

Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos - UNICEPLAC
Curso de Medicina
Trabalho de Conclusão de Curso

Distúrbios psiquiátricos associados à epilepsia

Gama-DF
2021



(61) 3035-3900



www.uniceplac.edu.br



Área Especial para Indústria
Lote nº 02, Bloco A, Sala 304,
Setor Leste, Gama, Brasília, DF
CEP 72.445-020

ISABELLA LOPES DE OLIVEIRA

Distúrbios psiquiátricos associados à epilepsia

Monografia apresentada como requisito para conclusão do curso de Medicina do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac.

Orientadora: Profa. Esp. Tatiana Vasques Grangeiro Ferreira

Gama-DF
2021



(61) 3035-3900



www.uniceplac.edu.br



Área Especial para Indústria
Lote nº 02, Bloco A, Sala 304,
Setor Leste, Gama, Brasília, DF
CEP 72.445-020

O48d

Oliveira, Isabella Lopes de.
Distúrbios psiquiátricos associados à epilepsia. / Giovana Castro de Paula Costa. – 2021.

64 p. : il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos - UNICEPLAC, Curso de Medicina, Gama-DF, 2021.

Orientação: Profª. Esp. Tatiana Vasques Grangeiro Ferreira.

1. Epilepsia. 2. Distúrbios psiquiátricos. 3. Qualidade de vida.
I. Título.

CDU: 6



ISABELLA LOPES DE OLIVEIRA

Distúrbios psiquiátricos associados à epilepsia

Monografia apresentada como requisito para conclusão do curso de Medicina do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac.

Orientadora: Profa. Esp. Tatiana Vasques Grangeiro Ferreira

Gama, 10 de junho de 2021.

Banca Examinadora

s

Profa. Esp. Tatiana Vasques Grangeiro Ferreira
Orientadora

Prof. Me. Alessandro Ricardo Caruso da Cunha
Examinador

Prof. Me. Flavio Jose Dutra de Moura
Examinador



AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Adriana de Oliveira Souza e Gênês Lopes de Almeida, em primeiro lugar, por serem meu alicerce e meus maiores exemplos como exímios médicos;

À minha irmã, Isadora Lopes, por todo apoio;

À minha querida orientadora, Dra. Tatiana Vasques, por ter aceitado orientar o meu trabalho, pelos valiosos ensinamentos como minha professora de neurologia e que, além de tudo, é uma amiga especial;

À minha psicóloga Lorena de Abreu, pelo apoio, por sempre oferecer uma escuta acolhedora e me guiar da melhor maneira possível;

Ao meu professor de metodologia científica, mestre Caruso, por todo conhecimento adquirido e cordialidade;

Ao UNICEPLAC – Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – por me permitir a realização deste trabalho.





*“O prazer do amor é apenas uma curta
epilepsia.”
(Demócrito)*

*“Os homens pensam que a epilepsia é divina
meramente porque não a compreendem. Se eles
denominaram divina qualquer coisa que não
compreendem, não haveria fim para as coisas
divinas.”
(Hipócrates)*



RESUMO

Introdução: A epilepsia é a condição neurológica crônica mais comum no mundo. Por muito tempo, foi considerada uma desordem do Sistema Nervoso Central manifestada meramente por crises epiléticas e com tratamento focado no alcance de um estado livre de convulsões. Nas últimas décadas, neurologistas concluíram que as convulsões são apenas uma das manifestações clínicas dessa condição, haja vista que um em cada três pacientes com epilepsia apresenta alguma comorbidade psiquiátrica com suas múltiplas repercussões. **Resultados:** Comorbidades psiquiátricas em epilepsia são frequentemente coexistentes, especialmente na epilepsia de lobo temporal como área epileptogênica principal. Os distúrbios mais prevalentes são os de humor e as psicoses; e possivelmente desenvolvem mecanismos fisiopatológicos comuns entre si. **Conclusão:** Os distúrbios psiquiátricos e a epilepsia dispõem de uma relação complexa e bidirecional, visto que a epilepsia é um fator de risco para o desenvolvimento de transtornos psiquiátricos e, em contrapartida, um transtorno psiquiátrico primário é fator de risco para epilepsia. Claramente, tais comorbidades podem engendrar um impacto negativo no curso e no tratamento da epilepsia, se não identificadas e tratadas em tempo hábil. Foi realizada uma revisão de literatura com intuito de tecer a relevância do reconhecimento precoce desses distúrbios associados à epilepsia, delineando o impacto multifacetado na qualidade de vida do doente.

Palavras-chave: Epilepsia. Distúrbios psiquiátricos. Qualidade de vida.



ABSTRACT

Introduction: Epilepsy is the most common chronic neurological condition in the world. For a long time, it was considered a Central Nervous System disorder manifested merely by epileptic seizures and with treatment focused on achieving a seizure-free state. In recent decades, neurologists have concluded that seizures are just one of the clinical manifestations of this condition, given that one in three patients with epilepsy has some psychiatric comorbidity with its multiple repercussions. **Results:** Psychiatric comorbidities in epilepsy are often coexisting, especially in temporal lobe epilepsy as the main epileptogenic area. The most prevalent disorders are mood and psychosis; and possibly develop pathophysiological mechanisms common to each other. **Conclusion:** Psychiatric disorders and epilepsy have a complex, two-way relationship, as epilepsy and a risk factor for the development of psychiatric disorders and in return a primary psychiatric disorder is risk factor for epilepsy. Clearly, such comorbidities can have a negative impact on the course and treatment of epilepsy if not identified and treated in a timely manner. A literature review was carried out in order to weave the relevance of early recognition of these disorders associated with epilepsy, outlining the multifaceted impact on the patient's quality of life.

Keywords: Epilepsy. Psychiatric disorders. Quality of life.



LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AVE	Acidente vascular encefálico
B12	Cobalamina
BZD	Benzodiazepínicos
CPC	Crises parciais complexas
DA	Dopamina
DAEs	Drogas antiepilépticos
DM	Diabetes Mellitus
DSM-V	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
ECT	Eletroconvulsoterapia
EEG	Eletroencefalograma
ELT	Epilepsia do lobo temporal
ELTM	Epilepsia do lobo temporal mesial
GABA	Ácido gama-aminobutírico
ILAE	International League Against Epilepsy
IMAO	Inibidores da Monoaminoxidase
ISRS	Inibidores seletivos de recaptção de serotonina
LCS	Líquido cerebrospinal
PET	Tomografia por emissão de pósitron
PII	Psicose interictal
PNF	Psicose alternativa ou de normalização forçada
PPI	Psicose pós-ictal
RCN	Receptor Colinérgico Nicotínico
RCN	Receptor Colinérgico Nicotínico



RM	Ressonância magnética
SNC	Sistema Nervoso Central
TAB	Transtorno Afetivo Bipolar
TCE	Trauma crânio encefálico
TDM	Transtorno Depressivo Maior



SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. OBJETIVOS.....	14
2.1. Objetivo Geral	14
2.2. Objetivos Específicos	14
3. METODOLOGIA.....	15
4. REVISÃO DA LITERATURA (DESENVOLVIMENTO).....	15
4.1. Breve histórico da epilepsia.....	15
4.2. Conceitos gerais em epilepsia	16
4.3. Perfil clínico dos transtornos de humor.....	18
4.3.1. Depressão	18
4.3.2. Depressão associada à epilepsia.....	19
4.3.3. Interface neuropsiquiátrica.....	21
4.3.4. Depressão ictal	23
4.3.5. Depressão pós-ictal	24
4.3.6. Depressão interictal.....	24
4.3.7. Fatores de risco	24
4.4. Distímia	26
4.5. Mania.....	27
4.6. Transtorno bipolar	28
4.6.1. Transtorno bipolar atrelado à epilepsia.....	32
4.6.2. Neuroimagem e neuroanatomia	40
4.7. Transtornos de ansiedade.....	40



4.7.1.Fatores de risco para ansiedade e epilepsia.....	46
4.7.2.Mecanismos neurobiológicos envolvidos	47
4.8. Esquizofrenia.....	48
4.8.1.Fatores de risco	51
4.8.2.Mecanismos neurobiológicos.....	52
4.9. Psicoses e epilepsia.....	53
4.9.1.Mecanismos e teorias da fisiopatologia das psicoses associadas à epilepsia.....	56
4.9.2.Prognóstico.....	56
4.10.Comprometimento cognitivo	56
5. CONCLUSÃO	57
REFERÊNCIAS.....	60



1. INTRODUÇÃO

Epilepsia é o mais frequente transtorno neurológico e um importante problema de saúde pública, reverberando efeitos nos âmbitos social, orgânico e psicológico (BRADLEY *et al.*, 1997). Sua incidência nos países em desenvolvimento é o dobro da dos países desenvolvidos. Estima-se que haja entre 60 e 100 milhões de pessoas com epilepsia sob escala global. Dentro desse panorama, pauta-se na população geral a prevalência da esquizofrenia, principal psicose de humor, de 1% e da depressão de 10-15%. Em contraste, nos pacientes com epilepsia, esse número migra para 8% e 50%, respectivamente. Transtornos de humor, particularmente depressivos, são os mais frequentes (24-74%), seguidos por transtornos de ansiedade (10-25%), quadros psicóticos (2-7%) e transtornos de personalidade (1-2%). Ademais, no que tange à psicose associada à epilepsia, verifica-se a prevalência estimada entre 2-7%, ao passo que na população geral é cerca de 0,5-0,7% (MICHAELIS, Rosa *et al.*, 2020). Ela se eleva ainda mais quando avaliamos pacientes com epilepsia refratária; 8-27% (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION *et al.*, 2015).

