

Depressão em crianças e adolescentes com epilepsia

Depression in Epileptic Children and Adolescents

KETTE DUALIBI RAMOS VALENTE¹
SIGRIDE THOMÉ-SOUZA¹
EVELYN KUCZYNSKI¹
NÚBIO NEGRÃO¹

Resumo

A epilepsia, uma condição neurológica, apresenta uma frequência elevada de transtornos psiquiátricos, em especial a depressão, que é a comorbidade psiquiátrica mais comum nesta população. Sabe-se que o transtorno depressivo pode comprometer muito mais a qualidade de vida de um paciente com epilepsia do que a gravidade da doença em si, daí a importância do seu diagnóstico. Entretanto, há poucos estudos sobre a prevalência e apresentação clínica da depressão nas crianças e adolescentes com epilepsia e nenhum sobre o seu tratamento. Este artigo tem como objetivo estudar as razões para o subdiagnóstico deste transtorno psiquiátrico e revisar as evidências para a ocorrência de possíveis mecanismos fisiopatológicos comuns. Para tal, revisamos estudos em modelos animais de epilepsia que demonstram uma diminuição de neurotransmissores implicados nos mecanismos patogênicos e tratamento da depressão. Adicionalmente, estudamos as evidências oferecidas pelos estudos de neuroimagem e neuropsicológicos que corroboram a existência de uma disfunção das estruturas límbicas – frontais e temporais – nos pacientes com transtorno depressivo, que aparentemente também existe em pacientes com epilepsia. Portanto, este artigo de revisão dá evidência de que o conceito de relação causa-efeito para a ocorrência de depressão em pacientes com epilepsia precisa ser revisto.

Palavras-chave: Epilepsia, depressão, crianças, subdiagnóstico.

Abstract

Epilepsy, a neurological disorder, presents a high frequency of psychiatric disorders, especially depression, which is the most common psychiatric comorbidity in these patients. It's known that depressive disorder may compromise these patient's life more than the severity of epilepsy, pointing to the importance of its diagnosis. However, there are few studies on the prevalence and clinical presentation of depression in childhood and adolescence and none on its treatment. This article aims to study the reasons for the subdiagnosis of this psychiatric disorder and review the evidences for the

Recebido: 31/06/2004 - Aceito: 29/09/2004

1 Projeto para o estudo e acompanhamento de Crianças e Adolescentes com Transtornos Psiquiátricos e epilepsia - Instituto e Departamento de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP)

Endereço para correspondência: Kette D.R. Valente, R. Jesuíno Arruda, 901 – 04532-082 – São Paulo/SP

occurrence of possible common pathogenic mechanisms. For this purpose, we reviewed studies from animal models of epilepsy showing a decreased activity of neurotransmitters, also implicated in the pathogenic mechanisms and treatment of depression. Additionally, we studied the evidences from neuroimaging and neuropsychological studies that corroborate the existence of a limbic structure dysfunction – frontal and temporal – in patients with depressive disorders, which apparently also co-exists in patients with epilepsy. Therefore, this article provides evidence that the concept of a cause-consequence relationship demands revision.

Keywords: Epilepsy, depression, children, subdiagnosis.

Introdução

Segundo os dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), depois da depressão, a epilepsia é a segunda causa mais freqüente de procura por atendimento nos centros neuropsiquiátricos. A incidência e prevalência elevadas fazem com que seja considerada pela OMS como uma doença de saúde pública, com índice de mortalidade semelhante ao da AIDS no Reino Unido. As duas principais causas da elevada mortalidade nessa população são morte súbita e suicídio. Estes dados tornam evidente a necessidade do reconhecimento e tratamento da depressão nos pacientes com epilepsia, por meio da abordagem multidisciplinar, assim como da maior compreensão dos mecanismos responsáveis pela inter-relação entre a epilepsia e a depressão.

Revisão da literatura

Os distúrbios cognitivos e comportamentais das epilepsias de difícil controle na infância foram documentados, pela primeira vez, por Lindsay e Ounsted em estudo prospectivo em pacientes com epilepsia de lobo temporal (Lindsay *et al.*, 1984; Ounsted *et al.*, 1966).

Embora muitas crianças com epilepsia apresentem um desenvolvimento intelectual normal, ela desempenha um papel importante como fator incapacitante, à medida que interfere no aprendizado e pode se fazer acompanhar de graves transtornos mentais e de comportamento. Estes, freqüentemente, acabam se constituindo como importantes fatores na decisão pela intervenção cirúrgica precoce. Dentre os transtornos mentais e de comportamento descritos nas crianças com epilepsia destacam-se: impulsividade, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade e os transtornos de conduta (associados à ruptura da estrutura familiar), além dos transtornos do humor (principalmente os transtornos depressivos).

As conseqüências psicossociais adversas da epilepsia de lobo temporal precoce são bem documen-

tadas em crianças e adultos jovens (Lindsay *et al.*, 1984; Pritchard *et al.*, 1980; Taylor, 1983; Kodagal *et al.*, 1987; Lindsay *et al.*, 1984a). As crianças afetadas tendem a se isolar de seus colegas e, freqüentemente, são encaminhadas para escolas especiais. Jensen e Vaernet (1977) relatam que alguns pacientes submetidos à lobectomia temporal podem restabelecer sua estrutura psicossocial e comportamental quando este procedimento é realizado antes do início da adolescência.

Não é claro, entretanto, a maneira como a epilepsia crônica relaciona-se ao declínio psicossocial. Crises recorrentes predispõem a um prognóstico reservado, que pode estar associado aos fatores previamente citados, à gravidade da condição clínica de base e ao uso prolongado de drogas anti-epilépticas (DAE) (Schmitz, 2002).

Apesar dos efeitos cognitivos, comportamentais e psicossociais da epilepsia na infância terem sido analisados nas últimas décadas, o estudo da depressão na infância, em especial naquelas com doenças crônicas é mais recente. Na década de 1990, Harrington *et al.* demonstraram os efeitos deletérios em longo prazo da depressão na infância (Harrington *et al.*, 1994; Harrington, 1993) como uma causa importante de morbidade e mortalidade em crianças e adolescentes no Primeiro Mundo (Emslie *et al.*, 1997). Em adultos, Boylan *et al.* (2004) demonstraram que a depressão tem um papel mais relevante sobre a qualidade de vida do que a freqüência de crises epiléticas. Na infância, a importância da depressão sobre o funcionamento social e aspectos cognitivos e emocionais, anteriormente mencionados, é pouco conhecida.

