



ELEONORA BORGES GONÇALVES

**TRANSTORNOS DEPRESSIVOS EM PACIENTES COM
EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL MESIAL,
REFRATÁRIOS ÀS DROGAS ANTIEPILÉTICAS**

CAMPINAS

2013



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

ELEONORA BORGES GONÇALVES

**TRANSTORNOS DEPRESSIVOS EM PACIENTES COM EPILEPSIA
DO LOBO TEMPORAL MESIAL, REFRACTÁRIOS ÀS DROGAS
ANTIEPILÉTICAS**

Orientador: Prof. Dr. Fernando Cendes

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas, área de concentração em Neurologia.

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELA ALUNA ELEONORA BORGES GONÇALVES E ORIENTADA PELO PROF. DR. FERNANDO CENDES.

Assinatura do Orientador

Campinas

2013

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

G586t Gonçalves, Eleonora Borges.
 Transtornos depressivos em pacientes com epilepsia
 do lobo temporal mesial, refratários às drogas
 antiepilépticas / Eleonora Borges Gonçalves. --
 Campinas, SP : [s.n.], 2013.

 Orientador : Fernando Cendes.
 Tese (Doutorado) - Universidade Estadual de
 Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

 1. Transtorno depressivo. 2. Epilepsia refratária. 3.
 Epilepsia do lobo temporal. 4. Epilepsia do lobo
 temporal mesial. I. Cendes, Fernando, 1962-. II.
 Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de
 Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Depressive disorders in patients with epilepsy mesial temporal lobe, refractory to drugs antiepileptics

Palavras-chave em inglês:

Depressive disorder

Refractory epilepsy

Epilepsy temporal lobe

Epilepsy mesial temporal lobe

Área de concentração: Neurologia

Titulação: Doutora em Ciências Médicas

Banca examinadora:

Fernando Cendes [Orientador]

Luiz Eduardo Gomes Garcia Betting

Priscila Camile Barioni Salgado

Marcio Luiz Figueredo Balthazar

Tania Aparecida Marchiori de Oliveira Cardoso

Data de defesa: 17-12-2013

Programa de Pós-Graduação: Ciências Médicas

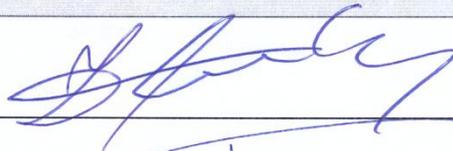
BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE DOUTORADO

ELEONORA BORGES GONÇALVES

Orientador (a) PROF(A). DR(A). FERNANDO CENDES

MEMBROS:

1. PROF(A). DR(A). FERNANDO CENDES



2. PROF(A). DR(A). LUIZ EDUARDO GOMES GARCIA BETTING



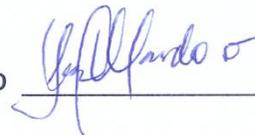
3. PROF(A). DR(A). PRISCILA CAMILE BARIONI SALGADO



4. PROF(A).DR(A). MÁRCIO LUIZ FIGUEREDO BALTHAZAR



5. PROF(A).DR(A). TANIA APARECIDA MARCHIORI DE OLIVEIRA CARDOSO



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

Data: 17 de dezembro de 2013

DEDICATÓRIA

À Nosso Senhor Jesus Cristo, pelo seu imenso Amor, Proteção e Acolhimento seguro.

Ao meu filho Leonel, que com seu encanto, carinho e alegria de sua juventude, impulsionou-me para que nenhum obstáculo me detivesse;

À minha mãe Nympha, e família, pelo apoio e retaguarda constantes na minha vida;

AGRADECIMENTOS

À Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) e à Faculdade de Ciências Médicas (FCM) pela oportunidade de realizar minha graduação, residência médica em Psiquiatria e à Pós-Graduação do Depto. de Neurologia, que me acolheram com muito carinho e respeito.

Aos Profs. Drs. Cláudio E. M. Banzato, Egberto Ribeiro Turato e aos demais docentes do Depto. de Psicologia Médica e Psiquiatria, que com seus ensinamentos participaram da minha formação acadêmica e profissional.

Ao Prof. Dr. Cláudio Fernandes pela humanidade e contribuições valiosas, que me permitiram perceber com maior profundidade o ser humano.

Aos Profs. Drs. Anamarli Nucci, Benito Damasceno, Carlos A. M. Guerreiro, Marilisa M. Guerreiro e Tânia Ap. de O. Marchiori Cardoso e demais docentes do Depto. de Neurologia da FCM/UNICAMP, pela convivência enriquecedora e participativa em momentos importantes na realização deste trabalho.

Meu especial agradecimento ao meu orientador Prof. Dr. Fernando Cendes, pela segurança, firmeza e sabedoria, trazendo ponderações importantes quanto a realização desse trabalho, e a sua compreensão durante minha caminhada.

À CAPES, pela bolsa de estudos oferecida durante esta pesquisa, e ao Diretor Acadêmico Antonio Carlos Faggianni, pela atenção e orientação acadêmica.

Aos colegas na pessoa do Dr. Marcio L. F. Balthazar, alunos residentes e funcionários do ambulatório de Epilepsia do HC/UNICAMP e do Depto. de Neurologia nas pessoas de Marcio R. F. Lima e Solange A. B. Pereira, pelo apoio e carinho demonstrados, fornecendo informações necessárias quanto às normas e demandas durante todo o processo desta pesquisa.

AGRADECIMENTOS

continuação

Aos pacientes e seus responsáveis, que tanto colaboraram trazendo a história de suas vidas e de sua enfermidade, para que este trabalho pudesse ser realizado.

À minha mãe, a quem devo muito do que sou, acompanhando e apoiando minha caminhada; ao meu pai, pela vida; ao meu filho pela paciência, afeto e carinho que tanto me alimentaram e fortaleceram, à minha irmã, Profa. Dra. Elisabeth, trazendo-me apoio e auxílio técnico no início deste trabalho, e ao meu irmão pela preocupação.

A todos amigos, irmãos de fé nas pessoas de Valdemar Pereira e Catarina Mazarini pelas palavras de alento e conforto e aqueles que direta ou indiretamente, contribuíram para realização deste trabalho.

E, sobretudo, à Deus, pela fé, conhecimentos, luz, saúde, força e coragem, que me foram concedidas por Ele, me fortalecendo em todos os momentos para que pudesse enfrentar, vencer, e superar todos os obstáculos surgidos nessa minha empreitada.

Eu te louvarei, Senhor, de todo o meu coração; na presença dos deuses a ti cantarei louvores.

Inclinar-me-ei para o teu santo templo, e louvarei o teu nome pela tua benignidade, e pela tua verdade; pois engrandeceste a tua palavra acima de todo o teu nome.

Andando eu no meio da angústia, tu me revivificarás; estenderás a tua mão contra a ira dos meus inimigos, e a tua destra me salvará.

Salmos 138:1,2,7

Objetivos: Avaliar os transtornos depressivos em comorbidade com a epilepsia do lobo temporal (ELT), em pacientes com crises refratárias às drogas antiepilépticas (DAEs).

Pacientes e métodos: Realizamos um estudo transversal, entrevistando e coletando informações dos prontuários de pacientes que procuraram atendimento no Ambulatório de epilepsia de difícil controle do HC-UNICAMP. A população foi de adultos, com idade igual ou maior de 24 anos, em acompanhamento no HC-UNICAMP, com diagnóstico de ELT refratária, em uso adequado da medicação instituída e ausência de rebaixamento intelectual, demência ou problemas de linguagem. Os pacientes foram submetidos a uma entrevista psiquiátrica semiestruturada, o que conferiu diagnóstico segundo a Classificação Internacional de Doenças (CID-10)-OMS. Aplicamos os seguintes instrumentos: (1) Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MINI) e (2) Inventário de Depressão de Beck (IDB).

Resultados: Foram incluídos 40 pacientes com idade de 24-60 anos, trinta e um dos 40 pacientes (77,5%) apresentaram transtornos depressivos: 14 (45,2 %) com distímia, 11 (35,5%) com transtorno depressivo recorrente e 6 (19,3%) com transtorno bipolar, na ocasião depressivo. Dois (5%) apresentaram transtorno misto de ansiedade e depressão. Os outros 7 pacientes (15%) apresentaram eventuais manifestações de depressão e ansiedade, sem constituírem um diagnóstico de depressão, sendo um deles com transtorno orgânico de ansiedade. Apenas 8 dos 31 pacientes (25,8%) receberam tratamento antidepressivo satisfatório prévio. A duração da epilepsia apresentou uma tendência a ser maior nos pacientes com transtorno depressivo ($p=0.10$); não houve associação entre depressão e frequência de crises.

Conclusões: Este trabalho confirma que o transtorno depressivo é frequente e subdiagnosticado em pacientes com ELTM refratária às DAEs. A duração da epilepsia apresenta uma tendência a ser maior nos pacientes deprimidos. Não houve associação entre depressão e frequência de crises.

ABSTRACT

Objectives: To assess depressive disorders in patients with temporal lobe epilepsy (TLE), refractory to antiepileptic drugs (AEDs). **Patients and methods:** We performed a cross-sectional study, interviewing and collecting information from records of patients who sought treatment at the Epilepsy Clinic of the HC-UNICAMP. The population consisted of adults aged greater than 24 years followed at UNICAMP, diagnosed with refractory TLE, in appropriate use of AEDs and lack of established mental retardation, dementia or language problems. Patients underwent a semi-structured psychiatric interview, which gave diagnosis according to the International Classification of Diseases (CID-10) - WHO. We applied the following instruments: (1) Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) and (2) the Beck Depression Inventory (BDI). **Results:** There were 40 patients aged 24-60 years. Thirty-one of these (77.5%) had depressive disorders: 14 (45.2%) with dysthymia, 11 (35.5%) with recurrent depressive disorder and 6 (19.3%) with bipolar disorder who had depression at the time of evaluation. Two (5%) had mixed anxiety disorder and depression. The other 7 patients (15%) showed signs of depression and anxiety, without imposing a diagnosis of depression, one of them with organic anxiety disorder. Only 8 of the 31 patients (25.8%) had received prior satisfactory antidepressant treatment. The duration of epilepsy tended to be higher in patients with depressive disorder ($p = 0.10$). There was no association between depression and seizure frequency. **Conclusions:** This study confirms that depressive disorder is common and underdiagnosed in patients with TLE refractory to AEDs. The duration of epilepsy had a tendency to be higher in depressed patients. There was no association between depression and seizure frequency.

LISTA DE ABREVIATURAS

5-HT	Serotonina
ACTH	Hormônio adrenocorticotrofina da hipófise
ADT	Antidepressivos tricíclicos
AH	Atrofia hipocampal
AMPc	Adenosina monofosfato quinase
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor
CRF	Fator de liberação de corticotrofina hipotalâmica
CYP P450	Isoenzima hepática do sistema Citocromo P450
DAEs	Drogas antiepiléptica
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
DRT	Doença Renal Terminal
EEG	Eletroencefalograma
EH	Esclerose hipocampal
ELT	Epilepsia do lobo temporal
ELTM	Epilepsia do lobo temporal mesial
EMT	Esclerose mesial temporal
HC- UNICAMP	Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas

LISTA DE ABREVIATURAS

continuação

HPA	Eixo hipotálamo-hipófise adrenal
IDB	Inventário de Depressão de Beck
ILAE	Liga Internacional contra a Epilepsia
IRM	Imagem por ressonância magnética
ISRN	Inibidores seletivos da recaptção de noradrenalina
ISRS	Inibidores seletivos da recaptção de serotonina
MINI	Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional
NE	Noradrenalina
NMDA	N-metil D-Aspartato
PET	Tomografia por emissão de pósitrons
REM	Rapid eye movement
RM	Ressonância magnética
SRT	Sertralina
TDI	Transtorno disfórico interictal
TOC	Transtorno obsessivo compulsivo
TMP	Taxa de mortalidade padrão
VH	Volume do hipocampo

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

		<i>PAG.</i>
Tabela I	Classificação das crises epiléticas, ILAE	43
Tabela II	Classificação Internacional das Epilepsias e Síndromes Epiléticas - ILAE	44
Tabela III	Análise descritiva das variáveis categóricas para amostra total	115
Tabela IV	Análise descritiva das variáveis numéricas para amostra total	116
Tabela Va	Análise comparativa da variável categórica idade com transtorno depressivo	116
Tabela Vb	Análise comparativa da variável categórica sexo com transtorno depressivo	117
Tabela Vc	Análise comparativa da variável categórica AH com transtorno depressivo	117
Tabela VI	Análise comparativa de variáveis numéricas com presença de transtorno depressivo	118
Tabela VIIa	Análise comparativa da variável categórica idade com gravidade do transtorno depressivo	119
Tabela VIIb	Análise comparativa da variável categórica sexo com gravidade do transtorno depressivo	119
Tabela VIIc	Análise comparativa da variável categórica atrofia hipocampal com gravidade do transtorno depressivo	120
Tabela VIII	Análise comparativa das variáveis numéricas com gravidade do transtorno depressivo (leve, moderado, grave)	121
Tabela IX	Análise comparativa das variáveis numéricas com gravidade do transtorno depressivo (sem transtorno e leve/ moderado e grave)	122
Tabela X	Correlações entre o escore de Beck e as variáveis numéricas	123

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

continuação

		<i>PAG.</i>
Figura 1	Sistema Límbico	52
Figura 2	A) Hipocampo de um paciente com ELT, mostrando padrão histológico típico de esclerose hipocampal, B) Hipocampo normal	56
Figura 3	Descrição esquemática de mecanismos fisiopatológicos na ELT e na depressão.	60
Figura 4	Ilustração de imagem anatômica normal de amígdala e hipocampo	61
Figura 5	Ilustração de sinais de EM na RM	63
Figura 6	Imagem de RM de paciente com 38 anos, sexo feminino, duração da epilepsia de 36anos, IDB =40, Transtorno Bipolar, EMTE	124
Figura 7	Imagem de RM de paciente com 43 anos, sexo feminino, duração da epilepsia de 13 anos, IDB=23, Transtorno Bipolar, Hipocampos normais (sem AH)	125
Figura 8	Imagem de RM de paciente com 60 anos, sexo masculino, duração da epilepsia de 52 anos, IDB=10, Sintomas de ansiedade, EMT bilateral com predomínio à esquerda	125

SUMÁRIO

	<i>PAG.</i>
RESUMO	xv
ABSTRACT	xvii
1. INTRODUÇÃO	31
2. OBJETIVOS	35
2.1 Geral	37
2.2 Específicos	37
3. REVISÃO DA LITERATURA	39
3.1. Considerações sobre Epilepsia: Histórico – Conceito - Classificação	41
3.1.1 Epidemiologia e Fatores de Risco para Epilepsia	45
3.1.2 Transtornos depressivos e Suicídio na Epilepsia	46
3.2 Epilepsia do Lobo Temporal (ELT)	50
3.2.1 Manifestações Clínicas	52
3.2.1.1 Neuropatologia	54
3.2.2 Investigação Diagnóstica	60
3.3 Transtornos Depressivos	63
3.3.1 Classificações Diagnósticas Atuais dos Transtornos Depressivos	67
3.4 Comorbidades Psiquiátricas em Epilepsia e na ELT	73
3.5 Comorbidades: Transtornos Depressivos e ELT	80
3.5.1 Epidemiologia e Fatores de Risco	83
3.5.2 Características Clínicas dos Transtornos Depressivos e ELT	86
3.5.3 Neuroanatomia dos Transtornos Depressivos na ELT	88
3.5.4 Consequências dos Transtornos Depressivos na ELT	89
3.5.4.1 Depressão como fator de risco para Crises Epil[épticas	89
3.5.4.2 Suicídio em pacientes com ELT	89
3.5.4.3 Mudanças na Qualidade de Vida	90
3.5.5 Transtornos Depressivos e ELTM	90
3.5.6 Manuseio e Estratégias de Tratamento de Transt. Depressivos na ELT	95
3.5.6.1 Farmacoterapias: Antidepressivos - Carbonato de Lítio - DAE	95
3.5.6.2 Psicoterapias	99

SUMÁRIO

continuação

	<i>PAG.</i>
3.6. Instrumentos Utilizados	100
3.6.1 Inventário de Depressão de Beck – IDB – Anexo II	100
3.6.2 Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional – MINI- Anexo III	100
4. PACIENTES E MÉTODOS	103
4.1 Pacientes	105
4.2 Instrumentos	106
4.3 Diagnóstico	107
4.4 Eletroencefalograma (EEG) e Telemetria	108
4.5 Aquisição das RM	109
4.6 Metodologia Estatística	109
5. RESULTADOS	111
5.1 Frequência de Transtornos de Humor nos pacientes com ELT	113
5.2 Frequência de crises e duração da epilepsia	114
5.3 Frequência de pacientes diagnosticados e tratados	123
5.4 Frequência de Tentativas de Suicídio e Ideação Suicida nos 40 pacientes com ELT Refratários às DAEs	123
5.5 Frequência de Transtornos Neurológicos, Mentais, e outras doenças clínicas, nos familiares dos 40 pacientes com ELT refratários às DAEs	124
6. DISCUSSÃO	127
7. CONCLUSÕES	135
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	139
9. ANEXOS	153
Anexo I - Entrevista psiquiátrica semiestruturada	155
Anexo II - Inventário de Depressão de Beck (IDB)	162
Anexo III - Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (M.I.N.I)	165
Anexo IV - Termo de Consentimento	168
Anexo V – Parecer do Comitê de Ética Médica	172

1. INTRODUÇÃO

A epilepsia, um transtorno neurológico comum, é associada ao aumento nas taxas de comorbidade com transtornos psiquiátricos quando comparada à população em geral, ^{1,2,3,4,5} no entanto, a exata prevalência de transtornos psiquiátricos específicos na epilepsia, não é bem conhecida. ^{5,6,7}

Funções cerebrais alteradas que podem ser secundárias a vários processos patológicos, produzem sintomas complexos que constituem a epilepsia, admitindo-a como um grupo de doenças que tem em comum crises epiléticas que recorrem na ausência de condições tóxico-metabólicas ou febris. Crises epiléticas são eventos clínicos que refletem disfunção temporária de um conjunto de neurônios de parte do encéfalo (crises focais) ou de área mais extensa envolvendo os dois hemisférios cerebrais (crises generalizadas). ⁸

A Classificação Internacional das Epilepsias e Síndromes Epiléticas e condições relacionadas da Liga Internacional Contra a Epilepsia (ILAE), ⁹ é baseada, nas semelhanças em relação ao tipo de crise, idade de início, sinais clínicos ou neurológicos associados, histórico familiar, achados eletroencefalográficos e prognóstico. Essa classificação está subdividida em crises parciais, generalizadas e crises parciais com generalização secundária. ⁸

Crises parciais podem ser simples (sem qualquer comprometimento da consciência no período crítico); ou podem ser complexas, quando ocorre alteração de consciência. Dentre as epilepsias parciais, a mais comum é a ELT, associada à esclerose hipocampal (EH), ou esclerose mesial temporal (EMT), ou seja, na ELTM. ⁸

A ELTM é uma epilepsia sintomática, ou seja, cuja etiologia é identificada e que vem sendo reconhecida como uma síndrome específica devido a sua alta prevalência e frequente refratariedade ao tratamento medicamentoso. O controle completo das crises com tratamento clínico ocorre em menos de 50% desses pacientes, estas crises geralmente inicia-se na infância, mas podem aparecer em qualquer idade. ¹⁰ A ELT tem um bom prognóstico com o tratamento cirúrgico, com 80% a 90% de probabilidade de controle de crises ^{11,12}.

Vários estudos sugerem que a história de transtornos depressivos na vida de pacientes com epilepsia é relativamente frequente,¹³ em particular naqueles com ELT associada à EH.^{6,14,15}

Epilepsias são consideradas refratárias naqueles pacientes nos quais não é possível alcançar controle das crises com qualquer droga antiepiléptica (DAE) potencial, em mono ou politerapia, em doses ou níveis não associados a efeitos colaterais inaceitáveis.^{8,16} No entanto, para Kwan *et al.*,¹⁷ epilepsia resistente aos medicamentos pode ser definida como falha de dois ensaios adequados com DAEs toleradas e apropriadamente escolhidas, seguindo protocolos de uso, para se obter o controle ou a diminuição da frequência de crises epiléticas.

A frequência de transtornos depressivos na ELT parece depender da gravidade da epilepsia e da localização do foco epileptogênico, com prevalência ao redor de 50% em pacientes com ELT refratária.^{1,6,13,14,15}

Para Jobe,¹⁸ inter-relações biológicas entre a epilepsia e transtornos afetivos, estão sendo objeto de atenção científica, onde esses dois transtornos são similares, com mecanismos patogênicos comuns, caracterizados por episódios disfuncionais, separados por intervalos sugestivos de normalidade ou remissão, sendo que a predisposição a ambos transtornos, é determinada geneticamente e experimentalmente, existindo ainda evidências demonstrando que crises epiléticas protegem contra a depressão.

Segundo alguns autores^{13,19,20,21} todos estes mecanismos citados anteriormente estão interligados, e provavelmente são bidirecionais, de tal forma que a estrutura e alterações funcionais de uma doença, podem aumentar o risco de desenvolver a outra.

Nosso estudo tem com objetivo principal, portanto, estudar tipos e frequência de transtornos de humor, em pacientes com ELTM, refratários às DAEs.

2. OBJETIVOS

2.1 Gerais

Avaliar os transtornos depressivos em comorbidade com a ELTM.

2.2 Específicos:

- a) Identificar a frequência de pacientes com transtornos depressivos, em comorbidade à ELTM, refratários às DAE, que procuram o ambulatório de Epilepsias do HC-UNICAMP, comparando frequência de crises e duração da epilepsia, com gravidade do transtorno depressivo;
- b) Identificar quais transtornos depressivos estão presentes em maior proporção nos pacientes com ELTM, refratários às DAE, e sua relação com a lateralidade da atrofia hipocampal (quando presente);
- c) Identificar a porcentagem de pacientes com ELTM, refratárias às DAE, que foram devidamente tratados com antidepressivos.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Considerações sobre Epilepsia: Histórico – Conceito – Classificação

O termo epilepsia é de origem grega, e significa doença da pessoa em queda. Os gregos consideravam a epilepsia como uma doença sagrada. Uma pessoa com epilepsia era vista como tomada por um deus. Hipócrates, no seu livro *A Doença Sagrada*, escrito em 400AC, foi o primeiro a sugerir que a epilepsia, assim como outras doenças, tinha uma causa natural e não sagrada, e atribuiu a ela uma condição de um distúrbio do cérebro.²²

O neurologista Hughlings Jackson desenvolveu a primeira compreensão abrangente da origem das crises. Em 1873, ele deu a primeira definição precisa de crise epiléptica, que seria o nome usado para descargas rápidas, ocasionais, repentinas, excessivas, no local da massa cinzenta. Seu colega Gowers, fez uma detalhada avaliação de sintomas envolvidos na diferenciação de crises epiléticas das não epiléticas (ou histéricas).⁷

Para Swinkels *et al.*⁷ a diferenciação entre epilepsia e as crises convulsivas não epiléticas ou histéricas, também foi alvo do trabalho dos neurologistas Jean Martin Charcot e seu grupo, e Briquet e Morel também reconheceram que distúrbios psicológicos poderiam ocorrer como parte de crises ictais, ou com distúrbios interictais envolvendo várias funções comportamentais e cognitivas. A compreensão da epilepsia progrediu em 1930 com a introdução do fenobarbital para seu tratamento, e com o uso do eletroencefalograma (EEG), desenvolvido por Hans Berger, em pacientes com epilepsia.

A caracterização das descargas epileptiformes no lobo temporal em eletroencefalogramas de pacientes com ELT em 1949, em conjunto com o conceito de sistema límbico, tão importante no processamento de emoções, levou à ideia de transtornos mentais, sendo ligada a perturbações epiléticas em áreas específicas do cérebro.⁷

A epilepsia é um dos mais frequentes transtornos neurológicos, atingindo 50 milhões de pessoas no mundo, 40 milhões delas em países em desenvolvimento. Pessoas de todas as raças, sexos, condições socioeconômicas e regiões são acometidas. Elas podem sofrer consequências profundas desta doença, incluindo morte súbita, ferimentos, problemas psicológicos e transtornos mentais. Também à epilepsia se associam problemas sociais e econômicos. Portanto, a epilepsia pode ser considerada um problema significativo de saúde pública.²³

A classificação de crises epiléticas da ILAE,⁹ se baseia na sua descrição clínica e nos achados eletroencefalográficos: elas são divididas em crises parciais (CP) ou crises generalizadas (CG). As CP apresentam evidências clínicas e ou eletroencefalográficas de um início local (foco), enquanto as CG não apresentam qualquer evidência neste sentido (manifestações clínicas e EEG indicam envolvimento inicial simultâneo e generalizado de ambos os hemisférios). As CP são subdivididas em crises parciais simples (CPS), sem alteração da consciência, e crises parciais complexas (CPC), com alteração da consciência. As diferentes condições neurológicas que têm em comum a recorrência de crises epiléticas são organizadas e classificadas em síndromes epiléticas.²³

Os diagnósticos de crises e síndrome são necessários para a realização de tratamentos bem sucedidos. No entanto, a maioria dos estudos epidemiológicos ainda não é expressa em termos sindrômicos.²³

Para Berg *et al.*,²⁴ Berg e Scheffer,²⁵ a história da classificação de crises e epilepsias da ILAE⁹ apoiou-se em grande parte em opiniões de especialistas. Publicado em 1960 e atualizada oficialmente em 1981 para convulsões (Comissão de classificação e terminologia da ILAE, 1981) e de 1989⁹ para Epilepsias (Comissão de classificação e terminologia da ILAE, 1989).⁹ As classificações do ILAE⁹ basearam-se em conceitos que, na maior parte, precederam tecnologias de neuroimagem, genômicas e conceitos em biologia molecular, que revolucionaram o entendimento e tratamento das epilepsias e doenças do cérebro.

A ILAE (1993) define epilepsia como uma condição caracterizada por duas ou mais crises epiléticas recorrentes durante um período maior de 24 horas, não provocadas por alguma causa imediata identificada; mas atualmente, há uma nova proposta de terminologia e classificação, não insistindo na distinção doença-síndrome referindo-se às epilepsias, embora um ou ambos os termos tenham sido e continuarão a ser usados, dependendo do contexto.^{24,25,26}

Segundo a nova proposta o uso do termo síndrome será restrito a um grupo de entidades clínicas, identificado por um conjunto de características eletroclínicas (anteriormente agrupadas pela idade de início), constelações (seriam as síndromes cirúrgicas), as epilepsias não sindrômicas com causas subjacentes específicas, e as com causa desconhecida.^{24,25}

Técnicas neurofisiológicas na era digital provêm novas ferramentas para o estudo funcional do cérebro durante a geração e propagação de crises epiléticas, e técnicas de neuroimagem estrutural ou funcional proporcionam o entendimento sem precedentes da organização e funcionamento cerebral.^{24,25}

Esta nova terminologia está em discussão, e para esta tese usamos a classificação antiga no nosso trabalho, tendo em vista que nossa coleta de dados foi durante esse processo.