Ainda diante da perspectiva psiquiátrica, o risco de suicídio em pessoas com epilepsia é de 4 a 10 vezes superior ao da população geral e, nos casos de epilepsia refratária, é aproximadamente 25 vezes maior (NILSSON *et al.*, 2020). Embora frequentes, os distúrbios psiquiátricos são sub-diagnosticados e sub-tratados entre os pacientes com epilepsia. O diagnóstico tardio e/ou errôneo é multifatorial e influi diretamente na qualidade de vida do paciente (KAMPF, Christina *et al.*, 2016).

Além do estigma acerca da epilepsia, os pacientes com distúrbios psiquiátricos relacionados à essa condição confrontam-se também com o estigma das doenças mentais, configurando um cenário de duplo estigma (ANDRADE MACHADO, Rene *et al.*, 2015).



Essa monografia tem o intuito de apresentar a importância do reconhecimento precoce dos distúrbios psiquiátricos associados à epilepsia, delineando o impacto multifacetado na qualidade de vida tanto do ponto de vista cognitivo quanto social; melhora do manejo e tratamento dos pacientes. Será realizada uma revisão de literatura a fim de confirmar a disseminação do conhecimento da epilepsia e transtornos mentais a ela associados, rastreamento e diagnóstico precoces e a significância clínica desses distúrbios como instrumentos centrais da luta contra o duplo estigma e lacuna de tratamento.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Compreender a relevância do reconhecimento precoce dos distúrbios psiquiátricos relacionados à epilepsia.

2.2. Objetivos Específicos

- Verificar a significância clínica das comorbidades psiquiátricas e como podem afetar o curso e o manejo da epilepsia em vários níveis;
- Examinar o valor prognóstico e o impacto das comorbidades psiquiátricas na qualidade de vida do paciente;
- Avaliar o perfil dos distúrbios psiquiátricos mais prevalentes na epilepsia.



3. METODOLOGIA

O estudo foi composto pela revisão sistemática de literatura para analisar a relevância do reconhecimento precoce dos distúrbios psiquiátricos relacionados à epilepsia. A busca pelos artigos foi realizada nas bases de dados PubMed/ MEDLINE, LILACS, The Cochrane Library e NCBI, com os seguintes descritores: epilepsia, distúrbios psiquiátricos, transtornos de humor, psicoses, ansiedade, crises epilépticas. A pesquisa foi formalmente realizada de janeiro a abril de 2021, empregando-se os artigos entre os anos de 1997 a 2021, que estejam em português e em inglês.

Crítérios de elegibilidade para o estudo: artigos relevantes para embasamento do tema relacionado com distúrbios psiquiátricos prevalentes na epilepsia. Como critério de inclusão irão ser analisadas meta-análises, revisões sistemáticas e revisões de literatura.

Crítérios de exclusão: foram excluídos artigos que não correlacionaram os transtornos psiquiátricos associados ao curso clínico da epilepsia. Não foram utilizados relatos de caso, estudos cujo texto completo não esteja disponível, tampouco material científico que esteja fora do intervalo literário de 1997 a 2021.

4. REVISÃO DA LITERATURA (DESENVOLVIMENTO)

4.1. Breve histórico da epilepsia

Sob a luz de um breve panorama histórico, verifica-se que desde os primórdios da humanidade, há relatos de epilepsia. Nas documentações médicas antigas, o termo era associado a um estado de possessão espiritual do indivíduo. Por falta de conhecimento, os gregos e muitos outros povos antigos entrelaçaram epilepsia a possessões espirituais, pincelando estigma e certo grau de misticismo, fato que perdura até os dias de hoje na mentalidade de algumas pessoas.



Contudo, Hipócrates já havia feito uma descrição sobre a doença em um dos seus livros da escola hipocrática, intitulado de "Doença Sagrada". Dissociando, assim, a epilepsia de uma origem divina, sagrada ou demoníaca e afirmando que o cérebro era o grande orquestrador dessa entidade (GOMES, 1996).

Com os adventos da neurofisiologia avançando no século XIX, a epilepsia finalmente começou a ser aceita pela comunidade científica como uma doença de origem cerebral. Essa condição clínica foi, por muito tempo, vista como extremamente maléfica sob a ótica da sociedade. Diante dos avanços médicos e tecnológicos, notou-se que a epilepsia é um fenômeno neurológico, uma síndrome caracterizada por hiperatividade neuronal e circuitos cerebrais engendrando descargas elétricas sincrônicas e excessivas. E, felizmente, possui tratamento (PÉREZ, 2015).

Se diagnosticada e tratada adequadamente, permite a preservação da qualidade de vida do paciente. Contudo, também gera nuances de incapacitação para o doente se manejada deficitariamente. Ela pode restringir algumas atividades pessoais e trazer consigo risco aumentado de desenvolvimento de um espectro de distúrbios psiquiátricos.

4.2. Conceitos gerais em epilepsia

Crise epiléptica é exacerbação paroxística de uma determinada função cortical, que pode ser motora, sensitiva, psíquica ou comportamental. Dentro da esfera da epilepsia, o estado pós-ictal é definido como o período logo após a crise, marcado por uma disfunção da área cerebral afetada (YASUMOTO, 2015). Nessa linha de raciocínio, convulsão é uma exacerbação paroxística motora. Esses conceitos básicos são fundamentais para o entendimento da doença e seu prisma multifacetado.



Por conseguinte, a epilepsia apresenta-se de várias formas: descargas interictais eletroencefalográficas podendo estender-se causando crises epiléticas; e, em casos mais graves, crises prolongadas ou repetidas em intervalos mais curtos, caracterizando o estado de mal epilético (GILL, 2017).

É importante ponderar que, se há ocorrência de uma crise convulsiva em virtude de causas agudas como traumatismo crânio encefálico (TCE), alteração hidroeletrólítica ou alguma outra doença, não se verifica epilepsia. Tem-se, portanto, uma crise convulsiva provocada.

Para as crises acontecerem, alguns mecanismos devem acontecer: desequilíbrio entre excitação e inibição do cérebro relacionado ao disparo neuronal e descargas excessivas de potencial de ação, bem como descontrole do potencial da membrana neuronal e sincronização das células nervosas. O fenômeno epilético pode ser originado num ponto de um dos hemisférios cerebrais, daí tem-se as crises focais; ou, ainda, originar-se em uma parte que abrange os dois hemisférios, as crises generalizadas. As crises focais iniciam em um foco com as descargas neuronais excessivas e podem migrar para ambos os hemisférios, evoluindo para crises generalizadas (JACKSON, 2015).

Ademais, de acordo com a classificação da Liga Internacional contra a Epilepsia (ILAE), a etiologia da epilepsia é variada: pode ser de base genética, estrutural, infecciosa, metabólica, imune ou idiopática. Independentemente da etiologia, a doença por si só abarca risco potencial para adoecimento mental e, portanto, merece muita atenção na saúde primária para oferecer um atendimento médico com melhor acurácia para o diagnóstico precoce de possíveis concomitâncias de transtornos psiquiátricos, possibilitando um bom tratamento, prognóstico e manutenção da qualidade de vida.

Seu campo é extenso: as crises epiléticas podem ser classificadas em mais de 40 tipos distintos, definidos não só pelo tipo de manifestação, mas também por características clínicas,



como padrão de recorrência das crises, causas, idade de início dos eventos epiléticos, presença ou ausência de ocorrência na família, padrões eletroencefalográficos e prognóstico da doença.

Epidemiologicamente, 30% dos indivíduos portadores de epilepsia não obtêm um controle adequado das crises com a terapia farmacológica disponível, apresentando epilepsia refratária. Nesse contexto, a falta de controle das crises epiléticas pelos pacientes pode acarretar em prejuízos e danos importantes. Prejuízos cognitivos, motores, psicológicos e sociais podem ser delineados, arrefecendo substancialmente a qualidade de vida (LANDMARK, 2016).

Tal prisma multifacetado influi diretamente no processo saúde-adoecimento e em repercussões psíquicas do doente. Por via de consequência, há vigência de novos transtornos mentais concomitantes à epilepsia. Pacientes que cursam com epilepsia aliada a comorbidades psiquiátricas costumam apresentar um grau de adoecimento mais crônico e hostil, além da prevalência aumentar em pacientes com epilepsia refratária.

Em termos de magnitude do problema, estima-se que no Brasil sejam diagnosticados 340 mil novos casos de epilepsia por ano, havendo 1,8 milhão de pacientes com epilepsia ativa, além de cerca de 9 milhões de pessoas já apresentaram crise epilética alguma vez na vida (DE OLIVEIRA COSTA, 2020).

4.3. Perfil clínico dos transtornos de humor

4.3.1. Depressão

Dentre os transtornos de humor, também chamados de transtornos afetivos, a depressão pode ser a doença mental mais incapacitante. Humor é emoção, uma nuance de sentimento difuso e persistente que influi diretamente sobre o comportamento de uma pessoa e colore sua percepção de mundo. A depressão maior é a depressão clássica e cursa, obrigatoriamente, com o sentimento de tristeza profunda, sentimento de pesar, bem como com anedonia, na qual o indivíduo perde o



interesse por atividades que previamente lhe davam prazer. Para seu diagnóstico, os sintomas supracitados devem persistir por pelo menos duas semanas. São possíveis muitos outros sintomas no quadro clínico do transtorno de depressão maior (TDM): alteração do padrão do sono, do apetite, baixa de libido, dificuldade de atenção e concentração, pensamentos obsessivos e negativos, ideias mórbidas, pensamentos ruminativos acerca da morte, ideação suicida, aumento ou ganho de peso, entre vários outros (KAPLAN, 2017).