Prevalência da depressão em crianças e adolescentes com epilepsia

A depressão é a comorbidade psiquiátrica mais freqüente em pacientes adultos com epilepsia. Uma evidência indireta da relação depressão-epilepsia pode ser inferida por meio das altas taxas de suicídio e

ideação suicida nesta população. Em adultos com epilepsia, o suicídio é quatro a cinco vezes mais freqüente do que na população em geral (Barracough, 1981; Matthews & Barabas, 1981), sendo 25 vezes mais freqüente quando se analisam somente pacientes com epilepsia do lobo temporal (ELT). Os trabalhos de Brent (1986) e Brent *et al.* (1987) demonstraram que, ao contrário do que era anteriormente pensado, as crianças com epilepsia apresentam o mesmo índice de tentativas de suicídio, usando o mesmo meio que os adultos, a *overdose* com DAE.

Até a década de 1990, os estudos epidemiológicos que versam sobre os transtornos psiquiátricos em crianças e adolescentes com epilepsia não discriminam o tipo de transtorno psiquiátrico e, na maioria das vezes, os abordam como alterações do comportamento. Acredita-se que a prevalência dos transtornos psiquiátricos em crianças e adolescentes com epilepsia está entre 21% e 60% (Austin *et al.*, 2001; Dunn *et al.*, 1997; Dunn *et al.*, 1999; Ettinger *et al.*, 1998; Hoare, 1984; Caplan *et al.*, 1998; Ott *et al.*, 2002), variação decorrente da população estudada (comunidade ou centros terciários) e do instrumento usado para avaliação, com aparente predomínio do último.

Em um estudo epidemiológico em crianças sobre alteração do comportamento, incluindo crianças com transtornos depressivos, Rutter *et al.* (1970) encontram uma prevalência de 6,6% na população geral, 11,6% em crianças com problemas somáticos crônicos não-neurológicos, 28,6% em crianças com epilepsia não-complicadas, 37,5% em crianças com problemas do SNC, mas não-epilépticas, e 58,3% em crianças com epilepsia associada a problemas do SNC. Corroborando esses achados, Hoare (1984) relata problemas psiquiátricos em 48% das crianças com epilepsia e em 17% das crianças com diabetes melito.

A maior parte dos estudos sobre a prevalência de transtornos psiquiátricos na população pediátrica com epilepsia engloba crianças e adolescentes. A importância da idade na determinação do tipo de distúrbio psiquiátrico ainda não foi esclarecida. Em oposição ao afirmado por Ettinger *et al.* (1998), no estudo de Oguz *et al.* (2002), assim como em nossa série (Thome-Souza *et al.*, no prelo), a idade foi um fator determinante no tipo de manifestação psiquiátrica apresentada, sendo a depressão a mais freqüente nas crianças maiores de 7 anos e nos adolescentes, com predomínio deste grupo.

Fatores implicados no subdiagnóstico da depressão em crianças e adolescentes com epilepsia

Embora seja freqüente, mesmo em adultos com epilepsia, o transtorno depressivo continua subdiagnosticado e, conseqüentemente, sem tratamento. Em estudo realizado em 97 pacientes adultos com epilepsia parcial e transtorno depressivo, foi observado que 60%

desses pacientes haviam sido sintomáticos por mais de um ano antes do tratamento ser sugerido (Kanner & Balanov, 2002).

Ettinger *et al.* (1998), aplicando escalas quantitativas para avaliar depressão e ansiedade em uma população de 44 crianças e adolescentes (7 a 18 anos) com epilepsia, detectaram 26% dos pacientes com transtorno depressivo e 16% com transtorno ansioso. Nenhum desses pacientes tinha diagnóstico ou tratamento prévio para estes transtornos. Esses achados foram corroborados pelo estudo recente, realizado com 114 crianças e adolescentes, com idades de 5 a 16 anos, revelando que aproximadamente 60% dos pacientes apresentava um transtorno psiquiátrico e mais de 60% não tinha diagnóstico e tratamento prévio (Ott *et al.*, 2003).

As manifestações clínicas de certos tipos de transtornos depressivos em epilepsia diferem dos transtornos depressivos nos pacientes não-epilépticos. Pacientes com epilepsia apresentam disforia e não distímia, que resulta em dificuldades de se relacionar com o meio, freqüentemente não reconhecidas pelos clínicos como um quadro depressivo (Kanner & Balanov, 2002). O subdiagnóstico pode ainda ser creditado a inúmeros fatores, como a apresentação clínica da depressão na infância.

Nela, a apresentação do quadro depressivo *per se* é peculiar, dificultando ainda mais o seu diagnóstico. Acredita-se que a depressão em crianças com epilepsia possa estar mascarada sob outros transtornos, como os de conduta. Além disso, há variações da apresentação clínica da depressão segundo as faixas etárias que podem dificultar ainda mais este diagnóstico (Harrington *et al.*, 1994; Poznanski, 1982; Weller & Weller, 1992; Weller & Weller, 1995). Ao contrário do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, que freqüentemente compromete a vida social familiar e gera demanda de avaliação, nem sempre ocorre o mesmo com as distímias, que permanecem muitas vezes silentes no seio familiar, fato esse também observado em nossa série (Thome-Souza *et al.*, no prelo).

A tristeza e a irritabilidade podem ser indícios de transtornos do humor em crianças e adolescentes, que com freqüência apresentam condutas heteroagressivas, provavelmente em função de seu nível de desenvolvimento (Assumpção Junior, 1993). Os transtornos depressivos na infância podem se manifestar por transtornos de conduta, com uma persistente e repetitiva violação de regras e de normas sociais, que também podem se manifestar por agressão física contra pessoas e propriedades, ou padrões não agressivos, como abuso de drogas e mentiras dentro e fora de casa, muitas vezes confundidos com a síndrome normal da adolescência. Esses comportamentos podem ser confinados ao ambiente familiar, com baixa tolerância à frustração, irritabilidade e temperamento

explosivo. Conseqüentemente, o aproveitamento escolar é freqüentemente baixo; logo, algumas crianças serão classificadas como pacientes com transtorno de déficit de atenção, com impacto sobre o seu prognóstico e a sua qualidade de vida (Oguz *et al.*, 2002).

Além das manifestações clínicas da depressão na infância, outros fatores parecem estar implicados no subdiagnóstico da depressão em crianças e adolescentes com epilepsia. O subdiagnóstico na infância pode estar relacionado à idade, é mais freqüente nas crianças do que nos adolescentes, nos pacientes cujos pais têm baixo nível educacional e em crianças com nível intelectual elevado (Ott *et al.*, 2003). Outras variáveis implicadas no subdiagnóstico da comorbidade do transtorno psiquiátrico relacionadas à epilepsia são a ocorrência de epilepsia generalizada idiopática com crises epiléticas de fácil controle em uso de monoterapia e crianças com um único diagnóstico psiquiátrico (Ott *et al.*, 2003).