Podemos observar nas Tabelas I e II a Classificação das Crises Epiléticas e das Epilepsias e Síndromes Epiléticas respectivamente, segundo o ILAE.⁹

Tabela I – Classificação das crises epiléticas, ILAE-1989⁹

1. Crises parciais (ou focais)

Crises parciais simples (CPS)

- com sinais motores
- com sinais sensitivos somatossensoriais ou especiais
- com sinais ou sintomas autonômicos
- com sintomas psíquicos

Crises parciais complexas (CPC)

- início de crise parcial simples seguida por alteração da consciência
- alteração de consciência no início

Secundariamente generalizadas

- CPS evoluindo para crises tônico-clônicas generalizadas (CTCG)
- CPC evoluindo para CTCG
- CPS evoluindo para CPC e então para CTCG

2. Crises generalizadas (desde o início)

CTCG

Crises de ausência

Crises de ausência atípica

Crises mioclônicas

Crises tônicas

Crises clônicas

Crises atônicas

3. Crises não-classificáveis (informações incompletas ou inadequadas)

Fonte: Guerreiro *et al.*⁸

Tabela II– Classificação Internacional das Epilepsias e Síndromes Epilépticas – ILAE-1989⁹

Epilepsias e síndromes focais

- **Idiopática**
Epilepsia benigna da infância com pontas centro-temporais
Epilepsia benigna com paroxismos occipitais
Epilepsia primária de leitura
- **Sintomática**
Epilepsia crônica progressiva parcial contínua da infância (síndrome de Kojewnikow)
Síndromes caracterizadas por crises com modo específico de ativação
Epilepsias do lobo temporal
Epilepsia do lobo frontal
Epilepsia do lobo parietal
Epilepsia do lobo occipital
- **Criptogênica**

Epilepsias e síndromes generalizadas

- **Idiopática (início idade-relacionado)**
Convulsão neonatal familiar benigna
Convulsão neonatal benigna
Epilepsia mioclônica benigna da infância
Epilepsia ausência infantil
Epilepsia ausência juvenil
Epilepsia mioclônica juvenil (pequeno mal impulsivo)
Epilepsia com CTCG no despertar
Outras epilepsias idiopáticas não-definidas acima
Epilepsias com crises precipitadas por modo específico de ativação
- **Sintomática ou criptogênica**
Síndrome de West
Síndrome de Lennox-Gastaut
Epilepsia com crises mioclono-astáticas
Epilepsia com ausência mioclônica
- **Sintomática**
Etiologia não específica
Encefalopatia mioclônica precoce
Encefalopatia epiléptica infantil precoce com surto-supressão
Outras epilepsias generalizadas sintomáticas não-definidas acima
Síndromes específicas
Crises epiléticas podem complicar muitas situações. Neste tópico estão incluídas patologias nas quais as crises são o fator predominante

Síndromes e epilepsias indeterminadas quanto à natureza focal ou generalizada

- **Com crises generalizadas e focais**
Crises neonatal
Epilepsia com ponta-onda contínua durante o sono de ondas lentas
Afasia epiléptica adquirida (síndrome de Landau-Kleffner)
Outras epilepsias não definidas acima
- **Sem caracterização inequívoca quanto à natureza focal ou generalizada**
Todos os casos de crises generalizadas tônico-clônicas com achados clínicos e EEG que não permitem classificação em localizada ou generalizada

Síndromes especiais

- **Crises relacionadas a situações específicas**
Convulsão febril
Crise isolada ou estado de mal epiléptico lactado
Crise ocorrendo secundariamente à situações específicas como: Distúrbio metabólico agudo, intoxicação por álcool ou drogas, eclampsia, hiperglicemia não-cetótica

Fonte: Guerreiro *et al.*⁸

3.1.1 Epidemiologia e Fatores de Risco para Epilepsia

Segundo Gallucci Neto e Marchetti,²³ há poucos estudos sobre prevalência e não há estudos publicados sobre incidência de epilepsia no Brasil. Estima-se que exista algo entre 530.000 e 890.000 mil pessoas com epilepsia e algum transtorno mental associado.⁴

As taxas de incidência anual de epilepsia na maioria dos estudos oscilam entre 40 e 70/100.000, elevando-se para 122 a 190/100.000 nos países em desenvolvimento, atribuíveis a causas parasitárias (principalmente neurocisticercose), infecções intracranianas virais ou bacterianas, toco-traumatismo, traumatismo crânio encefálico (TCE) e doenças cerebrovasculares. Aspectos genéticos, fatores de risco relacionados ao meio ambiente e metodologia de pesquisa influenciam a prevalência. Baseado em estudos internacionais, seriam aproximadamente 340 mil casos novos ao ano (estimativa de incidência anual de 190/100.000).²³

Segundo Tellez-Zenteno e Hernandez –Ronquilo²⁶ a ILAE,⁹ a fim de realizar estudos epidemiológicos na epilepsia, recomenda as seguintes medidas: a) prevalência na vida: é o número de pacientes com história de epilepsia, independentemente do tratamento ou atividade de crise recente; b) incidência: é a medida do risco de desenvolvimento de alguma nova condição dentro de um período de tempo específico; (c) taxa de mortalidade padrão (TMP): é a proporção de mortes observadas em uma expectativa de morte em uma população definida. Ela é ajustada para idade e gênero em uma população padrão, e é a mais utilizada medida de mortalidade.

A prevalência de epilepsia em países desenvolvidos situa-se no intervalo a partir de 4 a 10 casos por 1.000 pessoas. Estudos nos países tropicais e em desenvolvimento têm relatado uma maior prevalência de epilepsia, variando de 14 a 57 casos por 1.000 pessoas.²⁶

A taxa de incidência média de epilepsia nos países desenvolvidos varia de 25 a 50 casos por 100 mil pessoas/ano, enquanto nos países em desenvolvimento ela varia de aproximadamente 30 a 115 casos por 100.000 pessoas/ano. Nos países desenvolvidos, a

incidência de epilepsia tende a apresentar uma curva em forma de U, com taxas mais elevadas em crianças e idosos, e nos países em desenvolvimento a incidência de epilepsia aparece com pico no início da idade adulta. Taxa de mortalidade padrão em epilepsia varia de 1,2 a 9,3 e depende de métodos de estudo e população.²⁶

Kanner *et al.*,³ realizaram estudo epidemiológico em um hospital psiquiátrico, e identificaram diagnóstico de epilepsia em cerca de 10% dos pacientes internados.

3.1.2 Transtornos depressivos e Suicídio na Epilepsia

A depressão é o transtorno psiquiátrico comórbido mais frequente na epilepsia². Com prevalência na vida estimada entre 6 a 30% na população geral, o risco de suicídio tem sido estimado ser 10 vezes maior do que na população em geral. Nesse artigo questiona-se que a epilepsia seja um risco para a depressão, mas revela também que um histórico de depressão está associado a um risco de 4 a 6 vezes maior de desenvolver epilepsia. Refere-se ainda que há um consenso entre vários autores de que a prevalência da depressão na epilepsia, é mais alta do que na população de indivíduos controles saudáveis, variando de 20 a 55% em pacientes com crises recorrentes, e de 3 a 9% em pacientes com epilepsia controlada.

Rafnsson *et al.*²⁷ relataram resultados de um estudo de coorte, de base populacional na Islândia, em que a incidência de suicídio na epilepsia tinha a maior TMP (5,8) de todas as causas de morte. Um estudo sueco encontrou um TMP de 3,5 entre os 9.000 pacientes previamente hospitalizados com epilepsia²

Numa recente revisão de literatura, Gilliam e Kanner²⁸ concluíram que o suicídio tem uma das mais elevadas TMP de todas as causas de morte em pessoas com epilepsia.

O decréscimo de neurotransmissores serotoninérgicos e noradrenérgicos, é identificado como importante mecanismo na patogenia da depressão, e medicações que

aumentam a concentração desses neurotransmissores são a base do tratamento farmacológico com antidepressivos. Ao mesmo tempo, o decréscimo da atividade dos mesmos, facilita o processo de descargas elétricas (*kindling*) em crises focais, exacerba a gravidade das crises, intensifica uma predisposição a crises em modelos animais. Portanto, as alterações paralelas desses neurotransmissores seriam importantes na fisiopatologia dos transtornos depressivos e na epilepsia, e que estes são caracterizados por episódios disfuncionais, separados por intervalos sugestivos de normalidade ou remissão.^{2,18,19}

A predisposição a ambos os transtornos depressão e epilepsia, é determinada genética e experimentalmente. Existem evidências demonstrando que crises epiléticas protegem contra a depressão, e considera-se que transtornos afetivos e crises epiléticas estão relacionados, pois dados demonstram que a terapia eletroconvulsiva tem eficácia no tratamento de depressão e na mania aguda. Considera-se ainda, que pacientes com epilepsia podem experimentar um aumento de episódios depressivos, quando não há diminuição na frequência de crises, em resposta à terapia antiepilética.¹⁸

Baseado em evidências, Kanner² refere que a epilepsia aumenta o risco de um transtorno depressivo, contudo alega que não podemos inferir, a partir disso, que a depressão provoca a epilepsia. Além disso, a ocorrência de comorbidade maior destes dois transtornos poderia resultar de mecanismos patogênicos comuns operantes nestas duas doenças, conforme algumas das evidências que suportam esta hipótese também para outros autores.^{29,30,31}

Para Kanner,² variáveis associadas com um risco de depressão em pacientes com epilepsia, seriam: 1) predisposição genética, 2) localização focal das crises em estruturas límbicas, disfunção do lobo frontal e temporal, 3) disfunção apenas do lobo temporal.

- 1) A história familiar de depressão é comum entre os pacientes deprimidos com epilepsia, onde mais de 50% dos pacientes com epilepsia com depressão relataram uma história familiar de doenças psiquiátricas, sendo transtornos afetivos os mais comuns;

- 2) A depressão tem sido identificada com maior frequência em pacientes com crises de origem no lobo temporal e frontal, com taxas de prevalência que variam de 19% a 65%.
- 3) O estudo de Gilliam e Kanner,²⁸ avaliou a relação entre gravidade da depressão e disfunção do lobo temporal por RM com espectroscopia de prótons (1HMRS) em 33 pacientes com ELT refratários ao tratamento. O grau de comprometimento da espectroscopia foi correlacionado significativamente com a depressão ($r=0.45$, $p<0.01$).

A depressão também poderia advir de um processo iatrogênico, com o uso de drogas antiepilépticas utilizadas para tratar crises, incluindo aquelas com propriedades psicotrópicas, podendo causar sintomas psiquiátricos em pacientes com epilepsia. Algumas DAE causando sintomas em grau maior do que outras, como fenobarbital, primidona, tiagabina, vigabatrina, felbamato, e topiramato. Carbamazepina e valproato de sódio também podem causar sintomas depressivos, mas com uma frequência significativamente menor que outros antiepilépticos, pois possuem propriedades de estabilizadores de humor.

32

A depressão também poderia aparecer após cirurgia de ressecção do lobo temporal em epilepsias refratárias, após 6 semanas do procedimento, como uma labilidade de humor; e frequentemente pode aparecer até os primeiros 6 meses em até 30% dos pacientes.²

A depressão é um transtorno psiquiátrico relativamente comum em comorbidade com doenças neurológicas, com taxas de prevalência ao redor de 20 a 50% entre pacientes com traumatismo craniano, esclerose múltipla, epilepsia, doença de Parkinson e demência. Além disso, a depressão é preditor de baixa qualidade de vida nestes pacientes, e tem um impacto negativo na resposta ao tratamento, curso e recuperação de deficiências neurológicas. A depressão, além de ser uma complicação, também pode ser um fator de risco potencial para o desenvolvimento destes transtornos neurológicos.³

Estudos sugerem que a depressão ocorre muitas vezes mais do que o esperado entre os pacientes com diagnóstico de epilepsia, no entanto, estes estudos são transversais, e não podem avaliar a sequência temporal, sendo que apenas dois, ambos realizados em adultos, direcionam para essa associação.^{2,29,30}

Forsgren e Nystrom,²⁹ encontraram um aumento de sete vezes nas taxas de depressão, diagnosticadas antes do início da doença, em pacientes com epilepsia, quando comparados com controles com a mesma idade e sexo. Este achado cresceu ainda mais, com aumento de 17 vezes, quando estudaram pacientes com um início focal das crises. O estudo de Hesdorffer *et al.*,³⁰ revelou aumento de 3,7 vezes na frequência do diagnóstico de depressão, precedendo a primeira crise em adultos mais velhos, em recaídas da epilepsia.

Para Jones *et al.*,³³ alguns estudos de causas de morte entre os pacientes com epilepsia sugerem que suicídio consumado pode ocorrer com mais frequência do que o esperado na população em geral. Quando estudos, como os de Rafnsson *et al.*,²⁷ com pelo menos 100 mortes examinadas, as TMP para suicídio em pacientes com epilepsia variam na faixa de 3,5 a 5,0, e a taxa de mortalidade proporcional de 0,7 a 20%. Estes autores sugerem que ideação suicida e tentativa de suicídio também podem ser fatores de risco para crises não provocadas.³¹

No estudo de Hesdorffer *et al.*³¹ a história de depressão maior foi de 1,7 vezes mais frequente entre os casos de epilepsia que entre os controles (95% intervalo de confiança, 1,1-2,7). Uma história de tentativa de suicídio foi de 5,1 vezes mais frequente entre os casos de epilepsia que entre os controles (95% intervalo de confiança, 2,2-11,5). Tentativa de suicídio aumentou o risco de crises, mesmo após ajuste para idade, sexo, consumo de álcool cumulativo, e depressão maior ou número de sintomas de depressão.

Os autores acima³¹ concluíram que tanto depressão maior quanto tentativa de suicídio aumentam o risco de crises não provocadas. Estes dados sugerem que depressão e tentativa de suicídio podem ser devido a diferentes vias neuroquímicas subjacentes, cada uma das quais é importante no desenvolvimento da epilepsia.

3.2 Epilepsia do Lobo Temporal (ELT)

A ELT foi incluída na classificação da ILAE, ⁹ no grupo de epilepsias sintomáticas localizadas (focais), baseado em características clínicas sugestivas, e presença de crises focais simples e complexas e achados eletroencefalográficos ictais e interictais.²⁶

A classificação realizada pela ILAE em 2010 baseia-se em descrições clínicas típicas, reconhece áreas anatômicas e a adição da ELT mesial com EH como um tipo comum de síndrome, que não estava incluída na classificação anterior. Inclui ainda, características específicas, tais como genética, estruturais e desconhecida que podem auxiliar na classificação de algumas etiologias de pacientes com ELT. A ELTM com EH pôde ser incluída nesta classificação, pois as imagens de ressonância magnética (IRM) vieram contribuir para a identificação de achados histopatológicos antes não visualizados, apesar de critérios clínicos essenciais para sua identificação.²⁶

A desvantagem dessa classificação de 2010 é a necessidade de critérios de IRM e achados vídeo–eletroencefalográficos para diagnosticar e classificar pacientes, e existem aqueles que não têm esses achados de rotina, mas contam com importantes descrições clínicas de ELT, dificultando o desenvolvimento importante de estudos epidemiológicos.²⁶

Para Berg *et al.* ²⁴ existe um número de entidades que não são exatamente síndromes eletroclínicas (forte desenvolvimento e componentes genéticos), mas com uma representação clínica distinta, ou seja uma constelação, com base em lesões específicas, que são formas significativas de epilepsia, com implicações no tratamento clínico, particularmente cirurgias. Estas incluem a ELT com esclerose hipocampal, hamartoma hipotalâmico, síndrome de Rasmussen.

A ELT pode ser subdividida funcionalmente em mesial (medial) - ELTM - e neocortical (ou lateral), segundo a origem e a semiologia das crises ¹⁰, sendo o lobo temporal mesial composto por amígdala, hipocampo e giro parahipocampal, áreas do sistema límbico (fig.1); e neocortical (ou lateral), áreas lateral e superior, relacionadas à associação auditiva, e posterior e inferior, associação visual.

Para vários autores ^{5,8,10,11} a ELT é a forma de epilepsia mais prevalente no adulto, correspondendo a aproximadamente 60% das epilepsias focais e, pelos menos, a 40% de todos os casos de epilepsia.

Cerca de 50 a 70% dos pacientes com ELTM refratária ao tratamento clínico apresentam EH. A causa da EMT é desconhecida e existe uma alta incidência de crises complexas (crises febris prolongadas ou com sinais focais) em pacientes com esta patologia, além de evidências sugestivas de que ela seja a causa de crises recorrentes, e não a consequência destas. ^{10,12}

Crises que se originam no lobo temporal, incluindo a amígdala, hipocampo e giro-parahipocampal, constituem um subtipo distinto, nos achados do EEG, na patologia e resposta à cirurgia. ^{8,12,34}

Segundo Kanner, ^{2,35} anormalidades estruturais e funcionais dos lobos frontal e temporal, e na secreção de neurotransmissores cerebrais, como a serotonina, estão entre alguns dos mecanismos patogênicos comuns associados à epilepsia, suicídio e depressão maior, pois a depressão em pacientes com ELT parece estar associada com a redução do metabolismo do lobo frontal inferior, mesmo em pacientes com a localização do foco em lobo temporal..

Estudos de tomografia por emissão de pósitrons (PET), de atividade da serotonina, têm mostrado uma redução na ligação dos receptores de 5-HT1A em lobos temporais de pacientes com ELT. Esta redução ocorre no hipocampo, amígdala, e neocórtex temporal, ipsilateral à crise convulsiva, bem como no giro do cíngulo anterior ipsilateral, insula, rafe do mesencéfalo, e do hipocampo contralateral. Vários estudos ^{2,3,35} têm sugerido uma relação entre a atividade da serotonina anormal e comportamento suicida, associado a vários distúrbios psiquiátricos.

O hipocampo é uma formação arquiencefálica bastante desenvolvida no homem, com um papel importante na regulação do comportamento emocional, que foi inicialmente apontado por Papez, ao observar o aumento da reatividade emocional, causada

por lesões do hipocampo pelo vírus da raiva.³⁶ Foi demonstrado aumento da agressividade em macacos, após comprometimento bilateral desta mesma estrutura. Outra função importante é sua participação no aprendizado e no processo da memória para fatos recentes.

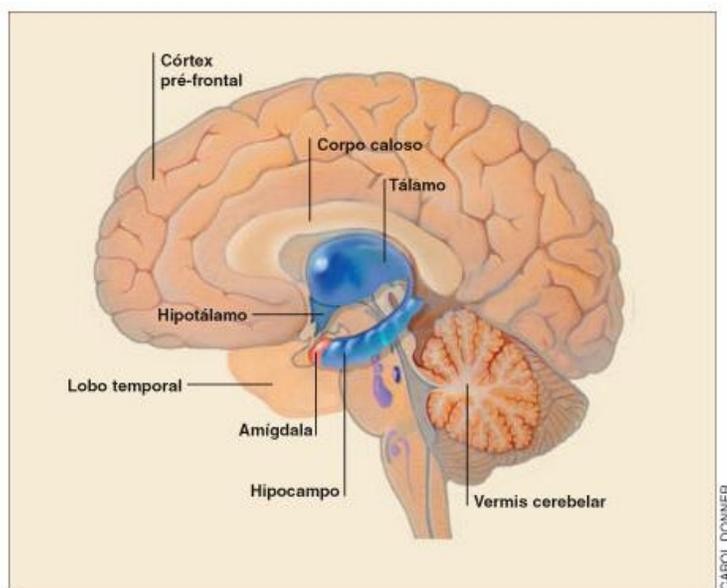


Figura 1 – Sistema Límbico

Fonte: Gardner *et al.*³⁷

3.2.1 Manifestações Clínicas

O perfil clínico da ELT associada à EMT é bem definido, sendo que a primeira crise em geral, ocorre no final da infância ou início da adolescência (5 a 10 anos), onde o primeiro evento ictal pode ser uma crise tônico-clônica generalizada (CTCG) ou uma crise parcial complexa (CPC).^{8,10}

Crises parciais podem ser simples (sem qualquer comprometimento da consciência no período crítico); ou podem ser complexas, quando ocorre alteração de

consciência. Dentre as epilepsias parciais, a mais comum é a ELT, associada à esclerose hipocampal (EH), ou EMT.^{8,10}

Nas crises parciais simples (CPS) do lobo temporal mesial ocorre sensação de mal estar epigástrico ascendente, associada a sintomas autonômicos e/ou psíquicos, frequentemente com palidez, sudorese, medo e também sensações olfativas ou gustativas desagradáveis. Sensações de familiaridade com o meio (“*déjà vu*”) ou estranheza (“*jamais vu*”), são manifestações psíquicas comuns. Essas CPSs podem preceder as CPCs ou ocorrer de forma isolada.^{8,10}

As CPCs na ELTM geralmente iniciam com olhar fixo, perda do contato com o meio e automatismos oromandibulares e/ou manuais, com duração de um a dois minutos. No início das crises alguns sinais apresentam valor lateralizatório: quando ocorre uma postura distônica de uma das extremidades, ela é contralateral ao lado do início ictal, e corresponde a um aumento de perfusão sanguínea nos gânglios da base contralateral ao membro distônico; quando ocorre a preservação da linguagem durante a crise, sugere que o hemisfério dominante para a linguagem não foi envolvido.^{8,10}

Os pacientes têm amnésia da CPC e do período pós-ictal imediato, a aura geralmente é lembrada. Acontecem distúrbios de memória verbal ou não-verbal de acordo com o lado acometido, discreta paresia facial contralateral ao hipocampo atrofico, e o restante do exame neurológico é normal. Os distúrbios de memória apresentam piora progressiva com crises frequentes, sugerindo que a ELTM é uma síndrome epiléptica que provoca lesões progressivas. Os pacientes de ELTM são excelentes candidatos à cirurgia, com bom prognóstico após a remoção destas áreas acometidas.^{8,10}

A maior parte dos pacientes apresentam sinais indicativos de EMT em exames de IMR, mas alguns apresentam RM normal.^{8,10}

Há ainda pouca informação sobre a epilepsia de lobo temporal neocortical, geralmente havendo detecção de lesão nessa região nos exames de imagem. A

sintomatologia ictal inicial inclui ilusões e alucinações auditivas ou visuais, pseudovertigem ou bloqueio súbito da fala.⁸

3.2.1.1 Neuropatologia

Sob a ótica neuropatológica, a EMT consiste em perda neuronal e astrocitose (gliose) no hipocampo, na amígdala, no córtex entorrinal e, ocasionalmente, no giro parahipocampal, especialmente das células do setor de Sommer (CA1 e prosúbicula) e dos neurônios da região hilar, com relativa preservação de CA2, subículo e giro denteado. Os setores de Spielmeyer [CA3] e de Bratz [CA4] também são em geral menos acometidos que o setor CA1. Adicionalmente, observamos reorganização axonal, caracterizada por brotamentos de colaterais axônicas das células granulares (as fibras musgosas) na região molecular interna do giro denteado (fig.2).^{3,38}

Após a introdução do EEG, ficou demonstrado que as manifestações clínicas ictais, que atualmente classificamos como crises parciais complexas, estão associadas às lesões estruturais na porção medial do lobo temporal, e há um século Jackson sugeriu que esse conjunto de alterações seria a causa das crises.³⁸

As evidências em favor da EH como causa das crises, e a existência de uma síndrome clínica distinta, vieram do trabalho na década de 50, de Murray Falconer, que após estudos detalhados da histopatologia dos espécimes cirúrgicos, demonstrou que a EMT é o substrato mais comum dessa síndrome, com excelente resultado cirúrgico após sua remoção.⁸

ELT mesial com EH também pode coexistir com ELT neocortical, ou seja, patologia dupla, que muitas vezes leva a crises especialmente graves e refratárias, o que explica por que entre 10% e 87% de todos os pacientes submetidos à ressecção do lobo temporal sofrem desta condição.^{10,19}

Para Cendes e Kobayashi,¹⁰ insultos cerebrais no início da vida são as principais causas de EMT. Segundo esses autores crises tônico-clônicas generalizadas (CTCG) frequentes ou CPC subentrantes, que caracterizam estado de mal epilético, causam lesão adicional e aumento da atrofia hipocampal. Apontam ainda para a existência de uma predisposição genética, visto alto número de história familiar de epilepsia entre pacientes com EMT.

Kandratavicius *et al.*,³⁸ citam o trabalho de M. Falconer, em que EH estaria associada a uma história prévia de injúria precipitante inicial (IPI), tal como crises epiléticas, ocorrendo em fases precoces do desenvolvimento cerebral humano. A esclerose mesial seria provavelmente resultado de algum evento ocorrido no passado, e não consequência de crises epiléticas repetidas.

No trabalho de Mathern *et al.*³⁹ em 572 pacientes com ELTM refratária, foi observada uma diminuição na densidade neuronal do hipocampo em pacientes com história longa de epilepsia. Entretanto, os autores enfatizaram que a perda neuronal era maior em pacientes com história muito longa de doença (mais de 30 anos) e que a mesma era difusa, não se restringindo a subcampos específicos. Concluíram que crises límbicas ocorrendo por longas décadas contribuem na redução da população neuronal. No entanto, atribuíram à IPI o papel de promover dano neuronal capaz de produzir as condições necessárias para gerar crises epiléticas espontâneas.

Associado à perda neuronal, observa-se também na EH a dispersão das células granulares. Esta é caracterizada pela perda da justaposição habitual das células granulares na camada granular do giro denteado, produzindo aumento de sua espessura e dos espaços intercelulares (fig.2).³⁹

Foi observada a presença de distúrbios de migração das células piramidais e granulares, bem como alteração no padrão de laminação da formação hipocampal em camundongos mutantes. Esses dados sugerem a participação de fatores genéticos influenciando a fisiopatogenia da ELTM associada à EH.³⁸

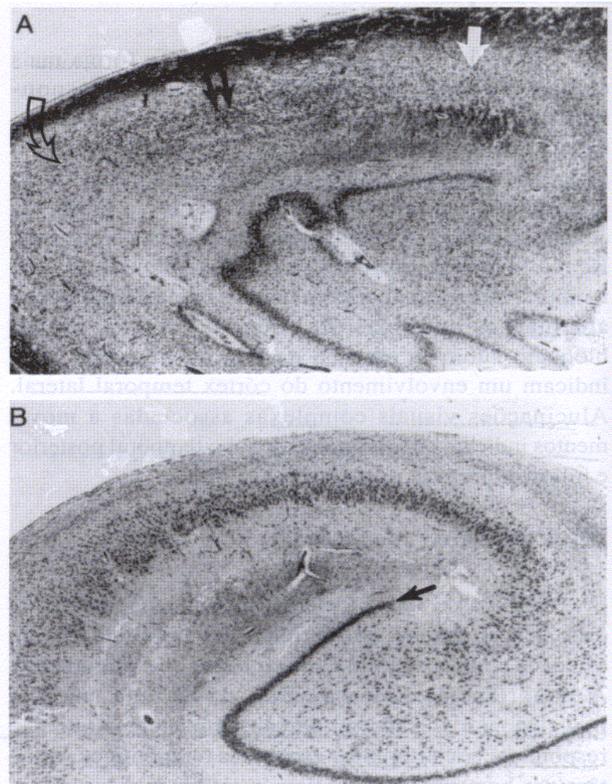


Figura 2 – A) Hipocampo de um paciente com ELT, mostrando padrão histológico típico de esclerose hipocampal: perda de células piramidais na região CA1 (seta curva aberta), CA3 (seta branca) e CA4. A região CA2 (duas setas pretas) e a camada de células granulares (seta no painel B) são caracteristicamente menos acometidas, B) Hipocampo normal.

Fonte: Guerreiro *et al.*⁸

Metabolismo cerebral, transmissores, circuitos neuronais e interações entre células da glia e neurônios

Evidências crescentes sugerem que as crises epiléticas límbicas duradouras em ratos e seres humanos modificam a atividade dos circuitos neuronais envolvidos na ansiedade e comportamentos relacionados.¹⁹

Brotamento de fibras musgosas, gliose e reorganização sináptica no hipocampo, amígdala, giro parahipocampal, e tálamo durante crises epiléticas do lobo temporal, podem participar na constituição de hiperexcitabilidade de circuitos subjacentes, crises espontâneas e alterações emocionais.¹⁹

Para Kondziella *et al.*,¹⁹ hiperexcitabilidade tipo epilepsia em outras regiões do lobo temporal ou amígdala, está envolvida no comportamento emocional alterado. Por outro lado, pode-se supor que episódios depressivos repetidos podem ter um efeito kindling (indução de crises epiléticas espontâneas, induzidas após aplicação dos anticonvulsivantes pilocarpina no lobo temporal), diminuindo sucessivamente o limiar de crises epiléticas até ocorrerem crises não provocadas. Assim, mecanismos celulares e moleculares, produzindo hiperexcitabilidade epilética na amígdala e outras regiões límbicas, pode, em níveis subliminares, contribuir para a disfunção emocional.

Descargas de potenciais de ação, determinando mecanismos de despolarização paroxísticos neuronais, provocam a desregulação de correntes de cálcio, na EH, alterando, com persistência, correntes de sódio e contribuindo para a hiperexcitabilidade na ELT.⁴⁰

Receptores de glutamato, juntamente com receptores de NMDA, que medeiam a transmissão hipocampal na ELT, estão também alterados nos transtornos de humor, na depressão maior e em transtornos bipolares. Assim, a transmissão mediada pelo glutamato podem estar alteradas na ELT e na depressão.¹⁹

Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, os glicocorticóides, e os efeitos contraditórios de derivados cerebrais; fator neurotrófico(BDNF)

A desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) e neurotoxicidade, devido aos níveis elevados de glicocorticóides, são bem descritos na depressão e outros transtornos psiquiátricos. Várias estruturas cerebrais controlam a atividade do eixo HPA, incluindo a amígdala, tendo influência excitatória, e o hipocampo tendo influência

inibitória sobre o fator hipotalâmico de liberação da corticotrofina (CRF) nos neurônios.
19,41

A elevação de glicocorticóides durante a depressão e estresse crônico leva à lesão de sinapses, em particular envolvendo neurônios piramidais CA3, redução da ramificação dendrítica e espinhas, e, finalmente, a perda de células neuronais e atrofia do hipocampo.⁴²

A ativação excessiva do eixo HPA é invertida pelos inibidores da recaptção de serotonina (ISRS) e outros antidepressivos.⁴³ As concentrações aumentadas de glicocorticóides, durante quadros depressivos e estresse crônico, também estão associadas com a diminuição de fatores neurotróficos, tais como fator neurotrófico cerebral (BDNF), que são importantes para a sobrevivência e plasticidade de neurônios adultos e células gliais. Uma deficiência do suporte neurotrófico pelo BDNF contribui para patologia hipocampal^{19,44}

Um dos mais conhecidos mecanismos intracelulares que medeiam efeitos de drogas antidepressivas, é a cascata da adenosina monofosfato quinase, o AMPc, a qual aparentemente, é influenciada tanto por serotonina (5-HT), como noradrenalina. A ativação de receptores de neurotransmissores gera AMPc e, como consequência, a proteína quinase dependente é ativada. Um substrato de proteína quinase é o fator de transcrição resposta AMPc, uma proteína elemento de ligação, que medeia a expressão do BDNF.⁴⁵

Acredita-se que o tratamento com antidepressivos, reverta a deficiência desses fatores neurotróficos, aliviando os sintomas depressivos. A administração prolongada de medicamentos antidepressivos aumenta a expressão do BDNF em várias regiões do cérebro, incluindo o hipocampo, e impede a sua diminuição induzida pelo estresse.⁴⁶

Serotonina e outros neurotransmissores monoaminérgicos - Estudos de imagem do seu metabolismo

Anormalidades na transmissão da serotonina tem implicações bem conhecidas, tanto para depressão quanto para a ELT. Foi observada diminuição da ligação da serotonina a receptores 5-HT_{1A} nas estruturas límbicas, no lado de origem da crise epiléptica e no hipocampo oposto. Os receptores 5-HT pós-sinápticos no hipocampo possuem efeitos inibitórios ou excitatórios, modulando a condutância ao K⁺ e hiperpolarização da membrana.

