



# Revista Brasileira de Psiquiatria

## RBP Psychiatry

Official Journal of the Brazilian Psychiatric Association  
Volume 34 • Supplement 2 • October/2012



### ARTIGO

## Fisiopatologia dos transtornos de humor na epilepsia do lobo temporal

Ludmyla Kandratavicius,<sup>1,2,3</sup> Rafael Naime Ruggiero,<sup>1</sup> Jaime Eduardo Hallak,<sup>1,2,3</sup> Norberto Garcia-Cairasco,<sup>4</sup> João Pereira Leite<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Neurociências e Comportamento, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Brasil

<sup>2</sup> Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Medicina Translacional (INCT-TM; CNPq)

<sup>3</sup> Núcleo de Apoio à Pesquisa em Neurociência Aplicada (NAPNA), Universidade de São Paulo, Brasil

<sup>4</sup> Departamento de Fisiologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Brasil

### DESCRITORES

Epilepsia do lobo temporal;  
Depressão maior;  
Disforia interictal;  
Comorbidades psiquiátricas;  
Neuropatologia;  
Plasticidade sináptica;  
Modelos animais.

### Resumo

**Objetivo:** Há evidências crescentes do envolvimento do sistema límbico nas comorbidades psiquiátricas associadas à epilepsia do lobo temporal (ELT). Nosso objetivo foi descrever o panorama atual das alterações neuropatológicas, neuroquímicas e eletrofisiológicas que podem contribuir para o desenvolvimento de sintomas psiquiátricos na ELT e explorar possíveis mecanismos neurobiológicos que podem levar ao aparecimento das desordens de humor nesse subgrupo de pacientes. **Métodos:** Achados clínicos, de modelos experimentais e neuropatológicos foram revistos, assim como características neuroquímicas do sistema límbico foram examinadas em conjunto para auxiliar nossa compreensão sobre a associação entre ELT e transtornos de humor. **Conclusões:** A ELT e os sintomas psiquiátricos coexistem numa frequência muito maior do que o acaso poderia sugerir. Alterações e desregulação de redes anatômicas essenciais, além de mudanças plásticas aberrantes ou deficientes, podem predispor o cérebro de pacientes com ELT a transtornos de humor. Estudos experimentais e clínicos sobre o efeito das crises no comportamento e nos padrões eletrofisiológicos podem oferecer um modelo de como as crises límbicas aumentam a vulnerabilidade a sintomas psiquiátricos em pacientes com ELT.

Correspondência para: Ludmyla Kandratavicius, PhD. Departamento de Neurociências e Comportamento, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Av. Bandeirantes 3900, CEP 14049-900, Ribeirão Preto, SP, Brasil. Telefone: (+55 16) 3602-2796; Fax: (+55 16) 3633-0866. E-mail: ludykandra@gmail.com

1516-4446 - ©2012 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

doi:10.1016/j.rbp.2012.08.003

## Primeiras observações e aspectos clínicos

Há mais de 2.400 anos se observa a associação entre a epilepsia e a depressão. Conforme revisto por Kanner,<sup>1</sup> Hipócrates mencionou que “melancólicos geralmente se tornam epiléticos, e epiléticos, melancólicos: o que determina a preferência é a direção que a doença toma; se está relacionada ao corpo, epilepsia, se à inteligência, melancolia”. Estudos publicados durante a segunda metade do século XIX também reconheceram que pacientes com epilepsia normalmente apresentavam humor depressivo, prostração, misantropia e tendência suicida.<sup>2</sup> Em geral, define-se a depressão pela presença de certos comportamentos e padrões de pensamento. Alguns dos principais sintomas incluem o humor deprimido, a redução do interesse ou prazer em todas as atividades, mudança de apetite, insônia ou hipersonia, agitação ou retardamento psicomotor, fadiga ou perda de energia, sentimento de inutilidade ou de culpa excessiva, capacidade reduzida de pensar ou se concentrar e frequente pensamento mórbido de morte e ideação suicida.<sup>3</sup> Normalmente, há dificuldades de se reconhecer sintomas depressivos e o tratamento inadequado pode levar a uma qualidade de vida bastante comprometida.<sup>4</sup>

De acordo com números atuais, a prevalência da depressão em pacientes com crises recorrentes varia de 20% a 80%.<sup>5,6</sup> A fenomenologia da depressão na epilepsia é assunto para debate. Os sintomas mais frequentes incluem sentimentos de anedonia, culpa e ideação suicida. Outros autores também relatam alto grau de ansiedade, neuroticismo, hostilidade, sentimentos de despersonalização e raras manifestações com mania e sintomas psicóticos relacionados à depressão.<sup>2</sup> A manifestação de sintomas depressivos na epilepsia é normalmente mais branda do que na depressão maior,<sup>7,8</sup> mas os sintomas podem ocasionar a interrupção significativa das atividades diárias dos pacientes, das relações sociais e da qualidade de vida e requerem terapia farmacológica para remissão.<sup>5</sup> Sintomas depressivos na epilepsia podem ser classificados em três categorias: (I) transtorno depressivo maior, de acordo com os critérios diagnósticos do *Diagnostic and Statistical Manual*, 4ª ed. (DSM-IV); (II) depressão atípica ou distímia; ou (III) transtorno similar à distímia com sintomas intermitentes que podem ser mais brandos do que aqueles da depressão maior.<sup>6</sup> De acordo com a relação temporal com as crises, os sintomas depressivos podem ser ictais, periictais ou interictais, sendo os últimos os mais frequentes.<sup>5</sup>

Até meados do século XX se acreditava que a depressão na epilepsia era, na maioria das vezes, do tipo “reativa”,<sup>9-11</sup> em que sintomas depressivos podem ser uma reação aos estresses da vida, incluindo o efeito de quaisquer doenças subjacentes. De fato, conforme enfatizado por Robertson *et al.*,<sup>2</sup> acontecimentos importantes como “(...) repetidos episódios angustiantes de perda de consciência levando à morbidade, à perda de autoestima e, geralmente, à vergonha. A dificuldade de se conseguir um emprego, a estigmatização e a recorrente perda da dignidade enfrentadas pelo paciente epilético podem ser importantes fatores provocadores da depressão”. No entanto, nas últimas duas décadas, estudos mostraram transformações bioquímicas, neuropatológicas e neuropsicológicas mediando o desenvolvimento dos transtornos de humor,<sup>10</sup> o que significa que é mais comum a depressão ser do tipo “endógena” na epilepsia.<sup>12,13</sup> Conforme observado por Kanner *et al.*,<sup>14</sup> a depressão na epilepsia é normalmente

uma combinação de processos intrínsecos e extrínsecos que agem sinergicamente.

No fim da década de 1970 Rodin *et al.*<sup>15</sup> relataram que pacientes com epilepsia do lobo temporal (ELT) mostraram escores de depressão mais altos do que pacientes com outros tipos de epilepsia.<sup>15</sup> Alguns anos depois, um estudo similar sugeriu que pacientes com crises parciais complexas secundariamente generalizadas tiveram escores piores quando comparados àqueles com crises convulsivas primariamente generalizadas.<sup>16</sup> Em relação ao tipo de crise, outros estudos mostraram que a depressão é mais frequente em pacientes com crises não epiléticas do que em pacientes com crises epiléticas.<sup>17</sup> Em pacientes pediátricos, a depressão também é mais frequente em casos com crises parciais complexas focais do que em pacientes com crises primariamente generalizadas.<sup>18</sup> Embora a frequência da crise ou a intratabilidade<sup>19</sup> possa não estar relacionada à gravidade da depressão, sabe-se que o tipo de crise,<sup>8,18</sup> a duração da epilepsia e as drogas antiepiléticas<sup>8</sup> estão relacionados a diferentes níveis de sintomatologia depressiva. Por essa mesma razão, em descoberta recente, observamos que a presença de crises secundariamente generalizadas é mais frequente em pacientes adultos com ELT mesial com comorbidades psiquiátricas do que em pacientes adultos com ELT mesial sem sintomas psiquiátricos.<sup>20</sup> Na verdade, pacientes com ELT medial parecem particularmente propensos à depressão comórbida.<sup>21</sup>

Características atípicas podem afetar 20%<sup>22</sup> a 70%<sup>23</sup> dos pacientes com sintomas depressivos. Em 1923 Kraepelin descreveu um distúrbio afetivo pleomórfico em epilepsia, designada por Blumer *et al.*<sup>24</sup> como “transtorno disfórico interictal”, caracterizado por sintomas depressivos lábeis (humor depressivo, falta de energia, dor, insônia), sintomas afetivos lábeis (medo, ansiedade) e pela presença de irritabilidade e rompantes de comportamento agressivo/eufórico como sintomas principais. A prevalência de disforia interictal em ELT é de cerca de 17%.<sup>25</sup> A disforia é considerada uma entidade psicopatológica com relação mais próxima ao transtorno bipolar do que transtornos de humor unipolares. De fato, uma das figuras históricas mais famosas que apresentou seis dos sete sintomas cardinais do transtorno disfórico interictal foi Vincent van Gogh,<sup>26</sup> que também mostrou sinais de personalidade interictal.<sup>27</sup> Sintomas disfóricos também podem ocorrer em pacientes com doenças crônicas além da ELT - como enxaqueca e diferentes epilepsias focais<sup>25,28</sup> -, bem como disforia pré-menstrual.<sup>29</sup> Apesar da alta frequência da disforia interictal em casos de epilepsia, o transtorno bipolar clássico (tipo I) é raro,<sup>8</sup> variando até 1,4%.<sup>30</sup> Sintomas bipolares tendem a ser mais brandos em pacientes com epilepsia do que em pacientes bipolares puros, que geralmente apresentam distúrbios de humor flutuantes, ciclo rápido de episódios de humor e alucinações mais frequentes.<sup>31</sup>

Além dos distúrbios de humor, os transtornos de personalidade além do tipo interictal mais comum<sup>27</sup> são frequentes em pacientes com epilepsia. Dentre os pacientes com ELT com esclerose do hipocampo que passaram pelo nosso centro cirúrgico de epilepsia, 41,4% apresentaram ao menos um diagnóstico do Eixo I, de acordo com os critérios de DSM-IV.<sup>32</sup> A maioria apresentou depressão (19,4%), 10,7% psicose, 5,9% transtorno disfórico interictal e 5,4% transtornos de ansiedade. Transtornos de personalidade (Eixo II) ocorreram em 12,4% dos pacientes e, em alguns casos, se sobrepuseram ao

diagnóstico do Eixo I. Os traços mais frequentes eram transtorno de personalidade epilética, borderline, histriônica, antissocial, narcisística, esquizoide e passivo-agressiva.<sup>32</sup> A predominância dos transtornos de personalidade dos grupos A (paranoide, esquizotipal e esquizoide) e B (*borderline*, histriônico, antissocial, narcisística) do DSM-IV pode indicar a presença de crises não epiléticas.<sup>33</sup> Outros autores também relataram alta incidência de comportamento infantil dependente<sup>31</sup> e déficit de cognição social.<sup>34</sup> Considerando o tipo de epilepsia, os pacientes com epilepsia mioclônica juvenil são mais impulsivos do que os controles não epiléticos<sup>35</sup> e os pacientes adultos com crises epiléticas apresentam índices elevados de traços esquizoide, antissocial, histriônico, de evitação, dependente, passivo-agressivo e depressivo em comparação aos controles.<sup>36</sup> Ainda, uma proporção maior de pacientes com crises epiléticas e transtornos de personalidade se encaixa dentro do Grupo C, se comparada a pacientes com crises não epiléticas.<sup>33</sup> É interessante que os traços esquizoide, obsessivo-compulsivo e de evitação correlacionam-se à duração da epilepsia, mas não à ansiedade ou à presença da depressão.<sup>36</sup> Os traços de despersonalização ou desrealização são mais frequentes em pacientes com crises não epiléticas do que nos que manifestam crises epiléticas.<sup>37</sup> Diversos dados sugerem que a epilepsia não é um mecanismo fisiopatológico primário para o desenvolvimento de sintomas dissociativos<sup>38,39</sup> e que a presença da ansiedade e depressão é um fator importante.<sup>40</sup> Por outro lado, vários dados mostrados desde a época de Hughlings Jackson no fim do século XIX evidenciaram semelhanças entre os chamados estados oníricos ou fenômenos experiênciais<sup>41</sup> e os comportamentos sugestivos de despersonalização.<sup>42</sup>