Kanner e Balabanov (2002) assinalam a falta de investigação apropriada, enfatizando que os clínicos geralmente falham na abordagem de sintomas psiquiátricos: os pacientes e os clínicos tendem a minimizar os sintomas de depressão porque os consideram um reflexo de “um processo de adaptação normal” de uma doença crônica e a preocupação com as drogas psicoativas, que podem diminuir o limiar de crises, gerando uma certa relutância entre os clínicos ao uso destas em pacientes com epilepsia. Estes achados encontram-se replicados na infância. Entretanto, quando analisamos a revisão de Kanner e Balabanov (2002), notamos uma diferença importante para a causa do subdiagnóstico na infância e no adulto com epilepsia. No adulto com epilepsia, o temor do estigma leva à minimização de seus sintomas psiquiátricos. Estes dados evidenciam o predomínio dos fatores psicossociais como causa do subdiagnóstico no adulto, mas não na infância, o que vem de encontro à percepção distinta que o adulto e a criança têm das doenças crônicas, visíveis ou não, estigmatizantes ou não (Fejerman, 2002; Devinski, 1997).

Portanto, o diagnóstico precoce e, conseqüentemente, o tratamento são fundamentais para a boa evolução do quadro de depressão na infância, visto que estes podem evoluir para uma depressão maior na idade adulta, com implicações na sua sociabilização muito superiores à observada na infância (Pine *et al.*, 1999).

Inter-relação epilepsia-depressão: relação causa-conseqüência ou epifenômeno?

A etiologia da depressão é determinada por fatores genéticos, sociais e psicológicos. Da mesma forma, a depressão nos pacientes com epilepsia também apresenta uma etiologia multifatorial e envolve fatores genéticos, ambientais, individuais e terapêuticos (Lambert & Robertson, 1999).

A relação causa e efeito da depressão em pacientes com epilepsia, ou seja, pacientes com epilepsia apresentarão depressão como um fenômeno reativo à presença de uma doença crônica, que pode ser debilitante, é muito controversa. Uma história de depressão pode preceder as crises, fato esse observado primeiramente por Hipócrates em 500 a.C., que sugeriu uma relação bidirecional entre epilepsia e depressão (...*melancólicos tornar-se-ão epiléticos e epiléticos, melancólicos...*).

Alguns estudos realizados, usando esse princípio, confirmam tal afirmativa, e quando a análise foi focalizada em pacientes com crises parciais, a história para depressão foi 17 vezes mais freqüente que nos pacientes do grupo controle. Estudos similares, realizados em crianças pelos mesmos autores, encontram que a depressão (critérios do DSM IV) foi quatro vezes mais freqüente em crianças com epilepsia que no grupo controle, pareado por sexo e idade. Esse alto risco para desenvolver depressão ocorreria antes e não após o início da epilepsia (Hesdorffer *et al.*, 1998; Hesdorffer *et al.*, 2000).

A presença de uma relação bidirecional poderia indicar a presença destas duas condições, epilepsia e depressão, como epifenômenos de um mecanismo neural comum, ou seja, essa associação seria decorrente de um substrato anatomofuncional comum.

Relação causa-efeito

Variáveis relacionadas à epilepsia

É controverso o papel da epilepsia, ou melhor, das suas variáveis, na determinação dos transtornos psiquiátricos. Vários fatores relacionados à epilepsia também são indicados como preditores da presença de transtorno mental.

Segundo Ettinger *et al.*, a ocorrência de transtornos psiquiátricos não se relaciona às variáveis da epilepsia (por exemplo, tipo de crise) ou às características inerentes ao paciente, como sexo e idade. Ao contrário, outros autores (Oguz *et al.*, 2002) encontraram relação entre a presença de ansiedade e depressão com a idade, sendo esta mais freqüente nos adolescentes, e com a refratariedade (duração da epilepsia, freqüência de crises e politerapia). A idade de início precoce da epilepsia também tem sido implicada como um fator importante para a ocorrência de transtornos psiquiátricos (Hermann *et al.*, 2002). Além da idade de início, teríamos outros fatores relevantes, que são: freqüência de crises, o início precoce, a intervenção medicamentosa tardia, a duração prolongada da epilepsia e a politerapia, esta última diretamente ligada à presença de depressão (Oguz *et al.*, 2002). Em crianças com epilepsia do lobo temporal, esses índices parecem ser realmente maiores, incluindo crianças submetidas a lobectomia temporal com epilepsia controlada (McLellan *et al.*, 2002).

Terapêutica clínica e cirúrgica

As drogas anti-epilépticas (DAE) têm propriedades que podem causar sintomas psiquiátricos em pacientes com epilepsia, algumas em maior grau do que outras. A primidona, a tiagabina, a vigabatrina, o topiramato, e o fenobarbital têm sido associados ao aparecimento de sintomas depressivos (Schmitz, 2002). Há uma associação freqüente entre a presença de depressão e o uso de drogas GABAérgicas, como o fenobarbital e a vigabatrina.

Quanto à terapêutica cirúrgica, observa-se que 25% dos pacientes adultos que são submetidos à cirurgia para epilepsia desenvolvem um quadro depressivo, principalmente na lobectomia temporal anterior (Savard *et al.*, 1998). Uma das hipóteses para a piora ou o aparecimento dos transtornos depressivos após o controle das crises é a “normalização forçada”, entendida como os efeitos da mudança da atividade excitatória para a inibitória, que se desenvolve gradualmente em reação à atividade epileptiforme (Blumer, 1991; 2000), assunto ainda polêmico e controverso que necessita de elucidação.

Há poucos estudos sobre a relação entre os transtornos mentais e a terapêutica em crianças. Segundo trabalho recente de McLellan *et al.* (2002), pode haver melhora emocional e comportamental depois da cirurgia, não necessariamente relacionada à melhora da epilepsia. Entretanto, novos transtornos mentais ou a deterioração de quadros progressivos podem ocorrer como parte da história natural da doença em curso, a despeito do controle das crises epiléticas.

Fatores psicossociais

Os fatores psicossociais são grandes contribuintes para o desenvolvimento de depressão em pacientes com epilepsia, sendo estes sujeitos submetidos: a) à discriminação e estigma da doença; b) à falta de controle de suas vidas, pois não podem controlar a ocorrência das crises; c) à falta de aceitação; e d) à falta de ajuste social a um novo estilo de vida, com restrições anteriormente inexistentes (Kanner & Balanov, 2002).