Na amígdala, alterações na transmissão serotoninérgica inibem ou ativam receptores de aminoácidos, onde a plasticidade sináptica, potencializada na depressão, tem sido documentada. A transmissão serotoninérgica está afetada nas duas patologias com ou sem atrofia hipocampal, além de outras anormalidades na estrutura cerebral.¹⁹

Ligações da serotonina aos receptores 5-HT_{1A} no lobo temporal está diminuída principalmente em áreas de início das crises e adjacências. Investigações farmacológicas e post-mortem sugerem mudanças na função e densidade dos receptores 5-HT_{1A} em pacientes com depressão maior, e que a melhoria dos transtornos acontece com a reconstituição nas sinapses, dos níveis de 5-HT e noradrenalina.^{47,48}

Um padrão de mecanismos comuns na ELT e na depressão está emergindo, onde os dados que ligam as duas doenças resultam de níveis moleculares, celulares e regionais no cérebro. Todos estes mecanismos estão interligados e são provavelmente bidirecionais, de tal forma que a estrutura e alterações funcionais de uma doença pode aumentar o risco de desenvolver a outra.^{13,19,20,21}

Conforme a indicação das setas da figura 3, estes mecanismos são provavelmente bidirecionais, ou seja, demonstram como as alterações estruturais e funcionais de uma doença podem evocar a outra, e vice-versa. Notar que todos os itens estão dispostos de acordo com sua ocorrência a nível molecular, celular ou global, independentemente de sua relativa importância.

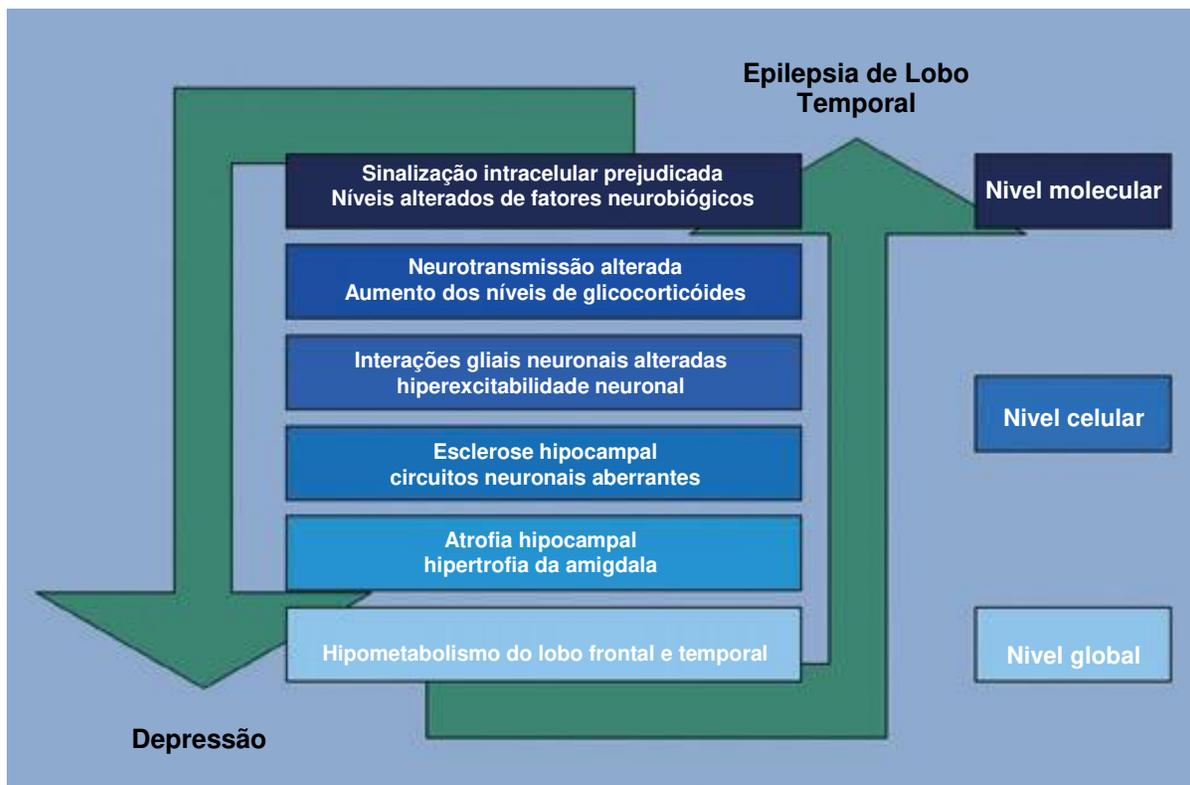


Figura 3 – Descrição esquemática de mecanismos fisiopatológicos na ELT e na depressão.

Fonte: Kondziella *et al.*¹⁹

3.2.2 Investigação Diagnóstica

O diagnóstico das epilepsias depende sobretudo da entrevista com o paciente (anamnese) e familiares, sendo fundamental que alguém tenha presenciado mais de um episódio ictal.

Os exames complementares servem para confirmar uma hipótese diagnóstica sindrômica, ou para definir o diagnóstico da doença de base responsável pela disfunção epileptogênica. Também para a ELT, os exames complementares podem confirmar o diagnóstico clínico. Nos pacientes com crises refratárias, os exames complementares são fundamentais para a lateralização e localização do início das crises, para uma proposta cirúrgica.⁸

O eletroencefalograma (EEG) é o procedimento diagnóstico laboratorial mais importante no que se refere à epilepsia. Os achados do EEG podem estabelecer o diagnóstico de epilepsia, auxiliar no diagnóstico diferencial entre epilepsias generalizadas e parciais, e revelar padrões característicos que apontam para um determinado tipo de crise ou síndrome epiléptica.⁸

Os EEGs de rotina mostram atividade epileptiforme unilateral ou bilateral nas regiões temporais médio-basais, melhor observados com a utilização de eletrodos zigomáticos e esfenoidais. O fato de alguns pacientes apresentarem EEGs normais, não exclui o diagnóstico de epilepsia.⁸

A figura 4 ilustra a imagem anatômica normal da amígdala e do hipocampo:



Figura 4- Ilustração da imagem anatômica normal da amígdala e hipocampo.

Fonte: Duvernoy⁴⁹

Na maioria dos pacientes com crises de lobo temporal resistentes ao tratamento medicamentoso, a RM mostra sinais indicativos de EMT: diminuição do volume do hipocampo, com alteração do formato e estrutura interna (aquisição ponderada em T1), além do aumento de sinal no hipocampo, nas aquisições ponderadas de T₂. Pode existir ainda, atrofia da amígdala e do lobo temporal como um todo; a atrofia pode ser unilateral ou bilateral, geralmente assimétrica.¹⁰

O exame de RM consiste em diferentes técnicas e sequências de pulsos, onde estas podem ser divididas em sequencias ponderadas em T1 e T2. O sinal obtido nas sequências ponderadas em T1, é resultante da liberação de energia que ocorre, quando da interação entre núcleos do átomo de hidrogênio (H⁺) excitados (“spins”), com o meio molecular regional. As sequências ponderadas em T1 permitem o estudo do sinal proveniente do parênquima cerebral, fornecendo imagens que realçam a morfologia. As sequências ponderadas em T2 (T2 densidade de prótons e “flair”), baseiam-se na aquisição do sinal proveniente da interação entre os núcleos de átomos de H⁺ excitados, e outros núcleos, em diferentes estados de energia (interação “spin-spin”).¹⁰

Estas sequencias possuem alta sensibilidade na detecção de alterações patológicas, que determinam aumento do conteúdo local de água, ou alterações na estrutura intersticial, como gliose, edema, desmielinização; proporcionando maior densidade na visualização dessas estruturas alteradas.¹⁰

A excelente resolução das imagens de RM proporcionou um aumento importante na identificação, e caracterização, dos diversos substratos patológicos associados às epilepsias lesionais e, na identificação de epilepsias idiopáticas, criptogênicas e sintomáticas, juntamente com os dados clínicos.¹⁰

A figura 5 ilustra os principais sinais de EH na RM:

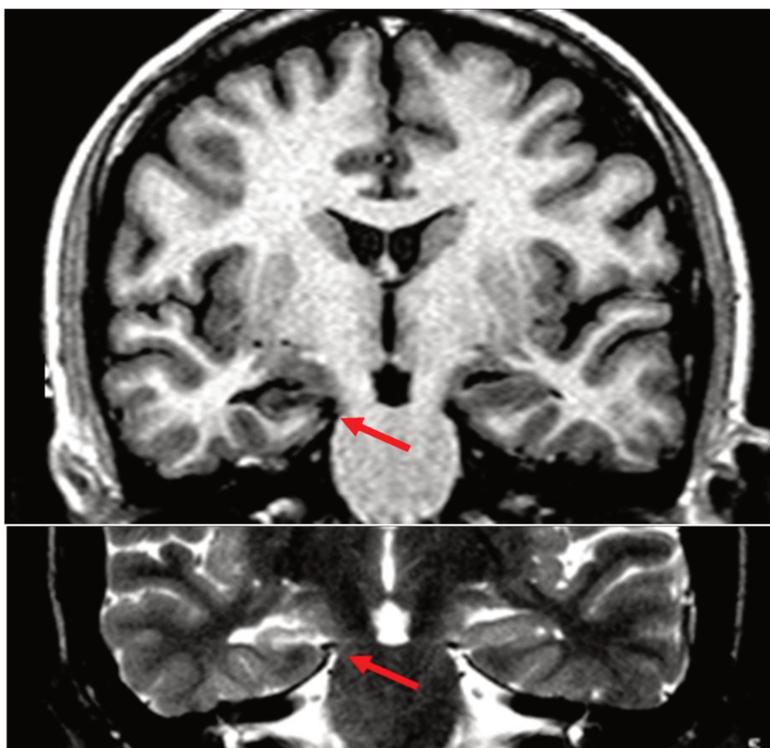


Figura 5 – Ilustração de sinais de EH na RM: Aumento do sinal nas imagens ponderadas em T2 e perda de volume do hipocampo nas imagens T1.

Fonte: Laboratório de Neuroimagem do Departamento de Neurologia/FCM/UNICAMP

Todos os pacientes com epilepsia devem ser submetidos ao exame de RM ou tomografia computadorizada, exceto aqueles com formas típicas de epilepsia generalizada primária, ou epilepsias parciais benignas na infância, com clínica e EEG característicos e resposta adequada aos anticonvulsivantes.¹⁰

3.3 Transtornos Depressivos

A depressão constitui fonte de dissabores e sofrimentos para a espécie humana. A sua frequência é muito alta, estima-se que 4,1% da população mundial está afetada por alguma forma de depressão, e que riscos de cair em estados depressivos é de 20 a 26%

(Centro de Psiquiatria Genética).⁵⁰ Segundo Feightner e Worrall,⁵¹ a prevalência da depressão na população, em geral, é de 3,5 a 27%.

Para Kaplan e Sadock,⁵² Jaspers,⁵³ a depressão e mania frequentemente são chamados de transtornos afetivos, porém a patologia crítica nestes transtornos é de humor. É o estado emocional interno de uma pessoa que está comprometido, e não do afeto, a expressão externa do conteúdo emocional. O humor pode ser normal, exaltado ou deprimido, um indivíduo normal experimenta uma grande variedade de humores, e tem um repertório igualmente grande de expressões afetivas, sente-se no controle de seus humores e afetos.

Segundo Del Porto,⁵⁴ o termo depressão, na linguagem corrente, tem sido empregado para designar tanto um estado afetivo normal (a tristeza), quanto um sintoma, uma síndrome e uma (ou várias) doença(s). Os sentimentos de tristeza e alegria colorem o fundo afetivo da vida psíquica normal. A tristeza constitui-se na resposta humana universal às situações de perda, derrota, desapontamento e outras adversidades.

As reações de luto, que se estabelecem em resposta à perda de pessoas queridas, caracterizam-se pelo sentimento de profunda tristeza, exacerbação da atividade simpática e inquietude.

Enquanto sintoma, a depressão pode surgir nos mais variados quadros clínicos, entre os quais: transtorno de estresse pós-traumático, demência, esquizofrenia, alcoolismo, doenças clínicas, etc.

Enquanto síndrome, a depressão inclui não apenas alterações do humor (tristeza, irritabilidade), mas também outros aspectos, incluindo alterações cognitivas, psicomotoras, etc.

Finalmente, enquanto doença, a depressão tem sido classificada de várias formas, na dependência do ponto de vista adotado (classificações - DSM-IV, APA,⁵⁵ CID-10) OMS⁵⁶. Entre os quadros mencionados na literatura atual encontram-se: transtorno

depressivo maior, distímia, transtorno bipolar (maníaco, depressivo), transtorno depressivo recorrente, etc.

No diagnóstico da depressão levam-se em conta: sintomas psíquicos; fisiológicos; e evidências comportamentais, Del Porto.⁵⁴

Sintomas psíquicos:

- Humor depressivo: sensação de tristeza, auto-desvalorização e sentimentos de culpa. O deprimido, com frequência, julga-se um peso para os familiares e amigos, muitas vezes acreditam que a morte possa aliviar os que o assistem na doença. São frequentes e temíveis as ideias de suicídio. As motivações para o suicídio incluem distorções cognitivas (perceber quaisquer dificuldades como obstáculos definitivos e intransponíveis, tendência a superestimar as perdas sofridas) e ainda o intenso desejo de pôr fim a um estado emocional extremamente penoso e tido como interminável.
- Redução da capacidade de experimentar prazer na maior parte das atividades, antes consideradas como agradáveis, já não se interessam pelos seus passatempos prediletos.
- Fadiga ou sensação de perda de energia.
- Diminuição da capacidade de pensar, de se concentrar ou de tomar decisões. Decisões antes quase automáticas, agora têm um custo de esforços intransponíveis.

Sintomas fisiológicos

- alterações do sono (mais frequentemente insônia, podendo ocorrer também hipersonolência). A insônia é, mais tipicamente, intermediária (acordar no meio da noite, com dificuldades para voltar a conciliar o sono), ou terminal (acordar mais precocemente pela manhã). Pode também ocorrer insônia inicial com menor frequência,

- alterações do apetite (mais comumente perda do apetite, podendo ocorrer também aumento do apetite).
- redução do interesse sexual

Evidências comportamentais

- retraimento social
- crises de choro
- comportamentos suicidas
- Lentificação psicomotora e lentificação generalizada, ou agitação psicomotora. Frequentemente os pacientes referem-se à sensação de peso nos membros, ou ao manto de chumbo que parecem estar carregando.

Algumas vezes o quadro mais típico das depressões pode ser mascarado por queixas proeminentes de dor crônica (cefaléia, dores vagas no tórax, abdômen, ombros, região lombar, etc.), a ansiedade está frequentemente associada, e em idosos, principalmente, as queixas de caráter hipocondríaco costumam ser muito comuns.

Muitas funções circadianas encontram-se alteradas nas depressões, a exemplo da regulação da temperatura e do ritmo de produção do cortisol; algumas alterações estão relacionadas ao ritmo do sono. Segundo Akiskal,⁵⁷ cerca de dois terços dos pacientes deprimidos têm diminuição da latência para o início do sono REM.

Especialmente no hemisfério norte, onde as estações do ano são bem definidas, algumas formas de depressão acentuam-se ou são precipitadas de acordo com um padrão sazonal. Mais comumente as depressões desse tipo ocorrem no outono e no inverno. Muitos desses pacientes têm fases hipomaníacas na primavera, sendo classificados como do tipo bipolar II (depressões maiores e hipomania).⁵⁴

3.3.1 Classificações Diagnósticas Atuais dos Transtornos Depressivos

DSM-IV, APA ⁵⁵

O Manual Diagnóstico e Estatístico das Doenças Mentais da Associação Psiquiátrica Americana, *DSM-IV*, APA ⁵⁵ assim classifica os transtornos do humor:

- Transtornos depressivos:

- 296.xx - Transtorno depressivo maior, que é subdividido em episódio único, ou recorrente.
- 300.4 - Transtorno distímico, que pode ser especificado de acordo com o tipo de início (pré ou tardio), e de acordo com a presença ou ausência de características atípicas.
- 311 - Transtorno depressivo sem outra especificação (SOE).

- Transtornos bipolares:

- 296.xx - Transtorno bipolar I.

O transtorno bipolar I inclui a ocorrência de episódio maníaco único. O *DSM-IV*, APA ⁵⁵ pede que se especifique o tipo do episódio mais recente: hipomaníaco, maníaco, depressivo, misto, ou inespecificado.

- 296.89 - Transtorno bipolar II (hipomania associada a pelo menos um episódio depressivo maior). Especificar se o episódio atual (ou mais recente) é hipomaníaco ou depressivo.
- 301.13 - Transtorno ciclotímico
- 296.80 - Transtorno bipolar sem outra especificação (SOE)
- 293.83 - Transtorno do humor devido a condição médica geral
- 293.55 - Transtorno do humor induzido por substâncias
- 296.90 - Transtorno do humor sem outra especificação (SOE).

O DSM-IV, APA ⁵⁵ fornece ainda, em seu apêndice B, conjuntos de critérios para estudos adicionais. Devem ser lembrados ainda: transtorno depressivo menor, transtorno depressivo breve recorrente, transtorno misto de ansiedade-depressão e transtorno da personalidade depressiva.

O conceito de depressão maior, como aparece no DSM-IV, APA, ⁵⁵ é excessivamente abrangente, e por isso mesmo, pouco preciso, segundo Del Porto. ⁵⁴ Abarca provavelmente uma gama muito heterogênea de condições, que vão desde as fronteiras da normalidade (reações de luto ou tristeza normal) até aquelas formas mais graves de depressão, para as quais provavelmente concorrem fatores mais biológicos (adquiridos e/ou geneticamente determinados). Para o diagnóstico de Transtorno Depressivo Maior, de acordo com o DSM-IV, APA ⁵⁵ basta que a pessoa apresente humor deprimido ou perda de interesse ou prazer, durante um período de duas semanas, mais quatro sintomas de uma lista de nove (ou mais três sintomas, se os dois primeiros estiverem presentes).

Um conceito tão amplo certamente não contribui para que se testem hipóteses sobre a etiologia das depressões, resposta a tratamentos biológicos, etc.

O termo melancolia tem sido empregado, nas atuais classificações, para designar o subtipo anteriormente chamado de endógeno, vital, ou endogenomorfo de depressão, tendo importância as alterações psicomotoras. ⁵⁴

CID-10, OMS-OPAS ⁵⁸, OMS ⁵⁶

A proposta da Classificação Internacional das Doenças, da OMS, Organização Mundial da Saúde, em sua décima revisão, a CID-10, é o produto da colaboração, no autêntico sentido das palavras, dos esforços de muitas pessoas que têm contribuído para isso por muitos anos. O trabalho passou por vários esboços principais, cada um preparado após consulta extensa com painéis de especialistas, sociedades psiquiátricas nacionais e internacionais e consultores individuais. O esboço em uso em 1987 foi a base dos testes de

campo conduzidos em 40 países, o qual constituiu o maior esforço de pesquisa de seu tipo já planejado para melhorar o diagnóstico psiquiátrico. Assim apresenta os transtornos do humor:

- F30 - Episódio maníaco (usado para episódio único de mania).
- F31 - Transtorno afetivo bipolar.

O transtorno afetivo bipolar pode ser classificado, de acordo com o tipo do episódio atual, em hipomaníaco, maníaco ou depressivo. Os episódios maníacos são subdivididos de acordo com a presença ou ausência de sintomas psicóticos. Os episódios depressivos são classificados de acordo com as regras descritas em F32. O transtorno afetivo bipolar inclui ainda os episódios mistos (F31.6).

- F32 - Episódio depressivo (usado para episódio depressivo único). O episódio depressivo pode ser, quanto à intensidade, classificado como: leve, moderado ou grave. Os episódios leves e moderados podem ser classificados de acordo com a presença ou ausência de sintomas somáticos. Os episódios depressivos graves são subdivididos de acordo com a presença ou ausência de sintomas psicóticos.

Os três sintomas típicos de depressão são: humor deprimido, perda de interesse e prazer e fadabilidade aumentada, e nos episódios depressivos típicos, o indivíduo usualmente sofre com esses sintomas, com energia reduzida, sendo comum um cansaço marcante após esforços leves. Outros sintomas comuns são: concentração e atenção reduzidas, autoestima e autoconfiança reduzidas, ideias de culpa e inutilidade, pessimismo quanto ao futuro, ideias ou atos lesivos ou suicídio; e sintomas somáticos como: retardo psicomotor, perturbações do sono e apetite diminuído.

- A diferenciação entre episódios leve, moderado e grave baseia-se em um julgamento clínico complexo que envolve o número, tipo e gravidade dos sintomas presentes. A extensão das atividades sociais e laborativas habituais é, com frequência, um guia geral para avaliar o grau provável de gravidade do episódio, mas influências individuais, sociais e culturais

podem tornar desaconselhável a inclusão do desempenho social entre os critérios essenciais de gravidade.

- Critérios de gravidade: no episódio depressivo leve o indivíduo tem pelo menos dois dos três sintomas típicos, mais dois dos outros sintomas comuns descritos anteriormente, está usualmente angustiado e tem alguma dificuldade em continuar com seu trabalho diário e atividades sociais; no moderado pelo menos dois dos sintomas típicos devem estar presentes e pelo menos três dos outros sintomas comuns em grau marcante, e usualmente dificuldades consideráveis em continuar com atividades sociais, laborativas ou domésticas; no episódio depressivo grave todos os três sintomas típicos devem estar presentes, pelo menos quatro dos sintomas comuns, alguns dos quais de grave intensidade, e é muito improvável que o paciente seja capaz de continuar com suas atividades sociais, laborativas ou domésticas, exceto em uma extensão muito limitada.
 - A duração mínima de cada episódio completo é cerca de duas semanas.
- F33 - Transtorno depressivo recorrente (tem as mesmas subdivisões descritas para o episódio depressivo).

O transtorno é caracterizado por episódios repetidos de depressão, como especificado em episódio depressivo, sem qualquer história de episódios independentes de elevação do humor e hiperatividade, que preencham os critérios para mania (F30.1 ou F30.2). A idade de início e a gravidade, duração e frequência dos episódios de depressão são todas altamente variáveis. Os episódios individuais duram também entre 3 e 12 meses (duração mediana de 6 meses), mas reaparecem com menos frequência.

A recuperação entre os episódios é habitualmente completa, mas uma minoria de pacientes pode desenvolver uma depressão persistente, principalmente na velhice. Episódios individuais de qualquer gravidade são precipitados frequentemente por eventos de vida estressantes.

A categoria F33 deve ainda ser usada, se há evidências de episódios breves de elevação de humor e hiperatividade leves, os quais preenchem os critérios para hipomania (F30.0); imediatamente após um episódio depressivo, precipitado pelo tratamento de uma depressão se um episódio maníaco ocorrer, o diagnóstico deve mudar para transtorno afetivo bipolar.

- F34 - Transtornos persistentes do humor: F34.0 – Ciclotimia e F34.1 - Distímia.

São transtornos de humor persistentes e usualmente flutuantes, nos quais os episódios individuais raramente são suficientemente graves para garantir serem descritos como hipomaníacos ou como episódios depressivos leves. Duram por anos, e às vezes pela maior parte da vida adulta do indivíduo, e envolvem angústia e incapacidade subjetivas.

A distímia é uma depressão crônica de humor, a qual não preenche atualmente os critérios para transtorno depressivo recorrente, gravidade leve ou moderada (F33.0 ou F33.1), embora os critérios para episódio depressivo leve possam ter sido preenchidos no passado, particularmente no início do transtorno. O aspecto essencial é uma depressão de humor muito duradoura, que começa usualmente no início da vida adulta, dura pelo menos vários anos, às vezes indefinidamente.

Os pacientes geralmente têm períodos de dias ou semanas quando descrevem a si mesmos como estando bem, mas na maior parte do tempo sentem-se cansados, tudo é um esforço e nada é desfrutável, preocupam-se e queixam-se, dormem mal e sentem-se inadequados, mas são usualmente capazes de lidar com as exigências diárias básicas.

A CID-10 inclui ainda códigos para outros transtornos do humor e para transtornos não identificados.

Os delírios depressivos considerados congruentes com o humor incluem delírios de culpa, de punição merecida, delírios de ruína e delírios nihilistas (que podem configurar a síndrome de Cotard, quando incluem negação de órgãos e negação da morte). Os delírios incongruentes com o humor incluem temas de perseguição, e delírios de estar

sendo controlados. Quando presentes, esses fenômenos incongruentes com o humor, associam-se a um pior prognóstico.

As alucinações que acompanham os estados depressivos, quando presentes, são em geral transitórias e não elaboradas. Costumam ser, mais comumente, coerentes com o humor depressivo: vozes que condenam o paciente, choros de pessoas mortas, etc

Nos transtornos afetivos, segundo a CID-10, OMS ⁵⁶ a perturbação fundamental é uma alteração do humor ou afeto, usualmente para a depressão (com ou sem ansiedade associada) ou euforia (euforia). Essa alteração do humor, é normalmente acompanhada por uma alteração no nível global de atividade, e a maioria dos outros sintomas é secundária ou facilmente compreendida no contexto de tais alterações.

Os termos mania e depressão grave são usados nesta classificação, para denotar os extremos opostos do espectro afetivo. Hipomania é usado para denotar um estado intermediário, sem delírios, alucinações ou a completa perturbação das atividades normais, a qual é muitas vezes (mas não exclusivamente) vista, quando os pacientes desenvolvem ou se recuperam da mania.

Na hipomania há uma elevação leve e persistente do humor (por pelo menos vários dias continuamente), aumento de energia e atividade, e usualmente sentimentos marcantes de bem estar e de eficiência, tanto física quanto mental. Sociabilidade aumentada, loquacidade, familiaridade excessiva, aumento da energia sexual e diminuição da necessidade de sono, estão frequentemente presentes.

A concentração e a atenção podem estar comprometidas na hipomania, diminuindo assim a capacidade de se fixar no trabalho, relaxamento e lazer, mas isso não evita o aparecimento de interesses em aventuras e atividades completamente novas ou gastos excessivos leves. Uma interferência considerável com o trabalho, ou atividade social, é consistente com o diagnóstico de hipomania, mas se a perturbação destes é grave ou completa, mania deve ser diagnosticada.

3.4 Comorbidades Psiquiátricas em Epilepsia e na ELT

Comorbidade se define como a coexistência de duas ou mais condições na mesma pessoa, que sejam caracterizadas além do que uma mera coincidência. É a coocorrência de duas patologias com fisiopatologia distinta e prevalência elevada; tem definição mais complexa quando do universo dos transtornos mentais (diferente da clínica médica), na medida em que duas morbidades desta natureza, ocorrendo em um mesmo indivíduo, podem compartilhar, pelo menos em parte, algum fenômeno fisiopatológico, ou a mesma vulnerabilidade genética ou ambiental.^{59,60}

A epilepsia é um transtorno neurológico comum, associado ao aumento nas taxas de comorbidade com transtornos psiquiátricos, quando comparada à população em geral.^{1,2,3,4,5} A exata prevalência, no entanto, de transtornos psiquiátricos específicos na epilepsia não é bem conhecida.^{5,6,7}

Para Gallucci Neto e Marchetti,²³ estudos epidemiológicos populacionais internacionais demonstraram uma prevalência de transtornos mentais de 28,6 a 58,3% para crianças e de 19 a 52% em adultos com epilepsia, e apontaram uma prevalência de 29 a 48% em adultos com epilepsia em hospitais gerais. Não há estudos brasileiros, de epidemiológica, dos transtornos mentais associados à epilepsia. Por outro lado, há estudos que apontam para uma elevação da prevalência de epilepsia entre as pessoas com transtornos mentais, de novo sugerindo uma associação entre os dois problemas.

Segundo Swinkels *et al.*,⁷ a heterogeneidade metodológica dos estudos sobre comorbidade psiquiátrica na epilepsia dificulta a comparação dos resultados. Transtornos psiquiátricos na epilepsia são analisados a partir da perspectiva do sistema de classificação do DSM, onde os autores discutem a existência e especificidade de condições, tais como transtorno disfórico interictal (TDI), síndrome do comportamento interictal na epilepsia e psicose. A epilepsia pode, mas não inevitavelmente, afetar o funcionamento emocional, comportamental, social e cognitivo desses indivíduos.