O suicídio é mais comum em pessoas com epilepsia do que na população em geral e a taxa de mortalidade é mais alta naqueles com ELT e que passaram por tratamento cirúrgico.<sup>43</sup> Os fatores de risco para o suicídio incluem a presença de transtornos de humor (depressão e transtorno bipolar) e outros transtornos psiquiátricos (por exemplo, psicose do tipo esquizofrênica), transtornos de personalidade (especialmente transtornos de personalidade *borderline*), dependência de drogas, comportamento autodestrutivo, tentativas anteriores de suicídio, doenças crônicas, estigmatização da epilepsia, impulsos peri-interictais de suicídio e tratamentos farmacológicos.<sup>44</sup> Em um amplo estudo com mais de 10 mil pacientes com epilepsia, cinco suicídios foram registrados durante um período de 12 anos e todos ocorreram em pacientes com longas crises parciais complexas e com transtornos disfóricos logo depois de se alcançar o controle total das crises.<sup>45</sup> Na terapia eletroconvulsiva (TEC), as crises controladas podem ser evocadas pelo estímulo bifrontotemporal acima do limiar para uma crise tônico-clônica generalizada. Ademais, a maioria dos pacientes com depressão endógena que faz TEC se recupera por completo ou melhora consideravelmente.<sup>46</sup> Poderiam as crises crônicas também ter um efeito de proteção em casos de depressão endógena comórbida, semelhantes ao que se veem na normalização forçada? As primeiras observações de Landolt incluíram transtornos disfóricos na normalização do eletroencefalograma<sup>47</sup> e a emergência ou a piora da psicopatologia por causa da supressão da atividade de crise foi amplamente relatada.<sup>45</sup> Conforme resumido por Blumer

*et al.*,<sup>45</sup> quando se diminuem ou se controlam as crises, os sintomas disfóricos, o humor depressivo e a psicose tendem a ser exacerbados, mas a natureza precisa dos mecanismos de supressão das crises ainda não é compreendida por completo.

A comorbidade não implica necessariamente em causalidade. Como levantado por Gabb *et al.*,<sup>48</sup> “(...) a epilepsia causa depressão, mas será que a depressão provoca a epilepsia?” Apoiando essa ideia, há um histórico de depressão precedendo o início da epilepsia, que é até seis vezes mais frequente em pacientes do que em controles.<sup>49,50</sup> Tais casos se encaixariam no tipo de depressão endógena e sugerem a possibilidade de mecanismos patogênicos comuns operantes em ambos os transtornos.<sup>14</sup> Possíveis mecanismos neuropatológicos, neuroquímicos e eletrofisiológicos serão explorados nas próximas seções.

### Aspectos neuropatológicos

Em uma série de 100 pacientes com lesões no lobo temporal (tumores, atrofia ou criptogênicas), 95 apresentaram manifestações psiquiátricas paroxísticas, tais como alucinações, ilusões perceptuais, distúrbios de emoção ou humor, transtornos de personalidade (na maioria traços esquizoide) e automatismos.<sup>11</sup> Os transtornos de humor predominantes foram depressão e ansiedade, tendo o último características disfóricas. Na verdade, a presença de esclerose temporal mesial é considerada um fator de predisposição para o desenvolvimento de transtornos de humor em epilepsia focal.<sup>21</sup> Embora o envolvimento do lobo temporal pareça inequívoco na manifestação da depressão,<sup>51</sup> estruturas paralímbicas, tais como o córtex temporal e pré-frontal, também estão prejudicadas.<sup>52,53</sup> O hipometabolismo focal no córtex orbitofrontal ipsilateral é normalmente encontrado em pacientes com ELT e depressão, quando comparado a pacientes com ELT, sem depressão; após a cirurgia de epilepsia, os pacientes que desenvolveram depressão apenas no pós-operatório também mostram hipometabolismo na região orbitofrontal ipsilateral.<sup>52</sup> É interessante ressaltar que Rajkowska *et al.*<sup>54</sup> demonstraram anteriormente uma diminuição significativa da espessura cortical, dos tamanhos neuronais e das densidades neuronal e glial dentro do córtex orbitofrontal de pacientes deprimidos puros.

A neurotransmissão monoaminérgica está classicamente relacionada à depressão maior, na maioria das vezes, por causa do mecanismo de ação de drogas antidepressivas que aumenta esses neurotransmissores na sinapse.<sup>55</sup> Os estudos de aquisição de imagem por tomografia por emissão de pósitrons (PET) mostraram ligação reduzida do receptor de serotonina (5-HT) 1A no córtex frontal, temporal e límbico<sup>56</sup> e na rafe<sup>57</sup> em pacientes depressivos quando comparados aos controles. Um déficit na densidade dos receptores serotoninérgicos pós-sinápticos também foi identificado no hipocampo e na amígdala de pacientes que cometeram suicídio.<sup>58</sup> Além disso, a transmissão comprometida de serotonina, que consiste de uma densidade excessiva de autorreceptores somatodentríticos serotoninérgicos 5-HT<sub>1A</sub> na rafe dorsal, foi encontrada em vítimas de suicídio com depressão maior.<sup>59</sup> Alterações semelhantes de 5-HT foram encontradas em pacientes com ELT. Um estudo com PET usando um antagonista do receptor 5-HT<sub>1A</sub> mostrou uma afinidade reduzida nas estruturas temporais mesiais ipsilaterais ao foco da crise em pacientes com ELT

com ou sem atrofia do hipocampo.<sup>60</sup> A redução na ligação de 5-HT<sub>1A</sub> também foi encontrada no núcleo da rafe e nas regiões talâmicas ipsilaterais.<sup>60</sup> Outro estudo que investiga pacientes com ELT encontrou afinidade de 5-HT<sub>1A</sub> no hipocampo epileptogênico, na amígdala, no giro do cíngulo anterior e no neocórtex temporal lateral, ipsilateral ao foco da crise, bem como no hipocampo contralateral.<sup>61</sup> Estudos conduzidos em pacientes com ELT e depressão comórbida também indicam anormalidades na neurotransmissão serotoninérgica. A ligação do receptor 5-HT<sub>1A</sub> em pacientes com ELT com depressão maior mostra a diminuição do sinal quando comparada a pacientes com ELT sem depressão, independentemente do lado da lesão e do grau da esclerose do hipocampo.<sup>62</sup> Outro estudo com PET encontrou uma correlação inversa entre a severidade dos sintomas depressivos e a afinidade da ligação de 5-HT<sub>1A</sub> no hipocampo ipsilateral e uma correlação positiva entre a gravidade de sintomas depressivos e a magnitude das anormalidades do hipocampo.<sup>63</sup>

As regiões cerebrais envolvidas tanto em ELT quanto na depressão incluem os lobos temporais com o hipocampo, a amígdala, o córtex entorrinal e temporal, os lobos frontais, as estruturas subcorticais, tais como os gânglios da base e o tálamo, e as vias de conexão.<sup>64</sup> Dados neuropatológicos sobre ELT e depressão comórbida são escassos. Dados recentes sugerem que há uma base estrutural para sintomas psiquiátricos em pacientes com ELT. Há indícios de *up-regulation* da subunidade NR1 do receptor *N-Methyl-D-aspartate* (NMDA) na camada molecular do giro denteado em pacientes com ELT não medicados com humor depressivo se comparados a pacientes com ELT sem comorbidades psiquiátricas.<sup>65</sup> Além disso, em nossa série de hipocampos de pacientes com ELT mesial com depressão, encontramos a densidade neuronal CA4 tão alta quanto em controles não epiléticos e um aumento de brotamento de fibras musgosas quando comparados a pacientes com ELT mesial sem histórico psiquiátrico.<sup>20</sup> Embora o tratamento antidepressivo não cause brotamento de fibras musgosas, a administração crônica de fluoxetina causa mudanças expressivas na modulação serotoninérgica da transmissão sináptica de fibras musgosas em ratos.<sup>66</sup> A serotonina é capaz de potencializar a transmissão sináptica de fibras musgosas e a fluoxetina reduz a potenciação sináptica induzida por concentrações maiores de serotonina; entretanto, baixas concentrações de serotonina podem aumentar a potenciação sináptica, o que representa a estabilização da modulação serotoninérgica.<sup>67</sup> Na ELT mesial com depressão, o aumento do brotamento de fibras musgosas pode agir como uma proteção contra sintomas depressivos ou, de modo inverso, o maior brotamento poderia representar uma resposta compensatória insuficiente ao estresse crônico ou subsequente provocado por episódios depressivos.<sup>20</sup> Mais estudos fisiológicos celulares em modelos animais seriam importantes para esclarecer o envolvimento do giro denteado e das fibras musgosas em transtornos psiquiátricos, uma vez que o significado clínico de brotamento ainda deve ser elucidado.<sup>67</sup>

Nas últimas duas décadas, alguns estudos neuropatológicos foram feitos com amostras cerebrais *post-mortem* de pacientes com depressão maior, especialmente nas regiões frontolímbicas. Alterações morfológicas macroscopicamente evidentes, como as lesões focais, não estão presentes na depressão (conforme normalmente encontrado em ELT<sup>68</sup>),

mas diferenças citomorfológicas entre sujeitos deprimidos e controles podem ser demonstradas ao nível microscópico.<sup>69</sup> A densidade glial reduzida no transtorno depressivo é encontrada no córtex pré-frontal,<sup>54</sup> no córtex entorrinal e na amígdala.<sup>70</sup> Na verdade, a redução glial da amígdala parece patognomônica e, na maior parte das vezes, relacionada aos astrócitos<sup>71</sup> ou oligodendrócitos.<sup>72</sup> As regiões corticais onde a patologia neuronal foi detectada incluem o hipocampo e os córtex orbitofrontal, pré-frontal e cíngulo, sem uma definição clara se há verdadeira perda celular subjacente à redução da densidade e do tamanho do célula.<sup>69</sup> Outros indícios de patologia neuronal compreendem reduções na forma precursora do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) no hipocampo da amostra com depressão maior,<sup>73</sup> embora o tratamento com antidepressivos possa aumentar a expressão da proteína do BDNF no hipocampo.<sup>74</sup> No córtex pré-frontal, a expressão reduzida da descarboxilase do ácido glutâmico é observada em pacientes sem medicamentos e com depressão maior, mas não em pacientes medicados com antidepressivos.<sup>75</sup> Há uma depleção semelhante do ácido gama-aminobutírico (GABA) avaliada por meio da coloração dos interneurônios pré-frontais para proteínas de ligação do cálcio,<sup>76</sup> e possível diminuição da liberação local de serotonina em indivíduos portadores de depressão maior.<sup>59</sup> Em concordância com aquelas descobertas, o uso de agonistas e antagonistas do GABA é capaz de modular sintomas depressivos e a administração crônica de antidepressivos induz mudanças marcantes na função GABAérgica.<sup>77</sup> Além disso algumas drogas anticonvulsivantes e GABA-miméticas têm propriedades estabilizadoras do humor e antidepressivas.<sup>77,78</sup> Pacientes com ELT mostram diminuição da expressão dos transportadores de glutamato no giro denteado,<sup>79</sup> bem como os pacientes com transtorno depressivo maior nas regiões frontais do cérebro, corpo estriado e hipocampo, o que leva ao aumento da neurotransmissão glutamatérgica.<sup>80,81</sup> Hasler *et al.*<sup>82</sup> mostraram que os níveis de glutamato/ glutamina e de GABA diminuíram nas regiões pré-frontais dorsomedial e ventromedial com depressão maior.<sup>82</sup> Estudos de aquisição de imagens também mostraram uma diminuição do glutamato no córtex cíngulo anterior de adultos<sup>83</sup> e crianças<sup>84</sup> com depressão. Em adultos não medicados com transtorno depressivo foi encontrada a diminuição dos níveis e da síntese de GABA nas regiões dorsomedial, pré-frontal dorsal-anterolateral, ventromedial e occipital.<sup>78,85</sup> Além disso, o tratamento com o antagonista de NMDA, a ketamina, mostrou melhora dos sintomas depressivos em pacientes com depressão maior e em pacientes com depressão maior resistente ao tratamento.<sup>86,87</sup>