Os fatores de risco para a indução da desestabilização psicossocial na infância incluem: instalação precoce e alta freqüência das crises; atraso no desenvolvimento neuropsicomotor e problemas relacionados à estrutura escolar (Duchowny *et al.*, 1992; Ounsted, 1969). As razões determinantes do isolamento psicossocial são as mais variadas, e um prognóstico psicossocial pobre pode ocorrer sem que haja relação alguma com os fatores anteriormente citados. A ausência de controle e a imprevisibilidade das crises podem gerar sentimento de incapacidade. A natureza aleatória das crises pode levar à sensação de perda de controle sobre a própria vida, desencadeando quadros depressivos (Mattheus *et al.*, 1982; Robertson, 1989).

Outros fatores que induzem o isolamento psicossocial são o medo relacionado às crises (incluindo a presença de outras pessoas que possam presenciar o transcorrer deste evento), assim como comentários estigmatizadores feitos por professores, amigos ou estranhos (Taylor, 1989; Goldstein *et al.*, 1990; Mittan, 1986).

Fatores familiares também podem afetar adversamente o bem-estar psicossocial dessas crianças. Há uma correlação entre os problemas de comportamento nas crianças epiléticas e subseqüentes problemas conjugais. As expectativas pobres dos pais em relação à performance acadêmica das crianças com epilepsia contribuem de forma importante para um pior rendimento escolar (Long *et al.*, 1979; Chugani *et al.*, 1990).

Evidências de um substrato fisiopatológico comum para a associação entre a depressão e a epilepsia

Herança familiar – fatores genéticos

A depressão é uma doença com importante componente familiar na sua gênese (Williamson *et al.*, 1995). Filhos de pais com transtorno depressivo têm oito vezes mais chance de desenvolver um transtorno similar do que crianças de pais sem transtornos psiquiátricos (Kendler *et al.*, 1992; Kendler, 1995).

A história familiar de depressão tem-se mostrado como um fator que contribui para a ocorrência de depressão em crianças e adolescentes com epilepsia (Rutter *et al.*, 1970; Thome-Souza *et al.*, no prelo; Robertson *et al.*, 1987). Crianças com epilepsia, filhos de mães com transtornos ansiosos ou depressivos, freqüentemente apresentavam transtornos de comportamento (Hoare & Kerley, 1991; Lothman *et al.*, 1990) que, segundo Mathews *et al.* (1982), levam a uma atitude negativa em relação à epilepsia, o que pode ser um fator contribuinte para os transtornos depressivos nestas crianças.

Neurotransmissores

A diminuição da atividade e da função serotoninérgica (5-HT), noradrenérgica (NE), dopaminérgica (DA) e gabaérgica (GABA) vem sendo identificadas como pivô dos mecanismos patogênicos da depressão e tem sido a base para o tratamento farmacológico antidepressivo (Schildkraut, 1965).

Uma diminuição da atividade destes neurotransmissores tem sido demonstrada como um facilitador no processo de abrasamento do foco epileptogênico, na exacerbação da gravidade das crises e na intensificação da predisposição a crises epiléticas em alguns modelos animais (Jobe *et al.*, 1999).

O papel dos neurotransmissores em modelos animais de epilepsia pode ser observado por meio dos

estudos com duas subespécies de ratos geneticamente predispostos à epilepsia (GEPRs), GEPR-3 e GEPR-9, que servem como modelo ideal de epilepsia parcial. Crises induzidas pelo som no GEPR-9 mimetizam as crises secundariamente generalizadas em humanos (Jobe *et al.*, 1995; Lehmann, 1967). Ambos os modelos (GEPR-3 e GEPR-9) apresentam déficits de transmissão pré e pós-sinápticas serotoninérgicas, que têm sido correlacionados com a predisposição a crises epiléticas nestes ratos. Os ratos GEPR-9 apresentam um déficit de transmissão NE mais pronunciado e, portanto, exibem crises mais graves do que os ratos GEPR-3 (Jobe *et al.*, 1995).

Aumentos da transmissão da NE e/ou da 5-HT podem prevenir a ocorrência de crises; por outro lado, a sua redução tem um efeito oposto, aumentando as crises epiléticas (Meldrum *et al.*, 1982).

O uso de inibidores da recaptção da serotonina (ISRS) e dos inibidores da monoaminoxidase (IMAOs) exercem um efeito anticonvulsivante nestes camundongos geneticamente predispostos à epilepsia (Lehmann, 1967) e nos macacos babuínos (Lehmann, 1967; Meldrum *et al.*, 1982), assim como em outros animais não-geneticamente predispostos: em gatos (Polc *et al.*, 1979), coelhos (Piette *et al.*, 1963) e macacos *Rhesus* (Yanagita *et al.*, 1980).

Evidências adicionais podem ser encontradas nos estudos sobre o efeito das DAE na 5-HT e na NE. Por exemplo, a carbamazepina, a lamotrigina, a zonisamida, o ácido valpróico e a vigabatrina aumentam a secreção sináptica de 5-HT (Jobe *et al.*, 1999). Nos GEPRs, a proteção anticonvulsivante da carbamazepina pode ser bloqueada com as drogas que diminuem a 5-HT (Dailey *et al.*, 1997). Entretanto, isto não é replicável com as drogas anti-epiléticas que não causam a liberação de 5-HT, como a fenitoína. Em adição, a lamotrigina bloqueia a captação sináptica da NE em camundongos (Southam *et al.*, 1998).

Em pessoas com epilepsia, a depleção de monoaminas com reserpina tem sido associada com um aumento na frequência e gravidade das crises epiléticas (Lewis, 1974; Maynert *et al.*, 1975). Usando o mesmo princípio, o uso de reserpina em pacientes com esquizofrenia em doses de 2 a 10 mg/dia diminui o limiar de crises induzidas pelo ECT (Noce *et al.*, 1955; Tasher & Chermak, 1955; Naidoo, 1956; Berg *et al.*, 1959) e a gravidade das crises resultantes.

O impacto das drogas anti-depressivas em pessoas com epilepsia não é tão marcante como o observado em modelos animais. Entretanto, há relatos da supressão de crises de ausência e crises mioclônicas com o uso da imipramina, um anti-depressivo tricíclico com efeito inibitório na recaptção da NE e 5-HT (Fromm *et al.*, 1971; 1972; 1978).

Ojemann *et al.* (1983) relataram uma diminuição da frequência das crises epiléticas quando em uso de doxepina, trazodona e desipramina, e no estudo

de Favale *et al.* (1995) houve uma redução da frequência das crises após a introdução da fluoxetina.

Sugere-se também que um dos mecanismos pelos quais a estimulação vagal (VNS) tem um efeito anticonvulsivante seja a ativação da transmissão monoaminérgica. A VNS ativa o *locus ceruleus* em camundongos (Naritoko *et al.*, 1995). A deleção de neurônios noradrenérgicos e serotoninérgicos em camundongos previne ou reduz o efeito anticonvulsivante da VNS contra o ECT – ou crises induzidas pelo pentiletetrazol (Browning *et al.*, 1997). Além disso, o efeito da VNS no *locus ceruleus* pode ser responsável pelo seu efeito antidepressivo (Jobe *et al.*, 1999).

