já sejam de meu conhecimento.

Sua participação é livre de quaisquer despesas ou ônus, e não receberá nenhuma quantia ou direito especial por esta participação. Em caso de dano pessoal diretamente causado pelo procedimento proposto nesse estudo, você tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas. Comprometo-me a utilizar os dados coletados somente para essa pesquisa.

Acredito ter sido devidamente esclarecido a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “ESTUDO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE TRANSTORNOS DE PERSONALIDADE E ALTERAÇÕES DE NEUROIMAGEM EM PACIENTES COM EPILEPSIA MIOCLÔNICA JUVENIL”.

Discuti com o Dr. Gerardo Maria de Araújo Filho – CREMESP 105.714 sobre a minha decisão em participar desse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro

também que a minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia de acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar desse estudo e poderei retirar meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo.

_____ Data: ___/___/___
Ass. do participante ou responsável legal

_____ Data: ___/___/___
Ass. da testemunha.

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o consentimento livre e esclarecido deste participante ou responsável legal para a participação neste estudo.

_____ Data: ___/___/___
Dr. Gerardo Maria de Araújo Filho
CREMESP 105.714

ANEXO 4: QUESTIONÁRIO SÓCIO-DEMOGRÁFICO

QUESTIONÁRIO SÓCIO-DEMOGRÁFICO

DATA:

INICIAIS:

SEXO: ()F ()M

IDADE:

ESCOLARIDADE:

HISTÓRIA FAMILIAR DE EPILEPSIA: ()S ()N

HISTÓRIA FAMILIAR DE TRANSTORNO PSIQUIÁTRICO: ()S ()N

TRATAMENTO PSIQUIÁTRICO ANTERIOR: ()S ()N

TRATAMENTO PSIQUIÁTRICO ATUAL: ()S ()N

APENAS PARA PACIENTES:

INÍCIO DA EPILEPSIA:

IDADE DO DIAGNÓSTICO:

TIPO(S) DE CRISE(S):

DROGA(S) ANTIEPILÉPTICA(S) ATUAL(IS):

NÚMERO DE CRISES TÔNICO-CLÔNICAS GENERALIZADAS:

CRISE TÔNICO-CLÔNICA GENERALIZADA HÁ < 1 ANO: ()S ()N

DIAGNÓSTICO PSIQUIÁTRICO: ()S ()N

EIXO I:

EIXO II:

EIXO III:

EIXO IV:

EIXO V (AGF):