A fisiopatologia da depressão não é totalmente esclarecida. Os neurotransmissores monoaminérgicos norepinefrina, dopamina e serotonina eram o centro das teorias e pesquisas acerca da etiologia dos transtornos de humor. Está havendo, progressivamente, uma mudança no foco dos estudos, operando mais a favor de sistemas neurocomportamentais, circuitos neurais e mecanismos neuroreguladores mais complexos. Os sistemas monoaminérgicos estão sendo considerados como sistemas neuromoduladores mais amplos. A norepinefrina e a serotonina são os dois neurotransmissores mais implicados na fisiopatologia dos transtornos de humor (KAPLAN).

A depleção da serotonina pode ser um fator precipitante para o desenvolvimento da depressão. No que concerne aos pensamentos negativos e ruminativos acerca da morte, predominantemente presentes nos doentes depressivos, nota-se que eles esquematizam um plano de execução de seu suicídio a longo prazo. Ao exame do líquido cefalorraquidiano (LCS) de alguns pacientes com ideação suicida, verifica-se concentrações baixas de metabólitos da serotonina; além de diminuição de zonas de captação de serotonina nas plaquetas.

4.3.2. Depressão associada à epilepsia

A associação entre epilepsia e depressão é estudada desde Hipócrates, que postulou: "*Melancólicos ordinariamente tornam-se epiléticos, e epiléticos, melancólicos: o que*



determina a preferência é a direção que a doença toma; se recai sobre o corpo, epilepsia; se sobre a inteligência, melancolia". Essa proposição desenhada há cerca de 2400 anos atrás tem se mostrado bastante atual. *Melancolia* é uma das terminologias mais antigas usadas na psiquiatria, remontando a Hipócrates, o qual descrevia como o humor negro da depressão (GOMES, 1996). Ainda é utilizada para referenciar a depressão marcada por anedonia grave, despertar matinal precoce, perda de peso e sentimentos profundos de culpa (frequentemente por acontecimentos triviais). A melancolia está associada com alterações no sistema nervoso autônomo e nas funções endócrinas. Por essa razão, por vezes, é referida como “depressão endógena” ou que se origina na ausência de estressores e precipitantes externos (DSM-V, 2015).

Ao delinear a depressão associada à epilepsia, sugere-se uma relação bidirecional entre essas duas entidades com possíveis mecanismos etiopatogênicos comuns. A nível molecular, cursam com a diminuição da atividade serotoninérgica e noradrenérgica, além de anormalidades estruturais e funcionais no sistema límbico (KANNER, 2002). O sistema límbico foi descrito pelo neurologista James Papez em 1937 com o intuito de teorizar um modelo neurológico que explicasse o funcionamento das emoções humanas. O circuito de Papez abarca estruturas corticais e subcorticais, como o hipocampo, o fórnix, os corpos mamilares, núcleo anterior do tálamo e o giro do cíngulo. Estruturas, portanto, relacionadas ao processamento de emoções, memória e aprendizado. Seus limites foram subsequentemente expandidos para incluir a amígdala, o septo, o prosencéfalo basal, o *nucleus accumbens* e o córtex orbitofrontal.

A principal perspectiva diagnóstica se dá pela relação temporal entre as crises epiléticas e o transtorno mental. É importante compreender se o transtorno mental ocorre independente de crises epiléticas ou somente após uma crise; ou, ainda, se é pré-crise. Se o transtorno não tiver relação temporal com a frequência da crise, tem-se o transtorno mental interictal. Por outro lado, se há uma relação temporal evidente entre a ocorrência de crise e a posterior ou anterior ocorrência de um transtorno mental, há o transtorno peri-ictal.



O transtorno pré-ictal pode ser de horas a dias antes. Tipicamente, algumas semanas antes. Por exemplo: 15 dias antes da crise, o paciente fica irritado, deprimido, insone e/ou desconcentrado. Se o transtorno ocorre imediatamente ou horas a dias após a crise, nota-se o transtorno mental pós-ictal, o qual pode se manifestar com confusão, alucinações e psicose pós-ictal. É possível haver o intervalo lúcido nas 24 horas após a crise ou até uma semana após o surgimento dos sintomas psicóticos. Assim como os sintomas do transtorno pré-ictal, os sintomas do pós-ictal são autolimitados, durando de 1 a 4 semanas (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2015).

Há, ainda, o transtorno mental ictal. É raro e acontece simultaneamente com as crises. Estado convulsivo ou não convulsivo cursando com transtorno mental. O paraictal é aquele no qual o transtorno mental acontece relacionado às crises, porém não ocorre quando o paciente apresenta baixa frequência de crise, mas sim quando o doente perde o controle e começa a ter muitas crises. Assim, quando a frequência diminui, o transtorno mental tende a ser amenizado. Piorou a frequência, o episódio psiquiátrico retorna (DE LAFUENTE-TOMAS *et al*, 2019).

4.3.3. Interface neuropsiquiátrica

A apresentação clínica pode ser atípica, haja vista sutilezas psicopatológicas em um paciente epilético com depressão comparado a outro que apresenta apenas depressão. A depressão melancólica é diferente da depressão encontrada na epilepsia. O quadro pode ser pincelado por atipia (polimorfismo, flutuação temporal, diferença do padrão clássico, comorbidades). A depressão da epilepsia é acompanhada de sintomas irritáveis, mais ansiosos e menos constantes; mais flutuação temporal, diferenciando-se do padrão melancólico (KAMPF, 2016).



Ainda convém ponderar acerca dos problemas cognitivos, os quais podem ser engendrados tanto em função da epilepsia, quanto do transtorno mental. Nota-se dificuldades de memória e concentração, apresentação de lapsos mais graves. Tais pacientes costumam ter maior déficit cognitivo do que aqueles que têm apenas depressão. Nessa vertente, verifica-se também que os traços psicológicos orgânicos do indivíduo, os quais podem ser modulados por insegurança, rigidez cognitiva, religiosidade excessiva, hipermoralismo, desinibição social e impulsividade.

A separação entre transtornos mentais periictais e interictais é útil, mas é passível de limitações, visto que a distinção diagnóstica pode ser difícil, haja vista as diferentes perspectivas e a nomenclatura apresentando variações. Ademais, os transtornos mentais periictais podem evoluir para transtornos mentais interictais, fenômeno reconhecido como transformação interictal (PÉREZ, 2015).

Em geral, a depressão periictal é pouco reconhecida pela falha e falta de treinamento médico em seu entendimento e reconhecimento. Talvez, em função disso, a depressão interictal tem sido considerada bem mais frequente. A depressão interictal geralmente é considerada atípica, com cronicidade, intensidade moderada, vigência de mais sintomas psicóticos, mais ansiedade, mais irritabilidade e/ou hostilidade, menos sintomas melancólicos, intermitência de sintomas, episódios de irritabilidade e/ou euforia paroxística de curta duração (KANNER et al., 2000).

Em termos de magnitude, os fatores de risco mais persistentemente relacionados são aspectos psicossociais, crises parciais complexas (CPC), epilepsia do lobo temporal (ELT) e tratamento com drogas antiepilépticas (DAEs). Eventuais aborrecimentos cotidianos, dificuldade de adaptação às crises ao estilo de vida, pouca resiliência para encarar essas situações, além de estresse financeiro e discórdia familiar, são considerados fatores preponderantes para piora do quadro clínico do indivíduo.



Diante do exposto, a teoria do desbalanço emocional interemisférico se relaciona com as evidências de associação de foco epiléptico à esquerda e depressão interictal. Segundo a teoria, o hemisfério esquerdo envolve afetos positivos e o hemisfério direito afetos negativos. Nesse contexto, hipofunção esquerda ou hiperfunção direita provocaria depressão. Aspectos consistentes com tal teoria são a localização esquerda da maioria das lesões cerebrais provocando depressão (GAINOTTI, 1972), estudos de neuroimagem funcional demonstrando hipofluxo sanguíneo em região frontal esquerda de pacientes deprimidos em geral (MARTINOT et al., 1990), possível maior eficácia de ECT unilateral direita do que no lado esquerdo.

Os pacientes portadores de epilepsia podem apresentar fortes traços neuróticos, como ansiedade, culpa, ruminação, baixa autoestima, comportamento antissocial e somatizações. Sob a ótica da fenomenologia e entre os diversos transtornos psíquicos, a depressão é a mais comum das comorbidades ligadas aos eventos epilépticos e, nesses, sendo mais comum na ELT. A prevalência de depressão na epilepsia é alta, abrangendo cerca de 24 a 74% dos doentes. Nesse contexto, o quadro depressivo é responsável por cerca de 20 a 60% dos casos internados de epilepsia em hospitais psiquiátricos (NILSSON, 2020).

