

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROPSIQUIATRIA E CIÊNCIAS DO  
COMPORTAMENTO – POSNEURO

EDNALDO MARQUES BEZERRA FILHO

**ESTUDO TRANSVERSAL PARA AVALIAÇÃO DO IMPACTO DOS  
TRANSTORNOS DE ANSIEDADE EM PACIENTES COM EPILEPSIA**

**Recife  
2016**

EDNALDO MARQUES BEZERRA FILHO

**ESTUDO TRANSVERSAL PARA AVALIAÇÃO DO IMPACTO DOS  
TRANSTORNOS DE ANSIEDADE EM PACIENTES COM EPILEPSIA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de mestre em Ciências.

**Área de atuação:** Neuropsiquiatria.

**Orientadora:** Prof<sup>a</sup>. Dra. Luciana Andrade-Valença.

Recife

2016

Catálogo na fonte:

Bibliotecário: Aécio Oberdam, CRB4:1895

B574e Bezerra Filho, Ednaldo Marques.

Estudo transversal para avaliação do impacto dos transtornos de ansiedade em pacientes com epilepsia / Ednaldo Marques Bezerra Filho. – Recife: o autor, 2016.

77 f.; il.; 30 cm.

Orientadora: Luciana Andrade Valença.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Ciências da Saúde. Programa de pós-graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do comportamento.

Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Epilepsia. 2. Anticonvulsivantes. 3. Transtornos de ansiedade. 4. Qualidade de vida. I. Valença, Luciana Andrade (orientador). II. Título.

616.8 CDD (23.ed.)

UFPE (CCS 2019 - 062)

EDNALDO MARQUES BEZERRA FILHO

**ESTUDO TRANSVERSAL PARA AVALIAÇÃO DO IMPACTO DOS  
TRANSTORNOS DE ANSIEDADE EM PACIENTES COM EPILEPSIA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de mestre em Neurologia.

Aprovada em: 16/08/2016

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof<sup>a</sup>. Dra. Luciana Andrade-Valença (Orientadora)  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Prof. Dr. Joaquim José de Souza Costa Neto (Examinador Interno)  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Prof. Dr. Hugo André de Lima Martins  
Centro Diagnóstico e Terapia

---

Prof. Dr. Pedro Augusto Sampaio Rocha Filho  
Universidade Federal de Pernambuco

A minha mãe, que me mostra o significado prático de amor. Incondicional. Uma manifestação clara da virtude, da unidade, de Deus, na Terra. Que se dedica e renúncia. A quem sempre posso recorrer.

A meu pai, que tendo se sacrificado para o crescimento da família e colocado os interesses familiares como os seus, me mostra o significado de sacro ofício. De missão. Creio que seu esforço tenha rendido bons frutos. Com seu amor pela vida, tenho um excelente exemplo para mais dias melhores.

Meus pais, me perdoem pelas lágrimas e pelas preocupações. Muito obrigado pelos sorrisos e pelos carinhos.

A meus irmãos, com quem vivi várias fases: “mudaram as estações, mas nada mudou”. Nossa amizade, nossas partilhas, nossa luta para vencer seguem. Venha o futuro e estejamos juntos para compartilhar.

A minha esposa, a princesa linda, com quem tomo café da manhã e janto. Mas não almoço. A ciência e o trabalho exigem muito. Obrigado pelo esforço.

Venham problemas e obstáculos. Cresceremos juntos, poliremos arestas. E nos tornaremos melhores do que quando nos conhecemos. Procurá-la-ei 10.000 anos em outras 1.000 vidas. E tomara que a encontre.

Aos gêmeos, Miguel e Sara, que perfumam minha vida. E, em espírito, caminham comigo por onde quer que eu vá.

## **AGRADECIMENTOS**

À minha orientadora, profa. Dra. Luciana Valença, pelas tantas oportunidades. E pelos incentivos. A senhora é uma inspiração para seus seguidores. Certamente muitos outros virão.

Ao prof. Dr. Marcelo Valença, um visionário. Um grande cientista. Também uma inspiração. Que luta para manter e fazer crescer um programa de ensino.

Aos professores do programa Pós-Neuro, da UFPE, pelos conhecimentos impagáveis.

Aos preceptores do programa de residência médica do Hospital Universitário Oswaldo Cruz. Os seus ensinamentos geram uma reação em cadeia e repercutem na saúde de milhares de pessoas.

A todos os meus mestres, que me ensinaram verdades científicas. E aproximações, creio eu, de verdades divinas.

Inspiraram-me a arte da educação. A ideia do que é ser um fruto com sementes de conhecimento. Que se cair ao solo e viver dará árvores e mais frutos. E se cair e morrer, servirá de substrato para, mais uma vez, árvores e mais frutos.

“Hoje tudo é dor e medo.  
Hoje o homem ama a vida  
porque ama a dor e o medo.

[...]

Haverá um novo homem,  
feliz e altivo.

Aquele para quem for indiferente  
viver ou não viver será o novo homem.

Quem vencer a dor e o medo,  
esse mesmo será Deus.

[...]

Aquele que desejar a liberdade essencial  
deve atrever-se a matar-se”. (FIÓDOR, 2004, p. 120)

## RESUMO

Os transtornos de ansiedade são frequentemente encontrados em pacientes com epilepsia. O que parece ser produto de uma interação complexa entre drogas antiepilépticas (DAE), alterações neurobiológicas associadas às crises epiléticas, experiências subjetivas e vulnerabilidade social causada pelo impacto psicossocial da epilepsia. A qualidade de vida dos pacientes chega a ser mais influenciada pelas comorbidades psiquiátricas do que pela própria frequência de crises epiléticas, notadamente pelos transtornos ansiosos e depressivos. O objetivo desse trabalho foi analisar, em pacientes com epilepsia, o impacto dos transtornos ansiosos sobre qualidade de vida, percepção de efeitos adversos às DAE e adesão ao tratamento com estas; bem como possível relação com variáveis demográficas e com frequência de crises epiléticas. O estudo foi realizado no ambulatório de epilepsia do Hospital Universitário Osvaldo Cruz – Universidade de Pernambuco. Foram entrevistados 87 pacientes consecutivos, maiores de 18 anos, com diagnóstico de epilepsia há pelo menos 1 ano acompanhados no Hospital Universitário Osvaldo Cruz e Hospital das Clínicas, durante o período de Agosto de 2014 a Dezembro de 2015. Como instrumentos de avaliação, utilizamos questionários de ansiedade M.I.N.I. versão 5.0.0 (mini international neuropsychiatric interview), escala de ansiedade de Hamilton, inventário para depressão em transtornos neurológicos em epilepsia (IDTN-E), escala de qualidade de vida QOLIE-31 (quality of life in epilepsy), escala de perfil de efeitos adversos LAEP (Liverpool adverse effects profile), escala de adesão ao tratamento TMG (teste de Morisky Green). Transtornos de ansiedade foram encontrados em 31 (35,6%) dos pacientes, dos quais a maioria foram transtorno de pânico (13,9%) e transtorno de ansiedade generalizada (21,8%). Foram encontrados ainda 4 pacientes com transtorno de estresse pós-traumático, todos apresentando crises psicogênicas não epiléticas. Não houve associação entre transtornos de ansiedade e nenhuma das características sociodemográficas estudadas. Assim como não houve associação entre os transtornos de ansiedade e frequência de crises epiléticas. O grupo de pacientes com transtornos de ansiedade apresentou qualidade de vida mais comprometida ( $p < 0,05$ ), pior avaliação do estado geral de saúde ( $p < 0,05$ ) e maior percepção de efeitos adversos ( $p < 0,02$ ), sem diferença quanto à adesão ao tratamento com drogas antiepilépticas e frequência de crises epiléticas. A conclusão é que pacientes com epilepsia e

transtornos de ansiedade apresentam um maior comprometimento da qualidade de vida e da percepção de efeitos adversos as DAEs.

Palavras-chave: Epilepsia. Anticonvulsivantes. Transtornos de ansiedade. Efeitos colaterais e reações adversas a medicamentos. Qualidade de vida.

## ABSTRACT

Anxiety disorders are often found in patients with epilepsy. This seems to be the product of a complex interaction between antiepileptic drugs, neurobiological changes associated with seizures, subjective experiences and social vulnerability caused by the psychosocial impact of epilepsy. Quality of life in patients with epilepsy can be more influenced by psychiatric comorbidity than by the frequency of seizures, especially anxiety and depressive disorders. This study was conducted in epilepsy ward of Univesity Hospital Osvaldo Cruz - University of Pernambuco. Its aim is to analyze the impact of anxiety disorders on quality of life in patients with epilepsy, perception of adverse effects to AEDs and treatment compliance with these; and possible relationship with demographic variables and frequency of epileptic seizures. Methods: We interviewed 87 consecutive patients over 18 years, diagnosed with epilepsy for at least 1 year followed at University Hospital Osvaldo Cruz and Hospital das Clínicas, from August 2014 to December 2015. As evaluation tools, we used M.I.N.I. anxiety questionnaires version 5.0.0 (Mini International Neuropsychiatric Interview), Hamilton anxiety scale, inventory for depression in neurological disorders in epilepsy (IDND-E), quality of life scale QOLIE-31 (Quality of Life in epilepsy), adverse effects profile scale LAEP (Liverpool adverse effects profile), adherence to treatment scale MGT (Morisky Green test). Anxiety disorders were found in 31 (35.6%) patients, most of which were panic disorder (13,9%) and generalized anxiety disorder (21,8%). Four patients presented post-traumatic stress disorder, all with psychogenic nonepileptic seizures. There was no association between anxiety disorders and none of the sociodemographic characteristics studied. Just as there was no association between anxiety disorders and frequency of epileptic seizures. In conclusion, the group of patients with anxiety disorders had lower quality of life ( $p < 0.05$ ), overall assessment of general health ( $p < 0.05$ ) and perception of greater quantity and intensity of adverse effects ( $p < 0.02$ ), with no difference in adherence to treatment with anti-epileptic drugs.

Keywords: Epilepsy. Anticonvulsants. Anxiety disorders. Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions. Quality of life.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Frequência de transtornos de ansiedade atual, fobia social, transtorno de pânico com e sem agorafobia e transtorno de estresse pós-traumático segundo o DSM-5.....	36
Figura 2 – Frequência de sintomas de ansiedade classificados pela escala de Hamilton .....	40
Figura 3 – Associação entre os escores de eventos adversos (LAEP), Escore de qualidade de vida (QOLIE-31) e sintomas de ansiedade classificados pela escala de Hamilton .....	41
Figura 4 – Correlação entre os escores de qualidade de vida (a), percepção do estado geral da saúde e o escore de efeitos adversos – LAEP.....	42

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Tabela com prevalência de transtornos psiquiátricos entre portadores de epilepsia e na população geral.....	25
TABELA 2 – Variáveis clínicas e demográficas dos pacientes com epilepsia com e sem transtornos de ansiedade (87 pacientes .....	35
TABELA 3 – Distribuição de frequência dos pacientes com epilepsia segundo o uso de DAE, número de drogas e resistência medicamentosa.....	36
TABELA 4 – Associação entre transtorno de ansiedade e características biológicas e relacionadas a epilepsia .....	37
TABELA 5 – Associação de transtorno de ansiedade e os escores de qualidade de vida, estado de saúde geral, depressão, eventos adversos.....	39
TABELA 6 – Concordância da escala de Hamilton com o diagnóstico de transtorno de ansiedade pelo questionário M.I.N.I.....	40

## LISTA DE ABREVIATURAS

DAE	Drogas antiepilépticas
DSM IV	Manual diagnóstico e estatístico de doenças mentais, 4a edição
DSM-5	Manual diagnóstico e estatístico de doenças mentais, 5a edição
ELT	Epilepsia do lobo temporal
IDTN-E	Inventário de depressão para transtornos neurológicos em epilepsia
LAEP	Questionário de efeitos adversos de Liverpool
M.I.N.I.	Mini entrevista neuropsiquiátrica internacional
QOLIE	Qualidade de vida em epilepsia
TMG	Teste de Morisky-Green
WHO	Organização Mundial de Saúde

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>14</b>
1.1	EPILEPSIA.....	14
1.2	COMORBIDADES PSIQUIÁTRICAS EM EPILEPSIA.....	14
1.3	ANSIEDADE .....	17
1.4	ANSIEDADE E EPILEPSIA .....	20
<b>2</b>	<b>HIPÓTESE.....</b>	<b>27</b>
<b>3</b>	<b>PERGUNTA CONDUTORA .....</b>	<b>28</b>
<b>4</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>29</b>
4.1	OBJETIVO GERAL .....	29
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	29
<b>5</b>	<b>MÉTODO .....</b>	<b>30</b>
5.1	DESENHO DO ESTUDO .....	30
5.2	VARIÁVEIS .....	30
5.3	AMOSTRA .....	30
5.4	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO .....	30
5.5	CRITÉRIO DE EXCLUSÃO .....	31
5.6	COLETA DE DADOS E INSTRUMENTOS.....	31
5.7	ANÁLISE DE DADOS .....	33
5.8	ASPECTOS ÉTICOS.....	34
<b>6</b>	<b>RESULTADOS OBTIDOS.....</b>	<b>35</b>
<b>7</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>44</b>
<b>8</b>	<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>52</b>
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>53</b>
	<b>APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO</b>	<b>64</b>
	<b>ANEXO A – ESCALA DE AVALIAÇÃO DE ANSIEDADE DE HAMILTON .</b>	<b>66</b>
	<b>ANEXO B – M.I.N.I. (MINI INTERNATIONAL NEUROPSYCHIATRIC</b>	
	<b>INTERVIEW) – TRANSTORNO DE PÂNICO .....</b>	<b>67</b>
	<b>ANEXO C – M.I.N.I. (MINI INTERNATIONAL NEUROPSYCHIATRIC</b>	
	<b>INTERVIEW) – AGORAFOBIA.....</b>	<b>67</b>
	<b>ANEXO D – M.I.N.I. (MINI INTERNATIONAL NEUROPSYCHIATRIC</b>	
	<b>INTERVIEW) – FOBIA SOCIAL.....</b>	<b>69</b>

<b>ANEXO E – M.I.N.I. (MINI INTERNATIONAL NEUROPSYCHIATRIC INTERVIEW) – TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO .....</b>	<b>69</b>
<b>ANEXO F – ..... IDTN-E (INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO PARA TRANSTORNOS NEUROLÓGICOS EM EPILEPSIA).....</b>	<b>70</b>
<b>ANEXO G – LAEP (VERSÃO EM PORTUGUÊS (BR) DA LIVERPOOL ADVERSE EVENTS PROFILE) .....</b>	<b>71</b>
<b>ANEXO H – QOLIE 31 (QUALITY OF LIFE ON EPILEPSY INVENTORY) .</b>	<b>73</b>
<b>ANEXO I – TESTE DE MORISKY-GREEN .....</b>	<b>77</b>

## 1 INTRODUÇÃO

### 1.1 EPILEPSIA

Epilepsia é uma doença neurológica grave, que afeta cerca de 1% da população mundial -65 milhões de pessoas (Thurman et al., 2011). No Brasil, a prevalência varia de 8,2 a 16,5 por 1000 habitantes em diferentes estudos (Marino et al., 1986; Fernandes et al., 1992; Borges et al., 2004).

É definida como uma doença com uma das seguintes condições: (1) pelo menos duas crises epiléticas não provocadas (ou reflexas) ocorrendo separadas por > 24 h; (2) uma crise não provocada (ou reflexa) e uma probabilidade de outras crises de pelo menos 60% (a mesma probabilidade que ocorre após duas crises não provocadas); (3) diagnóstico de uma síndrome epilética (Fisher et al., 2014).

Por vezes, sua definição ultrapassa esses conceitos, pois as crises epiléticas podem acarretar também consequências cognitivas, comportamentais e sociais, com impacto na qualidade de vida não só do paciente como também de sua família (Fisher et al., 2005; Fernandes et al., 2007).

Apesar da prevalência relativamente elevada e da gravidade do transtorno, levantamento epidemiológico brasileiro, realizado em 2007 por Li et al. (2007), demonstrou que há uma lacuna no tratamento da epilepsia, já que uma parcela significativa dos pacientes estava sendo tratada inadequadamente. E que a maioria dos médicos não se considerava familiarizada com o manejo da enfermidade.

### 1.2 COMORBIDADES PSIQUIÁTRICAS EM EPILEPSIA

Os transtornos psiquiátricos são encontrados mais frequentemente em populações não especificadas com epilepsia do que sem (Mensah et al., 2007; Mohammadi, 2006; Tellez-Zenteno et al., 2007).

Comorbidades psiquiátricas variam de 20-30% nas epilepsias generalizadas idiopáticas; e podem chegar a 80% em populações selecionadas, como epilepsia do lobo temporal (ELT) refratária, com indicação de tratamento cirúrgico (Kanner et al., 2009). A epilepsia do lobo temporal é o tipo mais comum dentre as epilepsias focais do adulto (Andrade-Valença et al., 2006). Vide a **Tabela 1** com incidência de alguns transtornos psiquiátricos entre pacientes com epilepsia.

Estudos enfatizaram que pacientes com ELT apresentariam uma maior propensão a transtornos psiquiátricos comparativamente aos portadores de outros tipos de epilepsia extratemporais devido ao papel do sistema límbico na regulação das emoções e comportamento (Shukla et al., 1979; Gaitatzis et al., 2004; Kalinin; Polyanskiy, 2005). Outros estudos, no entanto, não relatam essa associação (Adams et al., 2008; Araújo Filho et al., 2007).

Transtornos depressivos são os mais frequentes (Harden, 2002; Kanner et al., 2002; Tellez-Zenteno et al., 2007). Seguidos pelos transtornos de ansiedade, com prevalência de 22,8% comparativamente a 11% da população sem epilepsia (Tellez-Zenteno et al., 2007). Combinados entre si, são encontrados em 34,2% dos pacientes com epilepsia (vs. 19,6% nos sujeitos sem epilepsia) (Tellez-Zenteno et al., 2007).

Apesar da alta prevalência e morbidade dos transtornos psiquiátricos, eles são subdiagnosticados e subtratados na maioria dos pacientes com epilepsia (Gaitatzis, 2004). Então têm se tornado objeto claramente importante tanto de pesquisa quanto da prática clínica.

As prevalências variam conforme demonstram vários autores. Estudo brasileiro (Stefanello et al., 2011) estimou presença de ansiedade em 39,4% dos pacientes com epilepsia.

Ansiedade e depressão são entidades psiquiátricas distintas, mas que possuem estreita superposição na prática clínica (Vazquez; Devinsky, 2003; Cramer; Brandenburg, 2005). Existem mecanismos patogênicos comuns compartilhados pela depressão, ansiedade e epilepsia envolvendo serotonina, noradrenalina, dopamina, GABA e glutamato. Parece haver um aumento na atividade noradrenérgica contraindo com uma diminuição da atividade serotoninérgica. Portanto, na epilepsia, se ocorre uma diminuição na atividade noradrenérgica ou serotoninérgica, há uma maior propensão a crises. Inversamente, uma prevenção das crises ao aumento da neurotransmissão pela serotonina e noradrenalina.