Devido a diversas e confusas maneiras, o termo psicopatologia tem sido utilizado, mas pode se referir a problemas psiquiátricos e a vários tipos de distúrbios emocionais inadequados, psicossociais, comportamentais, dificuldades de adaptação, e características de personalidade ou de comportamento.⁷

Uma questão importante é: a condição da epilepsia predispõe estes pacientes para queixas psiquiátricas, ou, a cronicidade da epilepsia leva a transtornos psiquiátricos? Por cronicidade da epilepsia, segundo esses autores, refere-se ao impacto psicossocial (a longo prazo) da epilepsia, ao invés da duração da condição epiléptica.⁷

A prevalência de transtornos psiquiátricos recentes na vida foi maior entre as pessoas com qualquer condição médica crônica do que naquelas sem qualquer uma dessas condições, no estudo de Swinkels *et al.*,⁷ Perini *et al.*,⁶¹ relataram uma frequência significativamente maior de diagnósticos psiquiátricos em pacientes com ELT (80%), do que em pacientes com epilepsia mioclônica juvenil (EMJ) (22%), ou em doentes diabéticos (10%).

Estudos concluíram que a ELT é uma condição neurológica associada a uma alta prevalência de transtornos psiquiátricos interictais, que mais provavelmente refletem uma disfunção no sistema límbico, ao invés de um ajustamento psicológico à epilepsia crônica ou à condição médica. Concluíram também, que a cronicidade da epilepsia é um importante fator na predisposição destes pacientes a transtornos psiquiátricos, mas que a disfunção cerebral possibilita um fator adicional, provavelmente pelo envolvimento do sistema límbico.^{7,59}

A epilepsia deve ser considerada uma síndrome caracterizada por diferentes manifestações e etiologias, e Swinkels *et al.*⁷ argumentam que pacientes com epilepsia grave e intratável (refratária), têm um risco maior de desenvolver problemas psiquiátricos, do que aqueles com formas leves ou moderadas de epilepsia, e trazem à discussão o Modelo de Hermann *et al.*⁶²

Hermann *et al.*^{62,63}, dividiram as variáveis de risco em potencial, que deveriam ser associadas a transtornos psiquiátricos na epilepsia, em três categorias principais: (1) fatores relacionados ao cérebro, como variáveis neurológicas (achados neuropatológicos/neuroquímicos, etc), de EEG (topografia, lateralização do foco, etc), variáveis da epilepsia (etiologia, tipo de crise, etc); 2) fatores não relacionados ao cérebro, como doenças crônicas, estigma social, idade de início; e (3) fatores relacionados ao tratamento, como alteração do metabolismo de monoaminas. Propuseram que esses fatores de risco formariam um modelo de psicopatologia conceitual em epilepsia.

De todas as variáveis, as neurológicas e as da epilepsia foram mais estudadas no caso da depressão interictal, e variáveis psicológicas/sociais e medicação foram as menos investigados. No entanto, as primeiras variáveis resultaram no menor número positivo de resultados (6%), enquanto que as variáveis psicológicas e sociais foram associadas com maior frequência à depressão (79% de resultados positivos). Variáveis tais como a frequência das crises, idade de início e duração da epilepsia, curiosamente não foram associadas com a depressão.⁶³

Swinkels *et al.*,⁷ concluíram que a cronicidade da condição médica é um fator importante para um aumento do risco entre pacientes com epilepsia para o desenvolvimento de transtornos psiquiátricos do eixo I, com as taxas de prevalência variando entre 19 e 80%. Acreditam que a epilepsia traz consigo um aumento do risco de desenvolvimento de transtornos psiquiátricos interictais e que a investigação no campo da epilepsia e psiquiatria concentram-se principalmente na condição biológica, sendo que atualmente está sendo reconhecido que as dimensões psicossociais são tão, ou mais importantes.

Para Swinkels *et al.*⁷ a prevalência de transtornos psiquiátricos na epilepsia é subestimada e assumem a existência de transtornos psiquiátricos específicos para pacientes com epilepsia, e que não são detectados com os instrumentos tradicionais. Como exemplos de tais síndromes tem-se o transtorno disfórico interictal, comportamento interictal ou síndrome de personalidade, e as psicoses da epilepsia.

Segundo Kandravicius *et al.* ³⁸ a epilepsia traz consigo um risco aumentado de desenvolvimento de distúrbios psiquiátricos. Pacientes com epilepsia parcial têm um risco maior do que aqueles com epilepsia generalizada idiopática. Além disso, a condição crônica das crises parece ser um fator importante no risco aumentado. Os sintomas resultariam de mecanismos psicopatológicos muito diversos entre os pacientes.

Para os mesmos autores citados no par[agrafo anterior, distúrbios psiquiátricos aparecem com frequência muito maior em pacientes com epilepsia do que na população em geral. A prevalência da presença de qualquer distúrbio psiquiátrico varia de 19 a 48% entre pacientes com epilepsia, com diferenças acentuadas entre os tipos de epilepsia considerados. Por exemplo, o risco de desenvolvimento de distúrbios psiquiátricos é maior em pacientes com ELT (60%) e outras epilepsias focais (54%), do que entre pacientes com epilepsia generalizada primária (37%).³⁸

Segundo Kandravicius *et al.* ³⁸ a associação entre epilepsia e distúrbios psiquiátricos tem sido observada desde a antiguidade. Podemos imaginar duas possibilidades distintas para a ligação: 1º – a associação entre epilepsia e distúrbios psiquiátricos é devida a uma combinação aleatória, seja por estatística tendenciosa, ou por combinação genética ao acaso; 2º – a associação entre epilepsia e distúrbios psiquiátricos é real, já que epilepsia pode produzir psicose, ou psicose pode produzir epilepsia, ou ainda, que ambas resultem de um fator orgânico comum.

Estudos de Adams *et al.*, ⁶⁴ discutem a base para a visão moderna de que a ELT e doenças psiquiátricas estão intimamente relacionadas. Esta relação foi investigada predominantemente antes do advento do vídeo EEG e RM, para a caracterização de focos de crises, tipo e identificação da lesão subjacente. Referem que há uma falta de consistência nos achados entre os estudos, refletindo diferenças metodológicas e mudanças nas classificações diagnósticas, dentro da neurologia e psiquiatria, e que os indivíduos com epilepsia focal apresentam taxas maiores de psicopatologia. Os autores relataram taxas de prevalência de doença mental, naqueles com epilepsia refratária focal, de 44 – 88%.

Ainda, segundo Adams *et al.*,⁶⁴ depressão e psicose constituem os transtornos psiquiátricos mais investigados e clinicamente relevantes, em pacientes com epilepsia focal. A depressão tem sido associada ao desenvolvimento de crises tardias; uma história familiar de epilepsia tem sido associada ao desenvolvimento de ambos, epilepsia e transtornos psicóticos.

A amostra de estudo de Adams *et al.*,⁶⁴ consistiu de 319 participantes, sete indivíduos com epilepsia de lobo extratemporal foram excluídos devido à falta de dados de RM. Isso deixou 312 participantes no estudo. Cinquenta e oito por cento (58%) dos participantes foram diagnosticados como tendo uma história atual ou no passado de um distúrbio psiquiátrico. A natureza do transtorno psiquiátrico foi de 32,6% para depressão, psicose em 7,2%, e outros transtornos psiquiátricos foi de 36,1% (sendo ansiedade 6,9%, abuso de substâncias ou dependência 3,1%, e transtornos de personalidade 13,8%),⁶⁴ índices semelhantes à de alguns autores.³⁸

Estudos de Oliveira *et al.*,⁴ apontam que a prevalência de transtornos psiquiátricos na ELT e/ou epilepsia refratária varie entre 60-80%, sendo superior àquela encontrada na epilepsia generalizada idiopática (20-30%) e nos transtornos somáticos crônicos (10-20%), valores superiores aos de outros autores.^{38,64}

Os distúrbios psiquiátricos mais comuns são os transtornos do humor, particularmente depressão, seguidos por ansiedade e psicose,^{4,38,64} e transtornos de personalidade.⁴⁰

Atualmente, segundo Kanner,³ Swinkels *et al.*,⁷ e Oliveira *et al.*,⁴ os transtornos ou sintomas mentais associados à epilepsia, são divididos em peri-ictais (pré, ictais e pós-ictais), e interictais, onde não há esta relação temporal, independem das crises, possuindo, por outro lado, uma interação multifatorial. Os pré-ictais ocorrem 1 a 2 dias antes da crise, mais acentuadamente nas 24 horas precedentes, e os pós-ictais ocorrem até 72 horas após recuperação da consciência da última crise.²

De maneira geral, os transtornos mentais peri-ictais são marcados por início agudo, curta duração (horas a dias) e remissão completa, com possibilidade de recorrências e alterações ao EEG de base. Como os transtornos mentais peri-ictais decorrem de fenômenos de ativação e/ou inibição neuronal agudos e consequentes disfunções neurofisiológicas e/ou neuroquímicas, seu tratamento baseia-se no controle rigoroso das crises epiléticas. Por outro lado, a complexidade dos transtornos mentais interictais demanda intervenções dirigidas aos sintomas psiquiátricos, atendo-se às idiossincrasias da epilepsia.⁴

Durante as crises epiléticas parciais, o medo é um fenômeno encontrado em 15% dos casos e é a mais comum emoção ictal, o que muitas vezes mimetiza ataques de pânico. As crises focais e os ataques de pânico podem cursar com sintomas autonômicos como taquicardia, flutuações na pressão sanguínea, hiperventilação e dispnéia.⁴

Estudos mostraram dominância do hemisfério direito para a modulação simpática do ritmo cardíaco e da pressão sanguínea. Portanto, crises parciais, inicialmente diagnosticadas como ataques de pânico, podem apontar para foco da ELT à direita. A ativação das mesmas estruturas têmporo-límbicas pode estar subjacente à fisiopatologia tanto do transtorno de pânico como dos sintomas de pânico na epilepsia.⁴

Kandratavicius *et al.*³⁸ concluem que, comorbidades psiquiátricas em pacientes com epilepsia parecem estar relacionadas ao quão crônica e grave é a epilepsia, e sua prevalência parece aumentar em pacientes com epilepsia refratária. Fatores endógenos como os genéticos, os efeitos das crises, e a causa da epilepsia em si, também podem influenciar a ocorrência das comorbidades psiquiátricas, além de fatores ambientais, efeitos psicossociais, de medicações, cirurgia, ou presença de uma comorbidade somática, como trauma craniano. Observações clínicas importantes nestes pacientes incluem localização do foco inicial da crise, lateralidade, tipo da neuropatologia, refratariedade e duração da epilepsia.

Refratários são aqueles pacientes nos quais não é possível alcançar controle das crises com qualquer DAE potencial, em mono ou politerapia, em doses ou níveis não

associados a efeitos colaterais inaceitáveis.^{8,16} Para Kwan *et al.*,¹⁷ epilepsia resistente aos medicamentos pode ser definida como falha de dois ensaios adequados, de drogas (DAE) em mono ou politerapia, toleradas e apropriadamente escolhidas, seguindo protocolos de uso, para se obter a ausência, ou a diminuição da frequência de crises epiléticas. Essa classificação de refratariedade só é válida no momento da avaliação, e não implica necessariamente, que o paciente nunca se tornará livre de crises em outra manipulação da terapia com DAE.

Para Hitiris *et al.*,⁶⁵ a epilepsia é o transtorno neurológico mais comum, tipicamente responde a DAE, mas 30-40% dos pacientes adultos permanecem refratários a tratamentos farmacológicos. Ainda, segundo estes autores, a epilepsia não controlada (refratária) está associada a deterioração cognitiva, disfunções psicossociais, e ao aumento de morbidade e mortalidade.

Os autores acima avaliaram um total de 780 pacientes diagnosticados com epilepsia, e prescrito sua primeira DAE na Unidade de Epilepsia, sendo 318 admitidos como tendo epilepsia refratária.

Hitiris *et al.*⁶⁵ concluíram que aqueles que experimentaram mais de 10 crises epiléticas antes do início do tratamento com sua primeira DAE, tinham duas vezes mais chances de desenvolver epilepsia refratária. Este estudo refere uma associação entre epilepsia resistente ao tratamento e traumatismo crânio-encefálico anterior, talvez como consequência da dispersividade do dano cerebral nestes indivíduos.

Autores^{30,31,32} concluíram que transtornos psiquiátricos, particularmente depressão, são comuns em pessoas com epilepsia. Além disso, uma história de depressão e tentativa de suicídio aumentaria o risco de provocar crises epiléticas, e que uma história de comorbidade psiquiátrica também está associada com epilepsia resistente ao tratamento.

Alguns antidepressivos podem diminuir o limiar convulsivo, Pisani *et al.*,⁶⁶ conforme discussão mais a frente (3.5.6), no entanto, possíveis anormalidades estruturais e funcionais do lobo temporal, e secreção anormal de neurotransmissores pelo cérebro, como

a serotonina, estão entre alguns dos mecanismos patogênicos comuns que ligam a ELT, em especial, com a depressão.³⁵

3.5 Comorbidades: Transtornos Depressivos e ELT

Para Gilliam,¹ depressão tem maior influência na qualidade de vida do que fatores cognitivos ou das crises, assim como também acreditam outros autores como Schmitz,⁶ Barry e Jones,⁶⁷ Kellet *et al.*,⁶⁸ Kanner.³

De acordo com Schmitz,⁶ os sintomas depressivos na epilepsia podem ser mal interpretados como consequências da medicação, como queixas de diminuição de memória, padrões irregulares de sono, não aderência ao tratamento, abuso de álcool/drogas. Para esta autora, sentimentos de culpa, padrões circadianos de gravidade de sintomas, que ocorrem como na clássica depressão ‘endógena’, são raros em pacientes com epilepsia.

Schmitz,⁶ refere sintomas depressivos pleomórficos na epilepsia, como a chamada ‘Síndrome de Blumer’, para a qual a literatura psiquiátrica germânica clássica (especialmente Kraepelin) descreve sintomas chaves como: anergia, humor depressivo, insônia, angústia (sintomas depressivos lábeis); medo, ansiedade (sintomas afetivos lábeis); e irritabilidade e humor disfórico (sintomas específicos). Aponta portanto para uma apresentação atípica da depressão em paciente com epilepsia.

Gastaut confirmou essas observações e foi Blumer quem cunhou o termo transtorno disfórico interictal (TDI), argumentando que esta é a alteração psiquiátrica mais comum em pacientes portadores de epilepsia.^{69,70,71}

Inicialmente proposto por Kraepelin, mais tarde por Bleuler, esse conceito (TDI) originalmente descrevia um padrão de sintomas como dor, euforia, ansiedade, anergia, insônia, e irritabilidade proeminente. Estes sintomas são descritos como tendo um curso crônico, recidivante e remitente, mas respondem bem a antidepressivos, conforme apontam Carson *et al.*⁷² Duas categorias de sintomas foram descritas: sintomas

depressivos-somatoformes (humor deprimido, anergia, dor e insônia) e sintomas afetivos (irritabilidade, humor eufórico, medo e ansiedade). Anedonia também foi proposto como um marcador melhor para a depressão em pacientes com epilepsia, em parte devido à sua independência de sintomas físicos, associados a medicamentos e doença crônica.⁵

Para Schmitz,⁶ episódios disfóricos ou depressivos na epilepsia devem ser classificados de acordo com sua relação com crises e tratamento. O autor também distingue síndromes periictais (pré-ictal, ictal, pós-ictal), alternantes (ocorrem com o término das crises, frequentemente num contexto de normalização forçada após uso de DAEs) e depressão interictal, onde não há necessariamente relação com atividade de crise.

Segundo Schmitz,⁶ níveis percebidos da gravidade da epilepsia são significativamente mais altos em pacientes com depressão, comparados com aqueles sem depressão, experimentando tipos de casos similares. Existe a possibilidade de que pacientes com epilepsia desenvolvam uma síndrome disfórica interictal específica, relacionada à disfunção do sistema límbico. A autora aponta que recentes estudos epidemiológicos sugerem uma relação bidirecional entre depressão e epilepsia, onde não necessariamente a depressão ocorre após o início da epilepsia, mas que a sequência pode ser outra, sugerindo um mecanismo comum subjacente a ambos transtornos.

Gilliam,¹ corrobora a informação de Schmitz,⁶ lembrando que a densidade de receptores serotoninérgicos é maior em regiões cerebrais comumente associadas à epilepsia, tais como áreas do lobo temporal mesial (amígdala, hipocampo e giro-parahipocampal) e pré-frontal. Ensaios não controlados têm investigado a eficácia da inibição da recaptção da serotonina em pessoas com epilepsias.

Bouix *et al.*,⁷³ em estudos de neuroimagem estrutural, referem que protocolos de segmentação manual tem demonstrado um declínio no volume do hipocampo e giro-parahipocampal, em conjunção com doenças de Alzheimer, epilepsia, estresse pós-traumático e depressão. Segundo Pruessner *et al.*,⁷⁴ esses protocolos garantem uma quantificação do volume que as estruturas ocupam espacialmente no sistema nervoso central.

Para Grabowska-Grzyb *et al.*,⁷⁵ estados emocionais de alta intensidade evocam mudanças na neurotransmissão, e inversamente, mudanças na neurotransmissão evocadas pelas crises, localizadas em regiões específicas do cérebro, predisõem à intensificação de distúrbios emocionais. Estes autores também referem que a alta ocorrência (40-60%) de sintomas depressivos em pacientes com epilepsia causa graves problemas sociais, diagnósticos e terapêuticos. Esses dados estão de acordo com os resultados de Boylan *et al.*,⁷⁶ onde 54% dos pacientes com epilepsia tem depressão, 19% tem depressão grave com ideias suicidas, que a maioria deles (37%) não foi diagnosticada como deprimidos, e somente 17% receberam tratamento antidepressivo apropriado.

Uma associação bidirecional entre as crises epiléticas e depressão é sustentada por mecanismos patogênicos comuns a ambas as condições, que facilitaríamos o aparecimento de uma na presença da outra. Estudos empregando técnicas de neuroimagem funcional identificaram menor densidade dos receptores de serotonina 5HT1A tanto na ELT, como na depressão maior.^{4,6,19} Além disso, atrofia em determinadas regiões cerebrais, como os lobos frontais e temporais, foi demonstrada em pacientes com epilepsia e naqueles com depressão uni e bipolares. Cabe destacar que reduções volumétricas no hipocampo são encontradas nas duas condições, especialmente na ELT.¹³

Segundo Kondziella *et al.*,¹⁹ a associação da ELT com a depressão e outros transtornos neuropsiquiátricos é conhecida desde os primórdios da neurologia e da psiquiatria, mas somente com técnicas *in vivo* e *ex-vivo*, tais como tomografia por emissão de positron (PET), RM e Espectroscopia por RM, em combinação com testes comportamentais em modelos animais, é possível identificar um padrão emergente de mecanismos fisiopatológicos comuns.

Fatores biológicos-intrínsecos e psicológicos-extrínsecos têm sido sugeridos como causadores da associação de ELT e depressão, e, obviamente, uma explicação multifatorial é provável. Evidências estão surgindo de que a relação entre epilepsia e transtornos psiquiátricos podem não ser estritamente unidirecionais, mas bidirecionais,^{13,35} Assim, a epilepsia pode conduzir à depressão e vice-versa.^{4,6,19}

3.5.1 Epidemiologia e Fatores de Risco

Para Harden,³⁴ a prevalência de depressão é mais alta em pacientes com epilepsia do que na população em geral. Estudos de populações de pacientes com epilepsia de base em comunidades referem taxas de depressão de 9% a 22%, com amostras hospitalares geralmente referindo altas taxas de depressão (27% a 58%) para pacientes com epilepsia ou epilepsia refratária à medicação. Kondziella *et al.*,¹⁹ consideram que a ELT é a mais frequente dos transtornos epiléticos, e que a depressão é mais comum e grave na epilepsia do que em outra condição médica ou neurológica, tendo forte associação especialmente com ELT.

Para Schmitz,⁶ a frequência de transtornos depressivos depende da gravidade da epilepsia e da localização do foco epileptogênico, com uma prevalência menor ou igual a 50% nos pacientes com ELT refratária.

Segundo Kondziella *et al.*,¹⁹ a incidência na vida de depressão entre pacientes com epilepsia crônica é de 30%, no entanto, sua prevalência em pacientes admitidos em um centro de epilepsia terciário é elevada, ao redor de 50%, dados esses concordando com os de Kanner,² e Boylan *et al.*⁷⁶ Pacientes que sofrem de ELT refratária, referem que a depressão tem um impacto negativo em sua qualidade de vida maior do que número de DAE prescritas, ou a frequência de crises.⁷⁶ Além disso, a incidência de suicídio e ideação suicida é maior em pacientes com epilepsia em geral, e principalmente naqueles com ELT.

Para Garcia,⁵ sintomas depressivos interictais e episódios depressivos maiores interictais, são bastante comuns na epilepsia em geral, mas parecem ser particularmente ligados à ELT.

Historicamente, para esse mesmo autor, assim como para Harden,³⁴ os sintomas depressivos foram considerados serem mais frequentes na epilepsia com foco do lobo temporal do que em epilepsia extratemporal, ou epilepsia generalizada. No entanto, vários outros estudos, como de Swinkels *et al.*,⁷ não foram capazes de documentar essas diferenças.

Outros estudos, como os de Herman *et al.*^{62,63} confirmaram que a frequência de crises epiléticas foi mais significativa na previsão de sintomas depressivos do que a localização do foco. Também foram identificados outros fatores de risco, como idade de início e lateralidade do foco do lobo temporal, que pode também colocar pacientes em risco maior ou menor do que a localização do foco sozinho.

Adicionalmente, Swinkels *et al.*,⁷ descreveram diferenças metodológicas entre os vários estudos examinando taxas de depressão na epilepsia, incluindo pequeno tamanho da amostra, falta de grupos controle, instrumentos diagnósticos não padronizados e variáveis, e variabilidade na população estudada (pacientes internados e não internados, cirúrgicos, etc).

Swinkels *et al.*,⁷ avaliaram 67 pacientes com ELT e 64 pacientes com epilepsia focal em lobo extratemporal, para investigar depressão interictal, ansiedade, traços de personalidade e dissociação psicológica, usando o IDB e a Entrevista Diagnóstica Composta Internacional(CIDI). Não foram observadas diferenças significativas entre os dois grupos de localização e não encontraram um suposto excesso de sintomas psiquiátricos em pacientes com ELT mesial, em comparação com pacientes com epilepsia extratemporal. Também não encontraram diferenças entre pacientes com a lateralização da epilepsia no hemisfério direito versus esquerdo, mas taxas de sintomas psiquiátricos foram maiores em pacientes com crises mais frequentes e prolongadas.

Os autores concluíram no seu trabalho que fatores concomitantes, tais como a duração da epilepsia, frequência das crises, e disfunção do lobo frontal podem desempenhar um papel adicional, apoiando a hipótese de uma explicação multifatorial para os sintomas psiquiátricos em doentes com epilepsia.⁷

Adams *et al.*,⁶⁴ observaram que muitos estudos avaliando sintomas psiquiátricos em epilepsia, precedem o advento da tecnologia de vídeo EEG e RM, que podem tornar a caracterização da lesão subjacente mais confiável. Todas as opções acima podem estar contribuindo para o fato de que, embora haja uma infinidade de estudos

dedicados à avaliação da prevalência de depressão na ELT, ainda deve ser alcançado um consenso.

Os autores citados acima ⁶⁴ acompanharam 319 indivíduos com epilepsia focal durante onze anos, e no seu estudo não houve significativas diferenças na prevalência de depressão entre os indivíduos com ELT (31,2%) e epilepsia do lobo extratemporal (37,9%) ($w2 = 1,06$, $P = 0,3$), nem entre aqueles com lateralidade do foco do lado direito (32,6%), do lado esquerdo (33,1%) ou bilaterais (31,8%) ($w2 = 0,2$, $P = 0,99$). Grupos com epilepsia focal não lesional exibiram uma maior prevalência de depressão (41,6%) em comparação com aqueles com uma lesão na RM (ELTM, grupos do lobo temporal e epilepsia extratemporal) (28,5%) ($w2 = 5,17$, $P = 0,03$).

Sanchez-Gistau *et al.*, ¹⁵ estudaram 308 pacientes que foram cuidadosamente classificados como tendo epilepsia focal na região temporal ou extratemporal. Do grupo com ELT, 22% tinham uma prevalência ao longo da vida de transtorno depressivo maior, e 14,6% teve prevalência no ano anterior deste transtorno. Os autores observaram ainda que pacientes com epilepsia extratemporal tinham uma prevalência de transtorno depressivo maior ao longo da vida de 14,6% e uma prevalência no ano anterior de 6,5%.

Para Garcia, ⁵ a questão de saber se o foco de lobo temporal da epilepsia atribui uma maior prevalência de depressão para pacientes, não é ainda totalmente respondida. Estudos anteriores foram divididos sobre esta questão, mas a variabilidade na metodologia, amostras de pacientes, precisão de identificação do foco de epilepsia e ferramentas de diagnóstico usadas para avaliação da depressão, torna difícil a comparação destes dados. Além disso, esta variabilidade nos resultados, também pode representar vários fatores em jogo no desenvolvimento da depressão, além de uma simples localização do foco epiléptico, tais como frequência e duração das crises, idade e outras comorbidades em várias áreas.

3.5.2 Características Clínicas dos Transtornos Depressivos e ELT

Garcia,⁵ examinando a relação entre sintomas depressivos em pacientes com ELT e idade de início da epilepsia, ou duração da epilepsia, não identificou clara associação destes com o risco de depressão, pois na sua pesquisa de literatura disponível, não desvendou estudos de história natural de sintomas depressivos em pacientes com ELT, especificamente.

O conceito de transtorno disfórico interictal (TDI) foi proposto, para descrever que uma parcela significativa dos pacientes com epilepsia e sintomas depressivos, que não cumpriram critérios para transtorno depressivo maior, como descrito nas classificações diagnósticas. Kanner *et al.*,³² analisaram pacientes com crises epiléticas refratárias e sintomas depressivos e encontraram que apenas 29% possuíam critérios do DSM-IV, APA⁵⁵ para o transtorno depressivo maior.

Para Swinkels *et al.*,⁷ transtornos depressivos em pacientes com epilepsia podem ser idênticos aos dos pacientes sem epilepsia, incluindo os critérios de diagnóstico para depressão maior ou transtorno distímico. A depressão é a comorbidade mais comum dos transtornos psiquiátricos associados à epilepsia, conforme Kanner,² com prevalência na vida estimada entre 6% e 30%, na população estudada, e até 50% entre os pacientes em centros terciários.

Embora a gravidade geral dos sintomas de TDI seja mais branda do que a de uma depressão maior, existe um impacto significativo sobre as relações sociais do paciente, atividades diárias e qualidade de vida. Por causa do curso interrompido dos sintomas, há uma impossibilidade de cumprir os critérios do DSM-IV, APA⁵⁵ para transtorno distímico.³² No entanto, a existência e a especificidade de uma síndrome depressiva característica, tal como a TDI, entre pacientes com epilepsia, é controversa.

Em muitos casos, o número de sintomas experimentado é apenas abaixo do limiar, para confirmar um diagnóstico psiquiátrico pelo DSM. Infelizmente, há carência de estudos como os de Kanner,² comparando a depressão e a TDI.

Swinkels *et al.*⁷ acreditam que é possível que exista um espectro com um estado distímico crônico, com as características do TDI, que possa exacerbar intermitentemente, e naquele tempo, atender aos critérios de um transtorno depressivo maior. Para Garcia,⁵ há muitos defensores da crença de que não há provas suficientes, para apoiar um modelo exclusivo de psicopatologia para pacientes com ELT, e que os sintomas descritos nos inventários de psicopatologia, específicos para epilepsia, são bastante semelhantes a um transtorno de humor estável, com marcadas características depressivas e de ansiedade, em vez de uma nova condição.

Reilly *et al.*,⁷⁷ argumentaram que os fatores variáveis latentes observados, de impacto em transtornos depressivos (atitude negativa, dificuldade de desempenho, e elementos somáticos), podem ser medidos em pacientes com ELT, e pode-se comparar o nível de disfunção de pacientes com estas queixas, em quadros conhecidos de depressão maior. Pacientes com ELT manifestam dificuldades com esses sintomas, os quais são muito semelhantes aos observados no transtorno depressivo maior, sugerindo que estes sintomas representam esse transtorno, em vez de uma condição única para ELT.

Jones *et al.*,^{78,79} documentaram a validade do SCID e da mini entrevista neuropsiquiátrica internacional (MINI), comparando o auto-relato dos sintomas de transtorno depressivo maior do paciente, encontrando concordância muito alta.

Para Kondziella *et al.*,¹⁹ perturbações de humor frequentemente são compatíveis com um diagnóstico de depressão, mas elas são por vezes mais pleomórficas, e podem ter manifestações mais abruptas em pacientes com epilepsia do que naqueles sem epilepsia.^{69,70,71} Também é descrito, embora controverso, que crises do lobo temporal podem levar a mudanças permanentes de personalidade, como comportamento rígido, intolerante, combinado com uma tríade de hiperreligiosidade, hipergrafia, e hipossexualidade.

Segundo Reuber *et al.*,⁸⁰ a remoção de áreas límbicas disfuncionais provavelmente tem impacto direto em aliviar sintomas psiquiátricos como depressão e ansiedade associadas com a ELT refratária.