4.3.4. Depressão ictal

Na epilepsia, as auras ocorrem antes da perda da consciência, sendo o paciente capaz de recordar os sintomas premonitórios no período pós-ictal. A depressão ictal acontece como parte da aura, horas antes da crise ou mesmo precedendo-a em dias. É um fenômeno inesperado e não relacionado aos estímulos externos com predomínio do medo e da irritabilidade. Os sintomas são típicos da depressão maior com apresentação de sentimentos de tristeza profunda, desamparo, desespero, desesperança, podendo culminar no suicídio, cuja incidência fica em torno de 0,2% a 0,5% dos casos de portadores de epilepsia. Ainda há as alucinações atreladas à depressão



abarcando um complexo que pode se prolongar no pós- crise e ser indicativo de uma atividade epiléptica subclínica (POPOLO, 2017).

4.3.5. Depressão pós-ictal

A depressão somente na fase pós ictal é rara e costuma expressar um resquício da fase anterior. Todavia, há relatos na literatura médica de pacientes com formas intratáveis de ELT, com origem no lobo temporal direito ou ambos os lobos, que apresentam sintomas depressivos.

4.3.6. Depressão interictal

Tende a ocorrer aproximadamente 10 anos após o início do quadro de epilepsia. Sua fisiopatologia é pouco elucidada, porém observa-se ao eletroencefalograma (EEG), uma contínua e subclínica alteração eletrofisiológica afetando a área límbica e, na tomografia por emissão de pósitron (PET), uma área de hipometabolismo perifocal epiléptico (POPOLO, 2017). Pesquisas demonstram aumento do fluxo sanguíneo na região da amígdala, cujo volume estava aumentado nos pacientes epilépticos com depressão, assim como a diminuição do metabolismo da glicose no polo inferior anterior do lobo frontal.

4.3.7. Fatores de risco

Gênero é um fator especial. Alguns estudos mostram que homens portadores de epilepsia têm risco mais alto de apresentarem depressão, o que demonstra significância clínica haja luz a contrapartida dos quadros de depressão pura, sem epilepsia, os quais são mais comuns em mulheres.



Em termos de embasamentos genéticos, a hipótese acerca do entrosamento entre epilepsia, depressão e genética não está tão clara, pois existem controvérsias e estudos mais robustos são necessários. Parece que a epilepsia mioclônica juvenil carrega traços genéticos para desenvolvimento de depressão associada à epilepsia, apresentando evidências clínicas familiares (ANDRE-MACHADO, 2015).

No que refere à estrutura cerebral, os estudos têm revelado que não necessariamente tem de haver lesão estrutural para que haja a ligação epilepsia-depressão. Quanto à idade, alguns autores elucidam associação entre o início precoce ou tardio da epilepsia e a incidência da depressão. Todavia, não é possível generalizar, visto que grande parte dos casos não exprime qualquer relação entre a idade de início da epilepsia e a instalação do quadro de depressão (KANNER, 2002).

Vários estudos enfatizam que a depressão é mais comum na ELT, tornando-se estreitamente ligada a riscos mais elevados de outras comorbidades psiquiátricas. Em contraponto, essa hipótese é rebatida por outros autores, os quais afirmam que a ELT é o foco de maior investigação científica, justamente por ser o tipo de crise mais comum em adultos e a de mais difícil controle. Assim, seria motivo de possível negligência no foco de outros tipos de epilepsia, não despertando o interesse de todos pesquisadores (ANDRE-MACHADO, 2015).

Diante do exposto, existem controvérsias quanto à lateralidade do foco epiléptico e o desenvolvimento de depressão. Alguns pesquisadores sinalizam o foco à direita da ELT como o responsável pelo desenvolvimento da depressão, outros à esquerda (SCHMITZ et al, 2009).

Por fim, tem-se a iatrogenia. A politerapia tem sido apontada como um fator também associado à relação depressão-epilepsia, assim como algumas DAEs: lamotrigina, fenobarbital, primidona, fenitoína e vigabatrina (GILL, 2017). As DAEs diminuem a excitabilidade da membrana, aumentam a inibição pós-sináptica ou alteram a sincronização das redes neurais para diminuir a excitabilidade neuronal excessiva associada ao desenvolvimento de convulsões. No



entanto, efeitos adversos comuns da diminuição da excitabilidade neuronal são resposta motora e psicomotora lentas, possíveis déficit de atenção e comprometimento da memória (MULLA, 2009).

À luz da esfera psicossocial, os fatores psicossociais têm conceitualmente papel da maior relevância na determinação da depressão em pacientes epiléticos. Sem dúvidas, a exposição do paciente à imprevisibilidade, ao incontrolável e à aversão pelas crises são solo fértil para o desenvolvimento da depressão.

4.4. Distímia

A distímia é conhecida como transtorno depressivo persistente. É a presença de um humor deprimido que dura a maior parte do dia e está presente quase que continuamente. Nota-se sentimentos associados de inadequação, culpa, irritabilidade e raiva; afastamento social; anedonia; inatividade e falta de produtividade. O termo "distímia" significa "mal-humorado" e foi introduzido em 1980. Anteriormente, os pacientes que atualmente são classificados com distímia, eram classificados com neurose depressiva ou depressão neurótica (KAPLAN, 2017).

A distímia e a depressão são entidades distintas haja vista que, na distímia, os pacientes sempre se queixaram de humor deprimido. A maioria dos casos tem início precoce, logo na infância ou adolescência.

Embora a distímia possa ocorrer como uma complicação secundária de outros transtornos psiquiátricos, seu conceito central se refere a um transtorno depressivo subafetivo ou subclínico com cronicidade de baixo grau por pelo menos dois anos, de início insidioso, com origem geralmente na infância ou na adolescência; além de curso persistente ou intermitente. A história familiar de indivíduos com distímia costuma ser repleta de transtornos de humor, sejam eles



depressivos ou bipolares; configurando-se como um dos achados mais sólidos para apoiar seu elo com os transtornos de humor primários (GALLUCCI, 2005).

O perfil clínico da distímia sobrepõe-se ao do transtorno depressivo maior e difere dele pelo fato de que os sintomas tendem a ser mais numerosos do que os sinais clínicos; a depressão é mais subjetiva do que objetiva (STARKSTEIN, 1991). Alterações no apetite e na libido não são características, tampouco agitação ou retardo psicomotor. Tudo isso se traduz em uma depressão com sintomatologia atenuada. Entretanto, são vistas manifestações endógenas sutis, incluindo inércia, letargia e anedonia, caracteristicamente piores pela manhã. Alguns pacientes, por vezes, alternam entre episódios de depressão maior e períodos livres dela (KANNER, 2002).

A distímia é bastante heterogênea e esse distúrbio é frequentemente diagnosticado em pacientes com transtornos de ansiedade e fobias. Essa situação clínica pode ser diagnosticada como transtorno misto de ansiedade e depressão (MULA, 2009).

Os aspectos essenciais da distímia primária incluem tristeza habitual, ruminação e preocupação com inadequação. Seu quadro clínico é variado, com alguns pacientes progredindo para depressão maior, enquanto outros manifestam sua patologia principalmente na personalidade (KANNER, 2002).

4.5. Mania

Mania e depressão são entidades antagônicas, visto que a depressão está de um lado do espectro e, a mania, por sua vez, encontra-se no polo oposto do espectro psiquiátrico. A mania é uma euforia intensa e completamente descabida. O episódio maniaco manifesta-se com estado de humor expansivo ou irritável; o paciente eufórico sente-se muito bem e acha que não tem nada de errado com a sua saúde mental (DE A FUENTE-TOMAS). O doente fica extremamente libidinoso e com uma alegria totalmente fora de contexto. De forma alternativa, o humor pode ser



irritável, em especial quando os planos excessivos e ambiciosos da pessoa são contrariados (ARLINGTON, 2013). Assim, muitas vezes, exibem uma mudança do humor eufórico marcado no início do curso da doença para uma posterior irritabilidade. Agem de maneira impulsiva e, ao mesmo tempo, com sentido de convicção e propósito.

4.6. Transtorno bipolar

Na primeira instância, vale compreender que, essencialmente, o transtorno afetivo bipolar (TAB) é um distúrbio delineado por episódios de depressão alternados com episódios de mania. No espectro da bipolaridade, é dividido em transtorno bipolar tipo I e tipo II. O tipo I delinea um quadro de pelo menos um episódio maníaco associado com quadro depressivo, ao passo que o tipo II não apresenta mania, mas sim hipomania (DSM-V, 2015).

Para o diagnóstico de transtorno bipolar tipo I, alguns critérios são requeridos com base no DSM-V: O episódio maníaco pode ter sido antecedido ou seguido por episódios hipomaníacos ou depressivos maiores. O episódio maníaco é um período distinto de humor anormal e persistentemente elevado, expansivo ou irritável com aumento anormal e progressivo da atividade dirigida a objetivos ou da energia; apresentando duração mínima de uma semana e presente na maior parte do dia, quase todos os dias (ou de qualquer duração, em caso de hospitalização) (DSM-V, 2015).

Ademais, durante o episódio maníaco, três ou mais dos seguintes sintomas devem estar presentes em grau preponderante e cancelam uma mudança notável do comportamento habitual: autoestima inflada ou grandiosidade; redução da necessidade de sono (o doente sente-se descansado com pouquíssimo tempo dormindo, por exemplo apenas 3 horas); logorria (compulsão da fala, fala excessiva incontrolável); fuga de ideias ou pensamentos acelerados; falta de atenção; aumento da atividade dirigida a objetivos (seja no âmbito social e/ou ocupacional);



compulsão por compras, sexo ou investimentos financeiros desenfreados e insensatos (BLACK *et al.*, 2015).