A relação entre psicopatologia e epilepsia ainda é pouco entendida, mas parece consenso que resulta de uma combinação de fatores psicossociais e neurológicos (Scheepers et al., 2003). Uma complexa interação entre alterações neurofisiológicas relacionadas às crises, de seu tratamento, da vulnerabilidade individual e das vivências subjetivas do paciente frente ao impacto psicossocial relacionado à doença. Trata-se de um grande desafio diagnosticar, tratar, minimizar

o prejuízo funcional e melhorar a qualidade de vida destes pacientes (Gallucci Neto; Marchetti, 2005).

Há uma longa história de discussões acerca da relação entre epilepsia e problemas diversos de comportamento. Escritos babilônicos de mais de 3000 anos atrás já relatavam a ocorrência de sintomas psicóticos, instabilidade emocional e impulsividade, além de alterações no comportamento como hipossexualidade e religiosidade, em pacientes com epilepsia (Keele, 2005; Reynolds et al., 2008; Oliveira et al., 2009).

Epilepsia foi e tem sido considerada, em determinadas populações, uma doença provocada por causas sobrenaturais. Como consequência, pessoas com epilepsia frequentemente são afastadas do núcleo da sociedade (*In the shadow of epilepsy*, 1997).

Nos Estados Unidos, até a década de 1970, existia exclusão de pessoas com epilepsia de locais públicos. Bem como leis eugênicas proibindo o casamento de pessoas com epilepsia. Havia 18 estados com leis eugênicas de esterilização para pessoas com epilepsia até o ano de 1956 (Marchetti et al., 2005).

No Reino Unido, leis proibindo o casamento de pessoas com epilepsia foram abolidas apenas em 1970. Em algumas partes da Ásia, são ainda práticas comuns negação ou anulação do casamento por causa de epilepsia (Marchetti et al., 2005).

Na China, 31% dos pesquisados consideraram que pessoas com epilepsia não deveriam ser empregadas (Kale, 1997; WHO, 1997). Este estigma imposto sobre pessoas com epilepsia afeta as suas famílias, vida social, emprego, perspectivas conjugais e autoestima. As pessoas com epilepsia comumente escondem o seu problema. Pelo fato de ser uma doença oculta, a epilepsia persistiu como uma das mais negligenciadas condições médicas, o que explica, ao menos em parte, a importante lacuna de tratamento (Andermann, 1995; *In the shadow of epilepsy*, 1997).

Essa percepção da epilepsia reflete em si o estigma associado a essa condição. As falsas crenças e o medo do desconhecido conduzem à não compreensão real dos fatos, levando a pessoa com epilepsia ao isolamento, devido às marcas sociais originadas nas antigas crenças em relação à doença. O próprio termo epilepsia carrega em si o estigma, visto que é uma palavra de origem grega que significa ser possuído, invadido ou dominado, pautando dessa forma uma explicação sobrenatural a essa condição neurológica (Fernandes, 2005).

Até o século XIX a epilepsia era considerada por muitas culturas como um transtorno mental, e não neurológico. Essa concepção distorcida da epilepsia continua a ser referenciada nos tempos atuais, envolvida de preconceito e discriminação, atingindo as pessoas com epilepsia nos meios acadêmicos, profissionais e sociais (Kanner, 2009b).

Em torno de 400 a.C., Hipócrates observou que o estado mental dos pacientes epiléticos deteriorava entre as crises (Raust, 2007). Além de que referenciou que “melancólicos normalmente tornam-se epiléticos, epiléticos, melancólicos. O que determina a preferência é a direção que a doença leva. Se ela ocorre no corpo, epilepsia. Se ocorre na inteligência, melancolia”. De modo que já sugeria uma relação bilateral entre epilepsia e transtornos psiquiátricos (Kanner, 2004; Oliveira, 2007; Kanner, 2009b).

O advento do eletroencefalograma (EEG), em 1930, permitiu a relação entre as descargas elétricas e as crises epiléticas; associado ao desenvolvimento da psicanálise – estudando, por sua vez, os transtornos psiquiátricos. Daí houve transferência do tratamento dos pacientes com epilepsia do campo de ação da Psiquiatria para o da Neurologia. Apesar de ser evidente que o tratamento deveria envolver as duas áreas, as colaborações mútuas são raras. Um dos motivos levantados para o impasse é a etiologia das patologias, que remete ao debate de “orgânico vs. funcional” ou “cerebral vs. mental” (Price et al., 2000).

Esta transferência causou certo prejuízo, pois passou a ser dada grande importância à frequência de crises epiléticas, em detrimento de eventuais comorbidades psiquiátricas apresentadas pelos pacientes.

Os pacientes com epilepsia e transtornos mentais sofrem, pois, um “duplo estigma”, provavelmente relacionado à falta de capacitação e conhecimento tanto dos profissionais de saúde quanto dos próprios pacientes e familiares. Sendo necessárias mudanças urgentes neste panorama (Fernandes, 2007; Machetti, 2004).

### 1.3 ANSIEDADE

Os transtornos de ansiedade estão entre os transtornos psiquiátricos mais frequentes na população geral, podendo ser encontrados em qualquer pessoa em determinados períodos de sua existência (Silva, 2006; Salgado, 2007). Segundo

Lepine (2002), os transtornos de ansiedade são os transtornos psiquiátricos mais comuns na população geral, apesar de apenas 30% dos pacientes procurarem atendimento por tais.

A ansiedade pode ser conceituada como um estado em que ocorrem sentimentos de temor associados a sinais somáticos de hiperatividade do sistema nervoso autônomo. O medo, de outra forma, está associado a uma resposta a uma causa conhecida. A ansiedade é provavelmente a emoção mais frequente e universal que ocorre ao longo da vida de um indivíduo. Quando a ansiedade se torna muito intensa, frequente ou desproporcional pode prejudicar o funcionamento da pessoa e passa a ser considerada um transtorno de Ansiedade (Kaplan, 2007).

É conceituada ainda como um estado emocional subjetivo com componentes psicológicos e fisiológicos inerentes às experiências humanas, que passa a ser considerada como patológica quando é desproporcional ao estímulo desencadeador (Salgado, 2007).

Do ponto de vista psicológico, é tida como temor, preocupação excessiva. Por vezes, sem fator estressor identificável. Segundo Barkus et al. (2010) e Belzung et al. (2007), a diferença entre medo e ansiedade é que naquele, a ameaça é imediata; enquanto nesta, potencial.

Em Maio de 2013, foi publicado o DSM-5 (*Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition* – Manual diagnóstico e estatístico de doenças mentais, 5ª edição). O capítulo dos Transtornos de Ansiedade foi reformulado nesta nova edição do manual e os diagnósticos de transtorno obsessivo compulsivo, transtorno de estresse agudo e transtorno de estresse pós-traumático foram realocados em novos capítulos. O diagnóstico de quadros fóbicos (agorafobia, fobia específica e transtorno de ansiedade social) deixou de exigir que o indivíduo com mais de dezoito anos reconheça seu medo como excessivo ou irracional, visto que muitos pacientes tendem a superestimar o perigo. A duração mínima para o diagnóstico desses transtornos passa a ser de seis meses para todas as idades (DSM-5).

O transtorno de pânico e a agorafobia foram separados como diagnósticos independentes, enquanto pelo DSM IV (*Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition* – Manual diagnóstico e estatístico de doenças mentais, 4ª edição) se considerava que não consistiam em transtorno em si, e deviam ser reconhecidos de acordo com o contexto em que ocorriam: transtorno de pânico com ou sem agorafobia. Porém, pelo DSM-5, há categorização de transtorno de pânico

com e sem agorafobia e agorafobia sem pânico. Além disso, a observação de que o ataque de pânico pode ocorrer como comorbidade em outros transtornos mentais além da ansiedade fez com que o DSM-5 incluísse o ataque de pânico como especificador para todos os demais transtornos. (*American Psychiatry Association*, 2014; Araújo et al., 2014).

Os ataques de pânico são definidos como episódios agudos e graves de ansiedade, de caráter paroxístico, de início súbito e de curta duração. O pico de intensidade é atingido em 10 minutos e geralmente não há um fator precipitante externo. Durante um ataque de pânico, devem estar presentes 4 ou mais dos seguintes sintomas: palpitações ou taquicardia, sudorese, tremor, sensação de falta de ar, sensação de sufocamento, dor torácica, náusea, tontura ou instabilidade, desrealização ou despersonalização, medo de perder o controle ou enlouquecer, medo de morrer, parestesias, calafrios ou calores com ocorrência de mais de um ataque por semana por pelo menos 1 mês é suficiente para o diagnóstico de transtorno de pânico (DSM-5).

Agorafobia é a ansiedade de estar em lugares ou situações nos quais a fuga pode ser difícil ou causar constrangimento, ou nos quais a ajuda é indisponível no caso de necessidade (como por exemplo, no caso de haver um ataque de pânico). Geralmente, a agorafobia se manifesta em situações características como: medo de estar fora de casa sozinho, estar em uma multidão, esperando numa fila, atravessando uma ponte, viajando em veículos como ônibus, trem ou automóveis. O indivíduo passa a evitar estas situações ou as realiza com extrema dificuldade e sofrimento. Caso a ansiedade seja relacionada somente a situações de exposição social, o diagnóstico de fobia social deve ser considerado (DSM-5).

A fobia social se caracteriza pelo medo intenso referente a situações sociais ou em que a performance da pessoa será avaliada (escrutinada). O indivíduo teme que suas atitudes possam demonstrar ansiedade e que isto será percebido por outros, tornando-se motivo de humilhação. A exposição a situações sociais temidas ocasiona ansiedade que por vezes pode tomar a forma de um ataque de pânico. Há o reconhecimento de que a ansiedade é irracional ou desproporcional e as situações desencadeantes passam a ser evitadas ou realizadas com sofrimento importante, levando a ansiedade antecipatória (DSM-5).

No transtorno de ansiedade generalizada, ocorre preocupação ou ansiedade excessiva durante mais de 6 meses a respeito de inúmeros eventos ou atividades de

forma geral (como o trabalho ou o desempenho escolar). Há grande dificuldade em controlar os níveis de preocupação. São necessários no mínimo 3 dos seguintes sintomas: sentir-se agitado ou “no limite”, sentir-se facilmente fatigado, dificuldade de concentração, irritabilidade, tensão muscular, dificuldade em iniciar o sono. Há comprometimento funcional importante nos aspectos social, laboral ou em outras áreas de atuação (DSM-5).

#### 1.4 ANSIEDADE E EPILEPSIA

Apesar de receber menos atenção do que os transtornos depressivos, os transtornos ansiosos, segundo Johnson et al. (2004), aparecem como mais frequentes em pacientes com epilepsia; e também se associam a pior qualidade de vida, pior controle de crises (Nubukpo, 2004; Adewuia et al., 2005; Mensah et al., 2007), aumento do risco de suicídio (Norton, 2008; Christensen, 2007); idade mais precoce de início das crises (Mensah et al., 2007); e possível relação com epilepsia de menor duração (Brandt et al., 2010).

Ainda sobre ansiedade e depressão, outro dado a favor de sua correlação neurobiológica é que ambos são atualmente tratados com os mesmos regimes farmacológicos, destacando-se o papel dos antidepressivos ISRS (Kanner, 2009a).

Satishchandra et al. (2003) demonstraram que maior tempo de duração da epilepsia se associa a maior prevalência de ansiedade. Além de predomínio de ELT com foco à direita nos pacientes com ansiedade.

Já Swinkels et al. (2006) considerou que não houve diferenças quanto à presença de ansiedade em pacientes com epilepsia temporal ou extratemporal, ou em pacientes com foco à direita ou à esquerda ou em pacientes com epilepsia mesial ou neocortical. A ELT pode ser subdividida em mesial (ou medial) e neocortical (ou lateral), segundo a origem e a semiologia das crises (Andrade-Valença et al., 2006).

Brandt et al. (2010) postularam que há tendência de pessoas com epilepsia de menor duração apresentarem mais ansiedade ( $p = 0,084$ ), bem como menor tempo de doença ( $p = 0,076$ ). O tamanho da amostra foi pequeno, o que pode explicar a ausência de significância estatística.

Kampf et al. (2016) evidenciaram que presença de transtornos de ansiedade prejudicam função social de forma independente, controlando as variáveis de

depressão, função cognitiva e gravidade das crises epilépticas.

Tanto nas pessoas com quanto sem epilepsia, os transtornos de ansiedade frequentemente são comórbidos entre si. Kanner et al. (2009b) os encontraram em 26% dos pacientes com epilepsia. Destes, 49% tinham mais de um destes transtornos. Os mais comuns foram transtorno de agorafobia, ansiedade generalizada e fobia social.

Contudo Kwan et al. (2009) demonstraram que ansiedade, depressão e distúrbios do sono têm maior efeito sobre a qualidade de vida do que a própria frequência de crises. Attarian et al. (2003) e Boylan et al. (2004) demonstraram que transtornos de ansiedade ou depressão impactaram mais do que variáveis demográficas ou relacionadas às próprias crises epilépticas.

Segundo Choi-Kwon et al. (2003), o fator que levou a maior perda de qualidade de vida dos pacientes com epilepsia foram os transtornos de ansiedade. Segundo Kanner et al. (2009b), a qualidade de vida é prejudicada de forma semelhante nas pessoas com epilepsia tanto com transtorno de ansiedade quanto com transtorno depressivo maior. Porém a pior qualidade de vida foi a dos pacientes que preenchem critério para ambos. Já segundo Johnson et al. (2004), tanto os transtornos de ansiedade quanto depressão impactaram igualmente, como principais fatores.

Há autores que correlacionam ansiedade às variáveis clínicas da epilepsia (Macmaster et al., 2004; Kandratacius et al., 2007). Outros atribuem às variáveis psicossociais (Kairalla et al., 2004; Teng et al., 2005; Souza et al., 2006).

Kanner (2016) considera potencial biológico na origem dos transtornos de ansiedade, uma vez que são comorbidades psiquiátricas mais frequentes em epilepsia e aumentam sua prevalência em pacientes que além da epilepsia, apresentam outros transtornos neurológicos, como migrânea, acidente vascular encefálico, traumatismo crânio-encefálico e demência.

O volume da amígdala parece estar aumentado em pacientes com epilepsia e transtornos depressivos e ansiosos (Jones, 2008). Em um estudo envolvendo pacientes com ELT e distímia o volume da amígdala encontrava-se elevado bilateralmente, havendo uma correlação entre o volume da amígdala esquerda e a gravidade dos sintomas depressivos (Tebartzvan Elst et al., 1999). Já um maior volume da amígdala esquerda foi descrito em pacientes ansiosos com epilepsia parcial refratária ao tratamento (Satishchandra et al., 2003).

Há também alguma evidência relacionando lateralização ao processamento afetivo do sistema límbico em que pacientes com ELT direita iniciada antes dos 5 anos de idade apresentariam prejuízo no reconhecimento das emoções faciais e também que o hipocampo direito seria predominantemente ativado em resposta ao medo (Shamim et al., 2009). No entanto, a correlação entre epilepsia e transtorno de ansiedade generalizada não está bem estabelecida, enquanto o transtorno de estresse pós-traumático apresenta elevada frequência nas crises não-epilépticas (Oliveira et al., 2008).

Tradicionalmente os transtornos mentais associados à epilepsia são divididos em periictais e interictais, de acordo com a relação temporal entre o início da sintomatologia e a ocorrência de uma crise (Lambert; Robertson 1999; Harden 2002; Hermann et al., 2000). Os transtornos de ansiedade periictais possuem estreita correlação temporal com as crises epilépticas, ocorrendo imediatamente antes, durante ou após as mesmas. Já nos transtornos mentais interictais não há esta relação temporal, possuindo, por outro lado, uma interação multifatorial. De maneira geral, os transtornos de ansiedade periictais são marcados por início agudo, curta duração (horas a dias) e remissão completa, com possibilidade de recorrências e alterações ao EEG de base (Oliveira et al., 2009). Transtornos periictais são divididas em pré-ictais, ictais, pós-ictais, paraictais e alternantes conforme apresentado:

- a) Pré-ictais iniciam-se no período prodrômico, algumas horas ou dias antes das crises epilépticas; e normalmente remitem após sua ocorrência. Ictais Manifestação de status epilepticus não convulsivo (estados de ausência e/ou parcial complexo) ou parcial simples;
- b) Pós-ictais iniciam-se após as crises epilépticas, podendo durar horas a dias;
- c) Paraictais iniciam-se em períodos de aumento significativo na frequência das crises e normalmente se resolvem ao retorno do padrão habitual de crises;
- d) Alternantes Iniciam-se alguns dias após a redução significativa ou interrupção completa das crises epilépticas provocada pelo uso de DAE (podem ou não ser acompanhados por atenuação das alterações ao EEG de base), fenômeno denominado “normalização” forçada ou paradoxal, e

geralmente remitem após o retorno das crises aos padrões habituais (Oliveira et al., 2009).

Classificar os transtornos de ansiedade e outros transtornos mentais quanto a sua correlação temporal com as crises epilépticas é de importante relevância clínica, uma vez que norteia a conduta terapêutica. Por exemplo, ainda que sejam entidades clinicamente distintas e de fisiopatogenia bastante diferente, transtornos de pânico e crises epilépticas do lobo temporal mesial podem apresentar características clínicas bastante semelhantes (Carrozino et al., 2016), de modo que o diagnóstico diferencial pode ser bastante desafiador.

Geralmente os pacientes com transtornos de ansiedade apresentam exacerbações durante o período pós-ictal. Bem como aqueles que estão com o transtorno em remissão podem apresentar recorrência dos sintomas no período pós-ictal. E ainda sintomas exclusivamente ictais ou pós-ictais (Kanner; Ettinger, 2008).

Como quadros periictais 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 epilépticas. Por outro lado, a complexidade dos transtornos interictais demanda intervenções dirigidas aos sintomas psiquiátricos, atendo-se às idiossincrasias da epilepsia. Além disso, os transtornos mentais perictais podem evoluir para transtornos mentais interictais, fenômeno descrito como transformação interictal (Marchetti et al., 2005).

Segundo Kanner et al. (2002), a falha no diagnóstico e, conseqüentemente, no tratamento dos transtornos mentais nos pacientes com epilepsia, decorre de alguns fatores:

- a) Tendência, tanto médica quanto de pacientes, em minimizar os sintomas, atribuindo caráter “reacional” ao processo de adoecimento causado pela epilepsia;
- b) Dificuldade no reconhecimento de sintomas não habituais, ditos atípicos, que são comuns na população epiléptica;
- c) Tendência, por parte de pacientes, em minimizar queixas por receio de serem estigmatizados;
- d) Preocupação de que os psicofármacos diminuam o limiar convulsivo, o que gera a relutância na prescrição destas medicações.

Sabidamente, alguns fármacos ditos psicotrópicos podem, de fato, diminuir este limiar. Propriedade bem conhecida de Clorpromazina, Clozapina, Bupropiona (Lomas et al., 1955; Pesola, 2002; Hedges et al., 2003).