Resumindo, para Garcia,⁵ historicamente sintomas depressivos na população ELT podem não representar depressão, mas sim uma condição única para esses pacientes, conceito descrito como transtorno disfórico interictal. Questiona se haveria uma comorbidade ou apenas uma coleção de sintomas similares, mas não iguais ao de uma depressão maior. Entretanto, outros estudos^{2,3,13,19,20,21} parecem confirmar que os critérios do DSM-IV, APA⁵⁵ para depressão, são válidos na população ELT, e que os sintomas depressivos podem ser entendidos como um transtorno de humor estável, e que serão discutidos a seguir.

3.5.3 Neuroanatomia dos Transtornos Depressivos na ELT

Para compreender a depressão e a ELT, regiões de particular interesse incluem os lobos temporais (particularmente o hipocampo, amígdala, giro parahipocampal e córtex neocortical), os lobos frontais e importantes estruturas subcorticais do sistema límbico (como os gânglios basais e tálamo), e os circuitos ligando todas essas estruturas. Embora o hipocampo e a amígdala sejam o principal foco de atenção, todas as estruturas acima foram encontradas para compartilhar a associação entre esses dois transtornos (Figura 4).^{5,19}

Estudos como os de Sheline⁸¹ e Sheline *et al.*,⁸² Baxendale *et al.*,⁸³ encontraram anormalidades de volume hipocampal em depressão e ELT. Nos pacientes deprimidos com e sem ELT, os volumes hipocampais são reduzidos, em geral bilateralmente, ou ocasionalmente unilateralmente. Nos pacientes com ELT, os volumes são geralmente reduzidos do lado do foco epiléptico. Em pacientes deprimidos com ELT, volumes hipocampais, são em geral, reduzidos bilateralmente.

Para Garcia,⁵ alterações cognitivas, como de memória e aprendizagem, são marcantes em pacientes com ELT focal do lado esquerdo. Outros estudos confirmaram isso, vinculando a depressão e dificuldades de aprendizagem verbal em pacientes com ELT. Essa suspeita advém pela disfunção maior da linguagem, representada no hemisfério cerebral esquerdo.⁸⁴

3.5.4 Consequências dos Transtornos Depressivos na ELT

3.5.4.1 Depressão como fator de risco para Crises Epilépticas

Depressão tem sido reconhecida pela Organização Mundial de Saúde como uma das fontes de peso mais significativas de doença e de sofrimento global.⁵⁰ O impacto deste transtorno na mortalidade, morbidade, qualidade de vida, função social e função ocupacional foram descritas. Da mesma forma, o peso adicional da depressão em pessoas clínicas e cronicamente doentes, também tem sido descrito, tanto para epilepsia, bem como para outras condições médicas diversas, como a DPOC, DRT, câncer e diabetes. Em outras palavras, a presença da depressão pode ter impacto direto na gravidade dos sintomas da ELT, controle e possivelmente mesmo no seu início.⁵⁰

Alper *et al.*,⁸⁵ observaram um padrão de sintomas de humor, precedendo a epilepsia, em um ensaio de pacientes com epilepsia em uso de antidepressivos inibidores da recaptação da serotonina (ISRS), da noradrenalina (ISRN) e de tratamento com mirtazapina. Pacientes em uso desses medicamentos, apresentaram taxas significativamente menores de crises epiléticas quando comparado aos que receberam placebo. Este último estudo em particular é sugestivo do papel de que, sintomas depressivos não tratados, podem potencialmente dificultar o controle de crises.

3.5.4.2 Suicídio em pacientes com ELT

Suicídio é um dos resultados mais trágicos e temidos de um episódio depressivo maior e é sempre uma preocupação para os médicos, ao trabalhar com pacientes com significativa comorbidade psiquiátrica. Felizmente, é um evento relativamente raro na população geral. No entanto, na epilepsia, a taxa de suicídio é aproximadamente duas a cinco vezes maior que na população em geral e isso é ainda mais elevado, com um aumento de 25 vezes, entre os pacientes com ELT. A taxa de suicídio ainda é elevada até 32 vezes,

na presença de um transtorno depressivo em comorbidade com ELT, segundo Christensen *et al.*⁸⁶

Autores como Espinosa *et al.*,⁸⁷ também sugerem que existem características específicas na epilepsia, particularmente na ELT, que tornam estes pacientes expostos a riscos elevados de tentativas de suicídio e a suicídio, especialmente no contexto de comorbidade com depressão. Sugerem novamente, que existe uma relação bidirecional entre epilepsia e a manifestação de risco de suicídio.

3.5.4.3 Mudanças na Qualidade de Vida

Vários estudos em epilepsia em geral e especificamente na ELT, realizaram esforços para examinar a relação entre vários fatores associados com a vida, com epilepsia, e o impacto na qualidade de vida. Kanner,²⁰ revisou cinco estudos demonstrando que a depressão foi o mais poderoso preditor de saúde, relacionado com qualidade de vida em vários domínios, mesmo com o controle de fatores, como a frequência de crises, gravidade, e outras variáveis psicossociais.

A comorbidade com depressão também parece ser associada com um risco maior de eventos adversos associados com drogas antiepilépticas, visitas mais frequentes a médicos e cuidados médicos de alto de custo, relacionados com as crises, ao invés de quaisquer custos associados somente com o transtorno psiquiátrico e seu tratamento.²⁰

3.5.5 Transtornos Depressivos e ELTM

Para Quiske *et al.*,⁸⁸ depressão é um quadro psiquiátrico frequente em epilepsia e tem sido relacionado com a epilepsia de origem no lobo temporal, especialmente em focos do lado esquerdo. Até agora, nenhum estudo em ELT e depressão diferencia a localização precisa da lesão epileptogênica na região do lobo temporal. Particularmente,

não foi considerado se a lesão se limita apenas a estruturas temporo-mesiaais, como é visto em particular na síndrome de ELTM⁶³ ou se a lesão é restrita a estruturas temporais neocorticais.

Quiske *et al.*⁸⁸ avaliaram 60 pacientes com EMT, candidatos à cirurgia e com lesões temporais neocorticais circunscritas (LTN). Sintomas depressivos foram avaliados pelo IDB. Pacientes com EMT apresentaram significativamente maiores pontuações no IDB que aqueles com LTN, independentemente da lateralização. Esse resultado apoia a hipótese de uma relação entre anomalias morfológicas e humor depressivo na ELT. Concluíram que humor depressivo foi altamente indicativo para EMT, mas esta não é necessariamente indicativa para humor depressivo, e que lesão das estruturas temporais mesiais é um fator predisponente, ou um fator que aumenta a vulnerabilidade de transtornos afetivos na ELT.⁸⁸

Marchetti *et al.*⁸⁹ têm destacado a associação entre ELT e transtornos psiquiátricos (TP) particularmente os transtornos de humor, ansiedade e psicóticos. Os fatores de risco associados ao TP em ELT são refratariedade clínica, EMT e lesões bitemporais. O envolvimento do sistema límbico é uma possível explicação para a elevada frequência de TP neste grupo de pacientes, possivelmente pelo papel das estruturas límbicas nas emoções e comportamento.

Para Kanner²⁰, Cheng *et al.*,⁴⁶ a atrofia hipocampal na depressão pode ser atribuída a, pelo menos, dois fatores: redução dos níveis de fatores neurotróficos, como BDNF, e exposição a altos níveis de glicocorticóides. O emprego de drogas antidepressivas possibilitou a prevenção de atrofia hipocampal em pacientes deprimidos, possivelmente por aumento na expressão do BDNF no hipocampo e redução nos níveis de glicocorticóides. É interessante notar que o risco de novas crises epiléticas é maior no grupo de pacientes com epilepsia e depressão não-tratada, quando comparado àquele com pacientes com epilepsia deprimidos que receberam antidepressivos.

Para Sheline *et al.*,⁸² pacientes com episódios depressivos não tratados com antidepressivos, por longo tempo, foram associados à redução do volume hipocampal, pela IRM.^{81,82}

As duas lesões mais comuns para o desenvolvimento da ELT são EMT, e as mais raras lesões temporais neocorticais.¹⁹ Salgado *et al.*,⁹⁰ encontraram significativa perda de volume de substância cinzenta em pacientes com ELT com depressão, em comparação com aqueles não deprimidos. Isso leva à sugestão de que existe uma relação bidirecional destes dois transtornos.⁵

Para Araújo Filho *et al.*⁹¹ poucos estudos na literatura verificaram a frequência de TP em pacientes que apresentaram a mesma etiologia da ELT, em particular EMT. Os autores avaliaram a frequência de TP numa série homogênea de 106 pacientes com ELT refratária, relacionada à EMT, com o objetivo de determinar a frequência de TP e correlações possíveis com variáveis clínicas, tais como duração da epilepsia, antecedentes familiares neurológicos e psiquiátricos, tratamento psiquiátrico anterior, o tipo e a frequência de crises, ocorrência de estado de mal epiléptico, tipo e número de DAE. A possível relação do TP com a lateralidade de atrofia mesial temporal também foi estudada.

Os autores acima⁹¹ avaliaram 61 pacientes do sexo feminino, e 45 do sexo masculino. Ocorreram com maior frequência EMT no lado esquerdo, em 72 casos (68%), seguindo-se do lado direito em 30 casos (28,3%); em quatro casos esta lesão foi vista bilateralmente (3,7). Nesse estudo cerca de 6% dos pacientes com epilepsia parecem sofrer de um TP. Este número aumenta para 10-20% em populações com ELT ou refratárias. Transtornos de humor particularmente depressão, foram os mais comuns (24-74%), seguidos de transtornos de ansiedade (10-25%), psicoses (2-7%) e transtornos de personalidade (1-2%). Constatou-se, portanto, alta frequência de TP, particularmente transtornos de humor e psicóticos, confirmando outros dados na literatura atual sobre estes pacientes.⁹¹

Há evidências de que a epilepsia expõe o paciente a um risco aumentado de desenvolvimento de TP. Estudos controlados existentes na literatura mostram um maior

risco em relação aos grupos de controle normais, mas isso não é sempre confirmado quando os pacientes com epilepsia são comparados a pacientes com outras doenças crônicas, como câncer, artrite e doenças do coração.⁷ Por conseguinte, mais estudos são necessários para esclarecer o quão importante é a contribuição da epilepsia na condição de predisposição de TP.

Quiske *et al.*⁸⁸ examinaram a relação entre a lateralização e localização precisa da crise focal (mesial ou neocortical) e depressão, em uma amostra de pacientes com epilepsia fármaco-resistentes. Eles demonstram que a depressão era um bom indicador para patologia temporal mesial, mas não o contrário. Concluíram que uma lesão nas estruturas temporais mesiais poderia ser um fator de predisposição, ou um fator que aumentaria a vulnerabilidade para transtornos afetivos na ELT. Encontraram valores médios no IDB, na faixa normal em três dos seus grupos de pacientes pré-cirúrgicos, com a exceção do grupo com esclerose mesial temporal direita.

Para Bremner *et al.*⁹² estudos anteriores de volume do hipocampo em populações deprimidas sugerem que a perda de volume do hipocampo ocorre na depressão crônica a longo prazo, possivelmente devido aos níveis elevados prolongados de cortisol.

Para Baxendale *et al.*⁸³ medidas quantitativas de volume do hipocampo (VH) por IRM tem se revelado importante na lateralização de crises focais, que são rotineiramente obtidas para pacientes pré-candidatos a cirurgias, embora o significado prognóstico de VH deva ser cuidadosamente considerado, na luz de todas as outras investigações em casos pré-cirúrgicos.⁹³

Segundo Sheline *et al.*,⁸² volumes de hipocampo também foram estudados em populações com doenças psiquiátricas e neurológicas, incluindo aqueles com doenças crônicas e depressão, e conforme esses autores, ocorre significativa perda de volume bilateral do hipocampo em pacientes com depressão recorrente. Outros estudos, como o de Bremner *et al.*,⁹² encontraram perda seletiva unilateral de volume do hipocampo esquerdo (de até 1/5) em pacientes com depressão maior, sem que esta perda permaneceu

significativa após o controle para o tamanho cerebral, exposição ao álcool, idade e nível educacional.

Para Baxendale *et al.*⁸³ ainda que o VH e seus correlatos clínicos estejam sendo amplamente estudados em ambas populações, epilepsia e depressão, os efeitos da comorbidade e perda de volume são desconhecidos.

Baxendale *et al.*,⁸³ observando os resultados obtidos por autores,^{88,92,93} realizaram um estudo piloto com objetivo de verificar se a extensão da patologia temporal mesial estaria relacionada com a presença de depressão em pacientes com ELT clinicamente intratáveis, usando um questionário HADS. No grupo como um todo (n = 87), 31 indivíduos tinham perda de volume significativa do hipocampo direito (EH direita, EHD), 56 indivíduos apresentaram significativa perda de volume do hipocampo esquerdo (EH esquerda, EHE) e 13 pacientes apresentaram níveis moderados ou graves de depressão na HADS, ou seja, 15% dos entrevistados, sendo a maioria (n = 11) do EHE; apenas dois do grupo EHD tinham níveis moderados ou graves de depressão.

Maiores níveis de simetria hipocampal foram associados com maiores níveis de depressão no grupo EHD. Este achado levanta a possibilidade de alguma perda de volume no hipocampo esquerdo, ou menos patologia no hipocampo direito. Seu estudo não permitiu conclusões definitivas sobre a relação causal entre o volume hipocampal esquerdo e depressão; não foi possível encontrar uma relação significativa direta entre medidas de integridade do hipocampo esquerdo e depressão no grupo EHD, mas concluíram que depressão e perda de VH esquerdo podem coexistir em pacientes com EHD.⁸³

Afirmam que o diagnóstico de depressão crônica requer muito mais uma detalhada avaliação psiquiátrica e acompanhamento, que a HADS ou qualquer medida de questionários, no entanto seus resultados sugerem que características neurorradiológicas dos pacientes com epilepsia e depressão crônica merecem uma análise mais aprofundada, e que uma história psiquiátrica pode ser um importante fator na determinação multifatorial de valor preditivo de candidatos à cirurgia com esclerose mesial temporal.⁸³

3.5.6 Manuseio e Estratégias de Tratamento de Transtornos Depressivos na ELT

3.5.6.1 Farmacoterapias: Antidepressivos - Carbonato de Lítio - DAE

Há três considerações principais quando se inicia um ensaio com antidepressivos em pacientes com epilepsia: exacerbação de controle de crises, potencial de interação com DAE e eficácia do antidepressivo na resolução dos sintomas; além da variabilidade entre os vários antidepressivos.⁵

- a) Exacerbação do controle de crises: Uma fonte de preocupação é o potencial para antidepressivos provocar crises epiléticas sendo, portanto uma barreira para o tratamento da depressão em pacientes com epilepsia. Os dados documentando crises epiléticas secundárias a antidepressivos são derivados em grande parte das populações psiquiátricas, não necessariamente pacientes com epilepsia. Muitas vezes, crises epiléticas associadas com antidepressivos são descritas em casos de toxicidade, como dose excessiva acidental ou intencional.

Mecanismos propostos para efeitos pro-convulsivantes incluem o efeito anticolinérgico de muitos antidepressivos (particularmente em doses mais elevadas), bem como a elevação da neurotransmissão de serotonina e noradrenalina. Efeito anticonvulsivante pode ser mediado pela interação de antidepressivos com outros fatores, incluindo as DAE, como a fluoxetina, que estimula o efeito anticonvulsivo das DAE - fenitoína e carbamazepina, por inibição seletiva da captação de serotonina,^{94,95}

Alguns inibidores seletivos de recaptção do serotonina (ISRS) realmente podem ter um efeito anticonvulsivante. Em geral, a experiência clínica e de pesquisa sugere que o risco de crises epiléticas com ISRS é muito baixo, e talvez não seja diferente do placebo, e certamente inferior a antidepressivos tricíclicos (ADT).

Atenção deve ser dada ao uso de ISRS, pois podem promover a hiponatremia, que pode representar um risco para a precipitação de crises epiléticas. Outros antidepressivos que são considerados de alto risco para crises epiléticas na população

geral, ou por estudos de toxicidade, como a bupropiona, foram considerados terem um risco aceitavelmente baixo quando prescritos corretamente. Mula *et al.*^{94,95} consideram que a incidência de crises epiléticas com antidepressivos é inferior a 0,5%, particularmente quando usados dentro do intervalo terapêutico recomendado e quando outros fatores de risco são excluídos.

Para Hesdorffer *et al.*³¹ o envolvimento da serotonina e da noradrenalina na depressão, é ressaltado pela eficácia de farmacoterapias visando estas aminas. Além disso, a redução da atividade serotoninérgica é associada a comportamentos suicidas.

Embora a serotonina não seja diretamente implicada na epilepsia, a epilepsia induzida geneticamente em ratos, tem deficiências no sistema noradrenérgico, incluindo conteúdo reduzido de noradrenalina em várias regiões cerebrais. Antidepressivos agindo sobre a serotonina ou a noradrenalina são anticonvulsivantes nestes animais. Paradoxalmente, a literatura também sugere que os antidepressivos reduzem o limiar epileptogênico, embora o risco de crises epiléticas com a utilização desses medicamentos seja estimado em menos de 1%, e é influenciado pela história de crises epiléticas anteriores.⁶⁶

- b)** Interações entre DAE e antidepressivos: sobre os antidepressivos tricíclicos (ADT) tem-se, pelo seu tempo de uso, ampla experiência clínica em muitas condições médicas, incluindo a epilepsia. Amitriptilina, clomipramina, imipramina, são extensamente metabolizadas pelas enzimas hepáticas CYP1A2, 2D6 e 3A4. Nortriptilina e desipramina, os metabólitos de amitriptilina e imipramina, respectivamente, são metabolizados principalmente pelo CYP 2D6. Todos as DAE com propriedades enzima-indutoras (barbitúricos, carbamazepina e fenitoína), induzem o metabolismo dos ADT. No entanto, a carbamazepina (DAE) também reduz a proteína de ligação de imipramina e desipramina, levando ao aumento da fração livre desses medicamentos e, assim, resultando em pouca necessidade de alterar a dosagem desses dois ADT, quando co-administrado com carbamazepina. O valproato de sódio pode inibir a metabolismo de ADT resultando num aumento dos

níveis plasmáticos desses medicamentos. Portanto a co-administração de ADT e DAE pode ser feito de forma segura e eficaz, desde que a dosagem seja feita com cautela, e acompanhada por monitorização regular dos níveis sanguíneos de ambos os fármacos.^{94,95} Os ISRS, são geralmente mais toleráveis e seguros do que de os ADT, em parte devido ao seu reduzido efeito anticolinérgico e incapacidade para bloquear os canais de sódio, mesmo em caso de sobredosagem. Como resultado, estas últimas drogas são amplamente prescritas.^{94,95}

- c) Eficácia de antidepressivos na ELT: Devido ao seu perfil de segurança global, os ISRS são atualmente os medicamentos de primeira escolha no tratamento do transtorno depressivo maior, transtorno distímico (DD) e transtorno obsessivo-compulsivo (TOC).³² A ocorrência de crises epiléticas foi estimada entre 0,1 a 0,2% entre pacientes não epiléticos tratados com ISRS; a sertralina (SRT) teve a menor ocorrência relatada de crises. O risco de piora das crises entre os pacientes com epilepsia e SRT ainda não está estabelecido.

O objetivo do estudo de Kanner *et al.*³² foi avaliar o impacto da serotonina (SRT) na gravidade e frequência das crises em 100 pacientes consecutivos, com epilepsia e depressão ou TOC. Foi escolhida a SRT entre os diferentes ISRSs, pela sua interação farmacocinética insignificante com DAE, bem como pela relatada baixa probabilidade de crises epiléticas em pacientes não epiléticos.

Existem poucos dados sobre o tratamento farmacológico de transtornos neurológicos em comorbidade com transtornos depressivos. Kanner³ recomenda que devemos usar os dados derivados de estudos farmacoterápicos para depressão primária, mas se esses princípios se aplicam ao tratamento de transtornos neurológicos em comorbidade aos depressivos, ainda não está bem estabelecido. A escolha de um antidepressivo deve ser considerada, frente a potenciais efeitos farmacodinâmicos sobre os transtornos neurológicos e concomitantes interações farmacocinéticas.^{3,21,94,95}

Existe um estudo prospectivo de Kühn *et al.*,⁹⁶ sobre a segurança e eficácia do citalopram, mirtazapina, e reboxetina em pacientes com ELT em 75 pacientes com

depressão, que receberam tratamentos padronizados com cada uma dessas drogas. Foi observado que todos esses antidepressivos foram efetivos no tratamento dos sintomas depressivos e não apresentaram efeitos adversos ou interação de drogas, no entanto, a mirtazapina não apresentou um bom resultado, pela sua tendência a causar sedação, aumento de apetite e ganho de peso.

Segundo Garcia,⁵ existem poucos ensaios controlados estudando a eficácia de antidepressivos na epilepsia em geral. Os ISRS tornaram-se de primeira linha na farmacoterapia da maioria dos transtornos depressivos, devido a sua eficiência e efeitos profiláticos na sua manutenção, no entanto a eficácia na epilepsia não tem sido ainda bem estudada. Uma série de estudos suportam alguma eficiência e tolerabilidade para sertralina, citalopram, mirtazapina e fluoxetina. Em geral os ISRS parecem ser efetivos e bem tolerados, mas as taxas de respostas são muito diversificadas entre os estudos, provavelmente devido à grande variabilidade de amostras, controle limitado de comorbidades psiquiátricas, ocasional presença de transtornos cognitivos ou danos cerebrais na população.^{94,95}

- Carbonato de Lítio:

É bem conhecida a eficácia do lítio no tratamento de transtornos bipolares, principalmente em quadros depressivos resistentes a antidepressivos. Não existem muitas publicações sobre a maior eficácia do lítio na epilepsia, mais do que os antidepressivos.^{94,95}

A coadministração de carbonato de lítio e carbamazepina tem seu benefício na estabilização de humor, mas está associado a múltiplas interações, como hematológicas, de função tireoidiana e desregulação eletrolítica. Parece ser relativamente bem tolerado quando administrado com o valproato de sódio, mas existem efeitos indesejados, como ganho de peso, sedação e tremores. A lamotrigina e lítio são bem tolerados quando coadministrados, mas foram associados com toxicidade em ao menos um caso. Lítio é

conhecido por seu potencial em gerar crises epilépticas em altas doses, portanto sua administração deve ser cuidadosamente monitorada.^{94,95}

- DAE e Transtornos Depressivos:

DAE foram conhecidas por terem efeitos psicotrópicos positivos, e muitas têm indicações separadas para o tratamento de transtornos psiquiátricos, incluindo indicações como estabilizadores de humor, ansiolíticos, e no tratamento de síndromes de abstinência. Existem efeitos psicotrópicos negativos das DAE, que podem complicar o tratamento de ambos epilepsia e depressão em pacientes. As DAE estão associadas ao maior risco de ocorrência de sintomas depressivos naqueles pacientes com epilepsia, onde atuam o complexo receptor GABA-benzodiazepina, que incluem os barbitúricos, topiramato e vigabatrina.^{94,95}

3.5.6.2 Psicoterapias

Segundo Garcia,⁵ existem poucos dados sobre tratamentos psicoterápicos em pacientes com epilepsia, menos ainda em ELT. No entanto, alguns parecem dar um suporte para a eficácia de terapias cognitivas comportamentais no tratamento da depressão na epilepsia.

Psicoterapias individuais e de grupo de orientação psicanalítica, também devem ser consideradas no tratamento destes pacientes.^{97,98}

3.6. Instrumentos para Avaliação de Depressão

3.6.1 Inventário de Depressão de Beck – IDB – Anexo II

O IDB é um instrumento que avalia e detecta a gravidade de sintomas depressivos na atualidade (nas duas últimas semanas) em comunidades na prática clínica e médica, elaborado por Beck *et al.*⁹⁹ Contem 21 itens que descrevem sintomas depressivos frequentemente relacionados por indivíduos diagnosticados com depressão, cada um desses itens contem quatro questões numa escala de gravidade de zero a tres pontos. Sua administração dura 5 a 10 minutos. O ponto de corte para quadros depressivos é 21, segundo Beck *et al.*,⁹⁹ mas para Jones *et al.*,^{78,79} que validaram o IDB para sintomas de depressão maior na epilepsia, a pontuação acima de 19 já indica gravidade moderada de sintomas depressivos.

Parnowski e Dernadezyk¹⁰⁰ consideram depressão grave aqueles casos de pacientes que apresentaram pontos acima de 30, depressão leve a moderada os casos com pontuação entre 15 e 30 pontos e não deprimidos os pacientes com total de pontos abaixo de 15. O IDB foi validado em português por Gorestain e Andrade,¹⁰¹ seguindo a pontuação de 12 como ponte de corte para depressão leve, acima de 20 para depressão moderada e acima de 36 para depressão grave.

3.6.2 Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional – MINI- Anexo III

É uma entrevista diagnóstica padronizada breve que explora os principais Transtornos Psiquiátricos do Eixo I do DSM-IV, APA⁵⁵ (Associação Psiquiátrica Americana, 1994) e da CID-10, OMS.⁵⁶ Estudos de confiabilidade e validade foram desenvolvidos, comparando o MINI ao SCID-P (Entrevista Clínica Estruturada para DSM-III-R) e ao CIDI (Entrevista Diagnóstica Composta Internacional- uma entrevista padronizada desenvolvida pela OMS para entrevistadores leigos). Os resultados desses estudos mostraram que o MINI apresenta índices de confiabilidade e de validade

comparáveis aos dos instrumentos referidos, mas que pode ser administrado em um tempo muito mais curto (média= 11,6 ± 18,7 minutos).^{102,103}

O estudo do MINI evidencia: a) a necessidade de considerar informações longitudinais, provenientes de múltiplas fontes, para melhorar a validade da avaliação diagnóstica dos transtornos psicóticos e do humor; (b) os limites da validade discriminante dos critérios do DSM-IV, APA⁵⁵ em particular para separar: esquizofrenia com sintomas negativos proeminentes e transtorno depressivo maior com aspectos psicóticos; transtornos esquizoafetivo e bipolar; transtornos do humor e da personalidade.¹⁰³

Considerando os dados da literatura, os resultados referentes à confiabilidade e à validade do MINI são globalmente satisfatórios. O MINI apresenta qualidades psicométricas comparáveis às de outros questionários diagnósticos padronizados mais longos e complexos, permitindo a avaliação rápida (15-30 minutos) dos principais transtornos do eixo I do DSM-III/IV.

Para uma redução de 50% ou mais no tempo de avaliação, com relação aos questionários longos, a sensibilidade e a especificidade do MINI foram bastante satisfatórias para gerar diagnósticos de transtornos psiquiátricos.¹⁰³

Suas aplicações potenciais são: 1. pesquisa, onde o MINI pode ser utilizado para a seleção rápida de populações homogêneas, em ensaios clínicos e estudos epidemiológicos, ou ainda, para a avaliação breve de critérios diagnósticos em estudos longitudinais; 2. na prática clínica o MINI foi concebido como um exame complementar para permitir a coleta sistemática de informações necessárias ao estabelecimento ou à confirmação de hipóteses diagnósticas, segundo critérios precisos. O instrumento pode ser utilizado para melhorar a precisão do diagnóstico e a adequação da escolha terapêutica em atenção primária e em psiquiatria.

O MINI e o MINI Plus, uma versão mais detalhada do MINI, são adaptados ao contexto clínico e à avaliação de pacientes mais graves, e representam uma alternativa econômica para a seleção de pacientes, segundo critérios internacionais, em estudos

clínicos e epidemiológico.^{102,103} A versão Plus é o único questionário padronizado de aplicação rápida atualmente disponível para a avaliação dos transtornos psicóticos.

Utilizamos o MINI pela sua maior amplitude em avaliar pacientes com transtorno de humor e por estarmos familiarizados com sua aplicação.

4. PACIENTES E MÉTODOS

4.1 Pacientes e Métodos

Realizamos um estudo transversal, avaliando pacientes que procuraram atendimento no Ambulatório de Epilepsia de Difícil Controle do HC-UNICAMP, do Departamento de Neurologia da FCM/UNICAMP.

A população alvo foi de adultos, com idade igual ou maior de 24 anos, com diagnóstico de ELT confirmado, em acompanhamento de seu tratamento no HC-UNICAMP, uso adequado da medicação antiepiléptica (DAE) e /ou outra instituída.

Critérios de inclusão: Foram considerados elegíveis para participação, pacientes com diagnóstico de ELT por mais de dois anos, com crises consideradas refratárias, sendo definidas como aquelas que não foram controladas com pelo menos dois tipos de ensaio de DAE, em mono ou politerapia, e com a persistência de frequência de crises de pelo menos uma vez a cada dois meses, durante o ano do seu recrutamento. Todos os pacientes assinaram termo de consentimento aprovado pelo Comitê de Ética da FCM/UNICAMP- Anexo IV.

Os pacientes estudados foram atendidos pelos neurologistas do Ambulatório de Epilepsia do HC- UNICAMP, e apresentavam crises parciais simples ou complexas, com ou sem generalização secundária, com base na classificação da ILAE,⁹ tratados em nossa unidade com mínimo de dois anos de duração, portanto já com um vínculo com a instituição e aderência ao tratamento.