Diante desse complexo quadro, a perturbação do humor é acentuadamente grave, causando prejuízos significativos para a funcionalidade do indivíduo. Há risco, inclusive, de o dano ser tão severo a ponto de exigir hospitalização e cursar com sintomas psicóticos associados, como delírios e alucinações (POPOLO, 2017).

Para fechar o diagnóstico, o episódio maníaco não é atribuível aos efeitos fisiológicos de uma droga de abuso, medicamento ou quaisquer outras substâncias ou condições médicas. Ainda convém mencionar que o surgimento de um episódio maníaco completo durante tratamento antidepressivo (seja por tratamento medicamentoso ou eletroconvulsoterapia), mas que persiste em um nível de sinais e sintomas além do efeito fisiológico do tratamento, é evidência suficiente para fechar um quadro de episódio maníaco e, por via de consequência, diagnóstico de transtorno bipolar tipo I (ANDRE-MACHADO, 2015).

Ademais, em linhas gerais, a hipomania é a forma clínica atenuada do episódio maníaco. O episódio hipomaníaco também se configura como um período de humor anormal e elevado, expansivo ou irritável com aumento acentuado de energia; porém sua duração mínima é de quatro dias consecutivos. Presente na maior parte do dia, quase todos os dias. Durante esse período, também há associação de três ou mais dos sintomas supracitados anteriormente no quadro de mania. O episódio hipomaníaco também se associa a uma mudança clara no funcionamento que não é inerente ao indivíduo quando assintomático (JACKSON, 2015).

No outro lado da moeda, quando o indivíduo está na fase depressiva, os sintomas depressivos são característicos de um episódio depressivo maior, onde cinco ou mais dos seguintes sintomas estão presentes na maior parte do dia, quase todos os dias: humor deprimido; anedonia importante; perda ou ganho significativo de peso sem dieta; insônia ou hipersônia; fadiga ou perda de energia; sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva; baixa capacidade de



concentração; pensamentos recorrentes de morte, associados à ideação suicida com ou sem plano para o suicídio (SILVA, 2020). Indubitavelmente, tais sintomas depressivos geram sofrimento psíquico preponderante, que reverbera no funcionamento social, profissional e em outras áreas importantes da vida do doente.

Diante disso, infere-se que na vigência do diagnóstico de transtorno bipolar tipo I, há presença de um ou mais episódios depressivos associados a pelo menos um episódio de mania plena. Esses pacientes costumam ficar delirantemente poderosos e vigorosos. Se o quadro abrir com depressão, em até 1 a 2 anos, no máximo, ocorre o episódio maníaco. Ao passo que, no transtorno bipolar tipo II, o indivíduo tem depressão, mas não apresenta mania franca; porém sim hipomania. Cursa com uma energia exagerada, mas pode passar despercebida. Por exemplo, a pessoa ficou extremamente produtiva, mas não investigou; mas daí alterna com uma depressão grave. Em suma, para ter TAB, em algum momento, a pessoa terá de ter um episódio maníaco ou hipomaníaco (KAPLAN, 2017).

Um aspecto interessante, é visualizar a alta herdabilidade para o TAB, onde a carga genética carrega risco de 60 a 90% para desenvolvimento do transtorno bipolar (AMERICAN JOURNAL OF MEDICAL GENETICS, 2019). Portanto, existe uma alta herdabilidade para a doença; a carga genética no TAB é muito mais marcada do que na depressão, assim como o risco de suicídio. Além disso, na depressão, a epidemiologia é de, a cada 3 mulheres, 1 homem tem depressão. Em contraste, no transtorno bipolar, a estatística é democrática, prevalência igual entre homens e mulheres, 1:1 (NILSSON, 2020). Além disso, o transtorno bipolar dispõe da abertura do quadro mais precocemente do que a depressão, geralmente já na adolescência e início da vida adulta, abre-se o quadro (KEMPTON, 2008).

Essa doença é crônica, recorrente e dispõe de altas taxas de comorbidades psiquiátricas associadas. Sintomas residuais e hospitalizações são muito frequentes. Sem contar que os déficits cognitivos acontecem em 30 a 60% dos portadores. Aumento na morbidade, mortalidade e



sofrimento psíquico pessoal. Para piorar, o transtorno bipolar exibe uma mortalidade aumentada associada à doenças cardiovasculares, Diabetes Mellitus (DM) e câncer; as quais são subdiagnosticadas e subtratadas. Expressam 38% de risco de morte de causa cardiovascular, o dobro da estatística da população geral. Outro dado epidemiológico relevante é que a mortalidade por suicídio chega a 15%, 30 vezes maior do que na população não afetada (KAMPF, 2016). Por fim, o TAB é a doença psiquiátrica com maior taxa de comorbidades psiquiátricas associadas: aumento de transtornos de ansiedade em até oito vezes mais que a população em geral; maior frequência de abuso e dependência de álcool e substâncias, déficit de atenção e hiperatividade e/ou transtornos de personalidade (SILVA *et al*, 2020).

Homens apresentam com mais frequência transtornos por uso de substâncias e mulheres têm transtornos de ansiedade ou alimentares comórbidos. Em geral, pacientes bipolares apresentam mais comorbidade com uso de substância e transtornos de ansiedade do que aqueles com depressão maior unipolar (DE LA FUENTE-TOMAS, 2019). Os transtornos por uso de substâncias e de ansiedade comórbidos pioram o prognóstico da doença e aumentam sobremaneira o risco de suicídio entre indivíduos com depressão maior unipolar e bipolar (ANDRE-MACHADO, 2015).

No curso longitudinal da doença, a maior parte das recorrências são episódios depressivos. Episódios maníacos são mais comuns em homens, e episódios depressivos são mais comuns em mulheres (DSM-V, 2015). Quando episódios maníacos ocorrem em mulheres, elas têm mais probabilidade do que os homens de apresentar um quadro misto (p. ex., mania e depressão). As mulheres também têm uma taxa mais alta de ciclagem rápida, definida como quatro ou mais episódios maníacos no período de um ano (KAPLAN, 2017).

Nessa linha de raciocínio, vale entender a questão dos quadros mistos, segundo a definição de Krapelin: “Muito frequentemente nós nos defrontamos com estados que não correspondem nem à excitação maníaca nem à depressão, mas que se constituem numa mistura



de sintomas mórbidos de ambas as formas de insanidade maníaco-depressiva.”. E já a ciclotimia se dá com um quadro mais crônico, com mais de dois anos de duração de sintomas persistentes de mania e depressão, mas sem episódio depressivo maior, mania ou hipomania francas.

4.6.1. Transtorno bipolar atrelado à epilepsia

Como visto no que foi supracitado, o espectro da bipolaridade é bastante complexo e florido. Nesse sentido, convém listar algumas condições médicas e substâncias que podem engendrar um quadro de mania ou hipomania: Endocrinopatias, com destaque o hipertireoidismo; infecções, como encefalite, *influenza* e sífilis; doenças neurológicas como epilepsia, esclerose múltipla, acidente vascular encefálico (AVE); além de neoplasias, entre elas gliomas, meningiomas e metástases talâmicas (KAPCZINSKI *et al*, 2015).

Outras condições médicas incluem anemia, hemodiálise e deficiência de cobalamina (B12). No que concerne às substâncias: cocaína, alucinógenos, álcool, alprazolam, Inibidores da Monoaminoxidase (IMAO), antidepressivos tricíclicos, anfetaminas, bromocriptina, captopril, corticoides, isoniazida, levodopa, metoclopramida, simpaticomiméticos e hormônios tireoidianos (GALLUCCI, 2005).

É fato que a (literatura científica oferece documentação embasada de que os transtornos afetivos na epilepsia representam uma comorbidade psiquiátrica comum. Entretanto, a maior riqueza da literatura neuropsiquiátrica clássica se concentra no estudo da depressão associada à epilepsia; a qual, sem sombra de dúvida, é proeminente, mas uma atenção especial deve ser dada ao transtorno afetivo bipolar. Há alguns anos atrás, materiais científicos relacionando a depressão bipolar com a epilepsia e a mania com a epilepsia eram escassos. Anormalidades bioquímicas, estruturais e funcionais no TAB primário também podem ocorrer secundárias a distúrbios convulsivos, estabelecendo uma relação de mão dupla (GRUNZE, 2002).



Nesse viés, o fenômeno *kindling*, descrito pela primeira vez por Goddard *et al.* em 1969, é um modelo experimental de epileptogênese e de plasticidade neuronal, aprendizado e memória de longo prazo (WEISS, 1997). Foi descrito após repetida estimulação elétrica de regiões cerebrais discretas usando eletrodos implantados no cérebro, acendendo como mecanismo de sensibilização neural. A partir do achado fisiológico de que a sublocação intermitente elétrica ou química produz, cada vez mais forte, despolarização neuronal no cérebro, um processo de sensibilização que pode possuir similares com os distúrbios comportamentais episódicos do TAB. Em 1999, o neurocientista indiano Vilayanur S. Ramachandran publicou o livro "Phantoms in the Brain", o qual sondava os mistérios acerca da arquitetura da mente humana e traz uma explicação bastante elucidada para o paradigma de *kindling*: "Facilitar permanentemente certos caminhos ou até mesmo abrir novos canais, assim como a água de uma tempestade pode derramar ladeira abaixo, abrindo novos riachos, sulcos e passagens ao longo da encosta. Isso é *kindling*".