Estudos de aquisição de imagens do transtorno bipolar mostraram o aumento de volume da amígdala, do hipocampo e do lobo temporal. De fato, foi encontrado um aumento da amígdala em casos de transtorno bipolar comparados a sujeitos normais.<sup>88</sup> Tal aumento de volume é controverso, uma vez que nenhuma alteração das densidades neuronal ou glial é vista nas amostras da amígdala de pacientes com transtorno bipolar.<sup>71</sup> No hipocampo, a densidade neuronal não piramidal diminui significativamente em CA2 de pacientes bipolares, se comparada à de sujeitos controle, sem nenhuma outra diferença nos neurônios piramidais e não piramidais por todo o corno de Ammon entre quaisquer grupos.<sup>89</sup> No córtex entorrinal encontra-se uma diminuição da expressão

do RNAm do transportador vesicular 1, mas não no hipocampo ou no córtex temporal.<sup>90</sup> Outros estudos também relataram uma diminuição das densidades glial e neuronal no córtex pré-frontal das amostras bipolares, bem como o alargamento do nerópilo interneuronal da camada III.<sup>91</sup> No transtorno disfórico interictal, imagens por ressonância magnética e eletroencefalograma normais são encontrados na maioria dos casos.<sup>28</sup> Com base no que se sabe sobre o transtorno bipolar e a ELT com comorbidades psiquiátricas, esperaria-se encontrar alterações neuropatológicas subjacentes à disforia interictal, no entanto nenhuma resposta a essa hipótese foi encontrada até agora.

## Evidências a partir de modelos animais

Um dos primeiros modelos de ELT descritos foi o modelo de *kindling* elétrico, caracterizado pelo aumento controlado da susceptibilidade a crises e pela ausência ou extensão mínima do dano neuronal, bem como pela ausência de crises recorrentes espontâneas quando o número de crises *kindling* é baixo.<sup>92,93</sup> No entanto, crises motoras espontâneas podem aparecer após estimulação elétrica suficiente (*e.g.* variando de 88 a 293 estímulos no *kindling* da amígdala).<sup>94,95</sup> A administração sistêmica<sup>96</sup> ou intracerebral<sup>97</sup> da pilocarpina ou do cainato em roedores leva a um padrão de crises límbicas repetitivas e ao *status epilepticus* (SE), que pode durar por algumas horas.<sup>98</sup> As alterações neuropatológicas - tais como a perda neuronal - em algumas subáreas do hipocampo e a reorganização de fibras musgosas na camada molecular da fásia denteada são observadas em ambos os modelos e são semelhantes aos hipocampos dos pacientes com esclerose hipocampal.<sup>98</sup>

Um dos desafios associados com o entendimento dos mecanismos de depressão em pacientes epiléticos tem sido a falta de modelos animais validados nessa condição.<sup>99</sup> Até agora, estudos que tentaram desenvolver modelos animais válidos de comorbidade entre epilepsia e depressão focaram-se nas alterações de comportamento classicamente relacionadas à depressão em modelos animais de epilepsia. Conforme já mencionado, dois dos maiores sintomas de depressão são desamparo e anedonia. Nos roedores, os equivalentes comportamentais a esses estados emocionais são acessados por dois testes clássicos: o teste do nado forçado e o teste de preferência de paladar pela sacarina ou sacarose. O teste do nado forçado se baseia no comportamento adaptativo de roedores quando confrontados a situações estressantes. Basicamente, os roedores exibem dois padrões de comportamento: de esquivar ativa e/ou exploração ou imobilidade, quando os movimentos estão limitados àqueles necessários para manter a cabeça acima da água. O aumento do tempo de imobilidade está relacionado ao grau de desamparo. O teste de preferência de paladar avalia o estado hedônico medindo a preferência natural por doces: quando têm acesso à água da pia e a uma solução doce, os ratos demonstram uma forte preferência pela última. No entanto, animais submetidos ao estresse experimental apresentam uma diminuição do consumo de solução doce, o que indica uma alteração dos mecanismos de recompensa.<sup>100</sup>

Diversos estudos mostraram que ratos submetidos ao SE induzido pelo lítio-pilocarpina, cainato ou *kindling* elétrico ficaram imobilizados durante um tempo muito maior no teste de nado forçado e exibiram perda de preferência pela solução

de sacarina quando comparados a animais não epiléticos,<sup>101-105</sup> o que indica que ratos submetidos às crises mostram um aumento do comportamento depressivo. Embora o tempo de imobilidade seja maior em ratos com pós-SE, a gravidade dos marcos comportamentais, endócrinos e bioquímicos da depressão parecem independentes da frequência da crise,<sup>105</sup> de maneira semelhante ao que ocorre em humanos.<sup>19</sup> No entanto, há uma correlação positiva entre a gravidade da depressão e a hiperexcitabilidade hipocampal, o que sugere que os sintomas depressivos possam ser o resultado da disfunção límbica como um todo.<sup>106</sup>

Todavia, outros estudos usando modelos farmacológicos de epilepsia foram incapazes de reproduzir esses dados. Estudos experimentais recentes mostraram que os ratos submetidos ao SE induzido pela pilocarpina, pelo lítio-pilocarpina, pela administração do cainato focal ou pelo *kindling* mostraram uma diminuição do comportamento semelhante à depressão.<sup>107-110</sup> Os resultados do nosso laboratório indicam que ratos submetidos ao SE induzido pelo lítio-pilocarpina não apresentam comportamento depressivo no teste do nado forçado e no paradigma do desamparo aprendido durante a fase silenciosa da epileptogênese (resultados não publicados). Essas discrepâncias podem ser o resultado de diferenças no protocolo usado, principalmente quanto (1) à idade dos roedores no momento da indução de SE; (2) ao tempo após SE e à frequência de crises espontâneas recorrentes; e (3) às espécies usadas.

Embora ainda haja controvérsias acerca da possibilidade de os modelos animais de epilepsia apresentarem alterações comportamentais relacionadas aos sintomas depressivos, há indícios sobre mecanismos compartilhados. A ausência genética de epilepsia em ratos de Estrasburgo mostra comportamentos depressivos e ansiosos antes do início das crises, indicando que alterações biológicas comuns podem ser subjacentes a ambas as condições.<sup>111</sup> Ferrero *et al.*<sup>112</sup> mostraram que o tratamento crônico com fluoxetina eleva o limiar da crise e a liberação basal de glutamato. É interessante observar que quando ratos estão submetidos ao paradigma do desamparo aprendido, não há efeito da fluoxetina no limiar da crise ou na liberação de glutamato.<sup>112</sup> De fato, ratos criados para serem suscetíveis a fenótipos semelhantes à depressão apresentam maior mortalidade do que ratos não depressivos após a indução do SE pelo cainato.<sup>113</sup> Ainda, ratos que passaram mais tempo imóveis no teste do nado forçado mostraram *kindling* hipocampal mais rápido e intenso.<sup>114</sup> Evidências também mostram ligação entre o estresse com susceptibilidade à crise. Ratos tratados com suplementação de corticosterona são mais sensíveis à eliptogênese no modelo de *kindling* da amígdala em ELT.<sup>115</sup> Além disso, o modelo de epilepsia de ratos audiogênicos Wistar (WAR)<sup>116</sup> apresenta hiperplasia da glândula adrenal associada ao aumento da capacidade de resposta pituitária e adrenal após a estimulação do eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal (HPA).<sup>117</sup> Além da hiperatividade de HPA, WARs também apresentam depressão, taquicardia e maior tônus simpático<sup>118</sup>, bem como um padrão de ansiedade endógena revelado pela diminuição da exploração tanto nos braços abertos do labirinto em cruz elevado quanto no campo aberto.<sup>119</sup> Assim, os WARs estão sendo explorados como uma cepa desenvolvida geneticamente com epilepsia e uma variedade de comorbidades neuropsiquiátricas.

## Sistemas de neurotransmissores alterados nos transtornos de epilepsia e humor

Algumas sugestões experimentais acerca das alterações neurobiológicas comuns entre epilepsia e depressão comórbida são advindas do rato geneticamente propenso à epilepsia (GEPR). As cepas GRPR-3 e GEPR-9 têm predisposição a crises generalizadas induzidas por som e evidente aceleração do *kindling*. Também apresentam comportamento depressivo manifestado pela diminuição do consumo de sacarose e pelo aumento do tempo de imobilidade no teste do nado forçado.<sup>120</sup> Além disso, GEPR exibe alterações endócrinas - tais como níveis séricos elevados de corticosterona, secreção deficiente do hormônio de crescimento e hipotiroidismo<sup>121</sup> - de acordo com o que foi encontrado em pacientes depressivos, como concentrações elevadas de cortisol e corticotrofina circulantes.<sup>122</sup> Ademais, as cepas GRPR-3 e GEPR-9 são marcadas pelos déficits de neurotransmissão de noradrenalina e 5-HT, resultado da arborização comprometida de neurônios noradrenérgicos e serotonérgicos que surgem no lócus cerúleo e nos núcleos da rafe.<sup>123</sup> Igualmente, descobriu-se que substâncias que interferem na síntese ou liberação de noradrenalina ou 5-HT acentuam as crises<sup>121</sup> e um aumento na neurotransmissão noradrenérgica ou serotonérgica pode preveni-las.<sup>124-128</sup>

## Distúrbios no glutamato e GABA

A falta de equilíbrio entre a excitação e a inibição na epilepsia já é conhecida há bastante tempo.<sup>64</sup> No entanto, apenas recentemente o envolvimento do GABA e do glutamato foi reconhecido nos transtornos depressivos.<sup>129</sup> Há relação evidente entre a neurotransmissão glutamatérgica e a monoaminérgica. Os neurônios glutamatérgicos projetam do córtex até os núcleos subcorticais monoaminérgicos, como o lócus cerúleo, os núcleos da rafe e a substância negra.<sup>129</sup> Também, as drogas que aumentam a noradrenalina e 5-HT geralmente diminui a resposta ao glutamato.<sup>130,131</sup>

Em uma revisão recente, Kanner propõe três linhas de evidência que apoiam o papel patogênico do glutamato e do GABA na depressão: (1) a disfunção das proteínas do transportador de glutamato; (2) as concentrações anormais do glutamato cortical e do GABA; e (3) os efeitos antidepressivos dos antagonistas do receptor de glutamato.<sup>129</sup> Os transportadores de glutamato são importantes para manter baixos níveis extracelulares excitatórios do glutamato e, consequentemente, regulam a concentração sináptica. Estudos experimentais mostraram expressão reduzida de transportadores do glutamato ou transportadores de aminoácidos excitatórios em modelos animais de depressão.<sup>132,133</sup> Ainda, a diminuição da função dos transportadores de aminoácido está relacionada aos elevados níveis de glutamato extracelular, à morte neuronal e à epilepsia.<sup>134</sup>