Critérios de exclusão foram: (1) aqueles que apresentavam demência, baixo nível intelectual, ou problemas de linguagem, (2) patologia dupla; (3) presença de metal no corpo que impedia a RM; (4) uso contínuo de álcool ou drogas ilícitas; (5) história grave de diabetes, hipertensão arterial, hepatopatias ou nefropatias; (6) outros transtornos que não fossem do eixo I. Nenhum deles tinha apresentado quaisquer crises epiléticas, administração de anti-histamínico ou consumo de álcool nas 12 horas anteriores à avaliação.

Todos os pacientes tinham prontuários com história clínica completa, dados de exames clínicos e complementares datados, dados de EEG seriados, telemetria, RM e exames laboratoriais padronizados (dosagens de DAE, hematológicos, função hepática e renal), os quais foram sistematicamente revisados.

Foi realizada entrevista psiquiátrica semi-estruturada,¹⁰⁴ entrevista essa anteriormente elaborada pelos profissionais do ambulatório geral de psiquiatria, do Departamento de Psicologia Médica e Psiquiatria da FCM/UNICAMP - anexo I- adaptada pela psiquiatra e pesquisadora em questão, conferindo diagnóstico clínico e de transtorno depressivo segundo a Classificação Internacional de Doenças (CID-10); OMS (1993).⁵⁶ Ainda, houve aplicação dos instrumentos MINI e IDB.

4.2 Instrumentos

Inventário de Depressão de Beck – IDB

Priorizamos o diagnóstico clínico para a definição dos pacientes que tinham transtorno depressivo, pois conforme Amorim,¹⁰³ Baxendale,⁸³ Kanner,² Kanner *et al.*,²¹ a avaliação psiquiátrica, com as informações longitudinais provenientes de várias fontes, é superior a qualquer instrumento. Aliamos ao nosso estudo o IDB e conferimos como ponto de corte para não deprimidos o valor abaixo de 12 pontos, concordando com Bouman *et al.*,¹⁰⁵ Gorestain e Andrade.¹⁰¹ Priorizamos a nossa avaliação clínica, seguindo os critérios de gravidade pela CID-10, conforme item 3.3.1.2.

O entrevistador lia as questões junto com o paciente, para evitar viés na avaliação do paciente, alfabetizado ou não, e este indicava qual a melhor opção mais aplicável na semana precedente.¹⁰⁶

O tempo de administração é de 5 a 10 minutos Jones *et al.*,⁷⁸ mas um tempo maior de aplicação foi necessário neste trabalho, em média 15 minutos, pois muitas vezes o

paciente fazia referência a comentários importantes, que eram anotados pelas pesquisadora durante a aplicação, ou porque alguns itens precisavam ser lidos várias vezes.

Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional – MINI – Anexo III.

Utilizamos os módulos A e B, que distingue sintomatologias de: episódio depressivo maior atual (com ou sem melancolia), episódio depressivo maior no passado e distímia.

Não avaliamos os outros itens do MINI, ou seja, C, D, pois julgamos necessário apenas as informações sobre os quadros depressivos citados, e pela adequação do tempo de entrevista; pacientes com episódios de mania ou hipomania no passado, dados obtidos pela anamnese e fontes já citadas, foram diagnosticados como bipolares.

Nosso tempo médio de aplicação foi ao redor de 20 minutos.

4.3 Diagnóstico do Transtorno Psiquiátrico

Na identificação dos sintomas ou episódios depressivos usamos um contexto de depressão interictal, conceito no qual não há relação simples da depressão com atividade de crise, ou seja, não há correlação temporal dos transtornos mentais com as crises epiléticas.

A elaboração do diagnóstico final, clínico e neuropsiquiátrico, foi caracterizada através da entrevista psiquiátrica semi-estruturada, por informações do prontuário, fontes adicionais (como acompanhantes dos pacientes) e com a utilização dos instrumentos mencionados MINI e do IDB.

Optamos pelo diagnóstico da CID-10 pois é uma classificação geralmente usada nos prontuários para transtornos neurológicos e/ou psiquiátricos pela instituição do HC/UNICAMP, e também por ter diretrizes mais específicas e validadas.

O diagnóstico de episódio depressivo maior atual ou no passado (com ou sem melancolia), inicialmente investigado por fazer parte do MINI, segundo autores Sheehan *et al.*,¹⁰² e Amorim,¹⁰³ foi posteriormente desmembrado no seu correspondente pela CID-10, que seriam o transtorno depressivo recorrente (leve, moderado ou grave), o episódio depressivo, nas mesmas gradações, se esse tiver acontecido uma única vez, e o quadro depressivo de um transtorno bipolar, conferido pela pesquisadora.

Os pacientes foram selecionados aleatoriamente, para serem submetidos às avaliações psiquiátricas, após as consultas com os neurologistas, nas quais os diagnósticos de ELT e ELTM foram discutidos exaustivamente e definidos segundo critérios da ILAE⁹ e bateria de exames já referidos. O interesse do pesquisador foi identificar morbidade psicopatológica relevante, centrando sua avaliação na anamnese psiquiátrica, sendo muitas vezes necessário o retorno do paciente, para continuidade da entrevista. Os instrumentos IDB e MINI foram aplicados no primeiro encontro, antes da anamnese.

Foram realizadas em média duas entrevistas, com duração de 60 a 90 minutos cada uma, dependendo da disponibilidade do paciente. Na primeira entrevista eram aplicados os dois instrumentos citados, pois assim já iríamos constatar o quadro psicopatológico inicial e iniciarmos um vínculo com o paciente, e na(s) consulta(s) seguinte(s) realizamos a entrevista com anamnese psiquiátrica, conferindo o diagnóstico final.

4.4 Eletroencefalograma (EEG) e Telemetria

Todos os dados de laudos de EEGs e telemetria (vídeo-eletroencefalograma) dos pacientes foram coletados para estudarmos a localização focal das crises, juntamente com as observações referidas pelos neurologistas responsáveis por estes exames.

4.5 Aquisição das RM

Os pacientes foram submetidos a RM de 3Tesla com exploração do cérebro para localização do foco e/ou da presença de esclerose mesial temporal (EMT). Alguns realizaram estudos de tomografia por emissão de fóton único (SPECT), como exame auxiliar.

As RM foram adquiridas através do equipamento Philips, com protocolo para epilepsia, com cobertura de todo o encéfalo.

A definição de atrofia hipocampal (AH) foi feita pela análise visual, através das características demonstradas nas imagens ponderadas em T1 e T2, conforme descritas no item 3.2.2, observadas pela pesquisadora, contando com os laudos das IRM emitidos pelos profissionais habilitados e com os sólidos conhecimentos e experiência do orientador desta tese.

4.6 Metodologia Estatística

Para descrever o perfil da amostra segundo as variáveis em estudo foram feitas tabelas de frequência das variáveis categóricas (sexo, presença de transtorno depressivo, com valores de frequência absoluta (n) e percentual (%), e calculadas as estatísticas descritivas das variáveis numéricas (idade, frequência de crises, etc.), com valores de média, desvio padrão, valores mínimo e máximo, mediana e quartis.

Para comparar as variáveis categóricas entre os grupos foram utilizados os testes Qui-Quadrado ou exato de Fisher (para valores esperados menores que 5).

Para comparar as variáveis numéricas entre 2 grupos foi utilizado o teste de Mann-Whitney, e entre 3 ou mais grupos foi usado o teste de Kruskal-Wallis, devido à ausência de distribuição Normal das variáveis.

O nível de significância adotado para os testes estatísticos foi de 5% ($p < 0.05$).

5. RESULTADOS

Foram incluídos 40 pacientes com ELT refratária: 14 eram do sexo masculino (35%) e 26 do sexo feminino (65%), com idade variando entre 24 e 60 anos e média de 41 anos. Em 38 casos, 95% a ELT estava relacionada à EMT. Dois pacientes tinham RM normal. EMT ocorreu com maior frequência no lado esquerdo (22 pacientes, 55%). Doze pacientes tinham EH direita (30%) e quatro tinham EH bilateral, sendo 3 com predominância do lado esquerdo e um do lado direito (Tabela III).

A maioria dos pacientes (39, 97,5%) tinha feito uso de duas ou mais DAEs: carbamazepina (CBZ), em associação com outros fármacos, foi a DAE mais frequente, sendo utilizada em 31 pacientes (77,5%). Doze pacientes (30,0%) estavam em uso de CBZ em associação com clobazam (CLB) (Tabela III).

Treze pacientes (32,5%) tinham um histórico de insulto precipitante inicial (IPI), sendo 5 com traumatismo craniano com possível lesão cerebral (12,5%), 4 com hipóxia perinatal (12,5%) e 4 com crises epilépticas febris (12,5%).

A maioria dos pacientes (38, 95%) tinham ELT por mais de 20 anos.

A média de pontuação no IDB foi de 19,0 pontos.

5.1 Frequência de Transtornos de Humor nos pacientes com ELT

A maioria dos pacientes, 31/40 (77,5%), tinha transtornos de humor classificados como se segue:

- 14 (45,2%) com distímia (CID-10 F34.1);
- 11 (35,5%) com transtorno depressivo recorrente (CID-10 F33), sendo 05 destes com associação de transtorno orgânico de humor CID-10 F06;
- 06 (19,3%) com transtorno bipolar (CID-10 F31), episódio atual depressivo (F31.3, F31.4).

Nestes pacientes com transtornos depressivos, 5 tinham pontuação no IDB acima de 30 pontos, caracterizando sintomas graves, sendo 1 com menor pontuação (27 pontos), mas todos com baixas perspectivas de futuro, especialmente no trabalho e lazer, e 3 deles com ideação suicida.

Nos pacientes com diagnóstico de F31. (transtorno bipolar), 04 obtiveram pontuação pelo IDB acima de 30 (graves)- F31.4 e 02 com pontuação acima de 20 (moderados) - F31.3.

Os 9 pacientes restantes (22,5%) apresentaram outros diagnósticos: dois pacientes (5,0%) foram diagnosticados com sintomas mistos de ansiedade e depressão (CID-10 F 41.2), mas que não caracterizavam um transtorno depressivo, seis (15,0%) com sintomas leves de ansiedade e depressão, e um (2,5%) com transtorno orgânico de ansiedade CID-10 F06.

5.2 Frequência de crises e duração da epilepsia

Não houve diferenças de idade e sexo entre pacientes com e sem depressão ($p=0,234$).

Na amostra total de pacientes o tempo médio de duração da epilepsia foi de 33,45 anos (DP = 10,18), e a frequência de crises alta, com média de 1,71 crises por semana, (DP = 1,16), variando de 4,7 crises por semana a uma crise cada dois meses, Tabela IV.

Análise Descritiva Geral

As tabelas III e IV, a seguir, apresentam as tabelas de frequência e as estatísticas descritivas das variáveis para caracterização da amostra total de pacientes (n=40).

Tabela III. Análise descritiva das variáveis categóricas para amostra total.

Idade	Nº	%	MINI	Nº	%	Transt		
<40	14	35,0	Distmia	9	22,5	Depr	Nº	%
40-49	19	47,5	Distimia/Ep			Ausente	9	22,5
>=50	7	17,5	DeprPassado	2	5,0	Presente	31	77,5
			EpdeprAtual	1	2,5			
			EpdeprPassado	7	17,5			
			EpdeprMAtual	2	5,0			
Sexo	Nº	%	EpdeprM			AH		
Femi	26	65,0	AtualPassado	13	32,5	Lateraliz	Nº	%
Masc	14	35,0	Nega sintomas	6	15,0	Bilat>Dir	1	2,5
						Bilat>Esq	3	7,5
						Dir	12	30,0
						Esq	22	55,0
						Sem AH	2	5,0
DAE								
CBZ	1	2,5	HDiag final do TP	Nº	%			
CBZCLB	12	30,0	Tr.mis.Ans/Depr	2	5,0	Transt		
CBZCLBAMT	1	2,5	Ansiedade	5	12,5	Depr	Nº	%
CBZCLBQTP	1	2,5	Distmia	14	35,0	Ausente	9	22,5
CBZCLBbrivaracetam	1	2,5	Tr. Bipolar	6	15,0	Leve	9	22,5
CBZCLBgabapentina	1	2,5	SintDepr	2	5,0	Moderado	16	40,0
CBZDZP	1	2,5	TransDeprRecor	11	27,5	Grave	6	15,0
CBZDPH	2	5,0						
CBZLMTAMT	1	2,5						
CBZLMTCLB	5	12,5						
CBZLMTVPACLB	1	2,5						
CBZTPMAMT	1	2,5						
CBZTPMCLB	2	2,5						
CBZTPMCMPFXT	1	2,5						
CBZTPMDPHCLBPRX	1	2,5						
VPALMTAMTCLB	1	2,5						
CBZCLBFXT	1	2,5						
LMTCBLOXC	1	2,5						
LMTDPKCLB	1	2,5						
LMTVPA	2	5,0						
VPAOXC	1	2,5						
CBZCLBSRT	1	2,5						

CBZ = carbamazepina, CLB = clobazam, DPH = fenitoína, DZP = diazepam, LMT = lamotrigina, TPM = topiramato, FXT = fluoxetina, AMT = amitriptilina, Pb= fenobarbital, QTP = quetiapina, Ep.Depr.M = episódio depressão maior, atual ou no passado, CMP = clorimipramina, VPA = ácido valpróico(ou divalproato), OXC = oxcarbazepina, PRX=paraxotina,, SRT=Sertralina, AH= atrofia hipocampal, MINI= paciente nega sintomas às questões dos módulos A1, A2 e B, HDiag = Hipótese Diagnóstica final do transtorno psiquiátrico, Tr.mist.Ans/Depr= transtorno misto de ansiedade e depressão(F 41.2).

Tabela IV. Análise descritiva das variáveis numéricas para amostra total.

<i>Variável</i>	<i>N</i>	<i>Média</i>	<i>D.P.</i>	<i>Mín</i>	<i>Máx</i>
Idade	40	43,68	8,38	24,00	60,00
DurEpi	40	33,45	10,18	13,00	56,00
FreqCrises	40	1,71	1,16	0,00	4,70
IDB	40	19,03	10,09	3,00	46,00

Dur Epi=duração da epilepsia em anos, Frequência de crises semanais, IDB=pontuação no IDB.

Análise Comparativa entre Transtorno Depressivo e outras variáveis

Não houve diferenças de idade e sexo entre pacientes com e sem depressão ($p=0,234$).

As tabelas Va, Vb e Vc a seguir, apresentam as comparações das variáveis categóricas idade, sexo e AH entre os grupos com e sem transtorno depressivo.

Tabela Va. Análise comparativa da variável categórica idade com transtorno depressivo

<i>Idade</i>	<i>Presença Transtorno Depressivo n (%)</i>		<i>Total</i>
	<i>Não</i>	<i>Sim</i>	
<40	5 (55,56)	9 (29,03)	14
40-49	2 (22,22)	17 (54,84)	19
>=50	2 (22,22)	5 (16,13)	7
Total	9	31	40

Teste Exato De Fisher: $p=0.189$

Tabela Vb. Análise comparativa da variável categórica sexo com transtorno depressivo

<i>Sexo</i>	<i>Presença Transtorno Depressivo n (%)</i>		<i>Total</i>
	<i>Não</i>	<i>Sim</i>	
F	4 (44,44)	22 (70,97)	26
M	5 (55,56)	9 (29,03)	14
Total	9	31	40

Teste Exato De Fisher: p=0.234

Dos 31 pacientes com depressão, 17 tinham atrofia hipocampal (AH) à esquerda, 9 com AH à direita, 2 com AH bilateral com predomínio à esquerda, 1 com AH bilateral com predomínio à direita, e 2 com RM normal, sem AH (Tabela Vc).

Tabela Vc. Análise comparativa da variável categórica AH com transtorno depressivo

<i>Lateralização da AH</i>	<i>Presença Transtorno Depressivo n (%)</i>		<i>Total</i>
	<i>Não</i>	<i>Sim</i>	
Bilat>Dir	0 (0,00)	1 (3,23)	1
Bilat>Esq	1 (11,11)	2 (6,45)	3
Dir	3 (33,33)	9 (29,03)	12
Esq	5 (55,56)	17 (54,84)	22
Sem AH	0 (0,00)	2 (6,45)	2
Total	9	31	40

Teste Exato De Fisher: p=1.000

Não houve diferença significativa da duração da epilepsia entre pacientes com e sem depressão, mas houve uma tendência de maior duração da epilepsia entre aqueles com depressão (média de 34.61 anos; DP =9.17) quando comparado com aqueles sem depressão (média de 29.44 anos; DP = 12.89; p = 0,10). Adicionalmente não houve diferenças na frequência de crises entre os 31 pacientes deprimidos com ELT, em comparação com aqueles 9 pacientes sem depressão (p = 0,21) (Tabela VI).

Tabela VI. Análise comparativa de variáveis numéricas com presença de transtorno depressivo.

<i>Presença Transt Dep</i>	<i>Variável</i>	<i>N</i>	<i>Média</i>	<i>D.P.</i>	<i>Mín</i>	<i>Máx</i>
Não	Idade	9	42,33	11,58	24,00	60,00
	DurEpi	9	29,44	12,89	16,00	52,00
	FreqCrise	9	1,30	1,12	0,05	3,50
	IDB	9	7,00	2,74	3,00	12,00
Sim	Idade	31	44,06	7,40	29,00	59,00
	DurEpi	31	34,61	9,17	13,00	56,00
	FreqCrise	31	1,83	1,16	0,00	4,70
	IDB	31	22,52	8,63	12,00	46,00

* Valor-P referente ao teste de Mann-Whitney para comparação das variáveis entre 2 grupos Idade, p=0,649; Dur Epi= Duração da epilepsia em anos, p=0,102; Frequência de crises semanais, p= 0,211; IDB=pontuação no Inventário de Depressão de Beck.

Análise Comparativa entre Gravidade do Transtorno Depressivo e outras variáveis

As tabelas VIIa, VIIb, VIIc e VIII, a seguir, apresentam as comparações das variáveis entre os grupos de gravidade do transtorno depressivo.

Tabela VIIa. Análise comparativa da variável categórica idade com gravidade do transtorno depressivo.

<i>Idade</i>	<i>Gravidade Transtorno Depressivo n (%)</i>			<i>Total</i>
	<i>Leve</i>	<i>Moderado</i>	<i>Grave</i>	
<40	2 (22.22)	3 (18.75)	4 (66.67)	9
40-49	5 (55.56)	11 (68.75)	1 (16.67)	17
>=50	2 (22.22)	2 (12.50)	1 (16.67)	5
Total	9	16	6	31

Teste Exato de Fisher: p=0.19

Tabela VIIb. Análise comparativa da variável categórica sexo com gravidade do transtorno depressivo.

<i>Sexo</i>	<i>Gravidade Transtorno Depressivo n (%)</i>			<i>Total</i>
	<i>Leve</i>	<i>Moderado</i>	<i>Grave</i>	
F	5 (55,56)	11 (68,75)	6 (100,00)	22
M	4 (44,44)	5 (31,25)	0 (0,00)	9
Total	9	16	6	31

Teste Exato de Fisher: p=0.185

Observamos nos 22 pacientes com transtorno depressivo moderado e grave (70,96% dos casos), um predomínio de AH à esquerda em 12 pacientes, sendo 4 deles com transtorno depressivo grave e 8 moderado (sendo 1 bilateral, com predomínio da AH à esquerda). Adicionalmente 8 de 22 pacientes com transtorno depressivo moderado e grave, apresentaram AH à direita, (sendo sendo 1 bilateral, com predomínio da AH à direita). Os dois pacientes sem AH apresentaram depressão moderada (Tabela VIIc).

Tabela VIIc. Análise comparativa da variável categórica atrofia hipocampal com gravidade do transtorno depressivo.

<i>Lateralização de AH</i>	<i>Gravidade Transtorno Depressivo n (%)</i>			<i>Total</i>
	<i>Leve</i>	<i>Moderado</i>	<i>Grave</i>	
Bilat>Dir	0 (0,00)	1 (6,25)	0 (0,00)	1
Bilat>Esq	1 (11,11)	1 (6,25)	0 (0,00)	2
Dir	2 (22,22)	5 (31,25)	2 (33,33)	9
Esq	6 (66,67)	7 (43,75)	4 (66,67)	17
Sem AH	0 (0,00)	2 (12,50)	0 (0,00)	2
Total	9	16	6	31

Texte Exato de Fischer: p=0.9644

Importante observarmos na tabela VIII que o tempo de duração da epilepsia foi maior nos casos de transtorno depressivo leve, talvez isso tenha acontecido devido ao fato de dois pacientes terem a epilepsia desde infância (durante 56 anos), elevando a média do tempo total de duração da doença para 39,89 anos.

Tabela VIII. Análise comparativa das variáveis numéricas com gravidade do transtorno depressivo (leve, moderado, grave).

<i>Depr</i>	<i>Variável</i>	<i>N</i>	<i>Média</i>	<i>D.P.</i>	<i>Mín</i>	<i>Máx</i>
Leve	Idade	9	45,44	6,75	36,00	56,00
	DurEpi	9	39,89	6,45	33,00	55,00
	FreqCrise	9	1,69	0,92	0,25	2,75
	IDB	9	15,56	3,36	12,00	23,00
Moderado	Idade	16	44,69	6,78	31,00	59,00
	DurEpi	16	32,38	10,56	13,00	56,00
	FreqCrise	16	1,86	1,39	0,00	4,70
	IDB	16	21,13	3,98	14,00	27,00
Grave	Idade	6	40,33	9,83	29,00	57,00
	DurEpi	6	32,67	5,79	22,00	39,00
	FreqCrise	6	1,97	0,96	0,87	3,50
	IDB	6	36,67	6,89	27,00	46,00

* Valor-p referente ao teste de Kruskal-Wallis para comparação das variáveis entre 3 grupos. Idade, p=0,462; Dur Epi= Duração da epilepsia em anos, p=0,061; Frequência de crises semanais, p=0,031; IDB=pontuação no Inventário de Depressão de Beck

Análise comparativa entre Gravidade do Transtorno Depressivo

Na Tabela IX, foi feita uma análise comparativa das variáveis numéricas entre dois grupos, agrupando-se pacientes sem transtorno depressivo com aqueles com transtorno depressivo leve, e aqueles com transtornos depressivos moderado e grave, e também não houve uma correlação significativa.

Tabela IX. Análise comparativa das variáveis numéricas com gravidade do transtorno depressivo (sem transtorno, leve / moderado e grave).

<i>Gravid Transt Depr</i>	<i>Variável</i>	<i>N</i>	<i>Média</i>	<i>D.P.</i>	<i>Mín</i>	<i>Máx</i>	<i>Valor-P*</i>
Não/Leve	Idade	18	43,89	9,33	24,00	60,00	P=0,881
	DurEpi	18	34,67	11,25	16,00	55,00	P=0,471
	FreqCrise	18	1,50	1,01	0,05	3,50	P=0,361
	IDB	18	11,28	5,31	3,00	23,00	P<0,001
Mod/Grav	Idade	22	43,50	7,73	29,00	59,00	
	DurEpi	22	32,45	9,36	13,00	56,00	
	FreqCrise	22	1,89	1,27	0,00	4,70	
	IDB	22	25,36	8,53	14,00	46,00	

* Valor-P referente ao teste de Mann-Whitney para comparação das variáveis entre 2 grupos. Idade, p=0,881; Dur Epi= Duração da epilepsia em anos, p=0,471; Frequência de crises semanais, p=0,361; IDB=pontuação do Inventário de Depressão de Beck

Análise de Correlação com Escore de Beck

A tabela X apresenta as correlações entre o escore de Beck e as variáveis numéricas. Não houve correlação significativa entre as variáveis.

Não houve uma correlação significativa entre pontuações no IDB e duração da epilepsia ($r = 0,12$; $p = 0,44$), e também não houve correlação entre pontuações no IDB e frequência de crises ($r = 0,11$; $p = 0,51$), conforme apresentado na Tabela X.

Tabela X. Correlações entre o escore de Beck e as variáveis numéricas

	<i>Idade</i>	<i>DurEpi</i>	<i>Freq Crise</i>
IDB	r= 0,01940	0,12538	0,10806
	p= 0,9054	0,4408	0,5069

* r=coeficiente de correlação de Spearman; p=Valor p; n=número de sujeitos (n=40).

5.3 Frequência de pacientes diagnosticados e tratados

A maioria dos 31 pacientes (23, 74,2%) com transtorno depressivo não foram previamente diagnosticados; 10 (32,3%) usaram antidepressivos em algum momento de sua vida, destes somente 25,8% (8 pacientes) receberam tratamento prévio satisfatório com antidepressivos.

5.4 Frequência de Tentativas de Suicídio e Ideação Suicida nos 40 pacientes com ELT Refratários às DAEs

Houve 4 (10,0%) tentativas de suicídio, sendo 3 destas naqueles pacientes com transtorno depressivo.

Houve 10 pacientes (25,0%) com ideação suicida, sendo 9 destes pacientes com transtorno depressivo.

5.5 Frequência de Transtornos Neurológicos, Psiquiátricos (Mentais), e outras doenças clínicas, nos familiares de 1º e 2º graus dos 40 pacientes com ELT refratários às DAEs.

A frequência de epilepsia ocorreu nos familiares de 19 pacientes (47,50%), de alcoolismo em 16 (40,0%), de transtornos mentais 15 (37,50%), com 6 internações psiquiátricas (15%), com 3 destas por tentativas de suicídio, e cardiopatias em familiares de 10 pacientes (25,5%).

A frequência de outras doenças clínicas (diabetes, nefropatias, mal de Alzheimer, neoplasias, rebaixamento do nível intelectual) ocorreu nos familiares de 21 pacientes (52,5%).

As figuras 6,7,e 8 correspondem à ilustração de imagens de RM de alguns pacientes do estudo:- (06, 31, 37)



Figura 6. Imagem de RM de paciente com 38 anos, sexo feminino, duração da epilepsia de 36anos, IDB =40, Transtorno Bipolar, EMTE.

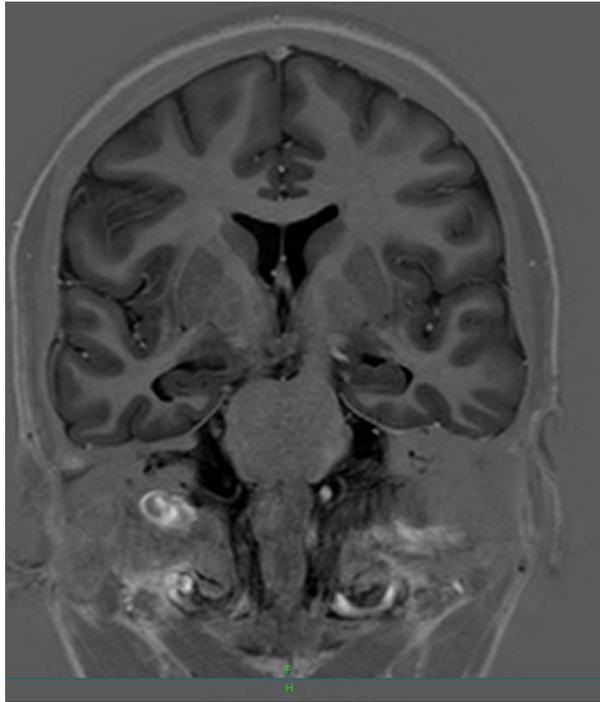


Figura 7. Imagem de RM de paciente com 43 anos, sexo feminino, duração da epilepsia de 13 anos, IDB=23, Transtorno Bipolar, Sem AH.

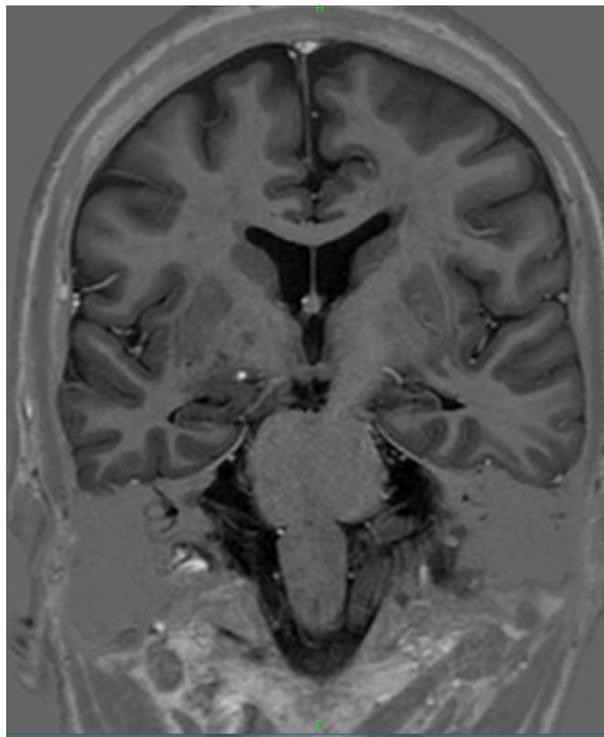


Figura 8. Imagem de RM de paciente com 60 anos, sexo masculino, duração da epilepsia de 52 anos, IDB=10, Sintomas de ansiedade, EMTbil pred. a esq.