Portanto, mudanças paralelas que podem ser identificadas na serotonina (5-HT), norepinefrina (NE), dopamina (DA) e ácido [gama]-aminobutírico (GABA) podem ser operantes na fisiopatologia da depressão e da epilepsia, o que indica que a epilepsia e a depressão podem ter mecanismos etiopatogênicos comuns mediados por uma diminuição da atividade de alguns neurotransmissores (Kanner & Balanov, 2002), sendo que a ocorrência de um pode facilitar o desenvolvimento do outro e vice-versa.

Estudos de neuroimagem nas crianças e adolescentes com epilepsia

Estudos com métodos de neuroimagem convencionais vêm fornecendo evidências de que há uma relação com a região do foco, sendo que a depressão foi identificada mais frequentemente quando a epilepsia tinha sua origem no lobo temporal ou frontal, isto é, quando estruturas do circuito límbico estavam envolvidas.

Em relação à lateralidade, estudos com PET (*photon emission tomography*) e SPECT (*single photon emission computerized tomography*) têm demonstrado metabolismo diminuído e menor perfusão cerebral, respectivamente, no hemisfério esquerdo nos pacientes com epilepsia parcial e depressão interictal (Gadian *et al.*, 1996).

Uma disfunção do lobo frontal vem sendo demonstrada por meio de estudos de neuroimagem funcional e avaliação neuropsicológica em pacientes com epilepsia do lobo temporal e depressão. Estudos com PET têm demonstrado uma diminuição do metabolismo do lobo frontal em pacientes com epilepsia do lobo temporal, e os estudos neuropsicológicos mostram um declínio das funções executivas, por meio do *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST), em pacientes com epilepsia do lobo temporal e depressão (Hermann *et al.*, 2002).

Existem, entretanto, poucos estudos com métodos de neuroimagem mais requintados tentando estabelecer uma correlação entre as alterações observadas na neuroimagem e a presença de transtornos mentais em adultos e crianças com epilepsia.

Estudos em adultos vêm demonstrando que a espectroscopia com emissão de prótons (1HMRS) pode auxiliar na detecção do córtex epileptogênico (Cendes *et al.*, 1994; Hugg *et al.*, 1993). Entretanto, Conelly *et al.* (1994) e Ng *et al.* (1994), estudando adultos com 1HMRS observaram uma frequência elevada de anormalidades bilaterais em adultos com epilepsia do lobo temporal unilateral, que poderia em parte estar correlacionada ao tempo de evolução da doença. O acometimento bilateral foi observado *post-mortem* (Margerison & Corsellis, 1966) em 50% dos adultos com ELT. Nenhuma relação foi encontrada entre o acometimento bilateral e o controle de crises no pós-operatório (Incisa Della Rochetta *et al.*, 1995), embora houvesse uma correlação com o desempenho cognitivo.

O estudo de Cross *et al.*, em crianças com epilepsia do lobo temporal (idade média de 11 anos e 10 meses e idade média de início da epilepsia de 2 anos e 11 meses), demonstrou alterações similares às observadas em adultos (Cross *et al.*, 1996). A presença de alterações não detectáveis por estudos convencionais de neuroimagem pode explicar achados contraditórios que visam correlacionar uma anormalidade focal a disfunções cognitivas, fator fundamental e crítico para os estudos sobre a cognição desses pacientes (Cross *et al.*, 1997).

Uma abordagem crítica dos estudos realizados pela escola inglesa (Cross *et al.*, 1996; 1997) demonstra que o estudo limitado às estruturas temporais pela ressonância magnética representou um fator limitante para a melhor análise do comprometimento das estruturas extratemporais (Cross *et al.*, 1996).

Gilliam *et al.* (2000) utilizam a espectroscopia para estudar a associação entre a intensidade das anormalidades observadas à espectroscopia (1HMRS) na esclerose mesial temporal e a presença de transtornos do humor e qualidade de vida. Para tal, avaliaram 33 adultos – idade média de 35 anos, com idade de início da epilepsia de 15 anos – com epilepsia refratária e epilepsia do lobo temporal. A extensão da relação N-acetilaspártato/creatina (NAA/Cr) e N-acetilaspártato-colina (NAA/Cho) nos lobos temporais (incluindo estruturas mesiais e o neocórtex) esteve diretamente associada à presença de depressão. Outras variáveis relacionadas à epilepsia e funcionamento psicossocial, como a frequência de crises, quantidade de medicações, emprego, capacidade de dirigir veículos, não se associam à presença de depressão. A presença de alterações neocorticais em adultos com epilepsia do lobo temporal, detectadas pela espectroscopia, relaciona-se com a ocorrência de depressão.

Conclusão

Embora a associação entre a epilepsia e os transtornos psiquiátricos seja conhecida há séculos, as interações complexas da disfunção do SNC, das crises epiléticas, disfunção social e transtornos de humor começam a ser compreendidas nos dias de hoje pelos avanços da neurociência e da neuroimagem. Entretanto, é interessante notar que a relação entre a epilepsia e os transtornos psiquiátricos permanece como um dos campos menos explorados até o momento. A pobreza de publicações nesta área, em especial na infância, leva ao desconhecimento (com o conseqüente subdiagnóstico) e ao não-tratamento. Até o presente momento, há somente um estudo controlado avaliando o efeito dos antidepressivos na depressão maior em pacientes adultos com epilepsia e nenhum em crianças. O neurologista ou psiquiatra infantil que se depara com a avaliação inicial da criança ou adolescente com epilepsia deve, ao menos, estar ciente desta associação. Há uma falta de integração entre esses dois grupos de profissionais, que pode ser observada pela falta de programas de epilepsia que incluam psiquiatras para a avaliação dos pacientes e, por outro lado, o desconhecimento dos psiquiatras na administração de drogas psicoativas nessa população, mesmo em centros terciários. Em termos práticos, a identificação precoce destes sintomas em pacientes com epilepsia e sua rápida abordagem na infância poderiam propiciar um melhor desempenho psicossocial.

Há evidências de que a epilepsia e os transtornos psiquiátricos não podem ser vistos como uma simples associação causa-conseqüência, mas sim como epifenômenos de uma alteração funcional e/ou estrutural do SNC, visto que aproximadamente 25% dos pacientes com epilepsia apresentarão um episódio depressivo transitório após a lobectomia temporal, independentemente do controle de suas crises e da parada do uso de DAE.