O papel da neurotransmissão excitatória/inibitória em transtornos de humor é fortalecido pelos efeitos antidepressivos de alguns antagonistas do glutamato. Antagonistas de NMDA e de receptores metabotrópicos do glutamato (incluindo MK-801, cetamina, antagonista mGluR5 2-*methyl-6-(phenylethynyl)-pyridine* [MPEP] e os antagonistas mGluR2/3 LY341495 e MGS0039) têm atividade antidepressiva no teste de nado forçado, no teste de suspensão pela cauda e nos modelos de desamparo aprendido.<sup>132,135</sup>

## Desregulação do eixo hipotálamo-pituitário-adrenal (HPA)

A desregulação do sistema HPA é uma característica central dos transtornos depressivos. De maneira sucinta, a secreção pelo hipotálamo do fator de liberação de corticotropina (CRF) estimula a síntese e a liberação de adrenocorticotropina pela glândula pituitária. Como consequência, o último estimula o córtex adrenal a secretar glicocorticoides. Esses hormônios são fundamentais para preparar o organismo no enfrentamento de um evento estressor importante, já que mobilizam energia armazenada, aumentam o tônus cardiovascular e suprimem o anabolismo. A desregulação do eixo HPA ocorre quando há falhas no *feedback* negativo que controla o nível de glicocorticoide circulante.<sup>136</sup> Algumas estruturas cerebrais regulam essa atividade, incluindo o hipocampo, que tem uma influência inibitória nos neurônios CRF hipotalâmicos, enquanto que a amígdala exerce controle excitatório.<sup>137</sup> Nos dados experimentais, descreve-se extensivamente o papel neurotóxico dos glicocorticoides aumentados. Altos níveis de glicocorticoides levam ao dano das sinapses,<sup>138,139</sup> particularmente envolvendo neurônios piramidais de CA3, a redução do neurônio piramidal, da ramificação dendrítica e espinhos que fazem parte dos *inputs* sinápticos glutamatérgicos,<sup>136</sup> a diminuição dos níveis de BDNF e a interferência com as células granulares no giro denteado hipocampal de adultos.<sup>140</sup> Todos esses efeitos resultam em mudanças estruturais no giro denteado, na camada de células piramidais do hipocampo, na amígdala e no neocórtex temporal.<sup>70,140,141</sup> Nos lobos frontais, a alta secreção de corticosteroides já foi associada à diminuição do número de células gliais nas seções subgenua, cingulada e dorsolateral do córtex pré-frontal.<sup>54,142-146</sup>

As alterações neuronais também estão associadas ao desenvolvimento dos transtornos de humor e ansiedade.<sup>147</sup> Os pacientes com transtorno depressivo maior exibem alterações relacionadas à hiperatividade de HPA, tal como a atrofia do hipocampo e dos lobos frontais, incluindo o giro cingulado e o córtex orbitofrontal e dorsolateral demonstrados por múltiplos investigadores.<sup>148-150</sup> De fato, as consequências neuropatológicas atribuídas aos cortisol excessivo incluem: (1) a diminuição das densidades gliais e do tamanho neuronal no giro cingulado; (2) a diminuição dos tamanhos neuronais e das densidades neuronais nas camadas II, III e IV no córtex orbitofrontal rostral, o que resulta na diminuição da espessura do córtex; (3) diminuição significativa das densidades gliais nas camadas V e VI do córtex associada à diminuição significativa dos tamanhos neuronais no córtex orbitofrontal caudal; e (4) a diminuição das densidades neuronal e glial e do tamanho em camadas corticais do córtex pré-frontal dorsolateral.<sup>54,142-146</sup>

Além disso, níveis aumentados de glicocorticoides podem estar envolvidos na interrupção da transmissão serotonérgica rafe-hipocampo encontrada em pacientes depressivos. Propõe-se que um mecanismo envolvido na regulação da neurotransmissão de 5-HT da rafe envolve autorreceptores 5-HT<sub>1A</sub> somatodentríticos.<sup>99</sup> A ativação dos autorreceptores 5-HT<sub>1A</sub> da rafe pela serotonina liberada localmente inibe a descarga de neurônios serotonérgicos e a liberação adicional de neurotransmissores.<sup>151</sup> Dados clínicos e experimentais sugerem que os glucocorticoides podem causar uma suprarregulação de 5-HT<sub>1A</sub> na rafe, o que leva, portanto, à

autoinibição de 5-HT.<sup>59,152</sup> Dessa maneira, em condições de estresse crônico, como a depressão, ou após o SE, é possível que os níveis elevados de corticosteroides possam levar à neurotransmissão reduzida de 5-HT.<sup>99</sup>

Recentemente, o funcionamento anormal de HPA comparável àquele encontrado em pacientes depressivos foi demonstrado em seres humanos com ELT sem transtornos depressivos,<sup>149</sup> bem como em modelos animais de epilepsia.<sup>104</sup> Mais uma vez, usando o modelo lítio-pilocarpina, o grupo de Mazaratti mostrou um aumento dos níveis séricos de corticoide em ratos SE que está relacionado ao comportamento semelhante ao depressivo e ao déficit serotoninérgico da rafe-hipocampo. Além disso, o tratamento local da rafe com o bloqueador do receptor glicocorticoide reverteu o tempo maior de imobilidade nos marcos de depressão do teste do nado forçado e o déficit de serotonina na rafe-hipocampo.<sup>104</sup> Conforme citado anteriormente, o tratamento com corticosteroide pode acelerar o *kindling* da amígdala e esse processo é inibido pelos antagonistas do corticosteroide.<sup>111,153</sup> Esse mecanismo também pode estar envolvido na depressão associada à epilepsia: em pacientes com ELT com depressão simultânea, a afinidade de ligação dos receptores 5-HT<sub>1A</sub> da rafe é aumentada e positivamente correlacionada à gravidade dos sintomas clínicos de depressão.<sup>154</sup>

A função exacerbada do HPA promovida pelo estresse crônico está relacionada à diminuição da expressão e ligação do RNAm de 5-HT<sub>1A</sub> no hipocampo, um efeito evitado pelos antidepressivos tricíclicos.<sup>155</sup> A ligação do receptor de 5HT<sub>1A</sub> e a expressão de seu RNAm estão sob inibição tônica pela estimulação de receptores de glucocorticoide. Sendo assim, níveis elevados de corticosteroide poderiam estar relacionados à redução da ligação do receptor 5-HT<sub>1A</sub> observado em pacientes com depressão.<sup>129</sup>

Além disso, maiores concentrações de corticosteroides estão associadas a níveis menores de BDNF. O BDNF relaciona-se à plasticidade e à sobrevivência dos neurônios adultos e da glia<sup>156</sup> e níveis reduzidos do BDNF podem contribuir para o dano do hipocampo. Essa deficiência é melhorada pelo tratamento com antidepressivos e se relaciona com a eficácia do tratamento. A administração de antidepressivos aumenta a expressão do BDNF em diversas estruturas cerebrais.<sup>74,157,158</sup> Ainda, a administração do BDNF gera efeitos antidepressivos em ratos.<sup>141,159</sup> No entanto, pacientes com ELT apresentam uma expressão maior do BDNF que pode tanto agir como um fator de neuroproteção quanto promover a sobrevivência das células ou contribuir para modificações em circuitos neuronais relacionados à epileptogênese.<sup>160</sup>

A neuroinflamação do hipocampo é outro possível mecanismo patológico comum entre ELT e depressão. A sinalização *Interleukin-1 beta* (IL-1B) poderia estar por trás dessas alterações.<sup>99</sup> Os estudos clínicos e experimentais têm considerado o aumento de IL-1B e a ativação de seu receptor como uma característica de ELT.<sup>161</sup> Ainda, IL-1B pode induzir a ativação do eixo HPA e facilitar sintomas depressivos.<sup>162</sup> De fato, durante duas semanas, a administração intra-hipocampal de um antagonista de IL-1B reduziu as características comportamentais, endócrinas e bioquímicas da depressão, mas não teve efeito na frequência de crises espontâneas no modelo SE do lítio-pilocarpina.<sup>106</sup>

## PLASTICIDADE SINÁPTICA

A plasticidade neural é uma característica fundamental no cérebro de mamíferos que pode sustentar mudanças na organização e dinâmica funcional do tecido nervoso, o que permitiria comportamento adaptativo a demandas ecológicas diferentes.<sup>163</sup> A experiência pode modificar a atividade cerebral incluindo a plasticidade não adaptativa como resposta aos danos cerebrais. Uma série de estudos relacionou a plasticidade neural à fisiopatologia dos transtornos mentais como a epilepsia, os transtornos de humor e a esquizofrenia. As teorias atuais levantam a hipótese de que as alterações neuroplásticas durante o desenvolvimento podem contribuir para as mudanças estruturais e funcionais em circuitos importantes, que podem ter efeitos duradouros no funcionamento do cérebro de adultos.<sup>164</sup>

Uma diminuição da plasticidade está relacionada ao aumento do limiar para adaptação<sup>165</sup>, o que torna o indivíduo mais vulnerável ao *input* negativo.<sup>166</sup> Redução nas espinhas dendríticas e na densidade sináptica foram mostradas em estudos *post-mortem* de pacientes deprimidos<sup>167</sup> e em modelos animais;<sup>168</sup> ainda, tais características podem ser recuperadas com tratamento antidepressivo.<sup>169</sup> Além da reorganização morfológica, mudanças na eficácia sináptica dependente de atividade (*i.e.* plasticidade sináptica) também são afetadas na depressão.<sup>170</sup> Esse tipo de plasticidade afeta a eficiência da neurotransmissão e pode regular o fluxo de informação e o comportamento.<sup>163</sup> Observa-se a redução da potenciação de longa duração (LTP) e o aumento da depressão de longa duração (LTD) de CA1 em modelos animais de depressão.<sup>171,172</sup> Para ilustrar a intensidade dessas modificações plásticas causadas pelos eventos de estresse, Ryan *et al.*<sup>173</sup> mostraram que o estresse agudo induzido por choque inescapável nas patas - usado para estudar o desamparo aprendido - inibiu LTP no hipocampo dorsal por pelo menos quatro semanas.