Kanner et al. (2012) alertaram que transtornos de ansiedade e depressão devem ser interpretados na consideração de percepção de efeitos colaterais, pois os pioram. Propuseram o tratamento destes transtornos para comparar a percepção de efeitos colaterais antes e depois do uso de antidepressivos. E, por conseguinte, a adesão ao tratamento com DAEs.

Segundo Gilliam (2002), os efeitos adversos são responsáveis por pelo menos 40% da falha com drogas antiepilépticas. E, conforme demonstram Panelli et al. (2007), Selai et al. (2005), e Martins et al. (2011), elevada pontuação em questionário de efeitos adversos está fortemente ligada a alta pontuação em questionário de transtornos de ansiedade e depressão. Principalmente em países em desenvolvimento, a estigmatização leva à pior adesão ao tratamento, bem como os transtornos de ansiedade e depressão (Mbouba et al., 2008).

Kanner (2007) pontua que a frequente ocorrência simultânea de transtornos ansiosos e transtornos do humor também pode elevar o risco de suicídio na epilepsia. Esse é um assunto extremamente relevante já que, de acordo com Kalinin e Polyanskiy (2005), a taxa de suicídio entre pacientes com epilepsia é cinco vezes maior do que na população geral, chegando a ser 25 vezes maior na ELT. Segundo Christensen (2007), nos pacientes com transtorno de ansiedade atual, suicídio ocorreu naquelas 12 vezes mais.

Um estudo canadense que estudou vários aspectos da saúde mental de pacientes com epilepsia na comunidade encontrou que a prevalência, ao longo da vida, de ideação suicida nestes é de 25%, ou seja, quase duas vezes mais do que nas pessoas sem epilepsia (Tellez-Zenteno et al., 2007).

Na população adulta geral, em estudo de Sareen et al. (2005), a população com transtornos de ansiedade teve maior risco tanto de ideação quanto de tentativas de suicídio. E o risco foi maior nos sujeitos com presença de ansiedade e depressão combinadas. Tanto maior seja o número de condições psiquiátricas, maior será o risco de suicídio (Lee, 2007). Torna-se clara, portanto, a importância de diagnóstico da combinação destes transtornos, para predição do curso, dos riscos associados, e da resposta ao tratamento.

Grande parte dos estudos em relação aos transtornos psiquiátricos na epilepsia aborda o tema depressão, sendo o conceito de ansiedade abordado com menor frequência (Salgado, 2007).

O foco deste estudo será identificar e associar transtornos ansiosos em paciente com epilepsia a variáveis clínicas, sociodemográficas, qualidade de vida, percepção de efeitos adversos a DAEs, adesão ao tratamento com elas, e comorbidade com transtornos depressivos.

Tabela 1 – Prevalência de transtornos psiquiátricos entre portadores de epilepsia na população geral

<b>Transtorno psiquiátrico</b>	<b>Pacientes com epilepsia</b>	<b>População geral</b>
<b>Transtornos do humor (depressivos)</b>	24-74%	3,3% Distímia 5-17% Depressão Maior
<b>Transtornos de ansiedade</b>	10-25%	5-7% Transtorno de Ansiedade Generalizada 1-4% Transtorno do Pânico
<b>Psicose</b>	2-9%	0,7-1% Esquizofrenia
<b>Transtorno déficit de atenção e hiperatividade</b>	12-37%	4-12%

Fonte: Araújo et al. (2008).

## **2 HIPÓTESE**

A ocorrência de transtornos de ansiedade em pacientes com epilepsia se relaciona positivamente com menor controle de crises epilépticas, pior qualidade de vida, maior percepção de efeitos adversos a DAEs e menor aderência ao uso destas.

### **3 PERGUNTA CONDUTORA**

Existe associação entre a presença de transtornos de ansiedade em pacientes com epilepsia e menor controle de crises epilépticas, pior qualidade de vida, maior percepção de efeitos adversos a DAEs e menor aderência ao uso destas?

## 4 OBJETIVOS

### 4.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a associação entre transtornos ansiosos em pacientes com epilepsia e variáveis clínicas, sociodemográficas, qualidade de vida, percepção de efeitos adversos e a adesão às DAEs.

### 4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Associar a presença e intensidade dos sintomas de transtornos de ansiedade com variáveis sociodemográficas (gênero, idade, escolaridade, status marital e empregatício);
- b) Associar a presença e intensidade dos sintomas de transtornos de ansiedade com variáveis clínicas (frequência de crises epilépticas, idade de início e tempo de doença, etiologia e tipo de epilepsia, esquema terapêutico);
- c) Associar a presença e intensidade dos sintomas de transtornos de ansiedade com qualidade de vida, percepção de efeitos adversos e adesão ao tratamento com DAEs;
- d) Quantificar a associação de transtornos ansiosos e depressão em pacientes com epilepsia;
- e) Correlacionar os escores de Hamilton para ansiedade com os escores de LAEP, TMG, QOLIE-31.

## 5 MÉTODO

### 5.1 DESENHO DO ESTUDO

Estudo observacional, descritivo, transversal.

### 5.2 VARIÁVEIS

As variáveis independentes foram idade, gênero, grau de escolaridade, tipo de epilepsia (focal, generalizada, indeterminada), idade de início das crises epiléticas, tempo de doença, presença e idade do evento precipitante inicial da epilepsia, antecedentes familiares e pessoais de transtornos psiquiátricos, refratariedade ao tratamento medicamentoso com DAEs, qualidade de vida (através do questionário QOLIE-31); perfil de efeitos adversos às DAEs (através do questionário LAEP) e adesão às DAEs pelo Teste de Morisky-Green (TMG), rastreio de depressão pelo IDTN-E.

Já as variáveis dependentes foram: presença de transtornos de ansiedade e intensidade dos seus sintomas (através dos questionários M.I.N.I. – *Mini International Neuropsychiatric Inventory*) versão 5.0.0 e escala de Hamilton de ansiedade.

### 5.3 AMOSTRA

Pacientes consecutivos com diagnóstico de epilepsia dos dois serviços especializados do estado de Pernambuco, Hospital Universitário Osvaldo Cruz, da Universidade de Pernambuco; e Hospital das Clínicas, da Universidade Federal de Pernambuco, durante período de Agosto de 2014 a Dezembro de 2015.

### 5.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- a) Diagnóstico de epilepsia há pelo menos 1 ano, de acordo com os critérios da ILAE (*International League Against Epilepsy*) de 1989, ou seja, uma condição caracterizada por crises epiléticas recorrentes (duas ou mais), não provocadas por qualquer causa imediata. Foram incluídos pacientes

com epilepsia focal, generalizada e indeterminada, independente da frequência de crises;

- b) Idade maior que 18 anos;
- c) Pacientes devidamente matriculados no ambulatório de epilepsia do Hospital Universitário Osvaldo Cruz há pelo menos 6 meses e que possuam regularidade na frequência das consultas de acompanhamento.

## 5.5 CRITÉRIO DE EXCLUSÃO

Incapacidade para compreensão das perguntas dos questionários, por problemas relacionados a linguagem ou outro problema cognitivo.

## 5.6 COLETA DE DADOS E INSTRUMENTOS

Todos os pacientes atendidos consecutivamente nos ambulatórios de epilepsia foram convidados a participar do estudo e os que concordaram em participar assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice A).

Os prontuários foram revisados para avaliação das variáveis clínicas e sociodemográficas obtidas durante a entrevista.

Para o diagnóstico de transtornos ansiosos, foram usados o M.I.N.I. versão 5.0.0 e a escala Hamilton - ansiedade.

O M.I.N.I. versão 5.0.0 é uma entrevista diagnóstica curta estruturada, desenvolvida por psiquiatras e clínicos nos Estados Unidos e na Europa, para o DSM-IV e CID-10 (classificação internacional de doenças, 10ª edição) (Lecrubier et al., 1997; Sheehan et al., 1997; Amorim, 2000). Foi usado para identificação dos transtornos de ansiedade – transtorno de pânico, transtorno de ansiedade generalizada, fobia social, pânico com e sem agorafobia, agorafobia sem pânico; e transtorno de estresse pós-traumático. Foi planejado para atender a necessidade de uma entrevista psiquiátrica estruturada curta, mas precisa, para ensaios clínicos multicêntricos e estudos epidemiológicos (e também para ser usada em condições clínicas práticas, não ligadas a pesquisa). O coeficiente *kappa* para diagnóstico de transtorno de ansiedade generalizada (protótipo dos transtorno de ansiedade) é 0,57, comparado a diagnóstico por súmula psicopatológica realizada por *expert*.

A escala de Hamilton para ansiedade é uma entrevista composta por 14 itens, cada um pontuado de 0 a 4, que avaliam sintomas ansiosos psíquicos e somáticos (Hamilton, 1959). Ela tem sido aplicada em estudos que avaliam ansiedade na epilepsia (Krishnamoorthy, 2006; Maschio et al., 2012; Tang et al., 2012; Calabrò et al., 2013; Hamed et al., 2013; Song et al., 2014; Li et al., 2016).

Como instrumento para avaliação dos efeitos adversos das DAEs, utilizamos o LAEP. Esta escala expressa a percepção dos pacientes sobre os efeitos adversos das DAEs. Eles são apresentados como uma lista de verificação de sintomas experimentados nas últimas quatro semanas (Gilliam et al., 2004).

O paciente foi questionado sobre os sintomas (19 itens) listados no inventário, sem o conhecimento de que estes sintomas possam estar relacionados ao uso de DAEs. O inventário de efeitos adversos consta de 19 itens, cada item com pontuação de 1 a 4 de acordo com a frequência dos sintomas. A pontuação mínima é de 19 e máxima de 76. Consideramos toxicidade quando observamos uma pontuação maior que 45 (Gilliam et al., 2004).

O QOLIE-31 é um questionário de 31 itens, derivado do QOLIE-89, proposto para mensurar a qualidade de vida de pessoas com epilepsia. São avaliados os seguintes domínios: preocupação com as crises epilépticas, aspectos emocionais, vitalidade, sociabilidade, efeitos adversos as DAEs, aspectos cognitivos e qualidade de vida global. A abrangência de seus temas proporciona entendimento de como as crises epilépticas afetam a vida das pessoas na percepção do estigma, na vergonha de apresentar uma crise em público, na inserção no mercado de trabalho, prejuízos pelas restrições à direção de veículos (Devinsky; Perry, 1993). As formas abreviadas QOLIE-31 e 10 (Cramer, 1998) foram empiricamente selecionadas dos 89 itens, baseando-se em questões relevantes da vida das pessoas (Bullinger et al., 2001).

A versão QOLIE-31 é a mais utilizada mundialmente por ser breve e de fácil avaliação (Cramer et al., 1998). Tradução e adaptação cultural do QOLIE-31 foi realizada pelo Instituto de Pesquisa MAPI (1966) para traduzir questionários para as seguintes línguas: dinamarquês, holandês, alemão, francês, francês (Canadá), italiano, espanhol, sueco e inglês (Reino Unido). A tradução para a língua portuguesa (Brasil) foi realizada em 2006.

O TMG consiste em um inventário que abrange que o uso inadequado das medicações ocorrem uma ou todas as seguintes formas: esquecimento, falta de

cuidado, interrupção do tratamento quando se sente melhor ou quando se sente pior (Morisky et al., 2008).

A pontuação das respostas é a seguinte: SIM = 0 ponto e NÃO = 1 ponto. Se todas as respostas forem NÃO a pontuação será 4 e se todas as respostas forem SIM a pontuação será 0, indicando menor ou maior adesão. Utilizamos o critério 2 deste questionário (0-1, aderentes; 2-4, não aderentes).

O IDTN-E (inventário de depressão em transtornos neurológicos para a epilepsia) (GILLIAM et al., 2006) é um pequeno inventário (6 itens) e foi desenvolvido para rastreamento rápido (cerca de 3 minutos) de episódios depressivos na epilepsia com a vantagem de minimizar a influência de fatores de confusão associados à epilepsia, como efeitos adversos, sobre o humor, do uso de DAEs; ou de prejuízos cognitivos. O IDTN-E foi recentemente validado e demonstrou consistência interna de 8,85 e confiabilidade teste-reteste de 0,78.

Um escore maior ou igual a 15, segundo seus idealizadores, demonstrou especificidade de 0,90 e sensibilidade de 0,81 para o diagnóstico de depressão maior (Gilliam et al., 2006).

As versões de todos estes instrumentos usadas neste trabalho foram traduzidas e validadas para o português (Anexos A, B, C, D, E, F, G, H e I).

## 5.7 ANÁLISE DE DADOS

Os dados foram obtidos através de entrevista, com o preenchimento dos questionários anexos. Posteriormente foram organizados em tabelas de banco de dados digitais, compilados e analisados utilizando-se o programa Epi info.

Para identificar o tipo de distribuição das variáveis a serem estudadas empregaremos os testes de D`Agostino e Pearson. Na comparação de médias para as variáveis com distribuição normal, aplicamos o teste t de *Student* ou ANOVA, ou os testes não paramétrico de *Mann-Whitney* ou Kruskal Wallis para as variáveis sem distribuição normal, considerando significativo um valor de  $p < 0,05$ .

Para comparação das variáveis categóricas, foi aplicado teste do qui-quadrado com correção de *Yates* ou teste exato de *Fisher*, ambos bicaudais.

Análise de correlação de Pearson foi utilizada para estudar a associação entre os escores obtidos na escala de Hamilton – ansiedade com as escalas LEAP, TMG, QOLIE – 31.

## 5.8 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi desenvolvido de acordo com protocolos já estabelecidos, baseados em evidências científicas, não interferindo na integridade física do indivíduo. Como se tratam de dados de seres humanos, o autor se compromete a seguir as recomendações da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS). O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa da Universidade Federal de Pernambuco (CAAE 34655514.7.0000.5208).

A pesquisa obedece ao Código Brasileiro de Ética Médica (Conselho Federal de Medicina, 1996) e à Declaração de Helsinque (2001). Todas as pessoas, pesquisadores e colaboradores tiveram compromisso com a privacidade e confidencialidade dos dados utilizados, preservando integralmente o anonimato dos pacientes.

Todos os pacientes que fizeram parte do estudo foram devidamente instruídos sobre os procedimentos que seriam realizados e informados de que sua participação seria de forma voluntária e que a recusa em participar de tal estudo não acarretaria em nenhum prejuízo para seu tratamento. Os pacientes que concordaram em participar do estudo assinaram duas cópias do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Pernambuco. Neste termo, constaram informações sobre o projeto, além dos telefones e e-mails dos pesquisadores; e telefone do Comitê de Ética da UFPE, para eventuais reclamações ou esclarecimento de dúvidas.

## 6 RESULTADOS OBTIDOS

Participaram do estudo 87 pacientes com epilepsia, com média de idade de 33,8 anos, idade mínima de 19 e máxima de 47 anos. Um pouco mais da metade dos pesquisados era do sexo feminino. O tempo de epilepsia mediano dos pacientes foi de 12,5 anos. De forma categorizada, 15,5% tem menos de 5 anos de doença, enquanto 22,4% tem entre 5 e 10 anos; e a maioria (62,1%) tem mais de 10 anos de epilepsia. Em relação à idade de início das crises, 34,2% dos pacientes iniciaram as crises menores de 13 anos; 31,5% entre 13 e 19 anos; 27,8% entre 20 e 39 anos; e 16,5% depois dos 40 anos de idade (Tabela 1).

Segundo o tipo da crise, 63,2% dos pacientes tinham epilepsia do tipo focal, 10,4% generalizada e 19,4% indeterminada. Segundo a etiologia, 48% é sintomática.

Estavam livres das crises por pelo menos 6 meses 66,7% dos pesquisados. Desses, a mediana do tempo livre de crise foi de 18 meses. Entre os pacientes que atualmente estão apresentando crises, 29% apresentam menos de uma crise por mês, enquanto 38,7% disseram ter entre 1 e 4 crises por mês; e 32,3% mais de 5 crises por mês (Tabela 1).

Analisando o uso de drogas antiepilépticas, observa-se que 100% dos pacientes o fazem, dos quais 29,9% usam mais de uma droga. A droga mais frequentemente usada foi a *Carbamazepina* (55,2%), seguida de *Valproato* (18,4%) e *Clobazam* (17,2%).

De acordo com a Figura 1, entre os desfechos estudados, o mais frequente foi o transtorno de ansiedade generalizada, com um percentual de 21,8% (IC 95%: 10,4 – 28,5), o que corresponde a 20 pacientes. A história de transtorno de pânico na vida foi de 13,9% dos pacientes com epilepsia; e o transtorno de pânico atual teve uma frequência de 9,2% (Figura 1).

Tabela 2 – Variáveis clínicas e demográficas dos pacientes com epilepsia com e sem transtornos de ansiedade (87 pacientes).

<b>Características</b>	<b>Estatística</b>
<b>Idade (em anos)<sup>a</sup></b>	33,8 ± 14,0
<b>Sexo</b>	
Feminino	48 (55,2%)
Masculino	39 (44,8%)
<b>Tempo de epilepsia (em anos)<sup>b</sup></b>	12,5 (7; 22)
<b>Tempo de epilepsia (categorizado)</b>	
< 5 anos	9 (15,5%)
De 5 a < 10 anos	13 (22,4%)
De 10 a < 20 anos	21 (36,2%)
20 anos e mais	15 (25,9%)
<b>Idade do início das crises (em anos)<sup>b</sup></b>	17 (10; 32)
<b>Idade do início das crises (categorizado)</b>	
< 13 anos	27 (34,2%)
De 13 a 19 anos	17 (31,5%)
De 20 a 39 anos	22 (27,8%)
40 anos e mais	13 (16,5%)
<b>Tipo de crise</b>	
Focal	55 (63,2%)
Generalizada primária	14 (16,1%)
Generalizada secundária	12 (13,8%)
Indeterminada	6 (6,9%)
<b>Etiologia da crise</b>	
Idiopática/genética	6 (6,9%)
Sintomática	37 (42,5%)
Indeterminada	44 (50,6%)
<b>Livre de crise atualmente</b>	
Não	58 (66,7%)
Sim	29 (33,3%)
<b>Tempo livre de crise (em meses)<sup>b</sup></b>	18 (12; 36)
<b>Frequência mensal de crises</b>	
Menos de uma por mês	9 (29,0%)
De 1 a 4 crises	12 (38,7%)
De 5 a 8 crises	6 (19,4%)
Mais de 8 crises	4 (12,9%)

<sup>a</sup> Média ± desvio padrão<sup>b</sup> Mediana (P<sub>25</sub>; P<sub>75</sub>)

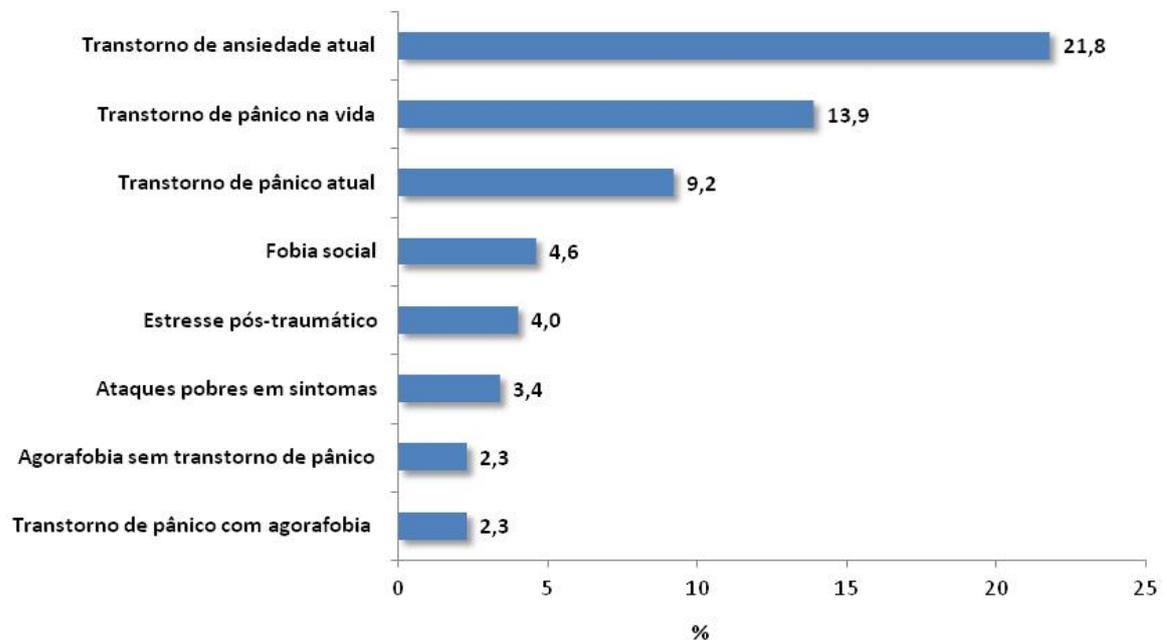
Fonte: Próprio autor (2016).