Nota-se um interesse crescente pelos mecanismos anatomofuncionais que possam estar implicados nesta associação. Para tal, o uso de técnicas de neuroimagem, como a morfometria, a volumetria e a 1HMRS, que possam demonstrar alterações estruturais e funcionais não visíveis nos estudos de neuroimagem convencionais, pode ser de grande valor. Os poucos estudos que abordam esta associação em adultos com epilepsia do lobo temporal ficam restritos à análise do lobo temporal, sem que se estude adequadamente outra região, como o lobo frontal, que é foco de interesse na maior parte dos estudos com imagem em psiquiatria, dada a estreita relação das alterações estruturais e funcionais deste e a presença de transtornos psiquiátricos.

Referências bibliográficas

- ASSUMPCÃO JUNIOR, F.B. - Depressão na infância. In: Fraguas Junior, R.; Meleiro, A.M.A.; Spinelli, M.A.; Assumpção Junior, F.B. *Psiquiatria e psicologia no hospital geral: a clínica das depressões*. São Paulo: [s.n.], 1993. p. 58-72.
- AUSTIN, J.; HAREZLAK, J.; DUNN, D. et al. - Behavior problems in children before first recognized seizures. *Pediatrics* 2001;107:115-22.
- BARRACLOUGH, B. - Suicide and epilepsy. In: Reynolds, E.H.; Trimble, M.R. (eds). *Epilepsy and Psychiatry*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1981. p.p. 72-6.
- BERG, S.; GABRIEL, A.R.; IMPASTATO, D.J. - Comparative evaluation of the safety of chlorpromazine and reserpine used in conjunction with ECT. *Neuropsychiatry* 1959;1:104.
- BOYLAN, L.S.; FLINT, L.A.; LABPVTZ, D.L.; JACKSON, S.C.; STARNER, K.; DEVINSK, O. - Depression but not seizure frequency predicts quality of life in treatment-resistant epilepsy. *Neurology* 2004;62(2):256- 61.
- BLUMER, D. - Epilepsy and disorders of mood. *Adv Neurol* 1991;55:185-95.
- BLUMER, D. - Dysphoric disorders and paroxysmal affects: recognition and treatment of epilepsy-related psychiatric disorders. *Harv Rev Psychiatry* 2000;81(1):8-17.
- BRENT, D.A. - Overrepresentation of epileptics in a consecutive series of suicide attempters seen at a children's hospital, 1978-1983. *J of Am Acad of Child Psych* 1986;25:242-6.
- BRENT, D.A.; CRUMRINE, P.K.; VARMA, R.R. et al. - Phenobarbital treatment and major depressive disorder in children with epilepsy. *Pediatrics* 1987;80:909-17.
- BROWNING, R.A.; CLARK, K.B.; NARITOKO, D.K.; SMITH, D.C.; JENSEN, R.A. - Loss of anticonvulsant effect of vagus nerve stimulation in the pentylenetetrazol seizure model following treatment with 6-hydroxydopamine or 5,7-dihydroxy-tryptamine [Abstract]. *Proc Soc Neurosci* 1997;2:23-35.
- CAPLAN, R.; ARBELLE, S.; MAGHARIOUS, W. - Psychopathology in pediatric complex partial and generalized epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 1998;40:805-11.
- CENDES, F.; ANDERMANN, F.; PREUL, M.; ARNOLD, D.L. - Lateralization of temporal lobe epilepsy based on regional metabolic abnormalities in proton magnetic resonance spectroscopic images. *Ann Neurol* 1994;35:211-6.
- CHUGANI, H.T.; SHIELDS, W.D.; SHOWMAN, A. et al. Infantile spasms: 1. PET identifies focal cortical dysgenesis in cryptogenic cases for surgical treatment. *Ann Neurol* 1990;27:406-13.
- CONNELLY, A.; JACKSON, G.D.; DUCAN, J.S.; KING, M.D.; GADIAN, D.G. - Magnetic resonance spectroscopy in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1994;44:1411-7.
- CROSS, J.H.; CONNELLY, A.; JACKSON, G.D.; JOHNSON, C.L.; NEVILLE, B.G.; GADIAN, D.G. - Proton magnetic resonance spectroscopy in children with temporal lobe epilepsy. *Annals of Neurology* 1996;39(1):107-13.
- CROSS, J.H.; GORDON, I.; CONNELLY, A.; JACKSON, G.D.; JOHNSON, C.L.; NEVILLE, B.G.; GADIAN, D.G. - Interictal 99Tc(m) HMPAO SPECT and 1H MRS in children with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1997;38(3):338-45.
- DAILEY, J.W.; REITH, M.E.A.; YAN, Q.S.; LI, M.Y.; JOBE, P.C. - Anticonvulsant doses of carbamazepine increase hippocampal extracellular serotonin in genetically epilepsy-prone rats: dose response relationships. *Neurosci Lett* 1997;227:13-6.
- DEVINSKI, O. - Quality of life with Epilepsia. In: Wyllie, E. (ed). *The treatment of epilepsy: principles and practice*. 2nd edition. Baltimore: Lippicott, Williams & Wilkins, 1997. p. 1145-50.
- DUCHOWNY, M.S.; LEVIN, B.; JAYAKAR, P. - Temporal lobectomy in early childhood. *Epilepsia* 1992;33:298-303.
- DUNN, D.; AUSTIN, J.; HUSTER, G. - Behavior problems in children with new onset epilepsy. *Seizure* 1997;6:283-7.
- DUNN, D.; AUSTIN, J.; HUSTER, G. - Symptoms of depression in adolescents with epilepsy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999a;38:1132-8.
- EMSLIE, G.J.; RUSH, A.J.; WEINBERG, W.A.; GULLION, C.M.; RINTELMANN, J.; HUGLES, C.W. - Recurrence of major depressive disorder in hospitalized children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36(6):785-92.
- ETTINGER, A.B.; WEISBROT, D.M.; NOLAN, E.E.; GADOW, K.D.; VITALE, S.A.; ANDRIOLA, M.R. et al. Symptoms of depression and anxiety in pediatric epilepsy patients. *Epilepsia* 1998;39(6):595-9.
- FAVALE, E.; RUBINO, V.; MAINARD, P.; LUNARDI, G.; ALBANO, C. - The anticonvulsant effect of fluoxetine in humans. *Neurology* 1995;45:1926-7.
- FEJERMAN, N. - Epilepsy in children and adolescents. *Epilepsia* 2002;43(suppl 6):44-6.
- FROMM, G.H.; AMORES, C.Y.; THIES, W. - Imipramine in epilepsy. *Arch Neurol* 1972;27:198-204.
- FROMM, G.H.; ROSEN, J.A.; AMORES, C.Y. - Clinical and experimental investigation of the effect of imipramine on epilepsy. *Epilepsia* 1971;12:282.
- FROMM, G.H.; WESSEL, H.B.; GLASS, J.D.; ALVIN, J.D.; VAN HORN, G. - Imipramine in absence and myoclonic-astatic seizures. *Neurology* 1978;28:953-7.
- GADIAN, D.G.; ISAACS, E.B.; CROSS, J.H.; CONNELLY, A.; JACKSON, G.D.; KING, M.D. et al. - Lateralization of brain function in childhood revealed by magnetic resonance spectroscopy. *Neurology* 1996;46:974-7.
- GILLIAM, F.; MATON, B.; MARTIN, R.C. et al. - Extent of 1H spectroscopy abnormalities independently predicts mood status and quality of life in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2000;41(suppl 7):54.
- GOLDSTEIN, J.; SEINDEBERG, M.; PETERSON, R. - Fear of seizures and behavioral functioning in adults with epilepsy. *J Epilepsia* 1990;3:101-6.