Ainda, antidepressivos, bem como a terapia eletroconvulsiva (TEC), modulam efetivamente a plasticidade sináptica no hipocampo e outras estruturas no cérebro.<sup>169,174-176</sup> Por exemplo, o escitalopram reestabeleceu os níveis de LTP em CA1 e de monoaminas em ratos neonatos expostos à clomipramina.<sup>177</sup> Além disso, a tianeptina, um acentuador da recaptção seletiva de serotonina, neutralizou os efeitos negativos do estresse agudo na plasticidade sináptica.<sup>178</sup> O lítio, uma droga amplamente no transtorno bipolar, relacionada à sobrevivência e à neurogênese, aumenta a indução de LTP no giro denteado do hipocampo.<sup>179,180</sup>

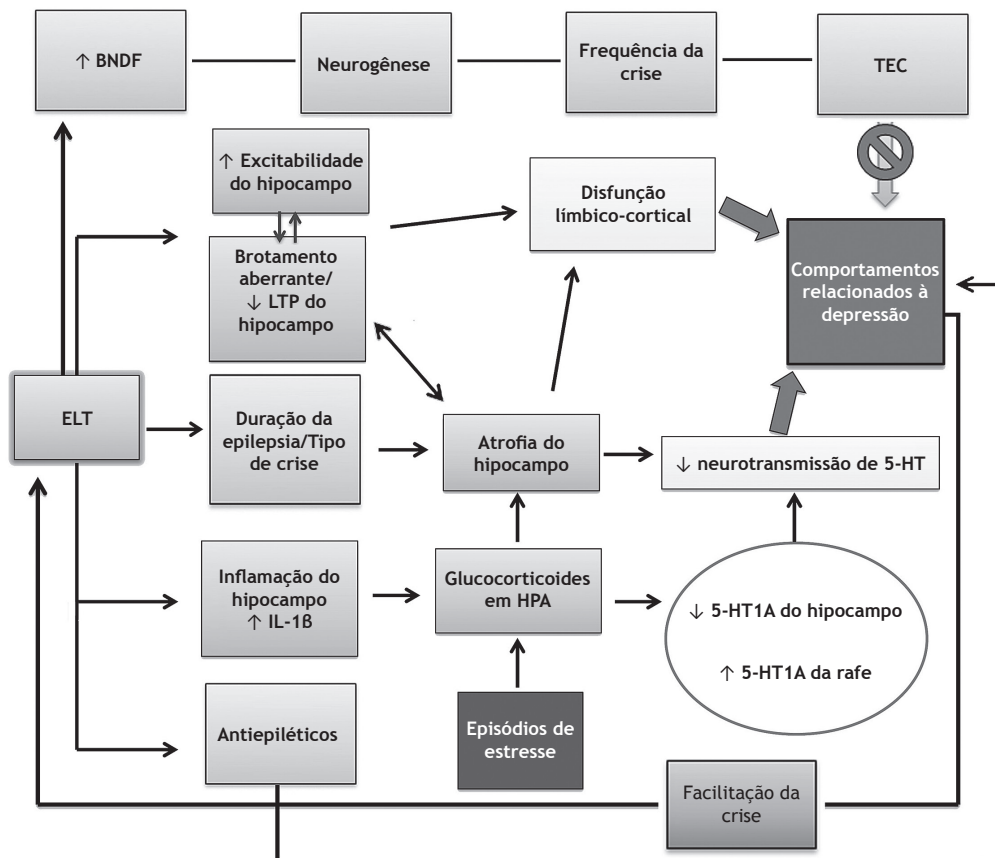
A existência de um continuum entre a plasticidade e a patologia é uma hipótese atraente sustentada por alguns autores.<sup>181</sup> A eficiência sináptica é constantemente regulada de acordo com um equilíbrio dinâmico, o que mantém a distribuição balanceada entre a excitação e a inibição. Em uma situação patológica, esse processo normal poderia estar desregulado, o que resultaria no aumento da excitação e na diminuição da inibição. Essa condição de desequilíbrio poderia levar a um foco epilético e à subsequente crise. Os mecanismos subjacentes a esses tipos de mudança seriam presumivelmente formas de plasticidade de longa duração resistentes à reversão e/ou LTD.<sup>181,182</sup> Além disso, mudanças morfológicas independentes de LTP poderiam ser responsáveis pelo desenvolvimento da patologia.<sup>183</sup> No entanto, a LTP está associado às mudanças morfológicas semelhantes

àquelas vistas como consequência do *kindling*.<sup>184</sup> Na verdade, LTP e *kindling* compartilham mecanismos semelhantes, tais como a exigência da estimulação de alta-frequência, a transmissão glutamatérgica e um aumento do cálcio intracelular. Ademais, LTP e *kindling* envolvem mudanças na expressão do gene, na síntese de proteínas, na morfologia e na atividade dos receptores de metabotrópicos de glutamato.<sup>181,182</sup>

É proposto que a crise ocasiona uma indução ampla e indiscriminada da potenciação de longa duração, o que consome e, portanto, reduz a plasticidade geral do hipocampo disponível para o processamento de informação. De fato, crises repetidas reduzem a habilidade de indução de LTP e prejudicam a aprendizagem espacial de animais.<sup>185</sup> Quanto ao tempo, o valor do déficit observado em animais é semelhante ao prejuízo cognitivo transitório observado, seguindo a TEC em humanos em tratamento para transtornos afetivos.<sup>185</sup> Além disso, os efeitos de TEC em humanos ou crises eletroconvulsivas em modelos animais em LTP podem ser bloqueados pelo antagonista NMDA, a ketamina.<sup>185</sup> Isso sugere que as crises “saturam” as sinapses com facilitação de longa duração que diminui a capacidade da plasticidade, incluindo LTP e memória. O *kindling* também suprime LTP<sup>186</sup> e SE induzido pelo lítio-pilocarpina promove uma drástica redução de LTP no hipocampo, que está relacionada a prejuízo

na formação de memória aversiva.<sup>187</sup> As crises neonatais em animais podem induzir a perda a longo prazo da LTP, prejudicar a aprendizagem espacial e alterar a expressão da proteína NMDA.<sup>188</sup> Ainda, a LTP é bastante reduzida no hipocampo epileptogênico de humanos com ELT, mas LTP é razoavelmente normal no hipocampo, quando este não é o foco primário de crise.<sup>189</sup>

A maioria dos trabalhos tem investigado mudanças quanto à plasticidade sináptica no hipocampo patológico. Estudos que investigam mudanças em um circuito mais amplo, que inclui o tálamo, o córtex pré-frontal e a amígdala, por exemplo, são de grande importância para compreender melhor a fisiopatologia da doença e a gênese da condição comórbida. Um estudo recente de Sloan e Bertram<sup>190</sup> mostra que ratos epiléticos apresentam uma redução significativa das respostas induzidas pelo tálamo no córtex pré-frontal, o que reduz a comunicação tálamo-córtex. É importante ressaltar que alguns estudos têm demonstrado que os efeitos da depressão no comprometimento da LTP e nos déficits cognitivos podem ser mediados através de profundas alterações no fluxo da informação neural na via tálamo-córtex.<sup>191</sup> Além disso, a disritmia talamocortical é encontrada em uma série de condições patológicas, tais como dor neurogênica, zumbido, doença de Parkinson e depressão.<sup>192</sup>



**Fluxograma** Alguns dos mecanismos cooperativos e antagonísticos subjacentes à associação próxima entre ELT e os sintomas depressivos. As características genéticas, tais como as presentes nas epilepsias familiares e nos transtornos de humor e as modeladas nas cepas geneticamente desenvolvidas, não aparecem no esquema. São componentes óbvios da complexidade dessas comorbidades.



## Conclusões

Conforme resumido no Fluxograma, os resultados observados a partir de uma variedade de paradigmas clínicos e experimentais sugerem que a epilepsia e os transtornos de humor têm mecanismos em comum e também antagonistas. Observa-se um desarranjo citoarquitetural do neurópilo nessas condições e tais mudanças são indicativas de uma robusta disfunção do circuito. Tanto os transtornos de humor quanto a epilepsia apresentam mudanças importantes na plasticidade sináptica do hipocampo. A mais evidente é a redução da habilidade da indução de LTP, que se reflete nos déficits cognitivos mostrados em ambas as condições, uma vez que LTP representa um mecanismo celular subjacente à memória e ao aprendizado. Definir se essas mudanças plásticas são possíveis causas ou simplesmente uma consequência é ainda uma questão a ser debatida. Estudos conduzidos em modelos experimentais de ELT, tais como o *kindling* da amígdala, SE (policarpina e cainato), bem como pesquisas com cepas geneticamente desenvolvidas (GAERS, GEPRs, WARs), indicam que mudanças quanto à dinâmica do processamento de informação causadas por suscetibilidade genética e a experiência de crises repetidas podem provocar alterações comportamentais relacionadas aos estados depressivos. No entanto, para compreender melhor essas complexas interações, será necessário investigar possíveis mudanças quanto à plasticidade sináptica (eletrofisiologia, gene e expressão da proteína) em modelos de ELT e depressão comórbidas.

## Agradecimentos

Apoio de Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp), Cooperação Interinstitucional de Apoio a Pesquisas sobre o Cérebro (ClnAPCe), Programa de Excelência Acadêmica/Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Proex-Capes), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e Fundação de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Assistência (Faepa).

## Declarações

Ludmyla Kandratavicius, PhD

Local de trabalho: Departamento de Neurociências e Comportamento, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Brasil.

Outro: Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Medicina Translacional (INCT-TM; CNPq); Núcleo de Apoio à Pesquisa em Neurociência Aplicada (NAPNA), Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

Rafael Naime Ruggiero, MSc

Local de trabalho: Departamento de Neurociências e Comportamento, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Brasil.

Jaime Eduardo Hallak, MD, PhD

Local de trabalho: Departamento de Neurociências e Comportamento, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Brasil.

Outro: Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Medicina Translacional (INCT-TM; CNPq); Núcleo de Apoio à Pesquisa em Neurociência Aplicada (NAPNA), Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

Norberto Garcia-Cairasco, MSc, PhD

Local de trabalho: Departamento de Fisiologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Brasil.

João Pereira Leite, MD, PhD

Local de trabalho: Departamento de Neurociências e Comportamento, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Brasil.

Outro: Núcleo de Apoio à Pesquisa em Neurociência Aplicada (NAPNA), Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

\* Modesta

\*\* Significativa

\*\*\* Significativa. Montantes fornecidos à instituição do autor ou a colega para pesquisa onde o autor tem participação, não diretamente ao autor.

## Referências

1. Kanner AM. Depression in epilepsy: a neurobiologic perspective. *Epilepsy Curr.* 2005;5(1):21-7.
2. Robertson MM, Trimble MR. Depressive illness in patients with epilepsy: a review. *Epilepsia.* 1983;24(Suppl 2):S109-16.
3. Dhir A. Novel discoveries in understanding the complexities of epilepsy and major depression. *Expert Opin Ther Targets.* 2010;14(1):109-15.
4. Lima AF, Fleck MP. Quality of life, diagnosis, and treatment of patients with major depression: a prospective cohort study in primary care. *Rev Bras Psiquiatr.* 2011;33(3):245-51.
5. Kanner AM. Depression in epilepsy: prevalence, clinical semiology, pathogenic mechanisms, and treatment. *Biol Psychiatry.* 2003;54(3):388-98.
6. Miller JM, Kustra RP, Vuong A, Hammer AE, Messenheimer JA. Depressive symptoms in epilepsy: prevalence, impact, aetiology, biological correlates and effect of treatment with antiepileptic drugs. *Drugs.* 2008;68(11):1493-509.
7. Taylor DC. Mental state and temporal lobe epilepsy. A correlative account of 100 patients treated surgically. *Epilepsia.* 1972;13(6):727-65.
8. Robertson MM, Trimble MR, Townsend HR. Phenomenology of depression in epilepsy. *Epilepsia.* 1987;28(4):364-72.
9. Malamud N. Psychiatric disorder with intracranial tumors of limbic system. *Arch Neurol.* 1967;17(2):113-23.
10. Kanner AM. Mood disorder and epilepsy: a neurobiologic perspective of their relationship. *Dialogues Clin Neurosci.* 2008;10(1):39-45.
11. Mulder DW, Daly D. Psychiatric symptoms associated with lesions of temporal lobe. *J Am Med Assoc.* 20 1952;150(3):173-6.
12. Gaitatzis A, Trimble MR, Sander JW. The psychiatric comorbidity of epilepsy. *Acta Neurol Scand.* 2004;110(4):207-20.
13. Kanner AM. Depression in Epilepsy Is Much More Than a Reactive Process. *Epilepsy Curr.* 2003;3(6):202-3.
14. Kanner AM, Palac S. Depression in Epilepsy: A Common but Often Unrecognized Comorbid Malady. *Epilepsy Behav.* 2000;1(1):37-51.
15. Rodin EA, Katz M, Lennox K. Differences between patients with temporal lobe seizures and those with other forms of epileptic attacks. *Epilepsia.* 1976;17(3):313-20.
16. Dikmen S, Hermann BP, Wilensky AJ, Rainwater G. Validity of the Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI) to psychopathology in patients with epilepsy. *J Nerv Ment Dis.* 1983;171(2):114-22.
17. Asmussen SB, Kirlin KA, Gale SD, Chung SS. Differences in self-reported depressive symptoms between patients with epileptic and psychogenic nonepileptic seizures. *Seizure.* 2009;18(8):564-6.
18. Thome-Souza S, Kuczynski E, Assumpcao F, Jr. et al. Which factors may play a pivotal role on determining the type of psychiatric disorder in children and adolescents with epilepsy? *Epilepsy Behav.* 2004;5(6):988-94.
19. Attarian H, Vahle V, Carter J, Hykes E, Gilliam F. Relationship between depression and intractability of seizures. *Epilepsy Behav.* 2003;4(3):298-301.
20. Kandratavicius L, Hallak JE, Young LT, Assirati JA, Carlotti CG, Jr., Leite JP. Differential aberrant sprouting in temporal lobe epilepsy with psychiatric co-morbidities. *Psychiatry Res.* 2012;195(3):144-50.
21. Quiske A, Helmstaedter C, Lux S, Elger CE. Depression in patients with temporal lobe epilepsy is related to mesial temporal sclerosis. *Epilepsy Res.* 2000;39(2):121-5.
22. Mendez MF, Cummings JL, Benson DF. Depression in epilepsy. Significance and phenomenology. *Arch Neurol.* 1986;43(8):766-70.
23. Kanner AM, Kozak AM, Frey M. The Use of Sertraline in Patients with Epilepsy: Is It Safe? *Epilepsy Behav.* 2000;1(2):100-5.