Tabela 3 – Distribuição de frequência dos pacientes com epilepsia segundo o uso de DAE, número de drogas e resistência medicamentosa

<b>Variáveis</b>	<b>Número (%)</b>
<b>Politerapia</b>	
Não	61 (70,1%)
Sim	26 (29,9%)
<b>Drogas antiepilépticas</b>	
CBZ	48 (55,2%)
OXCZ	2 (2,3%)
PB	3 (3,5%)
PHT	4 (4,6%)
LTG	14 (16,1%)
TPM	14 (16,1%)
CLB	15 (17,2%)
CNZ	7 (8,0%)
VPA	16 (18,4%)

Fonte: Próprio autor (2016).

Figura 1 – Frequência de transtornos de ansiedade atual, fobia social, transtorno de pânico com e sem agorafobia e transtorno de estresse pós-traumático segundo o DSM-5.



Fonte: Próprio autor (2016).

### **ASSOCIAÇÃO COM TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA UTILIZANDO O INSTRUMENTO M.I.N.I. DO QUESTIONÁRIO**

A prevalência de transtorno de ansiedade entre os pacientes pesquisados foi de 35,6% (IC 95%: 25,4% a 45,9%), o que correspondeu a 31 entre os 87 pacientes

selecionados. Não houve associação de transtorno de ansiedade quanto a idade e sexo, ou relacionado ao tempo de epilepsia ou idade de início das crises. Observou-se uma maior chance de transtorno de ansiedade entre os pacientes com a etiologia indeterminada (OR = 2,59), quando comparados aos pacientes com a etiologia sintomática. Não houve associação do transtorno quanto a tempo livre de crises epilépticas, frequência das crises ou uso de politerapia com drogas antiepilépticas (Tabela 3).

Tabela 4 – Associação entre transtorno de ansiedade e características biológicas e relacionadas à epilepsia.

Características	Transtorno de ansiedade		OR (IC: 95%)	p-valor
	Sim (n = 31)	Não (n = 56)		
<b>Idade<sup>a</sup></b>	34,3 ± 13,8	33,6 ± 14,2	1,00 (0,97 – 1,04)	0,827
<b>Sexo</b>				
<i>Masculino</i>	12 (30,8%)	27 (69,2%)	Referência	
<i>Feminino</i>	19 (39,6%)	29 (60,4%)	1,47 (0,60 – 3,60)	0,394
<b>Tempo de epilepsia<sup>b</sup></b>	11 (7; 14)	13 (6; 28)	0,99 (0,95 – 1,03) <sup>c</sup>	0,644
<b>Idade do início das crises<sup>b</sup></b>	19 (12; 40)	17 (9; 27)	1,04 (0,95 – 1,15) <sup>c</sup>	0,370
<b>Tipo de crise</b>				
<i>Focal</i>	20 (36,4%)	35 (63,6%)	Referência	-
<i>Não focal</i>	11 (34,4%)	21 (65,6%)	0,92 (0,37 – 2,28)	0,852
<b>Etiologia da crise</b>				
<i>Sintomática</i>	9 (24,3%)	28 (75,7%)	Referência	-
<i>Idiopática/genética</i>	2 (33,3%)	4 (66,7%)	1,55 (0,24 – 9,95)	0,641
<i>Indeterminada</i>	20 (45,4%)	24 (54,6%)	2,59 (1,00 – 6,75)	0,051
<b>Livre de crise atualmente</b>				
<i>Sim</i>	11 (37,9%)	18 (62,1%)	Referência	-
<i>Não</i>	20 (34,5%)	38 (65,5%)	0,86 (0,34 – 2,17)	0,752
<b>Frequência mensal de crises</b>				
<i>Sem crise atualmente</i>	11 (37,9%)	18 (62,1%)	Referência	-
<i>Menos de uma por mês</i>	3 (33,3%)	6 (66,7%)	0,82 (0,17 – 3,95)	0,803
<i>De 1 a 4 crises</i>	3 (25,0%)	9 (75,0%)	0,55 (0,12 – 2,46)	0,430
<i>Mais de 5 crises</i>	5 (50,0%)	5 (50,0%)	1,64 (0,38 – 6,97)	0,505
<b>Polimedição</b>				
<i>Sim</i>	23 (37,7%)	38 (62,3%)	Referência	-
<i>Não</i>	8 (30,8%)	18 (69,2%)	0,73 (0,27 – 1,96)	0,537

<sup>a</sup> Média ± desvio padrão; <sup>b</sup> Mediana (P<sub>25</sub>; P<sub>75</sub>); <sup>c</sup> Estimativa da chance para o aumento a cada 5 anos

\* Associação estatisticamente significativa (p < 0,05)

Fonte: Próprio autor (2016).

Associando o transtorno de ansiedade com os escores de qualidade de vida, auto avaliação do estado geral de saúde, depressão e eventos adversos às DAEs, observou-se associação estatística em relação à avaliação dos escores de qualidade de vida e do estado geral de saúde. Os pacientes com transtorno de ansiedade apresentaram uma menor média do escore de qualidade de vida. Assim como a auto avaliação de estado geral de saúde se mostrou pior entre os pacientes com transtorno de ansiedade.

Propomos avaliar separadamente a autoavaliação do estado geral de saúde, que foi feita com a questão 31 do questionário QOLIE, em que o paciente classifica sua saúde num escore de 0 a 100, considerando seu estado geral de saúde, incluindo epilepsia.

Quanto à avaliação de possível associação do escore de depressão IDTN-E com a presença de transtorno de ansiedade pela escala M.I.N.I., a diferença não foi estatisticamente significativa, tanto na avaliação quantitativa do escore quanto na categorização entre presença ou ausência de transtorno depressivo (escore maior ou igual a 15).

Comparadas as pontuações do LAEP, observa-se que houve diferença entre os grupos segundo a condição de transtorno. O grupo de pacientes apresentando transtorno de ansiedade apresentou uma maior média do escore de efeitos adversos.

Na associação de transtorno de ansiedade e adesão medicamentosa pelo teste de Morinsky-Green, não houve diferença estatisticamente significativa na frequência de adesão medicamentosa entre os pacientes com e sem transtorno de ansiedade (Tabela 4).

Tabela 5 – Associação de transtorno de ansiedade e os escores de qualidade de vida, estado de saúde geral, depressão, eventos adversos e sintomas de ansiedade

Variáveis	Transtorno de ansiedade		p-valor
	Sim (n = 15)	Não (n = 62)	
Escore de qualidade de vida (QOLIE-31) <sup>a</sup>	53,5 ± 19,1	64,0 ± 23,7	0,043*
Auto avaliação do estado geral de saúde <sup>a</sup>	44,3 ± 28,2	62,6 ± 31,1	0,047*
<b>IDTN-E (quantitativo)<sup>b</sup></b>	13 (9; 15)	9 (7; 14)	0,093
<b>Diagnóstico de depressão pelo IDTN-E</b>			
Sim (IDTN ≥ 15)	8 (38,1%)	13 (61,9%)	0,787
Não (IDTN < 15)	23 (34,8%)	43 (65,2%)	
LAEP – eventos adversos <sup>a</sup>	45,2 ± 10,2	38,5 ± 13,3	0,017*
Adesão medicamentosa			
Aderente	7 (36,8%)	12 (63,2%)	0,873
Não aderente	23 (34,8%)	43 (65,2%)	

<sup>a</sup> Variável com distribuição normal, representada pela média ± desvio padrão e testada associação pelo t de student

<sup>b</sup> Variável sem distribuição normal, representada pela mediana (P<sub>25</sub>; P<sub>75</sub>) e testada associação pelo Mann-Whitney

\* Associação estatisticamente significativa (p < 0,05)

Fonte: Próprio autor (2016).

## RELAÇÃO ENTRE A CLASSIFICAÇÃO DE TRANSTORNO DE ANSIEDADE E A MEDIDA DA PRESENÇA DE SINTOMAS DE ANSIEDADE DE HAMILTON

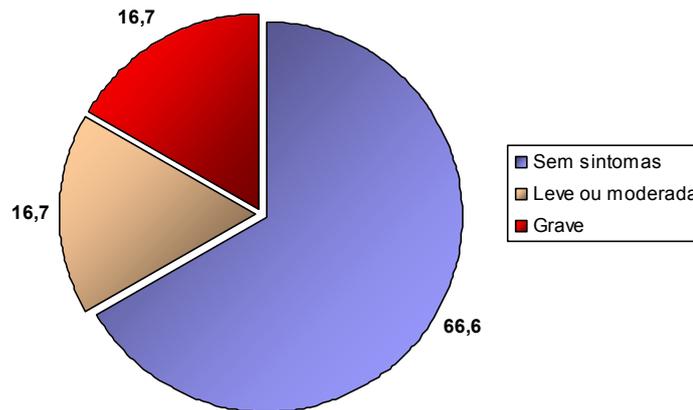
Para a análise da associação com a escala de sintomas de ansiedade de Hamilton, os grupos foram categorizados entre ausência de ansiedade (pacientes que apresentaram pontuação de até 17 pontos), e presença de sintomas de ansiedade – aqueles com pontuação acima de 17 pontos. Após categorização, obtivemos um grupo de 31 pacientes com presença de sintomas de ansiedade e 56 com ausência de sintomas.

A frequência de sintomas de ansiedade pela escala de Hamilton foi de 33,4%, considerando ansiedade leve, moderada ou grave. A frequência de ansiedade grave foi de 16,7% dos pacientes avaliados. Cerca de 2/3 dos pacientes foram classificados como não apresentando transtornos de ansiedade pela escala de Hamilton.

Avaliando a concordância entre a identificação de transtornos de ansiedade pela escala de Hamilton e pela escala M.I.N.I., a escala de Hamilton se mostrou mais específica, ou seja, com uma probabilidade maior de identificação dos

pacientes sem transtornos (especificidade de 77,4% e valor preditivo negativo de 73,2%). A sensibilidade da escala de Hamilton foi de 51,6% e valor preditivo positivo de 57,1%.

Figura 2 – Frequência de sintomas de ansiedade classificados pela escala de Hamilton



Fonte: Próprio autor (2016).

Tabela 6 – Concordância da escala de Hamilton com o diagnóstico de transtorno de ansiedade pelo questionário M.I.N.I.

Escala de Hamilton	Transtorno de ansiedade	
	Sim (n = 31)	Não (n = 56)
<b>Escala de Hamilton</b>		
Sem sintomas	15 (48,4%)	<b>41 (77,4%)</b>
Leve ou moderada	8 (25,8%)	6 (11,3%)
Grave	8 (25,8%)	6 (11,3%)
<b>Escala de Hamilton</b>		
Com sintomas	<b>16 (51,6%)</b>	12 (22,6%)
Sem sintomas	15 (48,4%)	<b>41 (77,4%)</b>

Sensibilidade = 51,6% (IC 95%: 34,0% – 69,2%)

Especificidade = 77,4% (IC 95%: 66,1% - 88,6%)

Valor preditivo positivo = 57,1% (IC 95%: 38,8% - 75,5%)

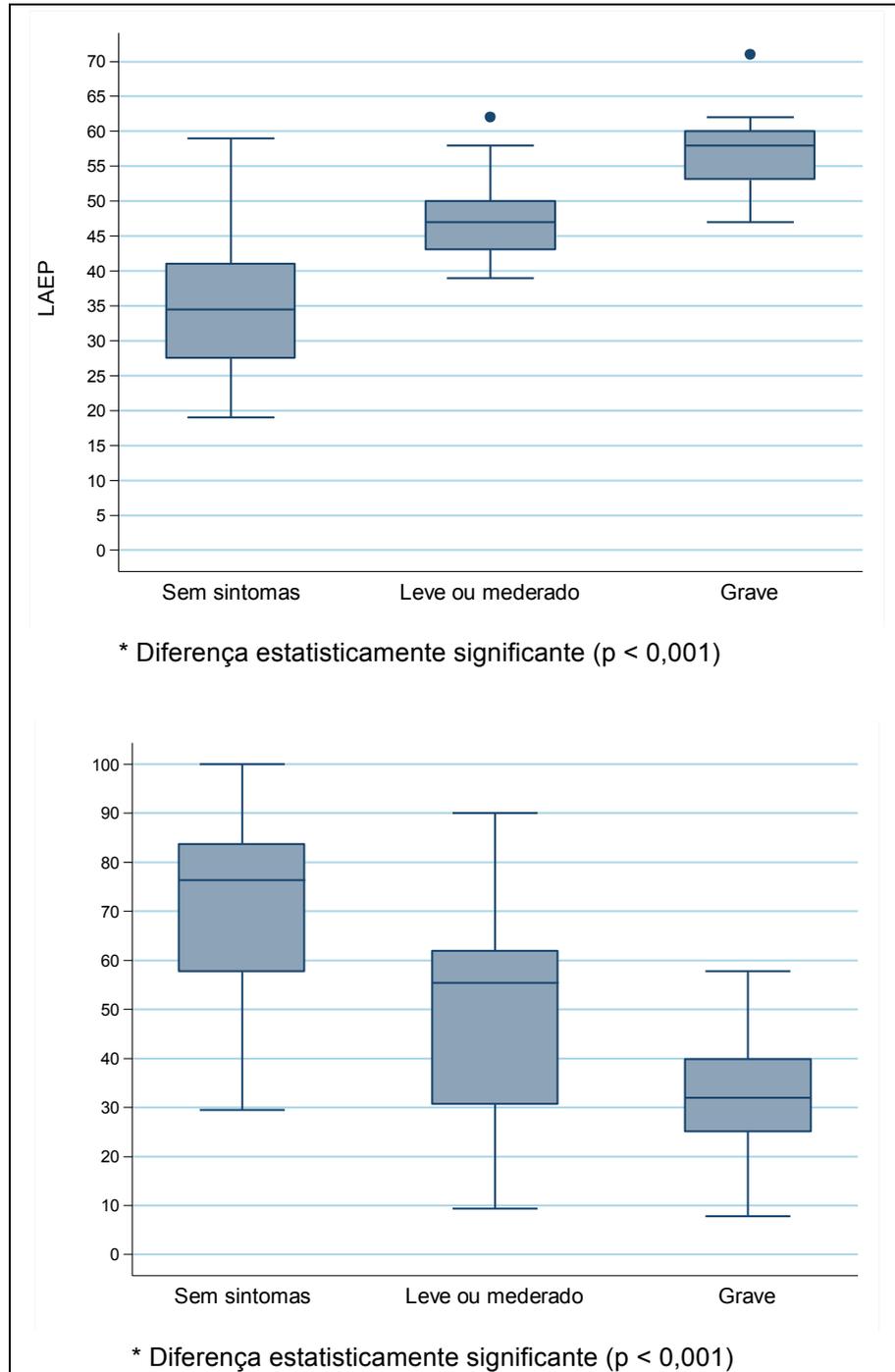
Valor preditivo negativo = 73,2% (IC95%: 61,6% - 84,8%)

Fonte: Próprio autor (2016).

Com a avaliação dos sintomas de ansiedade pela escala de Hamilton, observou-se que a escala de eventos adversos tem maiores escores com o agravamento dos sintomas de ansiedade, assim como o escore de qualidade de

vida está inversamente relacionado com a escala de Hamilton, uma vez que há um menor escore de qualidade de vida com o agravamento dos sintomas de ansiedade (Figura 3).

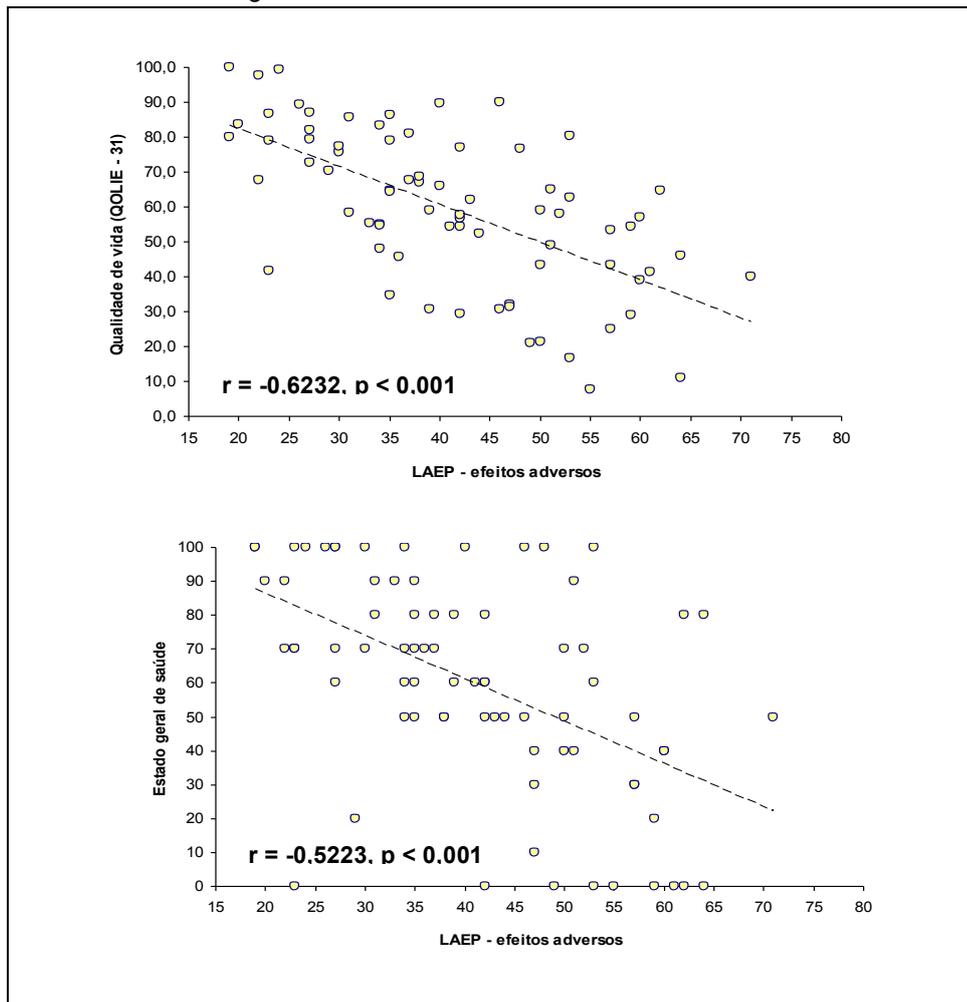
Figura 3 – Associação entre os escores de eventos adversos (LAEP), Escore de qualidade de vida (QOLIE-31) e sintomas de ansiedade classificados pela escala de Hamilton.