Inicialmente, é interessante compreender esse fenômeno acendedor porque ele é invocado como modelo de compreensão dos distúrbios convulsivos, como também tem sido aplicado à natureza episódica do TAB. Em pacientes bipolares, foram reconhecidas e descritas mudanças nos sistemas de segundo mensageiro, como proteínas G; fosfatidilinositol, proteína quinase C, substrato quinase rico em alanina e atividade de cálcio (MUZINA, 2005). Nessa linha de raciocínio molecular, mecanismos comuns a nível dos canais iônicos podem convergir para as propriedades moduladoras de drogas antiepiléticas (DAEs). Dessa forma, esse formato de pesquisa parece estar apontando para uma abordagem cada vez mais forte dos fundamentos neurobiológicos entre TAB e epilepsia.

A mania pode representar uma janela privilegiada para a neurofisiologia da regulação do humor e também para a neurobiologia da própria epilepsia. Pesquisas atuais e projetadas para o futuro tornam-se decisivas para um entendimento cada vez mais claro acerca da relação entre essas entidades. Sob essa ótica, muitas semelhanças são encontradas na epilepsia e no TAB, como



o curso episódico de ambas as doenças, o mecanismo acendedor *kindling* e a eficácia de algumas DAEs no tratamento das duas entidades, direcionando, portanto, para a perspectiva de uma fisiopatologia subjacente comum.

Os mecanismos patogênicos que operam em comum no distúrbio psiquiátrico bipolar e na epilepsia são:

1. Ambos são caracterizados por episódios disfuncionais separados por intervalos sugestivos de normalidade ou remissão;
2. A predisposição das duas doenças é demonstrada geneticamente;
3. Evidências mostram um efeito protetor das convulsões contra a depressão bipolar em virtude de uma das vertentes de tratamentos do TAB ser a eletroconvulsoterapia;
4. A terapêutica antiepiléptica torna-se de grande valia no manejo dos transtornos afetivos, bem como as medicações antidepressivas também apresentam propriedades anti-convulsivantes;
5. Fundamentos inatos do TAB e epilepsia sobrepõem-se parcialmente, neuroanatomicamente e funcionalmente;
6. Déficits serotoninérgicos e noradrenérgicos envolvidos;
7. A via gabaérgica, glutamatérgica e o do hormônio liberador de corticotrofina (CRH) representam potenciais patogênicos entre TAB e epilepsia.

Vários estudos têm inferido que os sintomas hipomaníacos ou maníacos observados em pacientes com epilepsia resistente a medicamentos geralmente surgem em diferentes contextos como psicopatologia pós-ictal, excitação ictal e disforia pré-ictal (MULA, 2006). Foi sugerido que a epilepsia do lobo temporal desempenha um papel importante na gênese dos estados maníacos. Na realidade, muitas vezes, episódios maníacos se desenvolvem em segundo lugar após a lesão dos lobos temporal e frontal (STARKSTEIN *et al*, 1991).



Blumer et al (1995) relataram que breves humores eufóricos são observados comumente em pacientes epiléticos com transtorno disfórico inter-ictal. Kudo (2001) relatou pacientes epiléticos com episódios maníacos interictais que preenchiam os critérios para episódio maníaco, e evidenciaram que suas características clínicas eram mais brandas e mais rápidas em comparação com as de pacientes com transtorno bipolar I.

Portanto, é possível que a psicose pós-ictal inclua psicopatias heterogêneas e distintas. Resta controvérsias se as características clínicas da mania pós-ictal estão relacionadas à localização e à lateralidade hemisférica da zona epileptogênica (ANDRADE-MACHADO, 2015).

Alguns autores (Flor-Henry e outros 1969; Hurwitz e outros 1985) sugeriram que o estado maníaco ou hipomaníaco estava relacionado com o hemisfério não dominante. No entanto, alguns estudos (Wolf 1982; Kudo e outros 2001) descreveram pacientes com uma zona epileptogênica no lado esquerdo que entram no estado maníaco no período pós-ictal. Nishida e colegas (2005) documentaram dois episódios de estado maníaco observados no período pós-ictal em um paciente com zona epileptogênica no lado esquerdo.

Este paciente apresentou alterações funcionais nos lobos frontais bilaterais, especialmente no lobo frontal direito, lobo temporal direito e áreas paralímbicas direitas durante os episódios maníacos. Isso sugere que, mesmo que a zona epileptogênica esteja do lado esquerdo do córtex cerebral, alterações funcionais no lado contralateral ou lados bilaterais podem contribuir para o desenvolvimento da mania pós-ictal (Nishida e outros 2005).

O transtorno bipolar tipo I raramente é visto na epilepsia, e episódios maníacos ocorrem quase exclusivamente no cenário de psicose pós-ictal ou após cirurgia de epilepsia. Notamos que sintomas relacionados à mania, como logorréia e delírios de grandiosidade, são muito mais comuns na psicose pós-ictal em comparação com psicose interictal, caracterizada por delírios e alucinações esquizofrênicas (KANEMOTO *et al*, 1996).



Uma estreita ligação entre epilepsia do lobo temporal, atividade convulsiva e mania é enfatizada pela alta incidência de episódios maníacos após lobectomias temporais em pacientes resistentes à farmacoterapia (CARRAN *et al*, 2003).

Schmitz (2005) observou que, o fato de o TAB clássico ser raro na epilepsia, poderia exibir uma relação antagônica entre os transtornos, mas avançou a hipótese de que outras razões poderiam existir para essa impressão clínica. Por exemplo, efeitos modulatórios das DAEs podem alterar a apresentação clínica e o curso de transtornos afetivos na epilepsia.

Ademais, em pacientes com epilepsia, os sintomas maníacos induzidos por DAE podem ser classificados de três maneiras: como devido a um efeito tóxico da droga; no contexto da psicopatologia pós-ictal ou devido ao fenômeno de normalização forçada descrito por Landolt em 1958.

A primeira categoria refere-se à mania secundária e representa o efeito tóxico da DAE em pacientes suscetíveis, enquanto a segunda e terceira categorias são entidades completamente diferentes e peculiares, da qual a fisiopatologia reside na fisiopatologia da própria epilepsia (MULA e MÔNACO, 2006). Esses fenômenos não são completamente claros, mas há evidências de que a psicopatologia pós-ictal muitas vezes representa um fator prognóstico negativo para o desenvolvimento de uma condição crônica e, portanto, deve ser prontamente reconhecida e tratada. No entanto, parece que as características clínicas dos estados maníacos pós-ictal e episódios maníacos interictais são bastante semelhantes, sugerindo novamente uma fisiopatologia comum e uma relação estreita entre episódios interictal e o processo epiléptico subjacente.

Drogas antiepilépticas usadas como estabilizadores de humor no TAB e propriedades psicotrópicas de drogas antiepilépticas em pacientes com epilepsia: Algumas DAEs provaram ser eficazes no tratamento de transtornos de humor, especialmente TAB. Valproato (tratando mania aguda e episódios mistos), carbamazepina (mania aguda e episódios mistos) e lamotrigina



(manutenção para retardar a recorrência e tratamento da depressão bipolar) têm indicação formal para o tratamento de TAB (WEISLER, *et al* 2006).

Existem dados para apoiar o uso de carbamazepina e valproato no gerenciamento de episódios maníacos agudos associados ao transtorno bipolar I. Lamotrigina e gabapentina não demonstraram efeitos antimaníacos consistentes. Os dados dos ensaios clínicos favorecem a lamotrigina sobre todas as outras DAE no tratamento da depressão bipolar aguda I e no TAB de ciclismo rápido (particularmente tipo II). A longo prazo a fim de evitar a recaída bipolar, a lamotrigina tendo um efeito mais forte na prevenção da depressão. Lamotrigina, carbamazepina e valproato têm evidências que suscitam seus papéis como potenciais estabilizadores de humor (MUZINA *et al*, 2005).

Ainda há uma considerável falta de conhecimento sobre os modos celulares específicos exatos de ação das DAEs no TAB. É evidente que compreender os mecanismos de ação das DAEs e encontrar semelhanças entre anticonvulsivos que são efetivos no TAB; também pode promover nossa compreensão da base fisiológica do transtorno (GRUNZE *et al*, 2002).

Os estudos sistemáticos aventam três possíveis mecanismos de ação a nível celular das DAEs: (1) ações de membrana através de canais de ligação e/ou mobilização de neurotransmissores; (2) efeitos sobre canais de íons dependentes de tensão e, por isso, na transdução de sinal pós-sináptico e vias de segundo mensageiro (especialmente a via fosfato inositol, a quinase proteica e adenilato ciclase); e (3) mudanças nas estruturas protéicas e capacidade de sobrevivência celular através da ativação de acompanhantes moleculares, sintetização de óxido nítrico e proteínas citoprotetoras (GRUNZE *et al*, 2002).

A via de transdução de sinal da quinase extracelular é conhecida por mediar ações neurotróficas e plasticidade sináptica. O tratamento com lítio e valproato ativa a via de quinase extracelular regulada por sinal de células do córtex pré-frontal e hipocampo. Além disso, o tratamento de lítio ou valproato promove neurogênese e sobrevivência celular. A modulação da



via de quinase extracelular do SNC induz alterações comportamentais nos estudos em animais que lembram sintomas maníacos; esses comportamentos complexos provavelmente dependem dos efeitos da quinase extracelular regulada pelo sinal em regiões cerebrais discretas e na presença de outras moléculas interativas (CHEN e MANJI, 2006).