6. DISCUSSÃO

As manifestações dos transtornos depressivos na epilepsia são multifacetadas, com muitas interações com fatores psicológicos e neurobiológicos, incluindo características da epilepsia (duração, tipo e lateralização) e possíveis mecanismos neuroquímicos. Os antidepressivos são necessários ao tratamento da depressão em pacientes com epilepsia.^{5,13,18,19,20,21,34}

No nosso trabalho, a duração da epilepsia apresentou uma tendência a ser maior nos pacientes com transtorno depressivo, e não houve associação com a frequência de crises. Estas relações são controversas entre vários estudos.^{5,13,15,83}

Cada vez mais as evidências apontam para uma provável relação bidirecional entre a depressão e a ELT e, seguindo esta linha, em recente estudo de Salgado *et al.*,⁹⁰ com pacientes em várias categorias de ELT e depressão, foi encontrado um grau maior de atrofia hipocampal entre pacientes com depressão do que naqueles sem depressão, trazendo uma contribuição com evidências favoráveis a fatores biológicos relacionados a depressão e ELT.

No nosso estudo, a amostra de pacientes é pequena para esse tipo de conclusão, de uma provável relação bilateral entre depressão e ELT. Não realizamos a volumetria do hipocampo, mas nós encontramos que a depressão é mais frequente e mais grave em pacientes com ELT à esquerda.^{34,90,107}

A disfunção cerebral, portanto, subjacente a transtornos de humor, pode interagir com aquelas produzidas pelas crises, particularmente na ELT.^{13,14,19} Esta interação deletéria pode se estender através do tempo e, assim, é importante entender que o efetivo controle destas condições, depressão ou crises, facilita o controle da outra, colaborando para a estabilização do quadro da ELT do paciente.

Concordamos com Araújo Filho *et al.*⁹¹ que estimativas precisas de comorbidades psiquiátricas são difíceis de encontrar, porque se caracterizam por uma considerável heterogeneidade e variam de acordo com uma série de fatores, como a gravidade, a duração da epilepsia, a metodologia aplicada (instrumentos de diagnóstico), a

definição da população e do subgrupo de pacientes estudados, como epilepsias focais ou generalizadas. Entretanto, em nosso trabalho com uma entrevista psiquiátrica elaborada, e o uso de instrumentos adequados, foi possível identificar estas comorbidades.

De acordo com Kanner², a apresentação clínica dos transtornos depressivos em epilepsia pode ser idêntica à dos pacientes sem epilepsia, e a depressão interictal é o tipo mais frequente de transtorno de humor reconhecido, podendo se apresentar como depressão maior, depressão menor, transtorno distímico, e transtorno bipolar. Como no nosso trabalho usamos a CID-10, o equivalente desses transtornos anteriormente referidos seriam o episódio depressivo e transtorno depressivo recorrente (leve, moderado ou grave), distímia, e transtorno bipolar.

Concordamos com Swinkers *et al.*⁷ que os pacientes com ELT talvez apresentem um risco aumentado de desenvolvimento de transtornos psiquiátricos, em comparação com pacientes com outros tipos de epilepsia. Isto continua a ser uma das questões mais controversas na literatura sobre epilepsia e psiquiatria e, além do número e tipos de crises, é provável que haja mais fatores de risco, como idade de início, a lateralização do foco epileptogênico, anormalidades cerebrais, que predispoem ou protegem da psicopatologia os pacientes com ELT.

A prevalência de transtornos depressivos em pacientes com ELT refratária às DAEs foi elevada no nosso trabalho (77,5%), concordando com Oliveira *et al.*,⁴ Adams *et al.*⁶⁴ e Araújo Filho *et al.*,⁹¹ e maior que as encontradas por outros autores.^{2,6,7,19,34} A frequência elevada dessa comorbidade em nossa série, está de acordo com os dados de Kanner,² que ressalta que apesar da sua prevalência relativamente elevada, infelizmente a depressão na epilepsia permanece pouco reconhecida, e sem tratamento em muitos casos. Nossa amostra foi pequena, mas temos que levar em conta que são pacientes graves, tratados em um centro de nível terciário, de alta complexidade, em avaliação pré-cirúrgica ou aguardando o tratamento cirúrgico.

História de vida de depressão é um preditor de auras pós-cirúrgicas em pacientes livres de crises incapacitantes, e também um preditor de pobre resposta a

tratamentos cirúrgicos com prevalência de crises incapacitantes; ²¹ portanto, a avaliação de um transtorno depressivo é de importância para a decisão deste procedimento nestes pacientes.

Importante observarmos que nos 31 pacientes com transtorno depressivo, 22 pacientes (71%) tinham o transtorno em graus moderado e grave, e podemos sugerir que essa alta morbidade esteja relacionada ao tempo de doença, pois avaliamos que a duração da epilepsia apresentou uma tendência à significância nesses pacientes.

Identificamos a distímia como transtorno depressivo mais comum nos pacientes com epilepsia (14 pacientes, 35,0%), seguido do transtorno depressivo recorrente (11 pacientes, 27,50%). A distímia é o transtorno mais comum em comorbidade com qualquer outra patologia, cursando com um quadro de humor deprimido muito duradouro.

A distímia tem menor gravidade do que a depressão maior (com seus equivalentes pela CID-10), mas que seus sintomas são fonte de significativa interrupção nas atividades diárias dos pacientes, relações sociais e qualidade de vida, e necessitam de terapia farmacológica para remitem, e quanto maior o tempo em que essas condições persistirem, mais deletérias serão para a saúde neurológica e mental desses pacientes².

Para Kondziella *et al.* ¹⁹ antiepiléticos reduzem a agressividade em seres humanos, e na verdade, tratamento com DAEs é eficaz no controle de crises na ELT, e o comportamento emocional anormal é muitas vezes normalizado por elas; ainda DAEs são estabilizadores de humor, e muitas vezes utilizados para tratar transtornos afetivos bipolares (tais como carbamazepina, valproato e lamotrigina).

A dificuldade de se diagnosticar transtornos depressivos nesta população e de se fazer uma prevenção desta patologia nestes pacientes deprimidos, foi observada, pois somente 8 pacientes (25%), receberam tratamento satisfatório com antidepressivos.

Identificamos 6 pacientes com transtorno bipolar, o que é um número alto nesta amostra. Podemos inferir que os processos neuropatogênicos seriam semelhantes nas duas

patologias que estudamos. Situações deletérias podem ter se instalado nestes pacientes refratários, mas também devemos considerar que todos os pacientes faziam uso de DAEs, que na sua maioria são estabilizadores de humor, conforme discutido anteriormente, portanto podemos considerar que estavam sendo razoavelmente tratados no que se refere à bipolaridade, mas é importante que sejam identificados para que sejam adequadamente tratados, evitando-se graves consequências como ideação e/ou tentativas de suicídio.

Estudos demonstram ^{29,31} que história de depressão e tentativa de suicídio, aumentam o risco de posteriores crises epiléticas não provocadas em populações sem epilepsia; adicionalmente, segundo Hitiris *et al.*, ⁶⁵ a história de comorbidade psiquiátrica, em particular a depressão, pode estar associada a futura resistência às DAEs em pacientes com recente diagnóstico de epilepsia, e também associa-se a uma pobre resposta a tratamentos cirúrgicos em pacientes com ELT. ³⁵

Observamos no nosso trabalho 4 casos de tentativas de suicídio (10,0%), sendo 3 pacientes dos 31 com transtorno depressivo (9,70%). Dez pacientes apresentaram ideação suicida (25,0%), sendo 9 pacientes dos 31 com transtorno depressivo (29,0%).

Dezenove pacientes (47,9%) tinham história de epilepsia na família, 16 pacientes tinham alcoolismo na família (40%); 15 pacientes tinham casos de transtornos psiquiátricos na família (37,5%), sendo 6 destes com internação psiquiátrica (3 com tentativa de suicídio, mas sem uma identificação de qual diagnóstico psiquiátrico); 10 pacientes tinham casos de cardiopatias na família (25%), e 21 pacientes tinham familiares com outras patologias (52,5%).

Obtivemos uma alta frequência de epilepsia nos familiares dos pacientes e também de alcoolismo, uma frequência elevada de transtornos psiquiátricos também foi observada, e não temos como comparar esses dados na literatura, pois raramente são avaliados ou discutidos.

Concordamos com Damasceno ¹⁰⁸ que toda atividade mental (por exemplo, percepção de um objeto, resolução de um problema), é levada a cabo por um sistema

funcional complexo, também concebido como rede neurofuncional, sistema esse constituído por um conjunto dinâmico de componentes psicológicos (cognitivos, volitivos e afetivos), e de regiões cerebrais interconexas, cada uma delas contribuindo com operações básicas para a realização do ato como um todo.

Os avanços das neurociências têm confirmado estes conceitos, onde as funções psíquicas têm estrutura psicológica organizada em diversas regiões cerebrais, em diferentes níveis de complexidade e abstração; com a aquisição da psique o indivíduo se liberta do seu ambiente natural imediato, estendendo seu ser a uma esfera de realidade cada vez mais ampla, a qual pode transformar criativamente, por conhecer suas relações e leis mais profundas.¹⁰⁸

Discussões existem se o diagnóstico precoce, e o devido tratamento da depressão, podem prevenir disfunção cerebral ou auxiliar na melhora da epilepsia. É evidente que depressão não tratada tem um impacto importante na qualidade de vida do paciente.

Médicos (neurologistas, psiquiatras, clínicos em geral), assim como outros profissionais (psicólogos, terapeutas ocupacionais, assistentes sociais), precisam estar atentos a esta comorbidade frequente, e se prepararem para diagnosticar e tratar a depressão nestes pacientes com ELT, para auxiliar seu tratamento e sua reabilitação.

7. CONCLUSÕES

Encontramos uma alta frequência de transtorno depressivo (77.5%) em nossa série de pacientes com ELT refratária.

Não encontramos associação significativa de frequência de crises e gravidade do transtorno depressivo.

Nosso estudo acrescenta evidências que transtornos depressivos são frequentes, e subdiagnosticados em pacientes com ELT com crises refratárias às DAEs.

Esse trabalho demonstra que a avaliação clínica, anamnese psiquiátrica e o diagnóstico psiquiátrico dos diversos tipos de transtornos depressivos devem ser valorizados, para que o tratamento seja instituído adequadamente nos pacientes com ELT refratária às DAEs.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ Gilliam FG. Diagnosis and Treatment of Mood Disorders in Person with Epilepsy. *Current Opin Neurology*. 2005; 18:129-133.
- ² Kanner AM. Depression in epilepsy: prevalence, clinical semiology, pathogenic mechanisms, and treatment. *Biol Psychiatry*. 2003; 54:388–98.
- ³ Kanner AM. Should Neurologist be trained to recognize and comorbid depression of neurologic disorders? Yes. *Epilepsy & Behavior*. 2005; 6:303-311.
- ⁴ Oliveira GNM, Kummer A, Salgado JV, Marchetti RL, Teixeira AL. Transtornos Neuropsiquiátricos da Epilepsia do Lobo Temporal. *Revista Brasileira de Neurologia*. 2009; 45(1):15-23.
- ⁵ Garcia CS. Depression in Temporal Lobe Epilepsy: A Review of Prevalence, Clinical Features, and Management Considerations. *Epilepsy Research and Treatment*. 2011; 2012:230-242.
- ⁶ Schmitz B. Depression and Mania in Patients with Epilepsy. *Epilepsia*. 2005; 46(supply 4):45-49.
- ⁷ Swinkels WAM, Kuyk J, van Dyck R, Spinhoven P. Psychiatric comorbidity in epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2005; 7(1):37-50.
- ⁸ Guerreiro AM, Guerreiro MM, Cendes F, Lopes-Cendes I. *Epilepsia*. São Paulo: Lemos editorial, 2000. 419p.
- ⁹ Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for Revised Classification of Epilepsies and Epileptic Syndrome. *Epilepsia*. 1989; 30:389-399.
- ¹⁰ Cendes F, Kobayashi E. Epilepsia de Lobo Temporal. In: Guerreiro CAM, Guerreiro MM, Cendes F & Lopes-Cendes I. *Epilepsia*. São Paulo: Lemos editorial, 2000. p201-213.

- ¹¹ Cendes F, Andermann F, Dubeau F, Evans A, Jones-Gotman M, Olivier A *et al.* Early childhood prolonged febrile convulsion, atrophy and sclerosis of mesial structures and temporal lobe epilepsy: and MRI volumetric study. *Neurology*. 1993a; 43:1083-1087.
- ¹² Cendes F, Andermann F, Gloor P, Lopes-Cendes I, Andermann E, Melanson D *et al.* Atrophy of mesial structures in patients with temporal lobe epilepsy: cause or consequence of repeated seizures? *Am Neurol*. 1993b; 34:795-801.
- ¹³ Kanner AM. Depression in epilepsy: a complex relation with unexpected consequences. *Curr Opin Neurol*. 2008; 21:190-194.
- ¹⁴ Shamim S, Hasler G, Liew C, Sato S, Theodore WH. Temporal lobe epilepsy, depression, and hippocampal volume. *Epilepsia*. 2009; 50(5):1067-71.
- ¹⁵ Sanchez-Gistau V, Pintor L, Sugranyes G, Baillés E, Carreño M, Donaire A *et al.* Prevalence of interictal psychiatric disorders in patients with refractory temporal and extratemporal lobe epilepsy in Spain. A comparative study. *Epilepsia*. 2010; 51(7):1309-13.
- ¹⁶ Bourgeois BFD. General concepts of medical intractability. In: Luders HO, (ed). *Epilepsy surgery*. New York: Raven Press, 1992:77-81.
- ¹⁷ Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G *et al.* Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010; 51(6):1069-77.
- ¹⁸ Jobe PC. Common pathogenic mechanisms between depression and epilepsy: an experimental perspective. *Epilepsy Behav*. 2003; 4(Suppl 3):S14-S24.
- ¹⁹ Kondziella D, Alvestad S, Vaaler A, Sonnewald U. Which clinical and experimental data link temporal lobe epilepsy with depression? *Journal of Neurochemistry*. 2007; 103(6):2136-2152.

- ²⁰ Kanner AM. Psychiatric issues in epilepsy: the complex relation of mood, anxiety disorders, and epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2009; 15(1):83-87.
- ²¹ Kanner AM, Schachter SC, Barry JJ, Hesdorffer DC, Mula M, Trimble M *et al.* Depression and epilepsy: epidemiologic and neurobiologic perspectives that may explain their high comorbid occurrence. *Epilepsy Behav*. 2012; 24(2):156-68.
- ²² Jackson JH. Selected writings. In: Taylor J, editor. On epilepsy and epileptiform convulsions, Vol. 1. London: Hodder & Stoughton; 1931.
- ²³ Gallucci Neto J, Marchetti RL. Aspectos epidemiológicos e relevância dos transtornos mentais associados à epilepsia. *Rev Bras Psiquiatr*. 2005; 27(4):323-8.
- ²⁴ Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, Van Emde Boas W *et al.* Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010; 51(4):676-85.
- ²⁵ Berg AT, Scheffer IE. New concepts in classification of the epilepsies: Entering the 21st century. *Epilepsia*. 2011; 52(6):1058–1062.
- ²⁶ Tellez-Zenteno JF, Hernandez-Ronquillo L. A Review of the Epidemiology of Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsy Research and Treatment*. 2012; 210-215.
- ²⁷ Rafnsson V, Olafsson E, Hauser WA, Gudmundsson G. Cause specific mortality in adults with unprovoked seizures. A population based incidence cohort study. *Neuroepidemiology* 2001; 20:232–236.
- ²⁸ Gilliam F, Kanner AM. Treatment of depressive disorders in epilepsy patients. *Epilepsy Behav*. 2002; 3(5S):2–9.
- ²⁹ Forsgren L, Nystrom L. An incident case-referent study of epileptic seizures in adults. *Epilepsy Research*. 1990; 6(1):66-81.

- ³⁰ Hesdorffer DC, Hauser WA, Annegers JF, Cascino G. Major depression is a risk factor for seizures in older adults. *Annals of Neurology*. 2000; 47(2):246-249.
- ³¹ Hesdorffer DC, Hauser, WA, Olafsson E, Ludvigsson P, Kjartansson O. Depression and suicide attempt as risk factors for incident unprovoked seizures. *Annals of Neurology*. 2006; 59:35–41.
- ³² Kanner AM, Kozak AM, Frey M. The use of sertraline in patients with epilepsy: is it safe? *Epilepsy & Behavior*. 2000; 1(2):100-105.
- ³³ Jones JE, Hermann BP, Barry JJ, Gilliam FG, Kanner AM, Meador KJ. Rates and risk factors for suicide, suicidal ideation, and suicide attempts in chronic epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2003; 4:S31–S38.
- ³⁴ Harden CL. The Co-Morbidity of Depression and Epilepsy. *Epidemiology, etiology and treatment. Neurology*. 2002; 59:549-555.
- ³⁵ Kanner AM. Epilepsy, suicidal behaviour, and depression: do they share common pathogenic mechanisms? *Lancet Neurol*. 2006; 5:107-108.
- ³⁶ Machado AM. *Neuroanatomia Funcional*. Rio de Janeiro-São Paulo: Livraria Atheneu. 1980, 292p.
- ³⁷ Gardner; Gray; O’Rahilly *Anatomia*. 4ª edição - Editora Guanabara, pgs. 815, 1988.
- ³⁸ Kandratavicius L, Hallak JEC, Leite JP. Psicose e Depressão na Epilepsia do Lobo Temporal. *J Epilepsy Clin Neurophysiol* 2007; 13(4):163-167.
- ³⁹ Mathern GW, Adelson PD, Cahan LD, Leite JP. Hippocampal neuron damage in human epilepsy: Meyer’s hypothesis revisited. *Prog Brain Res*. 2002; 135:237-51.
- ⁴⁰ Vreugdenhil M, Hoogland G, van Veelen CW, Wadman WJ. Persistent sodium current in subicular neurons isolated from patients with temporal lobe epilepsy. *Eur J Neurosci*. 2004; 19:2769–2778.

- ⁴¹ Carroll BJ, Cassidy F, Naftolowitz D, Tatham NE, Wilson WH, Iranmanesh A, Liu PY, Veldhuis JD. Pathophysiology of hypercortisolism in depression. *Acta Psychiatr. Scand.* 2007; 433:S90–S103.
- ⁴² Jacobsen JP, Mork A. Chronic corticosterone decreases brain-derived neurotrophic factor (BDNF) mRNA and protein in the hippocampus, but not in the frontal cortex, of the rat. *Brain Res.* 2006; 1110:221–225.
- ⁴³ Mason BL, Pariante CM. The effects of antidepressants on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Drug News Perspect.* 2006; 19:603–608.
- ⁴⁴ Duman RS, Monteggia LM. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry.* 2006; 59:1116–1127.
- ⁴⁵ Coyle JT, Duman RS. Finding the intracellular signaling pathways affected by mood disorder treatments. *Neuron.* 2003; 38:157–160.
- ⁴⁶ Chen B, Dowlathshahi D, MacQueen GM, Wang JF, Young LT. Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication. *Biol. Psychiatry.* 2001; 50:260–265.
- ⁴⁷ Merlet I, Ostrowsky K, Costes N, Ryvlin P, Isnard J, Faillenot I, Lavenne F, Dufournel D, Le Bars D, Mauguire F. 5-HT_{1A} receptor binding and intracerebral activity in temporal lobe epilepsy: an [18F]MPPF-PET study. *Brain.* 2004; 127:900–913
- ⁴⁸ Nutt DJ. The role of dopamine and noradrenalin in depression and antidepressant treatment. *J Clin Psychiatry.* 2006; 67, S3–S8.
- ⁴⁹ Duvernoy HM. *The Human Brain Surface, Three-dimensional Sectional Anatomy and MRI.* Springer-Verlag Wien. New York, 1991. 354p
- ⁵⁰ Lopez AD. The global burden of disease 1990-2020. World Health Organization. In *Proceedings of the International Seminar on NuclearWar and Planetary Emergencies, 25th session, pp. 49–50; 1998.*

- ⁵¹ Feightner JW, Worrall E. Early detection of depression by primary care physicians. *Can Med Assoc. J.* 1990; 142(10):1215 -1220.
- ⁵² Kaplan NI, Sadock B. *Compêndio de Psiquiatria Clínica. Ciências Comportamentais. Psiquiatria Clínica.* Porto Alegre: Artes Médicas. 6^a. ed. 955p, 1993.
- ⁵³ Jaspers K. *Psicopatologia Geral (1913).* Rio de Janeiro: Atheneu, 1973, v2, 123p.
- ⁵⁴ Del Porto JA. Conceito e diagnóstico. *Rev Bras Psiquiatr.* 1999; 21:SI6-SI11.
- ⁵⁵ APA. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.
- ⁵⁶ OMS. Organização Mundial de Saúde. *Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da CID-10. Descrições clínica e de Diretrizes Diagnósticas.* Porto Alegre: Artes Médicas. 350p, 1993.
- ⁵⁷ Akiskal HS. Mood disorders: clinical features. In: Kaplan HI, Sadock BJ, editors. *Comprehensive Textbook of Psychiatry.* 6th ed. Baltimore (MD): Williams & Wilkins. 1995; 1123-52.
- ⁵⁸ OMS-OPAS - Organização Mundial da Saúde e Organização Panamericana da Saúde. *Classificação Estatística Internacional das Doenças e Problemas Relacionados à Saúde. Descrições Clínicas e Diretrizes Diagnósticas,* 1996, pags. 1191.
- ⁵⁹ Gaitatzis A, Trimble, MD, Sander JW. The psychiatric comorbidity of epilepsy. *Acta Scand.* 2004;110:207-220.
- ⁶⁰ Goodwin FK, Jamison KR. *Manic depressive illness.* New York: Oxford University Press Inc.; 2007.
- ⁶¹ Perini GI, Tosin C, Carraro C *et al.* Interictal mood and personality disorders in temporal lobe epilepsy and juvenile myoclonic epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1996; 61:601-5.

- ⁶² Hermann BP, Dikmen A, Wilensky AJ. Increased psychopathology associated with multiple seizure types: fact or artifact? *Epilepsia*. 1982; 23(6):587-596.
- ⁶³ Hermann BP, Seidenberg M, Bell B. Psychiatric comorbidity in chronic epilepsy: identification, consequences, and treatment of major depression. *Epilepsia*. 2000; 41(Suppl. 2):S31-41.
- ⁶⁴ Adams SJ, O'Brien TJ, Lloyd J, Kilpatrick CJ, Salzberg MR, Velakoulis D. Neuropsychiatric morbidity in focal epilepsy. *The British Journal of Psychiatry*. 208; 192(6):464-469.
- ⁶⁵ Hitiris N, Mohanraj R, Norrie J, Sillsa GJ, Brodie MJ. Predictors of pharmacoresistant epilepsy. *Epilepsy Res*. 2007; 75:192-196.
- ⁶⁶ Pisani F, Oteri G, Costa C *et al*. Effects of psychotropic drugs on seizure threshold. *Drug Safety*. 2002; 25:91-110.
- ⁶⁷ Barry JJ, Jones JE. What is effective treatment of depression in people with epilepsy? *Epilepsy & Behaviour*. 2005; 6:520-52.
- ⁶⁸ Kellett MW, Smith DF, Baker GA *et al*. Quality of life after epilepsy surgery. *Neurol, Neurosurgery and Psych*. 1997; 63:52-58
- ⁶⁹ Blumer D. Personality disorders in epilepsy. In: Ratey JJ, editor. *Neuropsychiatry of personality disorders*. Boston: Blackwell Science. pg 230-263, 1995.
- ⁷⁰ Blumer D. Evidence supporting the temporal lobe epilepsy personality syndrome. *Neurology*. 1999; 53(2):S9-S12.
- ⁷¹ Blumer D, Montouris G, Davies K. The interictal dysphoric disorder: recognition, pathogenesis, and treatment of the major psychiatric disorder of epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2004; 5:826-840.

- ⁷² Carson AJ, Zemen A, Sharpe MC. Neurology and neurosurgery. in Textbook of Psychosomatic Medicine, J. L. Levenson, Ed., chapter 32, pp. 759–795, American Psychiatric Publishing, Washington, DC, USA, 2nd edition, 2011.
- ⁷³ Bouix S, Pruessner JC, Collins DC *et al.* Hippocampal shape analysis using medial surfaces. *Neuroimage*. 2005; 25:1077-1089.
- ⁷⁴ Pruessner JC, Collins DI, Pruessner M, Evans AC. Age and gender predict volume decline in the anterior and posterior hippocampus in early adulthood. *J. Neurosci*. 2001;21(1):194-200.
- ⁷⁵ Grabowska-Grzyb A *et al.* Risk factors for depression in patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2005, 2:411-417.
- ⁷⁶ Boylan LS *et al.* Depression but not seizure frequency predicts quality of life in treatment resistant epilepsy. *Neurology*. 2004; 62: 258-261.
- ⁷⁷ Reilly R, Bowden S, Bardenhagen F, Cook M. Equality of the psychological model underlying depressive symptoms in patients with temporal lobe epilepsy versus heterogeneous neurological disorder. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 2006; 28(7):1257–1271.
- ⁷⁸ Jones JE, Hermann BP, Barry JJ, Gilliam F, Kanner AM, Meador KJ. Clinical assessment of axis I psychiatric morbidity in chronic epilepsy: A multicenter investigation. *J Neuropsych Clin Neurosci*: 2005a; 17:172-179.
- ⁷⁹ Jones JE, Hermann BP, Woodard JL, *et al.* Screening for major depression in epilepsy with common self-report depression inventories. *Epilepsia* 2005b;46:731–5.
- ⁸⁰ Reuber M, Andersen B, Elger CE, Helmstaedter C. Depression and anxiety before and after temporal lobe epilepsy surgery. *Seizure* 2004; 13:129–135.
- ⁸¹ Sheline YI, Gado MH, Kraemer HC. Untreated Depression and Hippocampal volume loss. *Am J Psychiatric*. 2003; 160:1516-1518.

- ⁸² Sheline YI. Neuroimaging studies of mood disorder effects on the brain. *Biological Psychiatry*. 2003; 54(3):338-352.
- ⁸³ Baxendale SA, Thompson PJ, Duncan JS. Epilepsy & Depression: The effects of comorbidity on hippocampal volume – A pilot study. *Seizure*. 2005; 14:435-438.
- ⁸⁴ Dulay MF, Schefft BK, Fargo JD, Privitera MD, Yeh HS. Severity of depressive symptoms, hippocampal sclerosis, auditory memory, and side of seizure focus in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2004; 5(4):522-531.
- ⁸⁵ Alper K, Schwartz KA, Kolts RL, Khan A. Seizure incidence in psychopharmacological clinical trials: an analysis of Food & Drug Administration (FDA) summary basis of approval reports. *Biological Psychiatry*. 2007; 62(4):345-354.
- ⁸⁶ Christensen J, Vestergaard M, Mortensen PB, Sidenius P, Agerbo E. Epilepsy and risk of suicide: a population based case control study. *The Lancet Neurology*. 2007; 6(8):693-698.
- ⁸⁷ Espinosa AG, Machado RA, Gonzalez SB, Gonzalez MEG, Montoto AP, Sotomayor GT. Wisconsin card sorting test performance and impulsivity in patients with temporal lobe epilepsy: suicidal risk and suicide attempts. *Epilepsy & Behavior*. 2010; 17(1):39-45.
- ⁸⁸ Quiske A, Helmstaedter C, Lux S, Elger CE. Depression in patients with temporal lobe epilepsy is related to mesial temporal sclerosis. *Epilepsy Research*. 2000; 39(2):121-125.
- ⁸⁹ Marchetti RL, Azevedo Jr D, de Campos Bottino CM *et al.* Volumetric evidence of a left laterality effect in epileptic psychosis. *Epilepsy Behav*. 2003; 4(3):234-40.
- ⁹⁰ Salgado PCB, Yasuda CL, Cendes F. Neuroimaging changes in mesial temporal lobe epilepsy are magnified in the presence of depression. *Epilepsy & Behavior*. 2010; 19(3):422-427.

- ⁹¹ Araújo Filho GM, Rosa VP, Caboclo LOSF, Sakamoto AC, Yacubian EMT. Prevalence of Psychiatric Disorders in Patients with Mesial Temporal Sclerosis. *J epilepsy clin neurophysiol* 2007; 13(1):13-16.
- ⁹² Bremner JD, Narayan M, Anderson ER, Staib LH, Miller HL, Charney DS. Hippocampal volume reduction in major depression. *Am J Psychiatry*. 2000; 157(1):115-8.
- ⁹³ Gilliam F, Faught E, Martin R, Bowling S, Bilir E, Thomas J *et al*. Predictive value of MRI-identified mesial temporal sclerosis for surgical outcome in temporal lobe epilepsy: an intent-to-treat analysis. *Epilepsia*. 2000; 41(8): 963-6.
- ⁹⁴ Mula M, Schmitz B, Sander JW. The pharmacological treatment of depression in adults with epilepsy. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2008; 9(18):3159-3168.
- ⁹⁵ Mula M, Schmitz B. Depression in epilepsy: mechanisms and therapeutic approach. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. 2009; 2(5):337-344.
- ⁹⁶ Kühn KU, Quednow BB, Thiel M, Falkai P, Maier W, CE Elger CE. Antidepressive treatment in patients with temporal lobe epilepsy and major depression: a prospective study with three different antidepressants. *Epilepsy & Behavior*. 2003; 4(6):674–679.
- ⁹⁷ Osório LC e colaboradores. *Grupoterapia Hoje*. Porto Alegre: Artes Médicas. 1986; 358p.
- ⁹⁸ Fiorini HJ. *Teoria e Técnicas de Psicoterapias*; tradução de Carlos Sussekind. 7º ed. Rio de Janeiro: Edit. Frco. Alves. Ed. SA.1987; 233p.
- ⁹⁹ Beck AT, Wardr CH, Mendelson M *et al*. An inventory for measuring depression. *Arch. Gen Psych* 1961; 4:53-62.
- ¹⁰⁰ Parnowski T, Dernadezyk W. Beck Depression Inventory in Preatly people and patients with depression (preliminary results). *Psychiatry Pol*. 1977; 11:417-25.