- HARRINGTON, R. - *Depressive disorder in childhood and adolescence*. Chichester: Wiley, 1993.
- HARRINGTON, R.; BRENDENKAMP, D.; GROOTHUES, C.; RUTTER, M.; FUDGE, H.; PICKLES, A. - Adult outcomes of childhood and adolescent depression. III. Links with suicidal behaviours. *J Child Psychol Psychiatry* 1994;35(7):1309-19.
- HERMANN, B.; SEIDENBERG, M.; BELL, B.; RUTECKI, P.; SHETH, R.; RUGGLES, K. et al. - The neurodevelopmental impact of childhood onset temporal lobe epilepsy on brain structure and function. *Epilepsia* 2002;43(9):1062-71.
- HESDORFFER, D.C.; HAUSER, W.A.; ANNEGERS, J.F. et al. Major depression is a risk factor for seizures in older adults. *Ann Neurol* 2000;47:246-9.
- HESDORFFER, D.C.; LUDVIGSSON, P.; HAUSER, W.A.; OLAFSSON, E. - Depression is a risk factor for epilepsy in children [abstract]. *Epilepsia* 1998;39:222A.
- HOARE, P. - The development of psychiatric disorder among schoolchildren with epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 1984;26(1):3-13.
- HOARE, P.; KERLEY, S. - Psychosocial adjustment of children with chronic epilepsy and their families. *Dev Med Child Neurol* 1991;33:210-5.
- HUGG, J.W.; LAXER, K.D.; MATSON, G.B.; MAUDSLEY, A.A.; WEINER, M.W. - Neuron loss localizes human temporal lobe epilepsy by in vivo proton magnetic resonance spectroscopic imaging. *Ann Neurol* 1993;34:788-94.
- INCISA DELLA ROCHETTA, A.; CONNELLY, A.O.; GADIAN, D.G. et al. - Verbal memory impairment after right temporal lobe surgery. The role of contralateral damage as revealed by 1 H MRS and T2 relaxometry. *Neurology* 1995;45:797-802.
- JENSEN, I.; VAERNET, K. - Temporal lobe epilepsy. Follow-up investigations of 74 temporal lobe resected patients. *Acta Neurochir (Wien)* 1977;37:173-200.
- JOBE, P.C.; DAILEY, J.W.; WERNICK, J.F. - A noradrenergic and serotonergic hypothesis of the linkage between epilepsy and affective disorders. *Crit Rev Neurobiol* 1999;13:317-56.
- JOBE, P.C.O.; MISHRA, P.K.O.; ADAMS-CURTIS, L.E. et al. The genetically epilepsy-prone rat (GEPR). *Ital J Neurol Sci* 1995;16:91-9.
- KENDLER, K.S. - Genetic epidemiology in psychiatry: taking both genes and environment seriously. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:895-9.
- KENDLER, K.S.; NEALE, M.C.; KESSLER, R.C. et al. - A population-based twin study of major depression in women. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:257-66.
- KODAGAL, P.; ROTHNER, A.D.; ERENBERG, G. et al. - Complex partial seizures of childhood onset. *Arch Neurol* 1987;44:1177-80.
- LAMBERT, M.; ROBERTSON, M.M. - Depression in epilepsy: etiology, phenomenology, and treatment. *Epilepsia* 1999;40(suppl 10):S21-S47.
- LEHMANN, A. - Audiogenic seizures data in mice supporting new theories of biogenic amines mechanisms in the central nervous system. *Life Sci* 1967;6:1423-31.
- LEWIS, J.J. - Rauwolfia derivatives. In: Root, W.S.; Hofmann, G. (eds). *Physiological pharmacology*. New York: Raven Press, 1974. p. 79.
- LINDSAY, J.; GLASER, G.; PERONELLE, R.; OUNSTED, C. - Developmental aspects of focal epilepsies of childhood treated by neurosurgery. *Dev Med Child Neurol* 1984a;26:574-87.
- LINDSAY, J.; OUNSTED, C.; RICHARD, P. - Long-term outcome in children with temporal lobe seizures. V. Indications and contra-indications for neurosurgery. *Dev Med Child Neurol* 1984;26:25-32.
- LONG, C.G.; MOORE, J.R. - Parental expectations for their epileptic children. *J Child Psychol Psychiatric* 1979;20:299-312.
- LOTHMAN, D.J.; PIANTA, R.C.; CLARSON, S.M. - Mother-child interaction in children with epilepsy: relations with child competence. *J Epilepsy* 1990;3:157-63.
- MARGERISON, J.H.; CORSELLIS, J.A.N. - Epilepsy and temporal lobes. A clinical, electroencephalographic and neuropathological study of the brain in epilepsy, with particular reference to the temporal lobe. *Brain* 1966;89:499-530.
- MATTHEWS, W.S.; BARABAS, G. - Suicide and epilepsy: a review of the literature. *Psychosomatics* 1981;22:515-24.
- MATTHEWS, W.S.; BARABAS, G.; FERRARI, M. - Emotional concomitants of childhood epilepsy. *Epilepsia* 1982;23:671-81.
- MAYNERT, E.W.; MARCZYNSKI, T.J.; BROWNING, R.A. - The role of the neurotransmitters in the epilepsies. In: Friedlander, W.J. (ed). *Advances in neurology*. Vol. 13. New York: Raven Press, 1975. p. 79-147.
- McLELLAN, A.; DAVIES, S.; HEYMAN, I.; HARDING, B.; HARKNESS, W.; TAYLOR, D. et al. - Psychopathology in children undergoing temporal lobectomy for intractable epilepsy: a pre- and postoperative assessment. *Epilepsia* 2002;43 (suppl 7):71-72.
- MELDRUM, B.S.; ANLEZARK, G.M.; ADAM, H.K.; GREENWOD, D.T. - Anticonvulsant and proconvulsant properties of viloxazine hydrochloride: pharmacological and pharmacokinetic studies in rodents and epileptic baboon. *Psychopharmacology (Berl)* 1982;76:212-7.
- MITTAN, R.J. - Fear of seizures. In: Withman, S.; Herman, B.P. (eds). *Psychopathology in epilepsy: Social dimensions*. New York: Oxford University Press, 1986, p. 90-121.
- NAIDOO, D. - The effects of reserpine (serpasil) on the chronic disturbed schizophrenic: a comparative study of rauwolfia alkaloids and electroconvulsive therapy. *J Nerv Ment Dis* 1956;123.
- NARITOKO, D.K.; TERRY, W.J.; HELFERT, R.H. - Regional induction of immunoreactivity in the brain by anticonvulsant stimulation of the vagus nerve. *Epilepsy Res* 1995;22:53-62.
- Ng, T.C.; COMAIR, Y.G.; XUE, M. et al. - Temporal lobe epilepsy: presurgical localization with proton chemical shift imaging. *Radiology* 1994;193:465-72.
- NOCE, R.H.; WILLIAMS, D.B.; RAPAPORT, W. - Reserpine (Serpasil) in management of the mentally ill. *JAMA* 1955;158:11.
- OGUZ, A.; KURUL, S.; DIRIK, E. - Relation of epilepsy-related factors to anxiety and depression scores in epileptic children. *Journal of Child Neurology* 2002;17:37-40. [Brief Communication].