De outro ponto de vista, os potenciais efeitos psicotrópicos positivos ou negativos são aspectos importantes da seleção de DAE porque depressão, ansiedade e instabilidade de humor são comuns em pacientes com epilepsia. Surpreendentemente, apenas alguns ensaios clínicos avaliaram os efeitos modificados do humor das DAEs em pacientes com epilepsia, por isso ensaios randomizados duplo-cegos são muito necessários (DE LA FUENTE-TOMAS, 2019). Enquanto lamotrigina, carbamazepina e valproato são empregados como estabilizadores de humor, em contraste, sintomas de depressão e ansiedade subjacentes podem ser exacerbados pelo antiepiléptico levetiracetam, enquanto sintomas psicóticos, embora raros, têm sido relatados com topiramato e zonisamida (ETTINGER, 2006). Assim, a seleção de DAEs deve considerar efeitos potenciais sobre o humor e o comportamento nesses pacientes.

Como relatado com veemência anteriormente, a epilepsia e o TAB têm muito em comum, especialmente devido ao fato de que ambas delineiam uma natureza episódica e o curso se torna crônico. Em cerca de 30% dos pacientes com epilepsia, verifica-se um curso refratário à terapêutica medicamentosa, e 40% dos pacientes bipolares não respondem suficientemente à terapia farmacológica e necessitam de tratamentos alternativos (MICHAELIS, Rosa *et al*, 2020).

Além disso, se os pacientes com TAB não recebem tratamento, a taxa de episódios aumenta, os intervalos sem sintomas tornam-se mais curtos, e uma progressão semelhante foi descrita na epilepsia. Finalmente, em ambos os transtornos, as DAEs têm um importante efeito terapêutico (GRUNZE, 2005).

Glutamato é o principal transmissor excitatório em epileptogenesis, e muitas DAEs têm ações anti-glutamatérgicas. Reduzindo a transmissão glutamatérgica limita não apenas a



excitação, mas provavelmente também ao estresse relacionado à neurotoxicidade. Provavelmente o efeito anticonvulsivo e a eficácia antidepressiva da lamotrigina estão relacionados com seus efeitos antiglutamatérgicos (SPORN e SACHS, 1997) e esse fato justifica seu uso em doenças maníaco-depressivas resistentes ao tratamento. Há evidência de que a mania pode estar relacionada a um estado hiperdopaminérgico. A ação antimaníaca de bloqueadores de receptores D2 da dopamina, como haloperidol, apoia fortemente essa hipótese (DIEHL e GERSHON, 1992). Além disso, uma diminuição da função de dopamina pré-sináptica do gânglio basal após a administração do valproato foi descrita. A hipofunção serotoninérgica tem sido relacionada tanto à depressão quanto à mania.

O lítio é capaz de aumentar a transmissão central serotoninérgica, como o valproato, carbamazepina e lamotrigina. Assim, serotonina e dopamina parecem interessantes não só para TAB, mas também para a epilepsia, em que baixas doses desses neurotransmissores são protetoras contra convulsões límbicas e altas concentrações exibem propriedades pró-convulsivas em alguns modelos animais. Em decorrência disso, alguns autores sugerem o uso de inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRS) com mais frequência em pacientes com epilepsia e sintomas depressivos comórbidos (GRUNZE, 2005; JOBE, 2004).

Quanto aos canais iônicos, o sódio, o cálcio e o potássio têm sido amplamente estudados. Um excesso da corrente de sódio interior correlaciona-se com a hiperexcitabilidade neuronal e pode tornar os pacientes mais propensos a convulsões. As supracitadas DAEs são conhecidas por inibir a corrente de sódio rápido para dentro, um importante mecanismo de ação antiepiléptica. (GRUNZE, 2005). O cálcio não só desempenha um papel crucial na sinalização neuronal, como também nas mudanças a longo prazo da arquitetura dos neurônios. Assume um papel na patogênese e no tratamento não só da epilepsia, mas também da TAB. Um aumento do fluxo de cálcio parece ser a etiologia subjacente de potenciais epilépticos gigantes, ou seja, mudanças de despolarização paroxística (DA MOTA GOMES, 2015). Por outro lado, um aumento da



concentração intracelular de cálcio tem sido sugerido tanto na mania aguda quanto no transtorno bipolar propriamente dito (SILVA, 2020).

Pesquisas clínicas indicaram que os pacientes com TAB que estão recebendo tratamento regular com estabilizadores de humor têm não apenas menos episódios, mas também menor grau de deficiência duradoura com menos comprometimento cognitivo. Como tanto as convulsões quanto episódios afetivos graves podem refletir a toxicidade neuronal excessiva através do glutamato, excesso de cálcio ou óxido nítrico, muitos estudos têm sido destinados a saber se agentes estabilizadores de humor e especialmente DAEs podem exercer efeitos neuroprotetores. Até o momento, lítio, valproato, carbamazepina, lamotrigina e topiramato demonstraram propriedades neuroprotetoras (POPOLO, 2017).

4.6.2. Neuroimagem e neuroanatomia

Alteração na amígdala, hipocampo, gânglios da base, córtex pré-frontal e principalmente no TAB, na porção anterior do giro do cíngulo. Anormalidades na estrutura e funcionamento dos circuitos que regulam a homeostase emocional (JALBRZIKOWSKI, Maria *et al*, 2021).

4.7. Transtornos de ansiedade

Basicamente, ansiedade é tudo aquilo que o ser humano planeja fazer e é antecipado no cérebro. Se isso começa a ser uma preocupação excessiva, danosa e não uma antecipação para que a pessoa possa se organizar melhor, tem-se a ansiedade mórbida. O curso da ansiedade mórbida desgasta o cérebro e gera sofrimento psíquico com pensamentos de auto-sabotagem, nos quais o indivíduo sempre acha que há algo errado em múltiplos aspectos de sua vida (GANDY, Milena *et al*, 2015). Isso libera cada vez mais noradrenalina no seu cérebro e seu sono tende a ficar cada vez mais superficializado, caracterizado por microdespertares noturnos. Em linhas



gerais, os sintomas centrais da ansiedade são preocupação e medo. Os secundários são semelhantes ao da depressão, com alteração do padrão do sono, do apetite, perda da capacidade de concentração, memória e alguns sintomas psicomotores. Além do que, na depressão, é possível ter sintomas ansiosos e, em contrapartida, na ansiedade, alguns sintomas depressivos também são possíveis (KAPLAN, 2017).

Para entender a logística da ansiedade, é válido diferenciá-la com o medo. A ansiedade cursa com um estado no qual são gerados sentimentos de temor associados a sinais somáticos de hiperatividade do sistema nervoso autônomo. O medo, de outra forma, está ligado à resposta de uma causa conhecida. O medo costuma ser de algo imediato, gerando um estresse agudo. Já ansiedade tende a ser crônica e, na sua vigência excessiva, deixa de ser protetora e torna-se adoecedora (KAPLAN, 2017).

Ao falar de ansiedade, é inevitável não ponderar acerca da via gabaérgica. O ácido gama-aminobutírico (GABA) funciona como o calmante natural do cérebro e é o principal neurotransmissor inibitório do SNC; não é à toa que a principal classe farmacológica implicada no tratamento da ansiedade é a dos famosos benzodiazepínicos (BZD), cujo mecanismo de ação é justamente sobre o GABA. É considerado um regulador dos neurônios, principalmente da amígdala e das alças cortico estriadas talamocorticais. Nesse viés, a amígdala, compreende uma área cerebral do tamanho de uma amêndoa, localizada próxima ao hipocampo e nos dois hemisférios cerebrais (ANDRADE-MACHADO, 2015). Ela se comunica com o córtex pré-frontal. A amígdala, o córtex órbito-frontal e o córtex cingulado anterior compreendem o circuito neuronal do sentimento de medo. O papel das estruturas límbicas na fisiopatogenia da ansiedade está cada vez mais sendo estudado, principalmente com a contribuição da amígdala na origem de mecanismos mal-adaptativos ao estresse.



Nesse contexto, é de especial interesse o estudo de doenças que têm nas estruturas mesiais do lobo temporal como uma provável origem em comum, como acontece com a epilepsia de lobo temporal e os transtornos de ansiedade.

Ansiedade, medo e stress interagem entre si. A ansiedade pode se manifestar através de dois sistemas: subjetivo e somático. Os componentes subjetivos são tensão, apreensão, preocupação excessiva, compulsões, insegurança, falta de concentração, sentimentos negativos e falta de controle frente ao ambiente. Já o somático envolve alto grau de ativação do sistema nervoso autônomo e motor, gerando palpitações, tensão muscular, boca seca, calafrios, náuseas, falta de ar, movimentos repetitivos, comportamento evasivo, paralisias, tremor. A ansiedade pode se retroalimentar, pois os sintomas reforçam a reação do SNC, na forma de uma espiral (GANDY, 2015).