- ¹⁰¹ Gorenstein C e Andrade L. Validation of a Portuguese version of the Beck Depression Inventory and the State-Trait Anxiety Inventory in Brazilian subjects. *Braz J Med Biol Res* 1996;29:453-7.
- ¹⁰² Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan H *et al.* The Mini-Internacional Neupsychiatric Interview (M.I.N.I.): The development and validation of a structure Diagnostic Psychiatric Interview for DSM-IV and CID-10. *J Clin Psychiatry*. 1998; 59(supply 20):22-23.
- ¹⁰³ Amorim P. Mini Internacional Neurppsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. *Rev Bras Psiquiatr.* 2000; 22(3):106-115.
- ¹⁰⁴ Mackinnon RA, Michels R. A entrevista psiquiátrica na pratica diária. trad. Helena Mascarenhas de Souza (1981). 2ºed. Porto Alegre: Artes Médicas. 1985; 382p.
- ¹⁰⁵ Bouman TK, Luteijn F, Albersnagel FA, Van der Ploeg FAE. Enige ervaringen met de Beck Depression Inventory (BDI). *Gedrag – Tijdschrift voor Psychologie*. 1985; 13:13-24.
- ¹⁰⁶ Tanajura D, Santos-Jesus R, Tavares-Neto J *et al.* Prevalence of depression in different group of inpatients at the University Hospital of Bahia, Brazil. *Rev Bras Psiqu.* 2002; 24(4):182-185.
- ¹⁰⁷ Gonçalves EB, Cendes F. Depression in patients with refractory mesial temporal lobe epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr.* 2011; 69(5):775-777.
- ¹⁰⁸ Damasceno BP. Mente, cérebro e atividade: abordagem neuropsicológica. *Rev Bras Neurol.* 2004; 40(4):5-13.

9. ANEXOS

Entrevista Psiquiátrica semi estruturada
História Clínica – Psiquiatria de Adultos
FCM/HC – UNICAMP

Nome do Entrevistador: _____ Data da Entrevista ___/___/___

() Residente, () Aluno, () Estagiário, () Assistente, () Docente, () Outro (quem _____)

Pessoas Presentes na Consulta: _____

Obs. História não precisa se colhida completa na 1ª entrevista (podem ser necessários 2 ou 3 encontros)

I. Identificação Sociodemográfica

Nome do(a) Paciente: _____ Sexo () M, () F., Idade _____

Situação conjugal: () solteiro/a; () casada/amasiada; () viúva; () separada/divorciada
(há qto. tempo _____)

Cor da pele: () Branca; () parda; () negra; () de origem oriental.

Profissão _____

Ocupação: () do lar; () sem ocupação; () bicos/trab. Ocasional;

() ocupação regular/constante () aposentado

(Se aposentado: motivo () por doença () por idade; () Afastado por doença

(há qto tempo: _____)

Escolaridade: _____ Anos de Escolaridade com Sucesso: _____.

Residência: () Campinas (Bairro: _____)

Outra Cidade: _____ Est: _____

Com que pessoas reside atualmente: _____

Religião: _____ (se evangélica; qual _____)

Prática Religiosa: () não pratica; () sim, pratica. Qtas vezes vai ao culto por mês: (____)

A sra.(sr), tem fé/religiosidade? () nada; () pouca; () média; muita.

Reza/ora () não; (0 sim; Frequente _____ rara _____)

Nível sócio-econômico: O paciente e/ou a família tem:

1. casa própria () não; () sim; no. Cômodos: _____

2. carro próprio () não; () sim; 3. computador em casa; () não; () sim;

4. empregada doméstica na casa () não; () sim;

Telefone () não; () sim (no. _____)

Renda Familiar: _____

II. Queixa Principal (ou Motivo Principal da Consulta) e História da Queixa Principal

Descrever e ordenar no tempo os fatos relacionados ao problema (s) do paciente; início, desenvolvimento dos sintomas, reações aos sintomas:

Paciente fuma?() não;() sim (caso sim, quantos cigarros por dia:_____)

Café:() não toma;() só de manhã;() mais vezes ao dia(neste caso, quantas xícaras de café por dia:_____; toma café à noite() não; () sim

X. Exame Físico Sumário:

Estado Físico Geral;() Ótimo Estado Geral; () Bom Estado Geral;() Regular Estado Geral;() Mal Estado Geral. Pressão Arterial:_____/_____
Peso:_____Kg;Altura:_____IMC;_____Obesidade: () não; () sim. Descrever Achados Positivos do exame Físico (ou, se estado geral ou mal, descrever por que):_____

XI. Exame Neurológico Sumário (lembrar que as assimetrias são aspectos muito relevante: assimetria da força muscular nos membros, dos reflexos miotáticos profundos e da sensibilidade, marcha,parkinsonismo, movimentos involuntários e tiques):

XII. Exames Neurológicos anteriores e recentes (radiológicos-RX; eletroencefalograma(EEG) e ressonância magnética(RM)

XIII. Exame Psíquico (Exame do Estado Mental Atual): Obs: não assinalar simplesmente sem alterações ou alterado, mas descrever a função e/ou as alterações.

Aspectos Geral: verificar aspectos do cuidado pessoal,higiene,trajes,posturas,mímica,atitude global(atitude calma,tensa,ansiosa, hostil, desconfiada, assustada,beligerante,apática, desinibida, indiferente, etc.)

Nível de consciência: normal,obnubilção leve, torpor. Histórico de estados dissociativos. (lembrar que pacientes aparentemente despertos, mas perplexos e com dificuldade de apreensão do ambiente e desorientação temporal podem estar apresentando um quadro de delirium.)

Orientação: Alopsíquica (quando ao tempo-dia da semana, do mês, mês do ano, ano e quanto ao espaço-cidade em que estamos, bairro, distancia da residência ao hospital) e autopsíquica (quanto a si mesmo-nome, quem é o pai e a mãe, profissão, amigos, etc.)

Atenção: Normoprosexia (funcionamente normal),hipoprosia (diminuição global da atenção e concentração; hipervigilância: atenção não se fixa, hipertenacidade: fixa-se em demasia em algum tema):_____

Memória: Memória imediata, recente e remota; memória de fixação (que implica percepção, registro e fixação de eventos ocorridos nos últimos dias) e memória de evocação (eventos remotos).

Senso-percepção: Ilusão (percepção deformada de um objeto real), alucinação (percepção objeto real, percebido como vindo de fora do corpo, de forma nítida), pseudoalucinação (percepção sem objeto real, percebido como provindo de dentro da “cabeça”, não há nitidez sensorial). Descrever se são auditivas, visuais, corpóreas, etc. Relatar contudo e reação do paciente ao fenômeno.

Pensamento: Verificar o curso (velocidade e modo de fluir), a forma (estrutura do pensamento: frouxo, desorganizado, desagregado, confuso; ideias obsessivas, pensamento prolixo) e o conteúdo (temas principais)

Juízo de realidade: Identificar se é uma idéia prevalente por importância afetiva, crença cultural ou um verdadeiro delírio. Características de delírio: simples-tema único ou complexo-varios temas entrelaçados; sistematizando-organizado ou não sistematizado.

Verificar grau de convicção, extensa do delírio (em relação as varias esferas da vida), a bizarrice/incompatibilidade com a realidade, a pressão(para agir) e resposta afetiva.

Linguagem: loquacidade(aumento do fluxo sem incoerência),logorréia(aumento do fluxo com incoerência), inibição da linguagem, lentificação, mutismo, perseverações verbais, ecolia,missitação, pararrespostas,neologismo, afasias.

Vida afetiva: Descrever o humor basal durante a entrevista e nos últimos dias (depressivo, eufórico, irritado, exaltado, pueril, ansioso, apático, disfórico/mal-humorado, tedioso, hipomodulado ou aplainado). Descrever os padrões de emoções e sentimentos predominantes.

Volição: Verificar atos impulsivos, se há redução da vontade da iniciativa(hipobulia ou abulia). Verificar atos ou rituais compulsivos(“obrigação” para realizar o ato, “luta” contra a realização); automutilações, auto ou heteroagressividade. Idéias suicidas, planos ou atos suicidas. Idéias homicidas. Negativismo (recusa automática em interagir com as pessoas, com o ambiente).

Psicomotricidade: Lentificação, aceleração(+leve) ou agitação (+ intenso). Estereotipias motoras, Tiques, Ecopraxias. Modo de caminhar, de gesticular, inquietação motora.

Inteligência: Verificar se há retardo mental limítrofe (podem estudar até 2º. grau) ou “leve”(podem estudar 6º. serie), podem ser independentes, mas tem problemas com leitura e escrita, dificuldade com conceitos abstratos)Retardo mental moderado: conseguem estudar apenas até 1º. ou 2º. serie e conseguem realizar apenas tarefas simples estruturadas. Testes dos Provérbios (provérbios conhecidos) e testes de Categorias (semelhantes entre martelo, alicate e serrote, ou entre navio,carro e trem); verificar grau de abstração e capacidade de generalização/categorização. Verificar a riqueza do vocabulário.

Personalidade: Descrever a personalidade ao longo da vida. A personalidade caracteriza-se por ser estável, duradouro, é o modo de ser e reagir do indivíduo, suas relações interpessoais. Os traços e alterações devem estar presentes (principalmente) mesmo fora dos episódios psiquiátricos (Ouvir os acompanhantes).

Súmula do Exame Psíquico: (Descrever os principais achados positivos do Exame Psíquico).

XIV. FORMULAÇÕES E HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS

1. Diagnóstico Sindrômico: _____
2. Diagnóstico de Nível Intelectual (retardo mental-RM): () Nível Intelectual Normal; () RM Bordeline; () RM leve; () RM moderado; () RM grave profundo. () não avaliado.
3. Diagnóstico de () Transtorno ou () Traços de Personalidade: Tipo: _____

Diagnóstico Nosológico: Transtornos Mentais (CID-10):

1. _____ 2. _____
3. _____ 4. _____

Transtornos Médicos Gerais: (CID-10): 1. _____

Inventário de Depressão de Beck

No. _____ HC _____ DATA ____/____/____

NOME: _____

Avalia alguns sintomas de Depressão

Neste questionário existem grupos afirmativas. Por favor, leia cuidadosamente cada um deles. A seguir, selecione a afirmativa em cada grupo que melhor descrever com você se sentiu NA SEMANA QUE PASSOU, INCLUINDO O DIA DE HOJE. Desenhe um círculo em torno do número ao lado da afirmativa que houver selecionado. Se várias afirmativas no grupo parecem aplicar-se igualmente bem, circule cada uma delas. Certifique de ler todas as afirmativas de cada grupo antes de fazer sua escolha.

1. 0 Não me sinto triste.
 - 1 Sinto-me triste.
 - 2 Sinto-me triste o tempo todo e não consigo sair disso.
 - 3 Estou muito triste e tão infeliz que não posso mais agüentar.

2. 0 Não estou particularmente desencorajado(a) quanto ao futuro.
 - 1 Sinto-me desencorajado(a) quanto ao futuro.
 - 2 Sinto-me que não tenho mais nada por esperar.
 - 3 Sinto que o futuro é tão sem esperança que as coisas não podem melhorar.

3. 0 Não me sinto fracassado(a).
 - 1 Sinto que falhei mais que o indivíduo médio.
 - 2 Quando olho para trás em minha vida, tudo o que vejo é uma porção de fracassos
 - 3 Sinto que sou um fracasso completo como pessoa.

4. 0 Sinto-me satisfeito(a) com as coisas como sempre senti.
 - 1 Não gosto das coisas como gostava antes.
 - 2 Não consigo sentir satisfação real com coisa alguma.
 - 3 Estou insatisfeito(a) ou aborrecido(a) com tudo.

5. 0 Não me sinto particularmente culpado(a).
 - 1 Sinto-me culpado(a) boa parte do tempo.
 - 2 Sinto-me culpado(a) maior parte do tempo.
 - 3 Sinto-me culpado(a) o tempo todo.

6. 0 Não sinto que esteja sendo punido(a).
 - 1 Sinto que possa ser punido(a).
 - 2 Espero ser punido.
 - 3 Sinto que estou sendo punido(a)

No. _____ HC _____ Data _____

NOME: _____

7. 0 Não me sinto desapontado(a) comigo mesmo(a).
 - 1 Sinto-me desapontado(a) comigo mesmo(a).
 - 2 Sinto-me aborrecido comigo mesmo(a).
 - 3 Eu me odeio.

8. 0 Não acho que sou pior que os outros.
 - 1 Critico-me por minhas fraquezas ou erros.
 - 2 Responsabilizo-me o tempo todo por minhas falhas.
 - 3 Culpo-me por todas as coisas ruins que me acontecem.

9. 0 Não penso nunca em me matar.
 - 1 As vezes penso em me matar, mas não levo isso a diante.
 - 2 Gostaria de me matar.
 - 3 Eu me mataria se tivesse oportunidade.

10. 0 Não costuma chorar mais do que o normal.
 - 1 Choro mais do que antes.
 - 2 Atualmente choro o tempo todo.
 - 3 Eu costumava conseguir chorar, mas agora não consigo, mesmo querendo.

11. 0 Agora as coisas não me irritam mais do que antes.
 - 1 Fico chateado(a) ou irritado(a) mais facilmente do que costumava.
 - 2 Atualmente sinto-me irritado o tempo todo.
 - 3 Já não irrita mais com as coisas como antes.

12. 0 Não perdi o interesse nas outras coisas ou pessoas.
 - 1 Interesse-me menos do que antes pelas as outras pessoas.
 - 2 Perdi a maior parte do meu interesse nas outras pessoas.
 - 3 Perdi todo meu interesse nas outras pessoas.

13. 0 Tomo decisões mais ou menos tão bem quanto antes.
 - 1 Adio minhas decisões mais do que antes.
 - 2 Tenho muito mais dificuldades em tomar decisões do que antes.
 - 3 Não consigo mais tomar decisões alguma.

14. 0 Não sinto que minha aparência seja pior do que antes.
 - 1 Preocupo-me por estar parecendo velho(a) ou sem atrativos.
 - 2 Sinto mudanças permanentes em minha aparência me fazem parecer sem atrativos.
 - 3 Considero-me feio(a).

No. _____ HC _____ DATA _____

NOME: _____

15. 0 Posso trabalhar tão bem quanto antes
- 1 Preciso de mais força para começar qualquer coisa.
 - 2 Tenho que me esforçar demais para fazer qualquer coisa.
 - 3 Não consigo fazer nenhum trabalho.
16. 0 Durmo tão bem quanto de costume.
- 1 Não durmo tão bem quanto costumava.
 - 2 Acordo 1 a 2 horas mais cedo do que costume e tenho dificuldade de voltar a dormir.
 - 3 Acordo várias horas mais cedo do que costumava e não consigo voltar a dormir.
17. 0 Não fico mais cansado(a) como costumava.
- 1 Fico cansado(a) com mais facilidade do que antes.
 - 2 Sinto-me cansado(a) ao fazer qualquer coisa.
 - 3 Estou cansado(a) demais para fazer qualquer coisa.
18. 0 Meu apetite continua como de costume.
- 1 Meu apetite não é tão bom quanto costumava ser.
 - 2 Meu apetite está muito pior agora.
 - 3 Não tenho mais nenhum apetite.
19. 0 Não tenho perdido peso ultimamente.
- 1 Emagreci mais de 2,5Kg.
 - 2 Emagreci mais de 5 Kg.
 - 3 Emagreci mais de 7 Kg.
20. 0 Não tenho maiores preocupações com minha saúde.
- 1 Problemas físicos(dores de cabeça, estômago, prisão de ventre, etc.)me preocupam
 - 2 Estou preocupado(a) com problemas físicos e isto me dificulta a pensar em outras coisas.
 - 3 Estou muito ocupado com meus problemas físicos e isso impede de pensar em outras coisas.
21. 0 Ultimamente não tenho observado mudanças em meu interesse sexual.
- 1 Estou menos interessado(a) em sexo do que costumava.
 - 2 Estou bem menos interessado em sexo atualmente.
 - 3 Perdi completamente o interesse sexual.

SCORE: _____

EXANINADOR: _____

Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (M.I.N.I)

IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S) ASSINALAR NÃO EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE

A. EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR

A Nas duas últimas semanas, sentiu-se triste, desanimado (a), deprimido (a), durante a maior parte do dia, quase todos os dias?	NÃO	SIM	1
A Nas duas últimas semanas, teve, quase todo tempo, o sentimento de não ter mais gosto por nada, de ter perdido o interesse e o prazer pelas coisas que lhe agradam habitualmente?	NÃO	SIM	2
A1 OU A2 SÃO COTADAS SIM?	<input type="checkbox"/> →	NÃO	SIM

- A3 Durante as duas últimas semanas, quando se sentia deprimido (a) / sem interesse pela maioria das coisas:
- a O seu apetite mudou de forma significativa, ou o seu peso aumentou ou diminuiu sem que o tenha desejado? (variação de \pm 5% ao longo do mês, isto é, \pm 3,5 Kg, para uma pessoa de 65 Kg)
COTAR SIM, SE RESPOSTA SIM NUM CASO OU NO OUTRO
 - b Teve problemas de sono quase todas as noites (dificuldade em pegar no sono, acordar no meio da noite ou muito cedo, dormir de mais) ?
 - c Falou ou movimentou-se mais lentamente que de costume ou pelo contrário, sentiu-se agitado (a) e incapaz de ficar sentado quieto, quase todos os dias ?
 - d Sentiu-se a maior parte do tempo cansado (a), sem energia, quase todos os dias ?
 - e Sentiu-se sem valor ou culpado (a), quase todos os dias ?
 - f Teve dificuldade em concentrar-se ou em tomar decisões, quase todos os dias ?
 - g Teve, por várias vezes, pensamentos ruins como, por exemplo, pensar que seria melhor estar morto (a) ou pensar em fazer mal a si mesmo (a) ?

A4 HÁ PELO MENOS 3 RESPOSTAS "SIM" EM A3 ?
(ou 4 se A1 OU A2 = "NÃO")

SE o (A) ENTREVISTADO (A) APRESENTA UM EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR ATUAL:

NÃO	SIM
<i>EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR ATUAL</i>	

- A5 a Ao longo da sua vida, teve outros períodos de 2 semanas ou mais, em que se sentiu deprimido (a) ou sem interesses pela maioria das coisas e durante os quais teve os problemas dos quais falamos [SINTOMAS EXPLORADOS DE A3a à A3g] ?
- b Desta vez, antes de se sentir deprimido (a) e/ou sem interesse pela maioria das coisas, sentia-se bem desde há pelo menos dois meses ?

A5b É COTADA SIM ?

NÃO	SIM
<i>EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR NO PASSADO</i>	

M.I.N.1.5.0.0 Brazilian version / DSM IV / Current (December, 1999)

IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S) ASSINALAR NÃO EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE

A'. EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR COM CARACTERÍSTICAS MELANCÓLICAS (opcional)
SE O (A) ENTREVISTADO (A) APRESENTA UM EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR ATUAL (A4 = SIM)
EXPLORAR O SEGUINTE:

A6	a	A2 É COTADA SIM ?	NÃO	SIM	12
	b	Durante este último período de depressão, quando se sentiu pior, perdeu a capacidade de reagir às coisas que antes lhe agradavam ou o (a) alegravam?	NÃO	SIM	13
		SE NÃO: Quando aconteceria alguma coisa agradável, era incapaz de se sentir melhor, mesmo temporariamente?			
	A6a	OU A6b SÃO COTADOS SIM ?	→ NÃO	SIM	

Durante as duas últimas semanas, quando se sentia deprimido (a) e sem interesse pela maioria das coisas:

A7	a	Os sentimentos depressivos que tinha eram diferentes daqueles que se pode sentir quando se perde uma pessoa querida ?	NÃO	SIM	14
	b	Quase todos os dias, sentia-se, em geral, pior de manhã ?	NÃO	SIM	15
	c	Acordava pelo menos duas horas mais cedo do que o habitual, tendo dificuldade em voltar a dormir, quase todos os dias ?	NÃO	SIM	16
	d	A3c É COTADA SIM (ALTERAÇÕES PSICOMOTORAS) ?	NÃO	SIM	17
	e	A3a É COTADA SIM (ALTERAÇÕES DO APETITE / DO PESO) ?	NÃO	SIM	18
	f	Sentia-se excessivamente culpado (a) ou sentia uma culpa exagerada em relação à situação que vivia ?	NÃO	SIM	19

HÁ PELO MENOS 3 RESPOSTAS "SIM" EM A7 ?

NÃO SIM

*EPISÓDIO
DEPRESSIVO MAIOR
com Características
Melancólicas
ATUAL*

IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S) ASSINALAR NÃO EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE

B. DISTIMIA

Não explorar esse módulo se o (a) entrevistado (a) apresenta um Episódio Maior Atual.

B1	Durante os últimos 2 anos, sentiu-se triste, desanimado(a), deprimido (a), a maior parte do tempo ?	NÃO	SIM	20
B2	Ao longo desse período, sentiu-se bem durante mais de 2 meses ?	NÃO	SIM	21
B3	Desde que se sente deprimido (a) a maior parte do tempo:			
a	O seu apetite mudou de forma significativa ?	NÃO	SIM	22
b	Tem problemas de sono ou dorme demais ?	NÃO	SIM	23
c	Sente-se cansado ou sem energia ?	NÃO	SIM	24
d	Perdeu a auto-confiança ?	NÃO	SIM	25
e	Tem dificuldade em concentrar-se ou em tomar decisões ?	NÃO	SIM	26
f	Sente-se sem esperança ?	NÃO	SIM	27
	HÁ PELO MENOS 2 RESPOSTAS "SIM" EM B3?	NÃO	SIM	
B4	Esses problemas causam-lhe um sofrimento importante ou perturbam de maneira significativa seu trabalho, suas relações sociais, ou outras áreas importantes ?	NÃO	SIM	28
	B4 É COTADA SIM ?			

NÃO	SIM
<i>DISTIMIA ATUAL</i>	

Termo de Consentimento Livre Esclarecido Para Pesquisa Médica

Página 1 de 4

Título do projeto: Transtornos Depressivos em pacientes com Epilepsia do Lobo Mesial Temporal, Refratários às Drogas Antiepiléticas.

Pesquisadores responsáveis: Dra. Eleonora Borges Gonçalves, Prof. Dr. Fernando Cendes

Objetivo da Pesquisa:

Eu entendo que fui convidado(a) a participar em um projeto de pesquisa envolvendo pacientes e famílias de indivíduos com epilepsia. O objetivo geral do estudo é o de estudar os transtornos depressivos que podem ocorrer em pessoas com a epilepsia do lobo mesial temporal (ELMT). Este estudo pode melhorar o diagnóstico e levar a um melhor tratamento destes pacientes.

A informação médica a meu respeito, bem como a respeito da minha família que forem obtidas para este estudo, poderá ser compartilhada com outros pesquisadores que trabalham com epilepsia. O sigilo será mantido em todos os estudos colaborativos através da utilização de um número de código para a identificação dos indivíduos participantes.

Justificativa:

Avaliar questionários e ampliar conhecimentos que auxiliem a detecção precoce e intervenção adequada (um melhor diagnóstico e tratamento), por neurologistas, psiquiatra e clínicas afins, aos pacientes que sofrem dessas condições (epilepsias e depressão).

Procedimento:

Eu entendo que se concordar em participar desse estudo, os pesquisadores participantes farão perguntas a respeito dos meus antecedentes médicos e familiares. Eu serei submetido a um exame físico neurológico para estabelecer meu estado clínico. Além disso, poderei ser submetido a um eletroencefalograma (EEG) e talvez uma tomografia computadorizada ou uma ressonância magnética de crânio (RMC), que faz parte da rotina do atendimento no ambulatório de epilepsias.

Primeiramente serei entrevistado pelo psiquiatra responsável pela pesquisa respondendo as perguntas sobre meus antecedentes médicos, histórico de vida e das famílias, a seguir, serão aplicados os 2 (dois) questionários:

- (1) M.I.N.I. (Mini Internacional Neuropsychiatric e Interview), que é uma entrevista diagnóstica estruturada curta; e
- (2) Inventário de Depressão de Beck (BDI), que consta de 21 (vinte e um) itens.
O entrevistador (psiquiatra responsável ou profissional da área treinado para tal fim) lê as questões e o paciente indica qual a melhor opção que se aplica ao seu caso.

Termo de Consentimento Livre Esclarecido Para Pesquisa Médica

pagina 2 de 4

Risco e Desconforto:

Os riscos associados a esse procedimento são mínimos, sendo aqueles relacionados aos exames neurológicos para o estabelecimento do diagnóstico clínico, exames de sangue laboratoriais, coleta de líquido cefaloraquidiano e exames radiológicos.

Vantagens:

Eu entendo que não obterei nenhuma vantagem direta com a minha participação nesse estudo e que o meu diagnóstico e o meu tratamento provavelmente não serão modificados. Contudo, os resultados desse estudo podem, a longo prazo, oferecer vantagens para os indivíduos com epilepsia e suas famílias, possibilitando um melhor diagnóstico e tratamento mais adequado. É importante notar que o diagnóstico pré-sintomático não faz parte dessa pesquisa, mas se eu desejar obter orientação (neurológica/psiquiátrica), ela será oferecida nos ambulatórios de neurologia do Hospital de Clínicas (HC) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Tel. (19) 3521-7754.

Sigilo:

Eu entendo que toda informação médica, mas não os resultados decorrentes desse projeto de pesquisa, farão parte do meu prontuário médico e serão submetidos aos regulamentos do HC-UNICAMP referentes ao sigilo das informações médicas.

Se os resultados ou informações fornecidas foram utilizados para os fins de publicação científica, nenhum nome será utilizado.

Fornecimento de Informação Adicional:

Eu entendo que posso fornecer informações adicionais relativas ao estudo a qualquer momento. A Dra. Eleonora Borges Gonçalves, tel. (19) 3532-7754; às segundas-feiras, estará disponível para responder minhas questões e preocupações ou, eventualmente no departamento de neurologia tel: (19) 3521-7372. Em caso de recursos, dúvidas ou reclamações contactar a secretária da Comitê e Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas (FCM)-UNICAMP, tel: (19) 3521-8936.

Termo de Consentimento Livre Esclarecido Para Pesquisa Médica
(pagina 3 de 4)

Recusa ou Descontinuação da Participação:

Eu entendo que minha participação é voluntária e que posso me recusar a participar ou retirar meu consentimento e interromper a minha participação no estudo a qualquer momento, sem comprometer os cuidados médicos que recebo atualmente ou receberei no futuro no HC-UNICAMP. Eu reconheço também que a Dra. Eleonora Borges Gonçalves pode interromper a minha participação neste estudo a qualquer momento que julgar apropriado.

Termo de Consentimento Livre Esclarecido Para Pesquisa Médica
(pagina de 4 a 4)

Eu confirmo que a (o) Dr(a) _____ me explicou o objetivo desse estudo, os procedimentos aos quais serei submetido e os riscos, desconforto e possíveis vantagens desse projeto de pesquisa. Esse formulário me foi explicado e estou de pleno acordo em participar desse estudo.

_____ Nome do participante ou responsável	_____ data
--	---------------

_____ Assinatura do participante ou responsável	_____ data
--	---------------

_____ Nome da testemunha	_____ data
-----------------------------	---------------

_____ Assinatura da testemunha	_____ data
-----------------------------------	---------------

Responsabilidade do Pesquisador

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

_____ Nome do pesquisador ou associado	_____ data
---	---------------

_____ Assinatura do pesquisador ou associado	_____ data
---	---------------



**FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html

CEP, 22/04/08.
(PARECER CEP: N° 038/2007)

PARECER

I - IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: “TRANSTORNOS DEPRESSIVOS EM PACIENTES COM EPILEPSIA DO LOBO MESIAL TEMPORAL REFRATÁRIAS ÀS DROGAS ANTIEPILEPTICAS”.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Eleonora Borges Gonçalves

II - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP aprovou o Relatório Parcial, apresentado em março de 2008, do protocolo de pesquisa supracitado.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

III - DATA DA REUNIÃO

Homologado na IV Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 22 de abril de 2008.

Prof. Dra. Carmen Sylvia Bertuzzo
PRESIDENTE do COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP

Comitê de Ética em Pesquisa - UNICAMP
Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126
Caixa Postal 6111
13084-971 Campinas - SP

FONE (019) 3788-8936
FAX (019) 3788-7187
cep@fcm.unicamp.br