Fonte: Próprio autor (2016).

Correlacionando o escore de efeitos adversos com o escore de qualidade de vida e percepção do estado geral de saúde, observa-se que em ambas as variáveis a relação é inversamente proporcional, com boa correlação significativa. Ou seja, o aumento dos efeitos adversos diminui o escore de qualidade de vida e a percepção do estado geral de saúde (Figura 4).

Figura 4 – Correlação entre os escores de qualidade de vida (a), percepção do estado geral da saúde e o escore de efeitos adversos – LAEP



Fonte: Próprio autor (2016).

## 7 DISCUSSÃO

O objetivo deste estudo foi avaliar o impacto dos transtornos de ansiedade em pacientes com epilepsia. Analisando associações entre a presença de tais transtornos e variáveis clínicas, sociodemográficas, qualidade de vida, frequência de crises, percepção de efeitos adversos e a adesão às DAEs.

Comorbidades psiquiátricas são frequentes em pacientes com epilepsia (Kanner, 2002; Ettinger et al., 2004; Gaitatzis et al., 2004; Ettinger et al., 2005; Tellez-Zenteno et al., 2007). E apesar de haver mais estudos sobre transtorno depressivo em pacientes com epilepsia, ansiedade parece tão ou mais frequente do que ansiedade (Narrow et al., 2002). De modo que ansiedade não tem recebido a atenção que lhe é devida (Mula et al., 2013).

Nossos resultados evidenciam prevalência de transtorno de ansiedade, avaliada pelo M.I.N.I., em 35,6% (IC 95%: 25,4% a 45,9%), o que correspondeu a 31 entre os 87 pacientes selecionados.

Lepine et al. (2002) demonstrou que os transtornos de ansiedade são os transtornos psiquiátricos mais prevalentes, com 25% dos indivíduos pesquisados nos Estados Unidos tendo apresentado pelo menos um transtorno de ansiedade ao longo da vida. Apesar de menos de 30% deles procurar tratamento.

Segundo Gaitatzis et al. (2004), os transtornos de ansiedade em geral parecem afetar entre 10 a 25% das pessoas com epilepsia na comunidade, enquanto a prevalência em hospitais varia de 7 a 27%; e de 11 a 44% em pacientes com epilepsia refratária. Considerando que os dados deste estudo foram em ambulatório de hospital terciário, considera-se que foi compatível com as prevalências já relatadas.

Há outros estudos com prevalências também compatíveis. Brandt et al. (2010) evidenciou prevalência de 19,6%; Mensah et al. (2007), 20,8%; Tellez-Zenteno et al. (2007), 22,8%; Torres (2010).

Portanto nossa casuística corresponde a estatísticas dentre as mais altas relatadas, o que é pode estar enviesado pela amostra pequena e homogênea, proveniente de centro terciário.

De acordo com Gaitatzis et al. (2004), as comorbidades psiquiátricas parecem se correlacionar com a gravidade e cronicidade da epilepsia, se apresentando com maior prevalência em grupos de pacientes refratários ao tratamento clínico e em

centros de atendimento terciário, quando comparados a centros de atendimento primário e à comunidade geral.

Possivelmente estudando grupos mais específicos de paciente, haja diferentes prevalências. Perini et al. (1996) avaliou ocorrência dos transtornos psiquiátricos em diferentes grupos, sendo um grupo com ELT, outro com epilepsia mioclônica juvenil, um grupo de pacientes com diabetes e um grupo controle. O grupo de pacientes com ELT apresentou uma maior incidência de comorbidades psiquiátricas (80%) em comparação aos pacientes com epilepsia mioclônica juvenil (22%) e com diabetes (10%). Esses dados sugerem que as comorbidades psiquiátricas na epilepsia não são apenas uma resposta de ajustamento frente a uma doença crônica, mas um reflexo de uma possível disfunção das estruturas límbicas.

Em nossa pesquisa, foram utilizados instrumentos psicométricos para a obtenção de indicativos diagnósticos e da intensidade dos sintomas referentes aos transtornos psiquiátricos nos pacientes com epilepsia. Aceitamos a concepção de que esses testes podem ser influenciados pelo viés decorrente das características individuais do avaliador e das pessoas avaliadas. Como Noronha et al. (2002), nos preocupamos que a avaliação não fosse discriminatória, levando em consideração as faces multifatoriais do comportamento humano em toda a sua diversidade, tendo como objetivo o foco no auxílio do desenvolvimento humano.

Categorizando os pacientes em diferentes transtornos pela entrevista M.I.N.I., encontramos 21,8% de transtorno de ansiedade generalizada (61% dos pacientes com transtorno de ansiedade); 13,9% de transtorno de pânico ao longo da vida (38% dos pacientes com transtorno de ansiedade); 9,2% de transtorno de pânico atual (26% dos pacientes com transtorno de ansiedade); 4,6% de fobia social (13% dos pacientes com transtorno de ansiedade); 2,3% de agorafobia sem pânico (6% dos pacientes com transtorno de ansiedade).

Brandt et al. (2010) encontrou: fobia social (7,2%), fobia específica (6,2%); transtorno de pânico (5,1%), transtorno de ansiedade generalizada (3,1%); transtorno de ansiedade não especificado (2,1%), transtorno de estresse pós-traumático (1%) e transtorno obsessivo compulsivo (1%). Sua amostra, de 97 pacientes, assim como a deste estudo, é pequena e proveniente de centro terciário, o que pode limitar a interpretação dos resultados.

Segundo Beyenburg et al. (2005), pacientes com epilepsia têm ataques de pânico até seis vezes mais do que pacientes de populações controle, com uma prevalência de 15-30%. O diagnóstico diferencial entre ataques de pânico e crises epiléticas pode ser difícil, pois o pânico pode ser a manifestação inicial de uma crise epilética (medo ictal). De modo que pode haver tanto hiper quanto subestimação da prevalência de reações de pânico em pacientes com epilepsia.

Krishnamoorthy et al. (2007) sugeriu que subtipos específicos de ansiedade como fobias específicas (como o medo das crises), agorafobia e fobia social podem ser resultado de crises recorrentes. Por exemplo, foi sugerido que a ansiedade em alguns pacientes com epilepsia poderia estar relacionada com a recorrência de crises e o medo de perder o controle; e que a frequência de crise pode estar relacionado à percepção de perigo (cair, morrer) (Beyenburg et al., 2005).

Considerando a classificação de transtornos de ansiedade do DSM-IV, ainda se encontrou 4% de transtorno de estresse pós-traumático. Apesar de, pelo DSM-V, transtorno de estresse pós-traumático ser um capítulo à parte dos transtornos de ansiedade, nós incluímos na pesquisa. E observamos que, em todos os 4 pacientes, havia presença de crises psicogênicas não epiléticas.

Os sintomas de ansiedade podem ocorrer como resultado da adaptação às crises epiléticas, ao medo de ter um ataque, e aos efeitos colaterais de DAE; ou tratamento cirúrgico da epilepsia. Contudo a ansiedade interictal pode ser uma consequência direta das crises epiléticas, visto que é frequentemente observada em pacientes com epilepsia do sistema límbico (Beyenburg et al., 2005).

A avaliação dos transtornos comportamentais na epilepsia é uma área repleta de complexidade e com pontos ainda a serem elucidados. Por um lado, as manifestações fenomenológicas e fisiopatológicas do comportamento na epilepsia são únicas e desafiam as descrições convencionais descritas pela literatura psiquiátrica. Por outro lado, não há instrumentos desenvolvidos especificamente para estabelecer o diagnóstico destas alterações comportamentais, sendo que a maioria dos estudos tem utilizado instrumentos que não foram validados para este propósito (Krishnamoorthy, 2006).

A CID-10 e o DSM-IV tendem a agrupar as síndromes neuropsiquiátricas associadas à epilepsia como transtornos mentais “orgânicos” ou “devidos a condições médicas”. A maioria dos especialistas neste assunto concorda, entretanto, que tais sistemas são nitidamente superficiais em contraste à diversidade

neuropsiquiátrica encontrada na epilepsia (Marchetti et al., 2005; Krishnamoorthy et al., 2007). Há proposta elaborada pela Comissão de Neuropsiquiatria da ILAE (Krishnamoorthy et al., 2007; Araújo Filho et al., 2008) de descrever os transtornos de maneira a não os classificar, a priori, com o rótulo de “transtornos orgânicos”, mas de outro modo, procurando uma descrição mais detalhada, considerando características clínicas e psicopatológicas.

Neste estudo, foram usadas as entrevistas M.I.N.I. de ansiedade e Hamilton – Ansiedade para o diagnóstico. Não foi evidenciada relação entre transtorno de ansiedade e as variáveis clínicas ou sociodemográficas estudadas. Que foram idade, gênero, tipo de crise epiléptica (focal ou generalizada), etiologia da epilepsia, controle da epilepsia, frequência de crises epilépticas e uso de mono ou politerapia.

Apesar de haver autores que correlacionam ansiedade às variáveis clinicobiológicas da epilepsia; e outros, a variáveis psicossociais.

Há evidências neurobiológicas para possíveis mecanismos fisiopatológicos comuns de transtornos de ansiedade e crises epilépticas. Esta teoria baseia-se principalmente na observação de que a atividade epileptogênica em certas áreas do cérebro provoca diretamente ansiedade paroxística, geralmente sob a forma de crises de pânico (Chapouthier; Venault, 2001; Van Elst; Trimble, 2003). Nestes casos, seriam transtornos ictais, a serem corrigidos com o tratamento das crises epilépticas.

A amígdala parece ser uma estrutura particularmente importante para a produção de sintomas de ansiedade e descargas epilépticas na epilepsia do lobo temporal (Beyenburg et al., 2005; Tang et al., 2005). Em correspondência com esta hipótese, encontrou-se que os pacientes com epilepsia do lobo temporal e sintomas de ansiedade ictais apresentam volume reduzido de amígdala (Cendes et al., 1994).

Sugere-se ainda que sistemas de neurotransmissores estão implicados na relação transtornos de ansiedade e epilepsia. O papel dos receptores de GABA, serotonina, dopamina e noradrenalina em ambos os transtornos - ansiedade e epilepsia - indicam possível semelhança fisiopatológica entre as duas doenças (Charney, 2003; Lydiard, 2003; Beyenburg et al., 2005).

Os fatores psicológicos, tais como a imprevisibilidade das crises, o medo da morte, a sensação de não controle das crises e estigma provavelmente predis põem pacientes com epilepsia a ansiedade (Pellock, 2004; Jacoby et al., 2005; Beyenburg et al., 2005; Souza et al., 2006). Desinformação sobre a doença também parece

estar relacionada ao aumento da ansiedade (Couldridge et al., 2001). Baixo grau de conhecimento sobre epilepsia parece ser significativamente relacionado com níveis mais elevados de ansiedade social e depressão; e níveis mais baixos de autoestima (Baker et al., 2005).

Satishchandra et al. (2003) demonstraram que maior tempo de duração da epilepsia se associa a maior prevalência de ansiedade. Já Brandt et al. (2010), possível relação com epilepsia de menor duração. Mensah et al. (2007) associam ansiedade a idade mais precoce de início das crises.

Um estudo de base populacional avaliou 515 pacientes com epilepsia na comunidade, encontrando uma prevalência de ansiedade de 20,5 %. Os fatores de risco associados com ansiedade foram depressão, efeitos adversos de DAEs, baixo nível educacional, doença clínica crônica, sexo feminino e desemprego (Seth et al., 2007).

Uma vez que nosso estudo apresenta amostra pequena, homogêneos e proveniente de serviço terciários, postulamos que amostras maiores de grupos heterogêneos encontrem associação, como os estudos supracitados.

Foi evidenciada associação entre baixa qualidade de vida e presença de transtornos de ansiedade tanto quando usado o diagnóstico pela escala Hamilton – ansiedade quanto a entrevista M.I.N.I. Em concordância com Nubukpo et al. (2004), Adewuia et al. (2005) e Mensah et al. (2007), a presença de transtornos de ansiedade em epilepsia sabidamente tem impacto negativo na qualidade de vida.

Segundo Choi-Kwon et al. (2003), o fator que levou a maior perda de qualidade de vida dos pacientes com epilepsia foram os transtornos de ansiedade. Segundo Kanner et al. (2009), a qualidade de vida é prejudicada de forma semelhante nas pessoas com epilepsia tanto com transtorno de ansiedade quanto com transtorno depressivo maior. Porém a pior qualidade de vida foi a dos pacientes que preenchem critério para ambos. Já segundo Johnson et al. (2004), tanto os transtornos de ansiedade quanto depressão impactaram igualmente, como principais fatores.

Houve associação, neste estudo, entre transtorno de ansiedade com aumento da percepção de efeitos adversos (medida pela escala LAEP). O que também foi demonstrado por Kanner et al. (2012), que alertaram que percepção de efeitos colaterais pode ter relação com transtornos de ansiedade e depressão, piorando

com estes. E propuseram o tratamento dos transtornos para comparar a percepção de efeitos colaterais antes e depois do uso de antidepressivos.

DAEs têm diferentes mecanismos de ação e, portanto, tem perfis anticonvulsivantes diversos, bem como diferentes perfis de efeitos adversos. Duas categorias globais de DAEs são identificados com base em seus perfis psicotrópicos predominantes. Um grupo tem efeitos sedativos - fadiga, prejuízo cognitivo, ganho de peso, bem como possíveis efeitos ansiolíticos e antimaníacos (estabilizadores do humor) (Ketter et al., 1999).

Estas ações podem ser relacionadas com uma predominância de potencialização da neurotransmissão inibitória (GABA). Fazem parte deste grupo os barbitúricos, benzodiazepínicos, carbamazepina, gabapentina, valproato, vigabatrina e tiagabina. O outro grupo está associada com a atenuação predominante da neurotransmissão excitatória glutamatérgica e seus efeitos excitatórios - hiperatividade, perda de peso, e, possivelmente, efeitos ansiolíticos e antidepressivos. Este grupo inclui felbamato e lamotrigina. Agentes como o topiramato, com ação tanto antilutamatérgica quanto GABAérgica têm perfis "mistos" (Ketter et al., 1999).

Estas considerações sugerem a hipótese testável que melhores resultados em pacientes com transtorno de ansiedade poderiam ser alcançados com base em perfis de drogas "ativadoras" (para pacientes com hipersonia, fadiga, apatia, depressão, cognição lento, o ganho de peso) ou "sedativas" (para aqueles com insônia, agitação, ansiedade, pensamento acelerado, perda de peso) (Ketter et al., 1999).

Estudos anteriores demonstraram que a politerapia está associada com um risco aumentado de transtornos de ansiedade (Ettinger et al., 1998; OGUZ et al., 2002; Williams et al., 2003; Adewuya et al., 2005; Mula; Sanders, 2007). É possível que a necessidade da utilização de politerapia seja reflexo da intratabilidade das crises epilépticas.

Segundo Viteva (2016), a percepção de estigma por parte dos pacientes com epilepsia também teve associação significativa com percepção de efeitos adversos a DAEs. Estigma, conceituado por Link e Phelan (apud Jakoby et al., 2008), como um processo social observado quando há elementos de rotulagem, estereótipos e discriminação devido a características especificadas anteriormente, como diferentes e inaceitáveis, que resultam em perda de status social. Apesar de não termos

encontrado relatos de associação entre estigma e ansiedade, consideramos como possível, uma vez que há temor social como parte do quadro de muitos pacientes.

Além da associação com transtornos de ansiedade, segundo Gilliam (2002), os efeitos adversos são responsáveis por pelo menos 40% da falha com drogas antiepilépticas. Conforme demonstram Panelli et al. (2007), Selai et al. (2005) e Martins et al. (2011), elevada pontuação em questionário de efeitos adversos está fortemente ligada a alta pontuação em questionário de transtornos de ansiedade e depressão. Principalmente em países em desenvolvimento, a estigmatização da epilepsia, bem como os transtornos de ansiedade e depressão, leva à pior adesão ao tratamento (Mbouba et al., 2008).

Neste estudo, correlacionando o escore de efeitos adversos com o escore de qualidade de vida e percepção do estado geral de saúde, observou-se que em ambas as variáveis, a relação é inversamente proporcional, com uma correlação significativa. Ou seja, o aumento dos efeitos adversos diminui o escore de qualidade de vida e percepção do estado geral de saúde.

Comparando o escore de efeitos adversos entre os pacientes que aderiram e não aderiram ao tratamento medicamentoso, observa-se que não há diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,752$ ) entre os grupos. A média do escore do LAEP no grupo que adere ao tratamento foi de  $40,5 \pm 12,3$  pontos e no grupo não aderente a média foi de  $41,5 \pm 13,5$ .

São limitações deste estudo ter sido transversal, ter amostra pequena e ter sido realizado em centro terciário. Segundo Tellez-Zenteno et al. (2007), há poucos estudos de base populacional avaliando a prevalência de condições psiquiátricas em pacientes com epilepsia (Tellez-Zenteno et al., 2007).

Apesar das limitações, sua importância se dá em razão dos dados sobre ansiedade na população com epilepsia ainda limitados, quando comparados aos dados existentes sobre transtornos de humor.

Como pontos fortes, consideramos que a utilização de uma entrevista padronizada para transtornos de ansiedade distintos (M.I.N.I.) e um questionário para ansiedade de forma geral (Hamilton ansiedade). Percebe-se a inexistência de uma escala ou entrevista curta para ansiedade em pacientes com epilepsia.