24. Blumer D, Montouris G, Davies K. The interictal dysphoric disorder: recognition, pathogenesis, and treatment of the major psychiatric disorder of epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2004;5(6):826-40.
25. Mula M, Jauch R, Cavanna A, et al. Clinical and psychopathological definition of the interictal dysphoric disorder of epilepsy. *Epilepsia.* 2008;49(4):650-6.
26. Blumer D. The illness of Vincent van Gogh. *Am J Psychiatry.* 2002;159(4):519-26.
27. Waxman SG, Geschwind N. The interictal behavior syndrome of temporal lobe epilepsy. *Arch Gen Psychiatry.* 1975;32(12):1580-6.
28. Mula M, Jauch R, Cavanna A et al. Interictal dysphoric disorder and perictal dysphoric symptoms in patients with epilepsy. *Epilepsia.* 2010;51(7):1139-45.
29. Blumer D, Herzog AG, Himmelhoch J, Salgueiro CA, Ling FW. To what extent do premenstrual and interictal dysphoric disorder overlap? Significance for therapy. *J Affect Disord.* 1998;48(2-3):215-25.
30. Mula M, Schmitz B, Jauch R et al. On the prevalence of bipolar disorder in epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2008;13(4):658-61.
31. Kudo T, Ishida S, Kubota H, Yagi K. Manic episode in epilepsy and bipolar I disorder: a comparative analysis of 13 patients. *Epilepsia.* 2001;42(8):1036-42.
32. Guarnieri R, Walz R, Hallak JE, et al. Do psychiatric comorbidities predict postoperative seizure outcome in temporal lobe epilepsy surgery? *Epilepsy Behav.* 2009;14(3):529-34.
33. Harden CL, Jovine L, Burgut FT, Carey BT, Nikolov BG, Ferrando SJ. A comparison of personality disorder characteristics of patients with nonepileptic psychogenic pseudoseizures with those of patients with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2009;14(3):481-3.
34. Broicher SD, Kuchukhidze G, Grunwald T, Kramer G, Kurthen M, Jokeit H. "Tell me how do I feel" - Emotion recognition and theory of mind in symptomatic mesial temporal lobe epilepsy. *Neuropsychologia.* 2012;50(1):118-28.
35. Moschetta S, Fiore LA, Fuentes D, Gois J, Valente KD. Personality traits in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2011;21(4):473-7.
36. Swinkels WA, Duijsens IJ, Spinhoven P. Personality disorder traits in patients with epilepsy. *Seizure.* 2003;12(8):587-94.
37. Alper K, Devinsky O, Perrine K et al. Dissociation in epilepsy and conversion nonepileptic seizures. *Epilepsia.* 1997;38(9):991-7.
38. Devinsky O, Putnam F, Grafman J, Bromfield E, Theodore WH. Dissociative states and epilepsy. *Neurology.* 1989;39(6):835-40.
39. Dietl T, Bien C, Urbach H, Elger C, Kurthen M. Episodic depersonalization in focal epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2005;7(2):311-5.
40. Lawton G, Baker GA, Brown RJ. Comparison of two types of dissociation in epileptic and nonepileptic seizures. *Epilepsy Behav.* 2008;13(2):333-6.
41. Gloor P, Olivier A, Quesney LF, Andermann F, Horowitz S. The role of the limbic system in experiential phenomena of temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol.* 1982;12(2):129-44.
42. Sierra M, Berrios GE. Depersonalization: neurobiological perspectives. *Biol Psychiatry.* 1998;44(9):898-908.
43. Bell GS, Sander JW. Suicide and epilepsy. *Curr Opin Neurol.* 2009;22(2):174-8.
44. Mazza M, Bria P, Mazza S. Depression and suicide in epilepsy: fact or artefact? *J Neurol Sci.* 2007;260(1-2):300-1.
45. Blumer D, Montouris G, Davies K, Wyler A, Phillips B, Hermann B. Suicide in epilepsy: psychopathology, pathogenesis, and prevention. *Epilepsy Behav.* 2002;3(3):232-41.
46. Ottosson JO. Electroconvulsive therapy of endogenous depression: an analysis of the influence of various factors on the efficacy of the therapy. *J Ment Sci.* 1962;108:694-703.
47. Landolt H. Some correlations between the electroencephalogram and normal and pathologic mental processes. *Epilepsy Behav.* 1963;14(3):448-51.
48. Gabb MG, Barry JJ. The link between mood disorders and epilepsy: why is it important to diagnose and treat? *Adv Stud Med.* 2005;5(6C):S572-S578.
49. Forsgren L, Nystrom L. An incident case-referent study of epileptic seizures in adults. *Epilepsy Res.* 1990;6(1):66-81.
50. Hesdorffer DC, Hauser WA, Annegers JF, Cascino G. Major depression is a risk factor for seizures in older adults. *Ann Neurol.* 2000;47(2):246-9.
51. MacQueen GM, Campbell S, McEwen BS et al. Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100(3):1387-92.
52. Salzberg M, Taher T, Davie M et al. Depression in temporal lobe epilepsy surgery patients: an FDG-PET study. *Epilepsia.* 2006;47(12):2125-30.
53. Jackowski AP, Filho GM, Almeida AG et al. The involvement of the orbitofrontal cortex in psychiatric disorders: an update of neuroimaging findings. *Rev Bras Psiquiatr.* 2012;34(2):207-12.
54. Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ, Wei J et al. Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biol Psychiatry.* 1999;45(9):1085-98.
55. Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry.* 1965;122(5):509-22.
56. Sargent PA, Kjaer KH, Bench CJ et al. Brain serotonin1A receptor binding measured by positron emission tomography with [<sup>11</sup>C]WAY-100635: effects of depression and antidepressant treatment. *Arch Gen Psychiatry.* 2000;57(2):174-80.
57. Drevets WC, Frank E, Price JC, et al. PET imaging of serotonin 1A receptor binding in depression. *Biol Psychiatry.* 1999;46(10):1375-87.
58. Cheetham SC, Crompton MR, Katona CL, Horton RW. Brain 5-HT1 binding sites in depressed suicides. *Psychopharmacology (Berl).* 1990;102(4):544-8.
59. Stockmeier CA, Shapiro LA, Dilley GE, Kolli TN, Friedman L, Rajkowska G. Increase in serotonin-1A autoreceptors in the midbrain of suicide victims with major depression-postmortem evidence for decreased serotonin activity. *J Neurosci.* 1998;18(18):7394-401.
60. Toczek MT, Carson RE, Lang L et al. PET imaging of 5-HT1A receptor binding in patients with temporal lobe epilepsy. *Neurology.* 2003;60(5):749-56.
61. Savic I, Lindstrom P, Gulyas B, Halldin C, Andree B, Farde L. Limbic reductions of 5-HT1A receptor binding in human temporal lobe epilepsy. *Neurology.* 2004;62(8):1343-51.
62. Theodore WH, Giovacchini G, Bonwetsch R et al. The effect of antiepileptic drugs on 5-HT-receptor binding measured by positron emission tomography. *Epilepsia.* 2006;47(3):499-503.
63. Gilliam FG, Maton BM, Martin RC et al. Hippocampal 1H-MRSI correlates with severity of depression symptoms in temporal lobe epilepsy. *Neurology.* 2007;68(5):36468.
64. Kondziella D, Alvestad S, Vaaler A, Sonnewald U. Which clinical and experimental data link temporal lobe epilepsy with depression? *J Neurochem.* 2007;103(6):2136-52.
65. Toro CT, Hallak JE, Dunham JS et al. The NR1 N-methyl-D-aspartate subunit and brain-derived neurotrophic factor in temporal lobe epilepsy hippocampus: a comparison of patients with and without coexisting psychiatric symptoms. *Epilepsia.* 2007;48(12):2352-6.
66. Kobayashi K, Ikeda Y, Haneda E, Suzuki H. Chronic fluoxetine bidirectionally modulates potentiating effects of serotonin on the hippocampal mossy fiber synaptic transmission. *J Neurosci.* 2008;28(24):6272-80.
67. Kobayashi K. Targeting the hippocampal mossy fiber synapse for the treatment of psychiatric disorders. *Mol Neurobiol.* 2009;39(1):24-36.