- OJEMANN, L.M.; FRIEL, P.N.; TREJO, W.J.; DUDLEY, D.L. - Effect of doxepin on seizure frequency in depressed epileptic patients. *Neurology* 1983;33:646-8.
- OTT, D.A.; CAPLAN, R.; PRABHA, S.; SHIELDS, D. - Behavioral disorders in pediatric epilepsy; unmet psychiatric need. *Epilepsia* 2002;43(suppl 7):127.
- OTT, D.; SIDDARTH, P.; GURBANI, S.; KOH, S.; TOURNAY, A.; SHIELDS, W.D.; CAPLAN, R. - Behavioral disorders in pediatric epilepsy: unmet psychiatric need. *Epilepsia* 2003;4:591-7.
- OUNSTED, C. - Aggression and epilepsy: Rage in children with temporal lobe epilepsy. *J Psychosom Res* 1969;13:237-42.
- Ounsted, C.; Lindsay, J.; Norman, R. - Biological factors in temporal lobe epilepsy. *Clin Dev Med* 1966;41.
- PIETTE, Y.; DELAUNOIS, A.L.; DE SHAEPDRYVER, A.F.; HEYMANS, C. - Imipramine and electroshock threshold. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1963;144:293.
- PINE, D.S.; COHEN, E.; COHEN, P.; BROOK, J. - Adolescent depressive symptoms as predictors of adult depression: moodiness or mood disorder? *Am J Psychiatry* 1999;156 (1):133-5.
- POLC, P.; SCHEEBERG, J.; HAEFFELY, W. - Effects of several centrally active drugs on the sleep-wakefulness cycle of cats. *Neuropharmacology* 1979;18:259-67.
- POZNANSKI, E.O. - The clinical phenomenology of childhood depression. *Am J Orthopsychiatry* 1982;52:308.
- PRITCHARD, P.B. III; LOMBROSO, C.T.; MCLINTYRE, M. - Psychological complications of temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1980;30:227-32.
- ROBERTSON, M.M. - The organic contribution to depressive illness in patients with epilepsy. *J Epilepsy* 1989;2:189-230.
- ROBERTSON, M.M.; TRIMBLE, M.R.; TOWNSEND, H.R. - Phenomenology of depression in epilepsy. *Epilepsia* 1987;28:364-72.
- RUTTER, M.; GRAHAM, P.; YULE, W. - *A neuropsychiatric study in childhood*. London: Heinemann, 1970.
- SAVARD, G.; ANDERMANN, L.F.; REUTENS, D.; ANDERMANN, F. - Epilepsy surgical treatment and postoperative psychiatric complications: a re-evaluation of the evidence. In: Trimble, M.R.; Schmitz, B. (eds). *Forced normalization and alternative psychosis of epilepsy*. Petersfield: Writson Biomedical Publishing, 1998. p. 179-92.
- SCHILDKRAUT, J.J. - The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry* 1965;122:509-22.
- SCHMITZ, B. - Antidepressant drugs: indications and guidelines for use in epilepsy. *Epilepsia* 2002;43 (Suppl. 2):14-8.
- SOUTHAM, E.; KIRKBY, D.; HIGGINS, G.A.; HAGAN, R.M. - Lamotrigine inhibits monoamine uptake in vitro and modulates 5-hydroxytryptamine uptake in rats. *Eur J Pharmacol* 1998;358:19-24.
- TASHER, D.C.; CHERMAK, M.W. - The use of reserpine in shock-reversible patients and shock-resistant patients. *Ann NY Acad Sci* 1955;61:108.
- TAYLOR, D.C. - Child behavioral problems in temporal lobe epilepsy. In: Parsonage M et al. (eds) *Advances in Epileptology*. Epilepsy International Symposium. New York: Raven Press, 1983. p.p. 243-7.
- TAYLOR, D.C. - Psychosocial components of childhood epilepsy. In: Hermann, B.P.; Seindeberg, M. (eds). *Childhood epilepsies: Neuropsychological psychosocial and intervention aspects*. Chichester: Wiley, 1989. p. 119-42.
- THOME-SOUZA, S.; KUCZYNSKI, E.; ASSUMPCÃO JR, F.B.; RZEZAK, P.; FUENTES, D.; FIORE, L.; VALENTE, K. - Which factors may play a pivotal role on determining the type of psychiatric disorder in children and adolescents with epilepsy? *Epilepsy & Behavior*. In press.
- YANAGITA, T.; WAKASA, Y.; KIYOHARA, H. - Drug dependence potential of viloxazine hydrochloride tested in rhesus monkeys. *Pharmacol Biochem Behav* 1980;12:155-61.
- WELLER, E.B.; WELLER, R.A. - Transtornos depressivos em crianças e adolescentes. In: Garfinkel, B.D.; Carlson, G.A.; Weller, E.B. *Transtornos Psiquiátricos na infância e adolescência*. Porto Alegre: Artes Médicas, 1992. p.15-29.
- WELLER, E.B.; WELLER, R.A. - Transtornos do humor. In: Lewis, M. *Tratado de psiquiatria da infância e adolescência*. Porto Alegre: Artes Médicas, 1995. p. 659-76.
- WILLIAMSON, D.E.; RYAN, N.D.; BIRMAHER, B. et al. - A case-control family history study of depression in adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995;34:1596-607.