Nós recomendamos que seja rotina da consulta do paciente com epilepsia questionamento sobre sensação de medo, preocupações excessivas e sinais ou sintomas autonômicos relacionados a desconforto psíquico, uma vez que podem

direcionar para a possibilidade de transtornos de ansiedade e início do tratamento ou encaminhamento a serviço especializado.

Sabendo que o tratamento de pacientes com epilepsia na maior parte dos países, incluindo o Brasil, é papel do neurologista, estes devem estar preparados para reconhecimento e possível intervenção no paciente com transtorno de ansiedade.

Comunicação adequada entre neurologistas e psiquiatras, que consideramos ainda pouco comum, bem como consideraram Oliveira et al. (2007), parece crucial para tal propedêutica.

## 8 CONCLUSÕES

Transtornos de ansiedade foram diagnosticados em 35,6% pelo MINI e 33,4% pela escala de Hamilton, sendo os mais os frequentes o transtorno de ansiedade generalizada e o transtorno de pânico.

Foram identificados 4 pacientes com transtorno de estresse pós-traumático. E observamos que, em todos os 4 pacientes, havia presença de crises psicogênicas não epiléticas.

Não houve associação de transtornos de ansiedade com características sócio-demográficas – como idade, sexo – nem com características clínicas da epilepsia – como tempo de doença ou idade de início das crises, frequência atual de crises, e politerapia.

Não houve associação entre presença de transtorno de ansiedade e adesão medicamentosa pelo teste de Morinsky-Green.

Pacientes com transtornos ansiosos tiveram um maior comprometimento na qualidade de vida e na avaliação do estado geral de saúde, bem como uma maior percepção dos efeitos adversos das DAEs.

## REFERÊNCIAS

- 1.Adams SJ, O'Brien TJ, Lloyd J, Kilpatrick CJ, Salzberg MR, Velakoulis D. Neuropsychiatric morbidity in focal epilepsy. *Br J Psychiatry* 2008;192 (6):464-469.
- 2.Adewuya AO, Ola BA. Prevalence of and risk factors for anxiety and depressive disorders in Nigerian adolescents with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005;6:342-347.
- 3.American psychiatry association. DSM-5. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5.ed. Porto Alegre: Artmed, 2014. 992p.
- 4.Amorim P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. *Rev. Bras. Psiquiatr.* [Internet]. 2000 Sep [cited 2016 May 08]; 22( 3 ): 106-115.
- 5.Andermann LF. Epilepsy in Developing Countries. *Transcultural Psychiatric Research Review* 1995;32:251-384.
- 6.Andrade-Valença LPA, Valença MM, Velasco TR, Leite JP. Epilepsia do lobo temporal mesial associada à esclerose hipocampal. *J Epilepsy Clin Neurophysiol* 2006; 12(1):31-36.
- 7.Araújo AC, Lotufo Neto F. A nova classificação americana para os transtornos mentais – o DSM-5. *Rev Bras de terapia comportamental e cognitiva* 2014.
- 8.Araújo Filho GM, Rosa VP, Caboclo LOSF, Sakamoto AC, Yacubian E. Prevalence of psychiatric disorders in patients with mesial temporal sclerosis. *J Epilepsy Clin Neurophysiol* 2007;13(1):13-16.
- 9.Araújo Filho GM, Rosa VP, Yacubian EMT. Transtornos psiquiátricos na epilepsia: uma proposta de classificação elaborada pela comissão de neuropsiquiatria da ILAE. *J Epilepsy Clin Neurophysiol* 2008;14(3):119-23.
- 10.Attarian H, Carter VJ, Hykes E, Gilliam FR. Relationship between depression and intractability of seizures. *Epilepsy Behav* 2003;4:298–301. Baker GA; Spector S; McGrath Y; Soteriou H. Impact of epilepsy in adolescence. A UK controlled study. *Epilepsy Behav* 2005;6(4):556–62.
- 11.Barkus C, McHugh SB, Sprengel R. Hippocampal NMDA receptors and anxiety: At the interface between cognition and emotion. *European Journal of Pharmacology* 2010;626:49-56.
- 12.Belzung C, Philippot P. Anxiety from Phylogenetic Perspective: Is there a Qualitative Difference between Human and Animal Anxiety? *Neural Plasticity* 2007;1-17.

13. Beyenburg S, Mitchell A, Schmidt D. Anxiety in patients with epilepsy: Systematic review and suggestions for clinical management. *Epilepsy & Behavior*, 2005;7:161-171.
14. Blumer D. Antidepressant and double antidepressant treatment for the affective disorder of Epilepsy. *J Clin Psychiatry* 1997;58(1):3-11.
15. Blumer D, Montouris G, Davies K. The interictal dysphoric disorder: recognition, pathogenesis, and treatment of the major psychiatric disorder of epilepsy. *Epilepsy Behav* 2004;5:826-40.
16. Borges MA, Min LL, Guerreiro CA, Yacubian EM, Cordeiro JA, Tognola WA, Borges AP, Zanetta DM. Urban prevalence of epilepsy: populational study in São José do Rio Preto, a medium-sized city in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 2004; 62:199-204.
17. Boylan LS, Flint LA, Labovitz DL, et al. Depression but not seizure frequency predicts quality of life in treatment resistant epilepsy. *Neurology* 2004;62:258–61.
18. Brandt C, Schoendienst M, Trentowska M, May TW, Pohlmann-Eden B, Tuschen-Caffier B, Schrecke M, Fueratsch N, Witte-Boelt K, Ebner A. Anxiety Disorders in Epilepsy: The Forgotten Psychiatric Comorbidity. *Epilepsy Behav* 2010;17:259–263.
19. Calabrò RS, Grisolaghi J, Quattrini F, Bramanti P, Magaudda A. Prevalence and clinical features of sexual dysfunction in male with epilepsy: the first southern Italy hospital-based study. *Int J Neurosci* 2013;123(10):732-7.
20. Carrozzino D, Marchetti D, Laino D, Minna M, Verrocchio MC, Fulcheri M, Verrotti A, Bech P. Anxiety in adolescent epilepsy. A clinimetric analysis. *Nord J Psychiatry*. 2016 Feb 23:1-6.
21. Cavalcanti CMO, Silva SAA, Bastos O. Manifestações Psiquiátricas da Epilepsia. *Neurobiologia* 2009;72.
22. Cendes F, Andermann F, Gloor P et al. Relationship between atrophy of the amygdala and ictal fear in temporal lobe epilepsy. *Brain* 1994;117(4):739–46.
23. Charney, DS. Neuroanatomical circuits modulating fear and anxiety behaviors. *Acta Psychiatr Scand* 2003;(Suppl. 417):38–50.
24. Chapouthier G, Venault P. A pharmacological link between epilepsy and anxiety? *Trends Pharmacol Sci* 2001;22:491–3.
25. Choi-Kwon S, Chung C, Kim H, Lee S, Yoon S, Kho H, Oh J, Lee J. Factors affecting the quality of life in patients with epilepsy in Seoul, South Korea. *Acta Neurologica Scandinavica* 2003;108:428.

- 26.Christensen J, Vestergaard M, Mortensen P, Sidenius P, Agerbo E. Epilepsy and risk of suicide: a population-based case–control study. *Lancet Neurol* 2007;6:693-698.
- 27.Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30:389-399.
- 28.Cotterman-Hart, S. Depression in epilepsy: Why aren't we treating? *Epilepsy & Behavior* 2010;19(3):419-421.
- 29.Couldridge, L.; Kendall, S.; March, A. A systematic overview—a decade of research: the information and counselling needs of people with epilepsy. *Seizure* 2001;10(8):605–14.
- 30.Cramer JA, Brandenburg N, Xu X. Differentiating anxiety and depression symptoms in patients with partial epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005;6(4):563-569.
- 31.Cramer JA, Perrine K, Devinsky O, Bryant-Comstock L, Meador K, Hermann B. Development and cross-cultural translation of a 31-item quality of life in epilepsy inventory. *Epilepsia* 1998;39:81-8.
- 32.da Silva TI, Ciconelli RM, Alonso NB, Azevedo AM, Westphal-GuittiAC, PascalicchioTF, MarquesCM, Caboclo LOSF, CramerJA, SakamotoAC, Yacubian EMT. "Validity and reliability of the Portuguese version of the quality of life in epilepsy inventory (QOLIE-31) for Brazil." *Epilepsy & Behavior* 2007;10.2:234-241.
- 33.de Oliveira, GNM, et al. "Brazilian version of the neurological disorders depression inventory for epilepsy (NDDI-E)." *Epilepsy & Behavior* 2010;19.3:328-331.
- 34.Devinsky O, Barr WB, Vickrey BG, Berg AT, Bazil CW, Pacia SV, Langfitt JT, Walczak TS, Sperling MR, Shinnar S, Spencer SS.Changes in depression and anxiety after resective surgery for epilepsy. *Neurology* 2005 Dec 13;65(11):1744-9.
- 35.Devinsky O, Perry JK. Quality of life in epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34(Suppl. 4):S8-S13.
- 36.Ettinger, AB; Weisbrot, DM; Nolan, EE, et al. Symptoms of depression and anxiety in pediatric epilepsy patients. *Epilepsia* 1998;39:595–9.
- 37.Ettinger A, Reed M, Cramer J. Depression and comorbidity in community-based patients with epilepsy or asthma. *Neurology* 2004;63(6):1008-14.
- 38.Ettinger AB, Reed ML, Goldberg JF, Hirschfeld RM. Prevalence of bipolar symptoms in epilepsy vs other chronic health disorders. *Neurology*. 2005 Aug 23;65(4):535-40.

39. Fleck MP et al. Revision of the guidelines of the Brazilian Medical Association for the treatment of depression. *Rev Bras Psiquiatr* 2009;31(Supl I):7-17.
40. Fernandes JG, Schmidt MI, Monte TL, Tozzi S, Sander JWAS. Prevalência de crises epiléticas: um estudo populacional em Porto Alegre. *Arq Neuro-Psiquiatr* 1992;50:147.
41. Fernandes PT. Estigma na epilepsia [Tese - Doutorado] 2005. Campinas (SP): Universidade Estadual de Campinas.
42. Fernandes PT, Salgado PC, Noronha AL, De Boer HM, Prilipko L, Sander JW. Epilepsy stigma perception in an urban area of a limited-resource country. *Epilepsy Behav* 2007;11(1):25-32.
43. Fiódor, D. Os demônios. Tradução de: Paulo Bezerra; desenhos de Claudio Mubarac. São Paulo: Ed. 34, 2004. 704 p. (Coleção LESTE).
44. Fisher, SR et al. A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014;55(4):475-482.
45. Fisher RS, Van Emde BW, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005;46(4):470-472.
46. Gaitatzis A, Trimble MR, Sander JW. The psychiatric comorbidity of epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2004;110(4):207-220.
47. Gallucci Neto J, Marchetti RL. Epidemiologic aspects and relevance of mental disorders associated with epilepsy. *Rev Bras Psiquiatr* 2005; 27 (4):323-328.
48. Gilliam F. Optimizing health outcomes in active epilepsy. *Neurology* 2002;58(Suppl 5):S9-S20.
49. Gilliam FG, Barry JJ, Hermann BP, Meador KJ, Vahle V, Kanner AM. Rapid detection of major depression in epilepsy: a multicentre study. *Lancet Neurol* 2006 May;5(5):399-405.
50. Gilliam FG, Fessler AJ, Baker G, Vahle V, Carter J, Attarian H. Systematic screening allows reduction of adverse antiepileptic drug effects: a randomized trial. *Neurology* 2004;13;62(1):23-27
51. Hamed SA, Elserogy YM, Abd-Elhafeez HA. Psychopathological and peripheral levels of neurobiological correlates of obsessive-compulsive symptoms in patients with epilepsy: a hospital-based study. *Epilepsy Behav* 2013; 27(2):409-415.
52. Hamid H, Blackmon P, Cong X, Dziura J, Atlas LY, Vickrey BG, Berg AT, Bazil CW, Langfitt JT, Walczak TS, Sperling MR, Shinnar S, Devinsky O. Mood, anxiety,

and incomplete seizure control affect quality of life after epilepsy surgery. *Neurology* 2014;82(10):887-894.

53.Hamilton, M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 1959;32:50-55.

54.Harden CL. The comorbidity of depression and epilepsy: Epidemiology, etiology and treatment. *Neurology* 2002;59 (S4):48-55.

55.Hedges D, Jeppson K, Whitehead P. Antipsychotic medication and seizures: a review. *Drugs Today (Barc)*. 2003 Jul; 39(7):551-7

56.Hermann BP, Seidenberg M, Bell B, Woodard A, Rutecki P, Sheth R. Comorbid psychiatric symptoms in temporal lobe epilepsy: association with chronicity of epilepsy and impact on quality of life. *Epilepsy Behav*. 2000;1(3):184-190.

57.In the shadow of epilepsy (editorial). *Lancet* 1997; 349:9069.

58.International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 2005;46: 470–2.

59.Jacoby, A.; Snape, D; Baker, GA. Epilepsy and social identity: the stigma of a chronic neurological disorder. *Lancet Neurol* 2005;4:171–8.

60.Jakoby A, Wang W, Vu TD et al.. Meanings of epilepsy in its sociocultural context and implications for stigma: findings from ethnographic studies in local communities in China and Vietnam. *Epilepsy and Behavior* 2008; vol. 12:286–297.

61.Johnson EK, Jones JE, Seidenberg M, Hermann BP. The relative impact of anxiety, depression, and clinical seizure features on health-related quality of life in epilepsy. *Epilepsia* 2004;45:544–550.

62.Kalinin VV, Polyanskiy DA. Gender differences in risk factors of suicidal behavior in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005;6(3):424-429.

63.Kampf C, Walter U, Rösche J. The impact of anxiety, seizure severity, executive dysfunction, subjectively perceived psychological deficits, and depression on social function in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2016 Feb 19;57(Pt A):5-8.

64.Kanner AM. Depression and Epilepsy: a bidirectional relation? *Epilepsia* 2011;52(suppl 1):21-27.

65.Kanner AM. Epilepsy and mood disorders. *Epilepsia* 2007;48 Suppl 9:20-22.

- 66.Kanner AM. Management of psychiatric and neurological comorbidities in epilepsy. *Nature Reviews Neurology* 2016;12:106–116.
- 67.Kanner AM, Balabanov A. Depression and epilepsy: how closely related are they? *Neurology* 2002;58(Suppl 5):S27-S39.
- 68.Kanner AM, Barry JJ, Gilliam F, Hermann B, Meador KJ. Depressive and anxiety disorders in epilepsy: Do they differ in their potential to worsen common antiepileptic drug-related adverse events? *Epilepsia* 2012; 53(6):1104-1108.
- 69.Kanner AM. Psychiatric issues in epilepsy: the complex relation of mood, anxiety disorders, and epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2009a May;15(1):83-87.
- 70.Kanner AM, Byrne RW, Chicharro AV, Wu J, Frey M. Is a lifetime psychiatric history predictive of a worse postsurgical seizure outcome following a temporal lobectomy? *Neurology* 2009b;72:793–799.
- 71.Kanner AM, Ettinger A. Anxiety disorders in epilepsy. In: J Engel & T Pedley (eds) *Epilepsy: A Comprehensive Textbook 2008*. Lippincott, Williams and Wilkins, Baltimore.
- 72.Kaplan HI, Grebb JA, Sadock, BJ. *Compêndio de Psiquiatria*. 9ª. edição, 2007. Editora Artmed.
- 73.Keele NB. The role of serotonin in impulsive and aggressive behaviors associated with epilepsy-like neuronal hyperexcitability in the amygdala. *Epilepsy Behav* 2005;7:325–35.
- 74.Krishnamoorthy ES. The evaluation of behavioral disturbances in epilepsy. *Epilepsia*. 2006;47 Suppl 2:3-8.
- 75.Krishnamoorthy ES, Trimble MR, Blumer D. The classification of neuropsychiatric disorders in epilepsy: a proposal by the ILAE Commission on Psychobiology of Epilepsy. *Epilepsy Behav* 2007 May;10(3):349-53.
- 76.Kwan P, Yu E, Leung H, Leon T, Myshaskiw MA. Association of subjective anxiety, depression, and sleep disturbance with quality-of-life ratings in adults with epilepsy. *Epilepsia* 2009;50(5):1059-66.
- 77.LaFrance WC Jr (2008). Psychogenic nonepileptic seizures. *Curr Opin Neurol* 21(2):195-201.
- 78.Lambert MV, Robertson MM. Depression in epilepsy: etiology, phenomenology, and treatment. *Epilepsia* 1999;40 Suppl 10:S21-47.
- 79.Lecrubier Y, Sheehan D, Weiller E, Amorim P, Bonora I, Sheehan K, Janavs J, Dunbar G. The Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.), a short

diagnostic interview : Reliability and validity according to the CIDI. *European Psychiatry* 1997;12:232-241.

80.Lee S, Fung SC, Tsang A, et al. Lifetime prevalence of suicide ideation, plan, and attempt in metropolitan China. *Acta Psychiatr Scand* 2007;116:429-437.

81.Lepine JP. The epidemiology of anxiety disorders: prevalence and societal costs. *J Clin Psychiatry* 2002;63 Suppl 14:4-8.

82.Li J, Wang X, Meng H, Zeng K, Quan F, Liu F. Systemic Family Therapy of Comorbidity of Anxiety and Depression with Epilepsy in Adolescents. *Psychiatry investig* 2016;13(3):305-10.

83.Li LM, Fernandes PT, Noronha AL, Marques LH, Borges MA, Cendes F. Demonstration Project on Epilepsy in Brazil: situation assessment. *Arq Neuropsiquiatr* 2007;65 Suppl 1:5-13.

84.Lomas J, Boardman RH, Markowe M. Complications of chlorpromazine therapy in 800 mental-hospital patients. *Lancet* 1955;268(6875):1144-1147.

85.Lydiard, RB. The role of GABA in anxiety disorders. *J Clin Psychiatry* 2003;64(Suppl. 3):21–7.

86.MAPI Research Institute. Cultural adaptation of the QOLIE-31 into *UK-English, Italian, Spanish, Canadian French, French, German, Danish, and Swedish*. Lyon: MAPI, August, 1966.

87.Marchetti RL. Epilepsy in the shadow of Brazilian psychiatry. *Rev Bras Psiquiatr* 2004;26(1):67-68.

88.Marchetti RL, Castro APW, Kurcgant D.; Cremonese E; Gallucci N. Transtornos mentais associados à epilepsia. *J. Rev. Psiq. Clín* 2005;32(3):170-182.

89.Marino RJ, Cukiert A, Pinho E. Aspectos epidemiológicos da epilepsia em São Paulo. *Arq Neuro-Psiquiatr* 1986;44:243-253.

90.Martins HH, Alonso NB, Vidal-Dourado M, Carbonel TD, de Araujo Filho GM. Are adverse effects of antiepileptic drugs different in symptomatic partial and idiopathic generalized epilepsies? The Portuguese-Brazilian validation of the Liverpool Adverse Events Profile. *Epilepsy and Behavior* 2011;22:511–517.