68. Thom M. Hippocampal sclerosis: progress since Sommer. *Brain Pathol.* 2009;19(4):565-72.
69. Rajkowska G. Depression: what we can learn from postmortem studies. *Neuroscientist.* 2003;9(4):273-84.
70. Bowley MP, Drevets WC, Ongur D, Price JL. Low glial numbers in the amygdala in major depressive disorder. *Biol Psychiatry.* 2002;52(5):404-12.
71. Altshuler LL, Abulseoud OA, Foland-Ross L et al. Amygdala astrocyte reduction in subjects with major depressive disorder but not bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2010;12(5):541-49.
72. Hamidi M, Drevets WC, Price JL. Glial reduction in amygdala in major depressive disorder is due to oligodendrocytes. *Biol Psychiatry.* 2004;55(6):563-9.
73. Dunham JS, Deakin JF, Miyajima F, Payton A, Toro CT. Expression of hippocampal brain-derived neurotrophic factor and its receptors in Stanley consortium brains. *J Psychiatr Res.* 2009;43(14):1175-84.
74. Chen B, Dowlatshahi D, MacQueen GM, Wang JF, Young LT. Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication. *Biol Psychiatry.* 2001;50(4):260-5.
75. Karolewicz B, Maciag D, O'Dwyer G, Stockmeier CA, Feyissa AM, Rajkowska G. Reduced level of glutamic acid decarboxylase-67 kDa in the prefrontal cortex in major depression. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2010;13(4):411-20.
76. Rajkowska G, O'Dwyer G, Teleki Z, Stockmeier CA, Miguel-Hidalgo JJ. GABAergic neurons immunoreactive for calcium binding proteins are reduced in the prefrontal cortex in major depression. *Neuropsychopharmacology.* 2007;32(2):471-82.
77. Sanacora G, Mason GF, Rothman DL, Krystal JH. Increased occipital cortex GABA concentrations in depressed patients after therapy with selective serotonin reuptake inhibitors. *Am J Psychiatry.* 2002;159(4):663-5.
78. Sanacora G. Cortical inhibition, gamma-aminobutyric acid, and major depression: there is plenty of smoke but is there fire? *Biol Psychiatry.* 2010;67(5):397-8.
79. Mathern GW, Mendoza D, Lozada A et al. Hippocampal GABA and glutamate transporter immunoreactivity in patients with temporal lobe epilepsy. *Neurology.* 1999;52(3):453-72.
80. Choudary PV, Molnar M, Evans SJ et al. Altered cortical glutamatergic and GABAergic signal transmission with glial involvement in depression. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(43):15653-8.
81. McCullumsmith RE, Meador-Woodruff JH. Striatal excitatory amino acid transporter transcript expression in schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology.* 2002;26(3):368-75.
82. Hasler G, van der Veen JW, Tumonis T, Meyers N, Shen J, Drevets WC. Reduced prefrontal glutamate/glutamine and gamma-aminobutyric acid levels in major depression determined using proton magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry.* 2007;64(2):193-200.
83. Auer DP, Putz B, Kraft E, Lipinski B, Schill J, Holsboer F. Reduced glutamate in the anterior cingulate cortex in depression: an in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study. *Biol Psychiatry.* 2000;47(4):305-13.
84. Mirza Y, Tang J, Russell A et al. Reduced anterior cingulate cortex glutamatergic concentrations in childhood major depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2004;43(3):341-8.
85. Walter M, Henning A, Grimm S et al. The relationship between aberrant neuronal activation in the pregenual anterior cingulate, altered glutamatergic metabolism, and anhedonia in major depression. *Arch Gen Psychiatry.* 2009;66(5):478-86.
86. Berman RM, Cappiello A, Anand A et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry.* 2000;47(4):351-4.
87. Zarate CA, Jr., Singh JB, Carlson PJ et al. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63(8):856-64.
88. Altshuler LL, Bartzokis G, Grieder T et al. An MRI study of temporal lobe structures in men with bipolar disorder or schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2000;48(2):147-62.
89. Benes FM, Kwok EW, Vincent SL, Todtenkopf MS. A reduction of nonpyramidal cells in sector CA2 of schizophrenics and manic depressives. *Biol Psychiatry.* 1998;44(2):88-97.
90. Uezato A, Meador-Woodruff JH, McCullumsmith RE. Vesicular glutamate transporter mRNA expression in the medial temporal lobe in major depressive disorder, bipolar disorder, and schizophrenia. *Bipolar Disord.* 2009;11(7):711-25.
91. Rajkowska G. Cell pathology in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2002;4(2):105-16.
92. Morimoto K, Fahnstock M, Racine RJ. Kindling and status epilepticus models of epilepsy: rewiring the brain. *Prog Neurobiol.* 2004;73(1):1-60.
93. Goddard GV, McIntyre DC, Leech CK. A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. *Exp Neurol.* 1969;25(3):295-330.
94. Pinel JP, Rovner LI. Experimental epileptogenesis: kindling-induced epilepsy in rats. *Exp Neurol.* 1978;58(2):190-202.
95. Sayin U, Osting S, Hagen J, Rutecki P, Sutula T. Spontaneous seizures and loss of axo-axonic and axo-somatic inhibition induced by repeated brief seizures in kindled rats. *J Neurosci.* 2003;23(7):2759-68.
96. Cavalheiro EA, Leite JP, Bortolotto ZA, Turski WA, Ikonomidou C, Turski L. Long-term effects of pilocarpine in rats: structural damage of the brain triggers kindling and spontaneous recurrent seizures. *Epilepsia.* 1991;32(6):778-82.
97. Furtado MA, Braga GK, Oliveira JA, Del Vecchio F, Garcia-Cairasco N. Behavioral, morphologic, and electroencephalographic evaluation of seizures induced by intrahippocampal microinjection of pilocarpine. *Epilepsia.* 2002;43(Suppl 5):37-9.
98. Leite JP, Garcia-Cairasco N, Cavalheiro EA. New insights from the use of pilocarpine and kainate models. *Epilepsy Res.* 2002;50(1-2):93-103.
99. Pineda E, Shin D, Sankar R, Mazarati AM. Comorbidity between epilepsy and depression: experimental evidence for the involvement of serotonergic, glucocorticoid, and neuroinflammatory mechanisms. *Epilepsia.* 2010;51(Suppl 3):110-14.
100. Pucilowski O, Overstreet DH, Rezvani AH, Janowsky DS. Chronic mild stress-induced anhedonia: greater effect in a genetic rat model of depression. *Physiol Behav.* 1993;54(6):1215-20.
101. Koh S, Magid R, Chung H, Stine CD, Wilson DN. Depressive behavior and selective down-regulation of serotonin receptor expression after early-life seizures: reversal by environmental enrichment. *Epilepsy Behav.* 2007;10(1):26-31.
102. Mazarati A, Shin D, Auvin S, Caplan R, Sankar R. Kindling epileptogenesis in immature rats leads to persistent depressive behavior. *Epilepsy Behav.* 2007;10(3):377-83.
103. Mazarati A, Siddarth P, Baldwin RA, Shin D, Caplan R, Sankar R. Depression after status epilepticus: behavioural and biochemical deficits and effects of fluoxetine. *Brain.* 2008;131(Pt 8):2071-83.
104. Mazarati AM, Shin D, Kwon YS et al. Elevated plasma corticosterone level and depressive behavior in experimental temporal lobe epilepsy. *Neurobiol Dis.* 2009;34(3):457-61.
105. Krishnakumar A, Nandhu MS, Paulose CS. Upregulation of 5-HT<sub>2C</sub> receptors in hippocampus of pilocarpine-induced epileptic rats: antagonism by Bacopa monnieri. *Epilepsy Behav.* 2009;16(2):225-30.
106. Mazarati AM, Pineda E, Shin D, Tio D, Taylor AN, Sankar R. Comorbidity between epilepsy and depression: role of hippocampal interleukin-1beta. *Neurobiol Dis.* 2010;37(2):461-7.

107. Groticke I, Hoffmann K, Loscher W. Behavioral alterations in the pilocarpine model of temporal lobe epilepsy in mice. *Exp Neurol.* 2007;207(2):329-49.
108. Groticke I, Hoffmann K, Loscher W. Behavioral alterations in a mouse model of temporal lobe epilepsy induced by intrahippocampal injection of kainate. *Exp Neurol.* 2008;213(1):71-83.
109. Muller CJ, Groticke I, Bankstahl M, Loscher W. Behavioral and cognitive alterations, spontaneous seizures, and neuropathology developing after a pilocarpine-induced status epilepticus in C57BL/6 mice. *Exp Neurol.* 2009;219(1):284-97.
110. Wintink AJ, Young NA, Davis AC, Gregus A, Kalynchuk LE. Kindling-induced emotional behavior in male and female rats. *Behav Neurosci.* 2003;117(3):632-40.
111. Jones NC, Salzberg MR, Kumar G, Couper A, Morris MJ, O'Brien TJ. Elevated anxiety and depressive-like behavior in a rat model of genetic generalized epilepsy suggesting common causation. *Exp Neurol.* 2008;209(1):254-60.
112. Ferrero AJ, Cereseto M, Reines A et al. Chronic treatment with fluoxetine decreases seizure threshold in naive but not in rats exposed to the learned helplessness paradigm: Correlation with the hippocampal glutamate release. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2005;29(5):678-86.
113. Tabb K, Boss-Williams KA, Weiss JM, Weinschenker D. Rats bred for susceptibility to depression-like phenotypes have higher kainic acid-induced seizure mortality than their depression-resistant counterparts. *Epilepsy Res.* 2007;74(2-3):140-6.
114. Barbakadze M, Bilanishvili I, Chkhetiani M, Khizanishvili N, Koreli A. Influence of carbamazepine on kindling grades in depressive and non-depressive rats. *Georgian Med News.* 2010;182:68-71.
115. Taher TR, Salzberg M, Morris MJ, Rees S, O'Brien TJ. Chronic low-dose corticosterone supplementation enhances acquired epileptogenesis in the rat amygdala kindling model of TLE. *Neuropsychopharmacology.* 2005;30(9):1610-6.
116. Doretto MC, Fonseca CG, Lobo RB, Terra VC, Oliveira JA, Garcia-Cairasco N. Quantitative study of the response to genetic selection of the Wistar audiogenic rat strain (WAR). *Behav Genet.* 2003;33(1):33-42.
117. Umeoka EH, Garcia SB, Antunes-Rodrigues J, Elias LL, Garcia-Cairasco N. Functional characterization of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis of the Wistar Audiogenic Rat (WAR) strain. *Brain Res.* 2011;1381:141-7.
118. Fazan R, Jr., de Oliveira M, Oliveira JA, Salgado HC, Garcia-Cairasco N. Changes in autonomic control of the cardiovascular system in the Wistar audiogenic rat (WAR) strain. *Epilepsy Behav.* 2011;22(4):666-70.
119. Garcia-Cairasco N, Oliveira JA, Wakamatsu H, Bueno ST, Guimaraes FS. Reduced exploratory activity of audiogenic seizures susceptible Wistar rats. *Physiol Behav.* 1998;64(5):671-4.
120. Jobe PC. Common pathogenic mechanisms between depression and epilepsy: an experimental perspective. *Epilepsy Behav.* 2003;4(Suppl 3):S14-24.
121. Jobe PC, Weber RH. Affective disorder and epilepsy comorbidity in the genetically epilepsy prone-rat (GEPR) I Depression and Brain Dysfunction. In: Gilliam FG, Kanner AM, Sheline YI, eds. *Depression and Brain Dysfunction.* London: Taylor & Francis; 2006.
122. Weber B, Lewicka S, Deuschle M, Colla M, Vecsei P, Heuser I. Increased diurnal plasma concentrations of cortisone in depressed patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(3):1133-6.
123. Jobe PC, Mishra PK, Browning RA et al. Noradrenergic abnormalities in the genetically epilepsy-prone rat. *Brain Res Bull.* 1994;35(5-6):493-504.
124. Yan QS, Jobe PC, Dailey JW. Thalamic deficiency in norepinephrine release detected via intracerebral microdialysis: a synaptic determinant of seizure predisposition in the genetically epilepsy-prone rat. *Epilepsy Res.* 1993;14(3):229-36.
125. Dailey JW, Mishra PK, Ko KH, Penny JE, Jobe PC. Serotonergic abnormalities in the central nervous system of seizure-naive genetically epilepsy-prone rats. *Life Sci.* 1992;50(4):319-26.
126. Yan QS, Jobe PC, Dailey JW. Further evidence of anticonvulsant role for 5-hydroxytryptamine in genetically epilepsy-prone rats. *Br J Pharmacol.* 1995;115(7):1314-8.
127. Lopez-Meraz ML, Gonzalez-Trujano ME, Neri-Bazan L, Hong E, Rocha LL. 5-HT1A receptor agonists modify epileptic seizures in three experimental models in rats. *Neuropharmacology.* 2005;49(3):367-75.
128. Whitton PS, Fowler LJ. The effect of valproic acid on 5-hydroxytryptamine and 5-hydroxyindoleacetic acid concentration in hippocampal dialysates in vivo. *Eur J Pharmacol.* 1991;200(1):167-9.
129. Kanner AM. Depression and epilepsy: A bidirectional relation? *Epilepsia.* 2011;52(Suppl 1):21-7.
130. Bonanno G, Giambelli R, Raiteri L, et al. Chronic antidepressants reduce depolarization-evoked glutamate release and protein interactions favoring formation of SNARE complex in hippocampus. *J Neurosci.* 2005;25(13):3270-9.
131. Robinson RT, Drafts BC, Fisher JL. Fluoxetine increases GABA(A) receptor activity through a novel modulatory site. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003;304(3):978-84.
132. Kugaya A, Sanacora G. Beyond monoamines: glutamatergic function in mood disorders. *CNS Spectr.* 2005;10(10):808-819.
133. Zink M, Vollmayr B, Gebicke-Haerter PJ, Henn FA. Reduced expression of glutamate transporters vGluT1, EAAT2 and EAAT4 in learned helplessness rats, an animal model of depression. *Neuropharmacology.* 2010;58(2):465-73.
134. Zeng LH, Bero AW, Zhang B, Holtzman DM, Wong M. Modulation of astrocyte glutamate transporters decreases seizures in a mouse model of Tuberous Sclerosis Complex. *Neurobiol Dis.* Mar 2010;37(3):764-771.
135. Machado-Vieira R, Salvadore G, Ibrahim LA, Diaz-Granados N, Zarate CA, Jr. Targeting glutamatergic signaling for the development of novel therapeutics for mood disorders. *Curr Pharm Des.* 2009;15(14):1595-611.
136. Sapolsky RM. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry.* 2000;57(10):925-35.
137. Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LM. Neurobiology of depression. *Neuron.* 2002;34(1):13-25.
138. Mason BL, Pariante CM. The effects of antidepressants on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Drug News Perspect.* 2006;19(10):603-8.
139. Tata DA, Marciano VA, Anderson BJ. Synapse loss from chronically elevated glucocorticoids: relationship to neuropil volume and cell number in hippocampal area CA3. *J Comp Neurol.* 2006;498(3):363-74.
140. Sapolsky RM. The possibility of neurotoxicity in the hippocampus in major depression: a primer on neuron death. *Biol Psychiatry.* 2000;48(8):755-65.
141. Shirayama Y, Chen AC, Nakagawa S, Russell DS, Duman RS. Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression. *J Neurosci.* 2002;22(8):3251-61.
142. Cotter D, Mackay D, Chana G, Beasley C, Landau S, Everall IP. Reduced neuronal size and glial cell density in area 9 of the dorsolateral prefrontal cortex in subjects with major depressive disorder. *Cereb Cortex.* 2002;12(4):386-94.
143. Cotter D, Mackay D, Landau S, Kerwin R, Everall I. Reduced glial cell density and neuronal size in the anterior cingulate cortex in major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2001;58(6):545-53.
144. Cotter DR, Pariante CM, Everall IP. Glial cell abnormalities in major psychiatric disorders: the evidence and implications. *Brain Res Bull.* 2001;55(5):585-95.

145. Ongur D, Drevets WC, Price JL. Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(22):13290-5.
146. Rajkowska G, Halaris A, Selemon LD. Reductions in neuronal and glial density characterize the dorsolateral prefrontal cortex in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2001;49(9):741-52.
147. Joca SR, Padovan CM, Guimaraes FS. [Stress, depression and the hippocampus]. *Rev Bras Psiquiatr*. 2003;25(Suppl 2):46-51.
148. Bremner JD, Narayan M, Anderson ER, Staib LH, Miller HL, Charney DS. Hippocampal volume reduction in major depression. *Am J Psychiatry*. 2000;157(1):115-18.
149. Zobel A, Wellmer J, Schulze-Rauschenbach S et al. Impairment of inhibitory control of the hypothalamic pituitary adrenocortical system in epilepsy. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2004;254(5):303-11.
150. Gilliam FG, Santos J, Vahle V, Carter J, Brown K, Hecimovic H. Depression in epilepsy: ignoring clinical expression of neuronal network dysfunction? *Epilepsia*. 2004;45(Suppl 2):28-33.
151. Riad M, Garcia S, Watkins KC et al. Somatodendritic localization of 5-HT1A and preterminal axonal localization of 5-HT1B serotonin receptors in adult rat brain. *J Comp Neurol*. 2000;417(2):181-94.
152. Boldrini M, Underwood MD, Mann JJ, Arango V. Serotonin-1A autoreceptor binding in the dorsal raphe nucleus of depressed suicides. *J Psychiatr Res*. 2008;42(6):433-42.
153. Kumar G, Couper A, O'Brien TJ et al. The acceleration of amygdala kindling epileptogenesis by chronic low-dose corticosterone involves both mineralocorticoid and glucocorticoid receptors. *Psychoneuroendocrinology*. 2007;32(7):834-42.
154. Lothe A, Didelot A, Hammers A et al. Comorbidity between temporal lobe epilepsy and depression: a [18F]MPPF PET study. *Brain*. 2008;131(Pt 10):2765-82.
155. Lopez JF, Chalmers DT, Little KY, Watson SJ. A.E. Bennett Research Award. Regulation of serotonin1A, glucocorticoid, and mineralocorticoid receptor in rat and human hippocampus: implications for the neurobiology of depression. *Biol Psychiatry*. 1998;43(8):547-73.
156. Duman RS. Role of neurotrophic factors in the etiology and treatment of mood disorders. *Neuromolecular Med*. 2004;5(1):11-25.
157. Conti F, Minelli A, Melone M. GABA transporters in the mammalian cerebral cortex: localization, development and pathological implications. *Brain Res Brain Res Rev*. 2004;45(3):196-212.
158. Tardito D, Perez J, Tiraboschi E, Musazzi L, Racagni G, Popoli M. Signaling pathways regulating gene expression, neuroplasticity, and neurotrophic mechanisms in the action of antidepressants: a critical overview. *Pharmacol Rev*. 2006;58(1):115-34.
159. Siuciak JA, Lewis DR, Wiegand SJ, Lindsay RM. Antidepressant-like effect of brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *Pharmacol Biochem Behav*. 1997;56(1):131-7.
160. Binder DK, Croll SD, Gall CM, Scharfman HE. BDNF and epilepsy: too much of a good thing? *Trends Neurosci*. 2001;24(1):47-53.
161. Vezzani A, Balosso S, Ravizza T. The role of cytokines in the pathophysiology of epilepsy. *Brain Behav Immun*. 2008;22(6):797-803.
162. Dunn AJ, Swiergiel AH, de Beaurepaire R. Cytokines as mediators of depression: what can we learn from animal studies? *Neurosci Biobehav Rev*. 2005;29(4-5):891-909.
163. Romcy-Pereira RN, Leite JP, Garcia-Cairasco N. Synaptic plasticity along the sleep-wake cycle: implications for epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2009;14(Suppl 1):47-53.
164. Schloesser RJ, Martinowich K, Manji HK. Mood-stabilizing drugs: mechanisms of action. *Trends Neurosci*. 2012;35(1):36-46.
165. Krishnan V, Nestler EJ. The molecular neurobiology of depression. *Nature*. 2008;455(7215):894-902.
166. Gotlib IH, Joormann J. Cognition and depression: current status and future directions. *Annu Rev Clin Psychol*. 2010;6:285-312.
167. Rosoklija G, Toomayan G, Ellis SP, et al. Structural abnormalities of subicular dendrites in subjects with schizophrenia and mood disorders: preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57(4):349-56.
168. Chen F, Madsen TM, Wegener G, Nyengaard JR. Imipramine treatment increases the number of hippocampal synapses and neurons in a genetic animal model of depression. *Hippocampus*. 2010;20(12):1376-84.
169. Femenia T, Gomez-Galan M, Lindskog M, Magara S. Dysfunctional hippocampal activity affects emotion and cognition in mood disorders. *Brain Res*. 2012.
170. Bessa JM, Ferreira D, Melo I et al. The mood-improving actions of antidepressants do not depend on neurogenesis but are associated with neuronal remodeling. *Mol Psychiatry*. 2009;14(8):764-73, 739.
171. Holderbach R, Clark K, Moreau JL, Bischofberger J, Normann C. Enhanced long-term synaptic depression in an animal model of depression. *Biol Psychiatry*. 2007;62(1):92-100.
172. Ryan B, Musazzi L, Mallei A et al. Remodelling by early-life stress of NMDA receptor-dependent synaptic plasticity in a gene-environment rat model of depression. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2009;12(4):553-9.
173. Ryan BK, Vollmayr B, Klyubin I, Gass P, Rowan MJ. Persistent inhibition of hippocampal long-term potentiation in vivo by learned helplessness stress. *Hippocampus*. 2010;20(6):758-67.
174. De Murtas M, Tatarelli R, Girardi P, Vicini S. Repeated electroconvulsive stimulation impairs long-term depression in the neostriatum. *Biol Psychiatry*. 2004;55(5):472-6.
175. Stewart CA, Reid IC. Repeated ECS and fluoxetine administration have equivalent effects on hippocampal synaptic plasticity. *Psychopharmacology (Berl)*. 2000;148(3):217-23.
176. Von Frijtag JC, Kamal A, Reijmers LG, Schrama LH, van den Bos R, Spruijt BM. Chronic imipramine treatment partially reverses the long-term changes of hippocampal synaptic plasticity in socially stressed rats. *Neurosci Lett*. 2001;309(3):153-56.
177. Bhagya V, Srikumar BN, Raju TR, Rao BS. Chronic escitalopram treatment restores spatial learning, monoamine levels, and hippocampal long-term potentiation in an animal model of depression. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011;214(2):477-94.
178. Calabrese F, Molteni R, Racagni G, Riva MA. Neuronal plasticity: a link between stress and mood disorders. *Psychoneuroendocrinology*. 2009;34(Suppl 1):S208-216.
179. Shim SS, Hammonds MD, Ganocy SJ, Calabrese JR. Effects of sub-chronic lithium treatment on synaptic plasticity in the dentate gyrus of rat hippocampal slices. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007;31(2):343-7.
180. Son H, Yu IT, Hwang SJ et al. Lithium enhances long-term potentiation independently of hippocampal neurogenesis in the rat dentate gyrus. *J Neurochem*. 2003;85(4):872-81.
181. McEachern JC, Shaw CA. The plasticity-pathology continuum: defining a role for the LTP phenomenon. *J Neurosci Res*. 1999;58(1):42-61.
182. Morgan SL, Teyler TJ. Epileptic-like activity induces multiple forms of plasticity in hippocampal area CA1. *Brain Res*. 2001;917(1):90-6.
183. Teyler TJ, Morgan SL, Russell RN, Woodside BL. Synaptic plasticity and secondary epileptogenesis. *Int Rev Neurobiol*. 2001;45:253-67.
184. Weeks AC, Ivanco TL, Leboutillier JC, Racine RJ, Petit TL. Sequential changes in the synaptic structural profile following long-term potentiation in the rat dentate gyrus: III. Long-term maintenance phase. *Synapse*. 2001;40(1):74-84.
185. Reid IC, Stewart CA. Seizures, memory and synaptic plasticity. *Seizure*. 1997;6(5):351-9.

186. Leung LS, Wu C. Kindling suppresses primed-burst-induced long-term potentiation in hippocampal CA1. *Neuroreport*. 2003;14(2):211-4.
187. Zhang Y, Cai GE, Yang Q, Lu QC, Li ST, Ju G. Time-dependent changes in learning ability and induction of long-term potentiation in the lithium-pilocarpine-induced epileptic mouse model. *Epilepsy Behav*. 2010;17(4):448-54.
188. Bo T, Jiang Y, Cao H, Wang J, Wu X. Long-term effects of seizures in neonatal rats on spatial learning ability and N-methyl-D-aspartate receptor expression in the brain. *Brain Res Dev Brain Res*. 2004;152(2):137-42.
189. Beck H, Goussakov IV, Lie A, Helmstaedter C, Elger CE. Synaptic plasticity in the human dentate gyrus. *J Neurosci*. 2000;20(18):7080-6.
190. Sloan DM, Bertram EH, 3rd. Changes in midline thalamic recruiting responses in the prefrontal cortex of the rat during the development of chronic limbic seizures. *Epilepsia*. 2009;50(3):556-65.
191. Zheng C, Quan M, Zhang T. Decreased thalamo-cortical connectivity by alteration of neural information flow in theta oscillation in depression-model rats. *J Comput Neurosci*. May 31 2012; [Publicação eletrônica anterior à impressa].
192. Llinas RR, Ribary U, Jeanmonod D, Kronberg E, Mitra PP. Thalamocortical dysrhythmia: A neurological and neuropsychiatric syndrome characterized by magnetoencephalography. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96(26):15222-7.