91.Maschio M, Dinapoli L, Sperati F, Pace A, Fabi A, Vidiri A, Pompili A, Carapella CM. Effect of pregabalin add-on treatment on seizure control, quality of life, and anxiety in patients with brain tumour-related epilepsy: a pilot study. *Epileptic disord* 2012;14(4):388-97.

- 92.Mbuba CK, Ngugi AK, Newton CR, Carter JA. The epilepsy treatment gap in developing countries: a systematic review of the magnitude, causes, and intervention strategies. *Epilepsia* 2008;49:1491-1503.
- 93.Mendes MF, Tilbery CP, Balsimelli S, Moreira MA, Barão-Cruz AM. Depressão na esclerose múltipla forma remitente-recorrente. *Arq Neuropsiquiatr* 2003, 61(3-A):591-595.
- 94.Mensah SA, Beavis JM, Thapar AK, Kerr MP. A community study of the presence of anxiety disorder in people with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2007;11:118-124.
- 95.Ministério da Saúde. Brasil. *Rename 2010: processo de revisão e atualização*. Brasília: Ministério da Saúde; 2010.
- 96.Mohammadi MR, Ghanizadeh A, Davidian H, Mohammadi M, Norouzi M. Prevalence of epilepsy and comorbidity of psychiatric disorders in Iran. *Seizure* 2006;15:476-482.
- 97.Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive Validity of A Medication Adherence Measure in an Outpatient Setting. *J Clin Hypertens (Greenwich, Conn)* 2008;10(5):348-354.
- 98.Mula M, Sander JW. Negative effects of antiepileptic drugs on mood in patients with epilepsy. *Drug Safety* 2007;30:555-567.
- 99.Mula M, Trimble MR, Thompson P, Sander JW. Topiramate and word-finding difficulties in patients with epilepsy. *Neurology* 2003;60:1104-1107.
- 100.Noronha APP, Ziviani C, Hutz CZ, Bandeira D, Custódio EM, Alves IB, Alchieri JC, Borges LO, Pasquali L, Primi R, Domingues S. Em defesa da avaliação psicológica. *Aval. Psicol* 2002, v.1 n.2.
- 101.Norton PJ, Temple SR, Pettit JW. Suicidal ideation and anxiety disorders: elevated risk or artifact of comorbid depression? *J Behav Ther Exp Psychiatry* 2008;39:515-525.
- 102.Nbukpo P, Preux PM, Houinato D, et al. Psychosocial issues in people with epilepsy in Togo and Benin (West Africa) I. Anxiety and depression measured using Goldberg's scale. *Epilepsy Behav* 2004;5:722-727.
- 103.Okazaki, M, Naoto A, Masumi I, Masako W, Yutaka W, Masaaki K, Teiichi O et al. One-year seizure prognosis in epilepsy patients treated with antidepressants. *Epilepsy & Behavior* 2011;22(2):331-335.
- 104.Oliveira BLMB, Parreiras MS, Doretto MC. Epilepsia e Depressão: Falta diálogo entre a Neurologia e a Psiquiatria? *J Epilepsy Clin Neurophysiol* 2007;13(3):109-113.

- 105.Oliveira GNM, Kummer A, Salgado JV, Marchetti RL, Teixeira AL. Transtornos neuropsiquiátricos na epilepsia do lobo temporal. *Rev Bras Neurol* 2009;45:15-23.
- 106.Oliveira GNM, Salgado JV, Portela E, Pereira SRS, Teixeira AL. Crises não epiléticas: clínica e terapêutica. *J Bras Psiquiatr* 2008;57(1):52-56.
- 107.Oliveira, GNM, et al. "Beck Depression Inventory (BDI) and Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) in patients with epilepsy." *Jornal Brasileiro de Psiquiatria* 2011;60(2):131-134.
- 108.Panelli RJ, Kilpatrick C, Moore SM, Matkovic Z, D'Souza J, O'Brien TJ. The Liverpool Adverse Events Profile: relation to AED use and mood. *Epilepsia* 2007;48:456-63.
- 109.Pellock JM. Defining the problem: psychiatric and behavioral comorbidity in children and adolescents with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2004;5(Suppl.):3-9.
- 110.Pesola GR, Avasarala J. Bupropion seizure proportion among new-onset generalized seizures and drug related seizures presenting to an emergency department. *J Emerg Med*. 2002;22(3):235-239.
- 111.Preskorn SH, Fast GA. Tricyclic antidepressant-induced seizures and plasma drug concentration. *J Clin Psychiatry* 1992;53(5):160-162.
- 112.Price BH, Adams RD, Coyle JT. Neurology and psychiatry: closing the great divide. *Neurology* 2000;54:8-14.
- 113.Raust A, Slama F, Mathieu F, et al. Prefrontal cortex dysfunction in patients with suicidal behavior. *Psychol Med* 2007;37:411-419.
- 114.Reynolds EH, Kinnier Wilson JV. Psychosis of epilepsy in Babylon: the oldest account of the disorder. *Epilepsia* 2008; 49(9):1488-90.
- 115.Salgado, PCB. Identificação e caracterização das variáveis bio-psico-sociais na epilepsia de lobo temporal [Tese - Doutorado]. Campinas (SP): Universidade Estadual de Campinas; 2007.
- 116.Sander, Josemir W. The epidemiology of epilepsy revisited. *Current opinion in neurology* 2003;16(2):165-170.
- 117.Sareen J, Cox BJ, Afifi TO, de Graaf R, Asmundson GJ, ten Have M, Stein MB. Anxiety disorders and risk for suicidal ideation and suicide attempts: a population-based longitudinal study of adults. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62(11):1249-1257.
- 118.Satishchandra P, Krishnamoorthy E. Mesial temporal structures and comorbid anxiety in refractory partial epilepsy. *J Neuropsychiatry Clin Neuroscience*, 2003;15(4): 450-452.

- 119.Sazgar M, Carlen PL, Wennberg R. Panic attack semiology in right temporal lobe epilepsy. *Epileptic Disord* 2003;5(2):93-100.
- 120.Selai C, Bannister D, Trimble M. Antiepileptic drugs and the regulation of mood and quality of life (QOL): the evidence from epilepsy. *Epilepsia* 2005;46(Suppl 4):S50-7.
- 121.Shamim S, Hasler G, Liew C, Sato S, Theodore WH. Temporal lobe epilepsy, depression, and hippocampal volume. *Epilepsia*. 2009;50(5):1067-71.
- 122.Sheehan DV, Lecrubier Y, Harnett Sheehan K, Janavs J, Weiller E, Keskiner A, Schinka J, Knapp E, Sheehan MF, Dunbar GC. Reliability and validity of the Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.) according to the SCID-P. *European Psychiatry*, 1997;12:232-241.
- 123.Shukla GD, Srivastava ON, Katiyar BC, Joshi V, Mohan PK. Psychiatric manifestations in temporal lobe epilepsy: a controlled study. *Br J Psychiatry* 1979;135:411-417.
- 124.Silva ABB. *Mentes com medo: da compreensão à superação*. São Paulo; Integrare Editora, 2006.
- 125.Song HR, Woo YS, Wang HR, Jun TY, Bahk WM. How does antiepileptic drug induce suicidality? A case associated with levitracetam use. *Gen Hosp Psychiatry* 2014;36(3):360.e1-2.
- 126.Souza EAP, Salgado PCB. A psychosocial view of anxiety and depression in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2006;8(1): 232:238.
- 127.Stefanello S, Marín-Léon L, Fernandes PT, Li LM, Botega NJ. Depression and anxiety in a community sample with epilepsy in Brasil. *Arq Neuro-Psiquiatr* 2011;69(2b):342-348.
- 128.Swinkels W, Emde Boas W, Kuyk J. Interictal depression, anxiety, personality traits and psychological dissociation in pacientes with temporal lobe epilepsy and extra-TLE. *Epilepsia* 2006;47(12):2092-2103.
- 129.Tang WK, Lu J, Ungvari GS, Wong KS, Kwan P. Anxiety symptoms in patients with frontal lobe epilepsy versus generalized epilepsy. *Seizure* 2012;21(6):457-60.
- 130.Tellez-Zenteno JF, Patten SB, Jetté N, Williams J, Wiebe S. Psychiatric comorbidity in epilepsy: A population-based analysis. *Epilepsia* 2007;48:2336-2344.
- 131.Thurman DJ, Beghi E, Begley CE, Berg AT, Buchhalter JR, Ding D, Hesdorffer DC, Hauser WA, Kazis L, Kobau R, Kroner B, Labiner D, Liow K, Logroscino G, Medina MT, Newton CR, Parko K, Paschal A, Preux PM, Sander JW, Selassie A, Theodore W, Tomson T, Wiebe S; ILAE Commission on Epidemiology. Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. *Epilepsia* 2011; 52 Suppl 7:2-26.

132. Titlic M, Basic S, Hajsek S, Lusic I. "Comorbidity psychiatric disorders in epilepsy: a review of literature. *Bratislava Medical Journal* 2009;110(2):105–109.
133. Tracy JI, Dechant V, Sperling MR, Cho R, Glosser D. The association of mood with quality of life ratings in epilepsy. *Neurology* 2007;3;68(14):1101-7.
134. Trimble MR. New antiepileptic drugs and psychopathology. *Neuropsychobiology* 1998;38:149-151.
135. Trimble, MR; Van Elst, LT. The amygdala and psychopathology studies in epilepsy. *Ann NY Acad Sci* 2003;985:461–8.
136. Torres CM; oriente. Maximo Muxfeldt. Dissertação de mestrado. Universidade Federal do Rio Grande do Sul 2010. Faculdade de Medicina, Programa de pós-graduação em Medicina.
137. Vazquez B, Devinsky O. Epilepsy and anxiety. *Epilepsy Behav* 2003;4 Suppl 4:S20-S25.
138. Viikinsalo M, et al. Depression and Medication Toxicity, but not Seizure Frequency or Severity, Predict Health Outcomes in Refractory Epilepsy. *Epilepsia* 2000;41(Suppl. 7):S175.
139. Viteva E. Relation of perceived stigma to adverse effects of medications in patients with epilepsy. *Epilepsy Research and treatment* 2016; Article ID 5362806, 6 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2016/5362806>.
140. Williams J, Steel C, Sharp, GB et al.. Anxiety in children with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2003;4:729–32.
141. Wilson SJ, Wrench JM, McIntosh AM, Bladin PF, Berkovic SF. Personality development in the context of intractable epilepsy. *Arch Neurol* 2009;66(1):68-72.

## APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

### UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO – UFPE HOSPITAL DAS CLÍNICAS

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (PARA MAIORES DE 18 ANOS OU E MANCIPADOS – Resolução 466/12)

Convidamos o(a) Sr.(a) para participar como voluntário(a) da pesquisa Avaliação do tratamento com antidepressivos de transtornos ansiosos e depressivos em pacientes com epilepsia, que está sob a responsabilidade do pesquisador Ednaldo Marques Bezerra Filho, situado na Av. Prof. Dr. Moraes Rego, SN, 9º andar; telefone (81) 99834387 ou e-mail eednaldofilho@hotmail.com está sob a orientação de: e Luciana Andrade Valença, telefone (81) 99658331 ou e mail lupatrizia@yahoo.com.br. Também participam também desta pesquisa: Pedro Paulo Gomes do Nascimento, telefone (81) 82041031.

Este Termo de Consentimento pode conter informações que o/a senhor/a não entenda. Caso haja alguma dúvida, pergunte à pessoa que está lhe entrevistando para que o/a senhor/a esteja bem esclarecido (a) sobre sua participação na pesquisa. Após ser esclarecido (a) sobre as informações a seguir, caso aceite em fazer parte do estudo, rubriche as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa o (a) Sr. (a) não será penalizado (a) de forma alguma. Também garantimos que o (a) Senhor (a) tem o direito de retirar o consentimento da sua participação em qualquer fase da pesquisa, sem qualquer penalidade.

#### INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

Buscamos identificar pacientes com sintomas depressivos e tratá-los com as medicações disponíveis na farmácia básica do SUS. Você inicialmente será entrevistado e examinado para que possamos identificar se você tem ou não depressão e ansiedade. No caso positivo, você será distribuído em um dos grupos de tratamento (fluoxetina e amitriptilina). Durante um período de 06 meses você será acompanhado durante suas consultas no ambulatório de epilepsia e após o final desse períodos, será avaliada a necessidade de manutenção ou não do tratamento. Serão cerca de 3 visitas de acompanhamento que coincidirão com suas consultas no ambulatório. Lembre-se que não haverá mudanças no seu atendimento no ambulatório de Epilepsia do Hospital das Clínicas.

**RISCOS diretos** – efeitos gastrointestinais como náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, constipação; arritmias cardíacas; hipotensão postural; sonolência; insônia; virada rápida do humor de depressivo para eufórico; ocorrência de crises epiléticas Todos os procedimentos para minimize efeitos serão tomados em suas consultas no ambulatório.

**BENEFÍCIOS diretos e indiretos** – Espera-se possível melhora de diversos aspectos de sua qualidade de vida como a diminuição da frequência de crises epiléticas, melhora da ansiedade e depressão; menor impacto de efeitos colaterais; aumento da adesão ao tratamento com drogas antiepiléticas.

As informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os dados coletados nesta pesquisa (gravações e entrevistas), ficarão armazenados em pastas de arquivo, sob a responsabilidade do pesquisador no endereço acima informado, pelo período de mínimo 5 anos.

O (a) senhor (a) não pagará nada para participar desta pesquisa. Se houver necessidade, as

despesas para a sua participação serão assumidos pelos pesquisadores (ressarcimento de transporte e alimentação). Fica também garantida indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extrajudicial.

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE no endereço: **(Avenida da Engenharia s/n – 1º Andar, sala 4 - Cidade Universitária, Recife - PE, CEP: 50740-600, Tel: (81) 2126 .8588 email: cepccs@ufpe.br).**

\_\_\_\_\_ (assinatura do pesquisador)

### CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIO(A)

Eu, \_\_\_\_\_, CPF \_\_\_\_\_, abaixo assinado, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e de ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em participar do estudo **Avaliação do tratamento com antidepressivos de transtornos ansiosos e depressivos em pacientes com epilepsia** como voluntário (a). Fui devidamente informado(a) e esclarecido (a) pelo(a) pesquisador (a) sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade (ou interrupção de meu acompanhamento/ assistência/tratamento).

Local e data \_\_\_\_\_ Assinatura do participante:  
\_\_\_\_\_

*“Presenciamos a solicitação de consentimento e esclarecimentos sobre a pesquisa e o aceite do voluntário em participar.”*

Nome: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_

Assinatura : \_\_\_\_\_

## ANEXO A – ESCALA DE AVALIAÇÃO DE ANSIEDADE DE HAMILTON

Prontuário Nº. \_\_\_\_\_ Iniciais do paciente: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

**Instruções:** Esta lista de verificação é para auxiliar o clínico ou psiquiatra na avaliação de cada paciente de acordo com o seu grau de ansiedade e condição patológica. Preencha com o grau apropriado, na casela correspondente ao lado de cada item, na coluna à direita.

**GRAUS:** *Nenhum = 0; Leve = 1; Médio = 2; Forte = 3; Máximo = 4*

Nº	ITEM	COMPORTAMENTO	GRAU
1	Humor Ansioso	Preocupações, previsão do pior, antecipação temerosa, irritabilidade, etc.	
2	Tensão	Sensações de tensão, fadiga, reação de sobressalto, comove-se facilmente, tremores, incapacidade para relaxar e agitação.	
3	Medos	De escuro, de estranhos, de ficar sozinho, de animais, de trânsito, de multidões, etc. (avaliar qualquer um por intensidade e frequência de exposição).	
4	Insônia	Dificuldade em adormecer, sono interrompido, insatisfeito e fadiga ao despertar, sonhos penosos, pesadelos, terrores noturnos, etc.	
5	Intelectual (cognitivo)	Dificuldade de concentração, falhas de memória, etc.	
6	Humor Deprimido	Perda de interesse, falta de prazer nos passatempos, depressão, despertar precoce, oscilação do humor, etc.	
7	Somatizações Motoras	Dores musculares, rigidez muscular, contrações espásticas, contrações involuntárias, ranger de dentes, voz insegura, etc.	
8	Somatizações Sensoriais	Ondas de frio ou calor, sensações de fraqueza, visão turva, sensação de picadas, formigamento, câimbras, dormências, sensações auditivas de tinidos, zumbidos, etc.	
9	Sintomas Cardiovasculares	Taquicardia, palpitações, dores torácicas, sensação de desmaio, sensação de extra-sístoles, latejamento dos vasos sanguíneos, vertigens, batimentos irregulares, etc.	
10	Sintomas Respiratórios	Sensações de opressão ou constricção no tórax, sensações de sufocamento ou asfixia, suspiros, dispnéia, etc.	
11	Sintomas Gastrointestinais	Deglutição difícil, aerofagia, dispepsia, dores abdominais, ardência ou azia, dor pré ou pós-prandial, sensações de plenitude ou de vazio gástrico, náuseas, vômitos, diarreia ou constipação, pirose, meteorismo, náusea, vômitos, etc.	
12	Sintomas Geniturinários	Polaciúria, urgência da micção, amenorréia, menorragia, frigidez, ereção incompleta, ejaculação precoce, impotência, diminuição da libido, etc.	
13	Sintomas Autonômicos	Boca seca, rubor, palidez, tendência a sudorese, mãos molhadas, inquietação, tensão, dor de cabeça, pêlos eriçados, tonteiras, etc.	
14	Comportamento na Entrevista	Tenso, pouco à vontade, inquieto, a andar a esmo, agitação das mãos (tremores, remexer, cacoetes) franzir a testa e face tensa, engolir seco, arrotos, dilatação pupilar, sudação, respiração suspirosa, palidez facial, pupilas dilatadas, etc.	

### ESCALA DE AVALIAÇÃO DE ANSIEDADE DE HAMILTON

**Observação:** Conforme se pode constatar, esta *Escala de Ansiedade de Hamilton* (1959) compreende 14 itens distribuídos em dois grupos, sendo o primeiro grupo, com 7 itens, relacionado a sintomas de humor ansioso e o segundo grupo, também com 7 itens, relacionado a sintomas físicos de ansiedade – o que possibilita obter escores parciais, ou seja, separadamente para cada grupo de itens. O escore total é obtido pela soma dos valores (graus) atribuídos em todos os 14 itens da escala, cujo resultado varia de 0 a 56. Esta escala deve ser aplicada pelo profissional.

## ANEXO B – M.I.N.I. (MINI INTERNATIONAL NEUROPSYCHIATRIC ENTERVIEW) – TRANSTORNO DE PÂNICO

→ SIGNIFICA : IR DIRETAMENTE PARA E5, ASSINALAR NÃO E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE

E1	a	Alguma vez teve episódios repetidos durante os quais se sentiu <b>subitamente</b> muito ansioso(a), muito desconfortável ou assustado(a), mesmo em situações em que a maioria das pessoas não se sentiria assim ?	→ NÃO	SIM	1
	b	<b>SE SIM:</b> Estes episódios de ansiedade atingiam sua intensidade máxima em menos de 10 minutos?	→ NÃO	SIM	2
E2		Alguns desses episódios de ansiedade, mesmo há muito tempo, foram imprevisíveis ou ocorreram sem que nada os provocasse/ sem motivo ?	→ NÃO	SIM	3
E3		Após um ou vários desses episódios, já houve um período de pelo menos um mês durante o qual teve medo de ter outros episódios ou estava preocupado(a) com as suas possíveis consequências ?	NÃO	SIM	4
E4		<b>Durante o episódio em que se sentiu pior :</b>			
	a	Teve palpitações ou o seu coração bateu muito rápido ?	NÃO	SIM	5
	b	Transpirou ou ficou com as mãos úmidas ?	NÃO	SIM	6
	c	Teve tremores ou contrações musculares ?	NÃO	SIM	7
	d	Teve dificuldade para respirar ou sentiu-se abafado(a) ?	NÃO	SIM	8
	e	Teve a impressão de sufocar ou de ter um nó na garganta ?	NÃO	SIM	9
	f	Sentiu dor ou aperto ou desconforto no peito ?	NÃO	SIM	10
	g	Teve náuseas, problemas de estômago ou diarreia repentina ?	NÃO	SIM	11
	h	Sentiu-se tonto(a), com vertigens ou ao ponto de desmaiar ?	NÃO	SIM	12
	i	Teve a impressão que as coisas à sua volta eram estranhas ou irrealis ou sentiu-se como que desligado (a) do todo ou de uma parte do seu corpo ?	NÃO	SIM	13
	j	Teve medo de enlouquecer ou de perder o controle ?	NÃO	SIM	14
	k	Teve medo de morrer ?	NÃO	SIM	15
	l	Teve dormências ou formigamentos no corpo ?	NÃO	SIM	16
	m	Teve ondas de frio ou de calor ?	NÃO	SIM	17
E5		<b>E3 = SIM E HÁ PELO MENOS 4 RESPOSTAS "SIM" EM E4 ?</b>	NÃO	SIM	
			<i>Transtorno de Pânico Vida inteira</i>		
E6		<b>SE E5 = "NÃO", HÁ PELO MENOS UMA RESPOSTA "SIM" EM E4 ?</b>	NÃO	SIM	
		<b>SE E6 = "SIM", PASSAR A F1.</b>	<i>Ataques Pobres em Sintomas Vida inteira</i>		
E7		Durante o último mês, teve pelo menos 2 desses episódios de ansiedade, seguidos de um medo constante de ter outro episódio ?	NÃO	SIM	18
			<i>Transtorno de Pânico Atual</i>		

**ANEXO C – M.I.N.I. (MINI INTERNATIONAL NEUROPSYCHIATRIC ENTERVIEW)  
– AGORAFOBIA**

F1	Sente-se particularmente ansioso(a) ou desconfortável em lugares ou em situações das quais é difícil ou embaraçoso escapar ou, ainda, em que é difícil ter ajuda como estar numa multidão, esperando numa fila, longe de casa ou sozinho (a) em casa, atravessando uma ponte, dentro de um ônibus, de um carro ou de um avião?	NÃO	SIM	19
----	--	-----	-----	----

SE F1 = “NÃO”, COTAR “NÃO” EM F2.

F2	Tem tanto medo dessas situações que na prática, evita-as, sente um intenso mal-estar quando as enfrenta ou procura estar acompanhado(a) ao ter que enfrentá-las ?	NÃO	SIM	20
		<i>Agorafobia Atual</i>		

F2 (Agorafobia Atual) É COTADA “NÃO”  
e  
E7 (Transtorno de Pânico Atual) É COTADA “SIM” ?

NÃO	SIM
<i>TRANSTORNO DE PÂNICO sem Agorafobia ATUAL</i>	

F2 (Agorafobia Atual) É COTADA “SIM”  
e  
E7 (Transtorno de Pânico Atual) É COTADA “SIM” ?

NÃO	SIM
<i>TRANSTORNO DE PÂNICO com Agorafobia ATUAL</i>	

F2 (Agorafobia Atual) É COTADA “SIM”  
e  
E5 (Transtorno de Pânico Vida Inteira) É COTADA “NÃO” ?

NÃO	SIM
<i>AGORAFOBIA sem história de Transtorno de Pânico ATUAL</i>	

## ANEXO D – M.I.N.I. (MINI INTERNATIONAL NEUROPSYCHIATRIC INTERVIEW) – FOBIA SOCIAL

→ SIGNIFICA : IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALAR **NÃO** EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE

G1	Durante o último mês, teve medo ou sentiu-se incomodado(a) por estar no centro das atenções, teve medo de ser humilhado(a) em algumas situações sociais; por exemplo, quando devia falar diante de um grupo de pessoas, ou comer com outras pessoas ou em locais públicos, ou escrever quando alguém estava olhando ?	→ NÃO	SIM	1
G2	Acha que esse medo é excessivo ou injustificado ?	→ NÃO	SIM	2
G3	Tem tanto medo dessas situações sociais que, na prática, as evita ou sente um intenso mal-estar quando as enfrenta ?	→ NÃO	SIM	3
G4	Esse medo causa-lhe um sofrimento importante ou perturba de forma significativa seu trabalho ou suas relações sociais?	NÃO	SIM	4

G4 É COTADA “SIM” ?

NÃO	SIM
<b>FOBIA SOCIAL</b>	
<i>(Transtorno de Ansiedade Social)</i>	
<b>ATUAL</b>	

## ANEXO E – M.I.N.I. (MINI INTERNATIONAL NEUROPSYCHIATRIC INTERVIEW) – TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO

→ SIGNIFICA : IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALAR **NÃO** EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE

I1	Alguma vez viveu ou presenciou ou teve que enfrentar um acontecimento extremamente traumático, no decorrer do qual morreram pessoas, ou você mesmo e/ou outros foram ameaçados de morte ou foram gravemente feridos ou atingidos na sua integridade física? EXEMPLOS DE CONTEXTOS TRAUMÁTICOS: ACIDENTE GRAVE, AGRESSÃO, ESTUPRO, ASSALTO A MÃO ARMADA, SEQÜESTRO, RAPTO, INCÊNDIO, DESCOBERTA DE CADÁVER, MORTE SÚBITA NO MEIO EM QUE VIVE, GUERRA, CATÁSTROFE NATURAL...	→ NÃO	SIM	1
I2	Durante o último mês, pensou freqüentemente nesse acontecimento de forma penosa ou sonhou com ele ou freqüentemente teve a impressão de revê-lo?	→ NÃO	SIM	2
I3	<b>Durante o último mês:</b>			
a	Tentou não pensar nesse acontecimento ou evitou tudo o que pudesse fazê-lo(a) lembrar-se dele?	NÃO	SIM	3
b	Teve dificuldades de lembrar-se exatamente do que se passou?	NÃO	SIM	4
c	Perdeu o interesse pelas coisas das quais gostava antes?	NÃO	SIM	5
d	Sentiu-se desligado(a) de tudo ou teve a impressão de se ter tornado um(a) estranho(a) em relação aos outros?	NÃO	SIM	6
e	Teve dificuldade de sentir as coisas, como se não fosse mais capaz de amar?	NÃO	SIM	7
f	Teve a impressão de que a sua vida não seria nunca mais a mesma, ou que morreria mais cedo do que as outras pessoas ?	NÃO	SIM	8
	HÁ PELO MENOS 3 RESPOSTAS “SIM” EM I3 ?	→ NÃO	SIM	
I4	<b>Durante o último mês:</b>			
a	Teve dificuldade de dormir ?	NÃO	SIM	9
b	Estava particularmente irritável, teve explosões de raiva facilmente?	NÃO	SIM	10
c	Teve dificuldades de se concentrar ?	NÃO	SIM	11
d	Estava nervoso(a), constantemente alerta?	NÃO	SIM	12
e	Ficava sobressaltado(a) por quase nada?	NÃO	SIM	13
	HÁ PELO MENOS 2 RESPOSTAS “SIM” EM I4 ?	→ NÃO	SIM	
I5	Durante o último mês, esses problemas perturbaram de forma significativa seu trabalho, suas atividades cotidianas ou suas relações sociais?	NÃO	SIM	14

**I5 É COTADA SIM?**

<b>NÃO</b>	<b>SIM</b>
<b>TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO ATUAL</b>	

## ANEXO F – IDTN-E (INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO PARA TRANSTORNOS NEUROLÓGICOS EM EPILEPSIA)

### INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO EM TRANSTORNOS NEUROLÓGICOS PARA A EPILEPSIA (IDTN-E)

O questionário abaixo foi elaborado para auxiliar no rastreamento de depressão em pessoas com epilepsia. Para cada um dos enunciados da tabela, por favor, circule o número que melhor descreve a maneira como você tem se sentido nas duas últimas semanas, incluindo o dia de hoje.

	Sempre ou Frequentemente	Algumas Vezes	Raramente	Nunca
TUDO É UM GRANDE ESFORÇO PARA MIM.	4	3	2	1
NADA DO QUE EU FAÇO É CERTO.	4	3	2	1
EU ME SINTO CULPADO (A).	4	3	2	1
EU PREFERIRIA ESTAR MORTO (A).	4	3	2	1
EU ME SINTO FRUSTRADO (A).	4	3	2	1
EU TENHO DIFICULDADES EM ENCONTRAR PRAZER.	4	3	2	1

**ANEXO G – LAEP (VERSÃO EM PORTUGUÊS (BR) DA LIVERPOOL ADVERSE  
EVENTS PROFILE)**

Durante as quatro últimas semanas, você teve algum destes problemas ou efeitos adversos da medicação listados abaixo? Para cada item, se teve algum problema sempre ou frequentemente, circule 4; se o problema apareceu de vez em quando circule 3; e assim sucessivamente. Favor se certificar de ter respondido a todos os itens.

	Sempre ou Frequentemente	De vez em quando	Raramente	Nunca
Dificuldade de manter o equilíbrio do corpo	4	3	2	1
Cansaço	4	3	2	1
Agitação	4	3	2	1
Nervosismo e/ou agressividade	4	3	2	1
Vontade de agredir	4	3	2	1
Dor de cabeça	4	3	2	1
Queda de cabelo	4	3	2	1
Problemas na pele como espinhas e alergia	4	3	2	1
Visão dupla ou borrada	4	3	2	1
Irritação no estômago	4	3	2	1
Dificuldade de concentração	4	3	2	1
Problemas na boca ou na gengiva	4	3	2	1
Tremor nas mãos	4	3	2	1
Ganho de peso	4	3	2	1
Tontura	4	3	2	1
Sonolência	4	3	2	1
Depressão	4	3	2	1
Problemas de memória	4	3	2	1
Sono perturbado/interrompido	4	3	2	1

## ANEXO H – QOLIE 31 (QUALITY OF LIFE ON EPILEPSY INVENTORY)

Estas questões são sobre sua saúde e atividades do dia-a-dia. Responda cada questão circulando a resposta que mais se aproxime da forma como está sua saúde. Caso não esteja seguro da resposta, responda da forma mais honesta possível.

1. Em geral, como você classificaria sua Qualidade de Vida? Circule um número na escala que varia de 0 a 10, onde 0 corresponde a Pior Qualidade de Vida possível e 10 a Melhor Qualidade de Vida Possível.

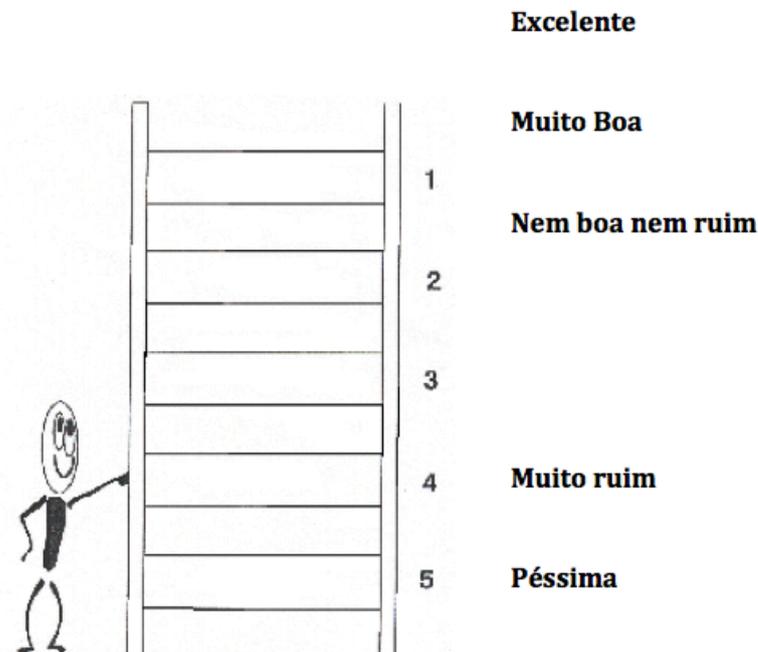


As questões seguintes são sobre **como você tem se sentido e como as coisas têm sido para você nas últimas 4 semanas**. Para cada questão indique a resposta que mais se aproxime de **como tem se sentido**. Circule um número na escala que varia de 1 (todo tempo) a 6 (nunca). **Com que frequência, nas últimas 4 semanas, você:**

	Todo Tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nun
2. Sentiu-se cheio de disposição, de ânimo?	1	2	3	4	5	6
3. Sentiu-se muito nervoso?	1	2	3	4	5	6
4. Sentiu-se tão triste que nada o animava?	1	2	3	4	5	6
5. Sentiu-se calmo ou tranquilo?	1	2	3	4	5	6
6. Sentiu-se cheio de energia?	1	2	3	4	5	6
7. Sentiu-se desanimado ou abatido?	1	2	3	4	5	6
8. Sentiu-se esgotado?	1	2	3	4	5	6
9. Sentiu-se feliz?	1	2	3	4	5	6
10. Sentiu-se cansado?	1	2	3	4	5	6

11. Preocupa-se em ter outra crise?	1	2	3	4	5	6
12. Teve dificuldade de raciocinar e resolver problemas (como fazer planos, tomar decisões, aprender coisas novas)?	1	2	3	4	5	6
13. Você diminuiu suas atividades sociais, como visitar amigos ou parentes próximos por problemas com a sua saúde?	1	2	3	4	5	6

14. Como tem sido sua **Qualidade de Vida nas últimas 4 semanas**, ou seja, **como as coisas têm sido para você**? Circule na escala um número que varia de 1 (excelente) a 5 (péssima).



15. Nas últimas 4 semanas, você teve **problemas com sua memória**, ou seja problemas para lembrar das coisas? Circule um número na escala que varia de 1 (Bastante Problema) a 4 (Nenhum Problema).

Sim, bastante problema	Sim, algum problema	Sim, só um pouco de problema	Não, nenhum problema
1	2	3	4

16. Nas últimas 4 semanas, você teve **problemas com sua memória** ( ou seja, lembrar-se das coisas que as pessoas disseram ) no seu trabalho ou atividades diárias?

Todo Tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
1	2	3	4	5	6

As perguntas seguintes estão relacionadas a **problemas de concentração**. Nas últimas 4 semanas, com que frequência você teve problemas para concentrar-se ( ou seja, manter-se pensando em uma determinada atividade) e o quanto esses problemas interferiram no seu dia-a-dia.

	Todo Tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
17. Problemas para concentrar-se durante uma leitura.	1	2	3	4	5	6
18. Problemas para manter sua atenção em alguma atividade por algum tempo?	1	2	3	4	5	6

As questões seguintes relacionam-se com **problemas que a epilepsia ou a medicação** podem ter causado em certas atividades, nas últimas 4 semanas.

	Sim, bastante	Sim, moderadamente	Sim, só um pouco	Sim, às vezes	Não, nenhum
19. No lazer.	1	2	3	4	5
20. Na direção de veículos.	1	2	3	4	5

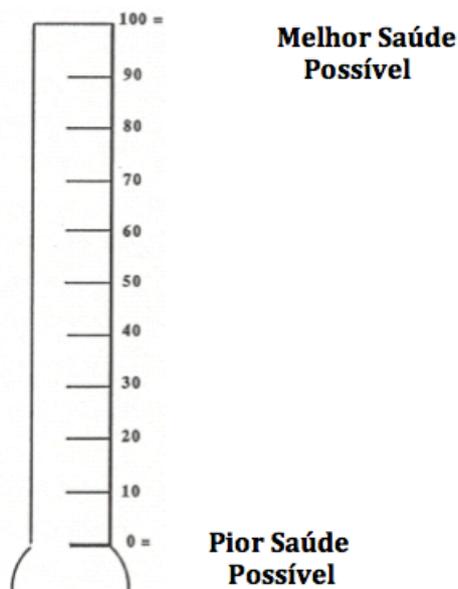
As perguntas seguintes estão relacionadas em **como você tem se sentido em relação às suas crises**.

	Sim, bastante	Sim, moderadamente	Sim, só um pouco	Sim, Às vezes	Não, nenhum
21. Você tem medo de ter outra crise nas próximas 4 semanas?	1	2	3	4	5
22. Você se preocupa em machucar-se durante uma crise?	1	2	3	4	5
23. Preocupa-se em se envergonhar ou ter problemas sociais devido a crise?	1	2	3	4	5
24. Você se preocupa pelos efeitos colaterais que a medicação possa lhe causar se tomada por um longo período, ou seja, que ela possa fazer mal para seu organismo?	1	2	3	4	5

Indique o quanto os seguintes problemas abaixo o incomodam. Circule um número na escala que varia de 1 (Não Incomoda) a 5 (Incomoda Extremamente).

	Sim, incomoda extremamente	Sim, incomoda bastante	Sim, incomoda só um pouco	Sim, incomoda às vezes	Não incomoda
25. As crises epilépticas	5	4	3	2	1
26. Problemas de Memória, ou seja, dificuldade para lembrar das coisas.	5	4	3	2	1
27. Dificuldade no trabalho.	5	4	3	2	1
28. Dificuldades sociais, ou seja, sentir-se impedido de se relacionar com outras pessoas ou fazer atividades fora de casa.	5	4	3	2	1
29. Efeitos colaterais da medicação no organismo?	5	4	3	2	1
30. Efeitos colaterais da medicação no raciocínio, para pensar, para se concentrar?	5	4	3	2	1

31. Quanto você acha que sua saúde está boa ou ruim? No termômetro abaixo a **melhor saúde possível** corresponde a **100** e a **pior saúde possível** corresponde a **0**. Circule um número na escala que melhor indica **como você se sente em relação a sua saúde**. Ao responder, **considere a epilepsia** como sendo parte da sua saúde.



**ANEXO I – TESTE DE MORISKY-GREEN**

1. Você, algumas vezes, se esquece de tomar seu remédio? ( ) Sim ( ) Não
2. Você, às vezes, é descuidado em relação à hora de tomar seu remédio? ( ) Sim ( ) Não
3. Quando se sente bem, alguma vez, você deixa de tomar seu remédio? ( ) Sim ( ) Não
4. Quando se sente mal com o remédio, às vezes, você deixa de tomar? ( ) Sim ( ) Não