Nos seres humanos, a ansiedade está presente em uma gama de condições psicopatológicas. A regulação e o alívio da ansiedade são chave-mestra para promoção do bem-estar do indivíduo. Os transtornos de ansiedade afetam entre 10 a 25% das pessoas portadoras de epilepsia e há um amplo espectro de transtornos de ansiedade (JACKSON, 2015). De forma geral, podemos entender a expressão somática da ansiedade e do medo através de respostas verbais, respostas motoras e respostas somato-viscerais (KAPLAN, 2017).

Os transtornos de ansiedade constituem um dos grupos de transtornos psiquiátricos mais comuns, afetando cerca de 15% da população em geral, em qualquer idade. Não há um padrão quanto a severidade dos transtornos de ansiedade, variando desde fobias leves até condições crônicas e incapacitantes, como transtorno de pânico e o transtorno obsessivo-compulsivo. O diagnóstico dos transtornos de ansiedade é feito com base na manifestação de sintomas específicos de cada entidade. Atualmente, segundo o DSM V, fazem parte do grupo de transtornos de ansiedade:

1. Transtorno de pânico (com e sem agorafobia)



2. Fobia específica (FE)
3. Fobial Social (FS)
4. Transtorno de ansiedade generalizada (TAG)
5. Transtorno obsessivo-compulsivo (TOC)
6. Transtorno de estresse agudo (TEA)
7. Transtorno de estresse pós-traumático (TEPT)
8. Transtorno de ansiedade devido a condição médica (TACM)
9. Transtorno de ansiedade induzido por substância (TAIS)

Os ataques de pânico são episódios agudos e hostis 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 (BOUTON, 2018). Para ser, de fato, um ataque de pânico, quatro ou mais dos seguintes sintomas devem estar presentes: palpitações ou taquicardia, sudorese, tremor, sensação de falta de ar, sensação de sufocamento, sensação de morte iminente, dor torácica, náuseas, desrealização (sensação de realidade alterada ou de que o próprio entorno foi alterado) ou despersonalização (sensação de irrealidade referente a si mesmo), medo de perder o controle ou enlouquecer, medo de morrer, parestesias, calafrios ou calorões. A ocorrência de mais de um ataque por semana por pelo menos 1 mês já é suficiente para fechar o diagnóstico de transtorno de pânico.

Além disso, o transtorno de pânico pode ou não vir associado de agorafobia, a qual refere-se a uma ansiedade intensa de lugares dos quais a fuga possa ser difícil. É possível que seja a mais incapacitante das fobias porque pode interferir sobremaneira na capacidade de uma pessoa funcionar no trabalho e em quaisquer situações sociais fora de casa. Costuma ser manifestada em situações específicas, como em aglomerações, shopping, shows, etc. O indivíduo passa a evitar, a todo custo, se expor a esse tipo de situação ou a vivenciar com sofrimento extremo. Caso a



ansiedade seja relacionada somente a situações de exposição social, o diagnóstico de fobia social deve ser aventado (KAPLAN, 2017)

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 complexo, pois o pânico pode ser a manifestação inicial de uma crise epilética (medo ictal) (GANDY, 2015).

Nesse prisma, as fobias caracterizam-se por medo extremo de uma condição determinada. O medo é muito desproporcional e irracional, usualmente desencadeado pela presença ou antecipação de uma situação que a pessoa apavora, por exemplo: medo de avião, de altura, de aranha, de barata. A exposição ao fator desencadeante imediatamente provoca uma resposta de ansiedade. A pessoa tem consciência da proporção excessiva irracional de seu medo e passa a evitar as possíveis situações nas quais terá de bater de frente com sua fobia (KAMPF, 2016). Na epilepsia, a ocorrência de fobias específicas se mescla com o TAG e a distinção se faz através da capacidade de relaxamento num ambiente não ameaçador. Fobias comuns em epilepsia envolvem o medo de ter uma crise epilética ou acidente fora de casa, acarretando a variante com agorafobia ou cursando com o constrangimento social causado pelas crises, levando também à fobia social (KAMPF, 2016).

A fobia social lança mão de um medo exacerbado inerente a situações sociais ou em que a performance do indivíduo será avaliada, como apresentar um trabalho em público). O indivíduo tem o pensamento definitivo de que suas atitudes demonstram ansiedade e que essa ansiedade será percebida por outras pessoas ao seu redor, tornando-se motivo de humilhação e chacota. aDaí a exposição a situações sociais temidas é um gatilho para ansiedade, que por vezes, pode evoluir para um ataque de pânico.

Nesse panorama, no TAG, a pessoa está imersa numa realidade de preocupação e ansiedade excessivas na maior parte dos dias durante pelo menos 6 meses. A preocupação é



extremamente difícil de ser controlada e é colocada em xeque em inúmeros eventos e atividades cotidianas. É muito perturbadora e incapacitante. São necessários, no mínimo, três dos seguintes sintomas: sentir-se agitado ou “no limite”, sentir-se facilmente fatigado, irritabilidade, inquietação, tensão muscular e/ou dificuldade em iniciar o sono (PÉREZ, 2015)

No que concerne aos aspectos característicos do TOC, verifica-se ocorrência de pensamentos intrusivos, recorrentes e desagradáveis frequentemente associados a ações compulsivas e irresistíveis. Em um estudo de pacientes com ELT, 22% dos pacientes relataram sintomas obsessivos em contraponto de apenas 2,5 % no grupo controle. Além disso, pensamentos obsessivos podem fazer parte de uma aura epiléptica, como acontece em alguns tipos de ELT, chamada “pensamento forçado” (TOPKAN, 2016).

No transtorno de estresse agudo, o indivíduo vivencia ou presencia um evento traumático, envolvendo ameaça de morte ou risco de injúria física e/ou bem importante. Os sentimentos de medo e horror são proeminentes. Durante a experiência traumática, ou após o evento, a pessoa apresenta três ou mais dos seguintes sintomas dissociativos: sensação de dormência ou entorpecimento, redução na percepção do ambiente, desrealização, despersonalização ou amnésia dissociativa. O evento traumático é persistentemente reexperenciado através de imagens, pensamentos, sonhos e sensações de que a experiência traumática será revivida. Os estímulos desencadeantes de memórias traumáticas passam a ser evitados e há ansiedade danosa para o funcionamento global da pessoa (KAPLAN, 2017). O transtorno tem duração de no mínimo dois dias e no máximo quatro semanas, sendo que acontece dentro de quatro semanas a partir do evento traumático em questão.

Seguindo essa lógica, o TEPT sublinha a exposição do indivíduo a uma experiência traumática com risco de morte ou de injúrias físicas, com resposta de ansiedade e medo intensos. O evento é revivido persistentemente através de pensamentos, flashes, sonhos e/ou sensações. Estímulos internos ou externos que relembrem o evento são vivenciados com extrema ansiedade.



Há tendência a evitar quaisquer situações que possam lembrar o ocorrido, podendo ocorrer também dificuldade em iniciar ou manter o sono, irritabilidade, hipervigilância e resposta de sobressalto exagerada. Os sintomas devem estar presentes durante mais de 1 mês e provocar comprometimento funcional importante (DSM-V, 2015).

Por fim, podem ocorrer transtornos de ansiedade devido a uma condição médica geral, como por exemplo, o feocromocitoma ou relacionados ao uso de substâncias, como anfetamina e cafeína.

4.7.1. Fatores de risco para ansiedade e epilepsia

Alguns fatores relacionados a epilepsia têm sido associados a ansiedade, tais como: ELT, crises de lobo temporal direito e tratamento cirúrgico da epilepsia com redução na frequência de crises menor de 75% (ANDRADE-MACHADO, 2015).

Um estudo de base populacional avaliou 515 pacientes com epilepsia na comunidade, encontrando uma prevalência de ansiedade de 20,5%. Notou-se que os fatores de risco associados com ansiedade foram depressão, efeitos adversos de DAEs, baixo nível educacional, doença clínica crônica, sexo feminino e desemprego (LANDMARCK, 2016).

Quanto à idade, o início da epilepsia na idade adulta parece estar ligado a maiores níveis de ansiedade. O risco de transtornos de ansiedade parece ser maior em epilepsias focais, principalmente na ELT. Aparentemente, a maior prevalência de transtornos psiquiátricos, incluindo ansiedade, se dá em pacientes com epilepsia refratária crônica. Um fator de risco ligado tanto a epilepsia quanto a ansiedade é a percepção do estigma por parte do paciente.

Em termos genéticos, a carga genética dos transtornos de ansiedade mediante e os recentes avanços na biologia molecular levaram ao maior entendimento de transtornos complexos, como os transtornos de ansiedade. Desde a década de 1970, estudos de famílias



evidenciaram que o risco de transtornos de ansiedade específicos (transtorno de pânico, fobias, transtorno obsessivo-compulsivo, ou transtorno de ansiedade generalizada) é maior em pacientes com parentes de primeiro grau afetados quando comparados aos controles. De modo geral, familiares de primeiro grau têm 4-6 vezes mais chance de apresentar um transtorno de ansiedade (KAMPF, 2016).

4.7.2. Mecanismos neurobiológicos envolvidos

A observação de que a atividade epiléptica em determinadas áreas cerebrais evoca ansiedade aponta para um mecanismo fisiopatológico comum entre epilepsia e ansiedade. A estimulação elétrica da amígdala em seres humanos causa estados de ansiedade, alucinações e distúrbios autonômicos. O medo ictal ocorre em crises de lobo temporal com envolvimento da amígdala e em crises originadas no córtex cingulado anterior, no córtex órbito-frontal ou em outras estruturas límbicas, evidenciando as conexões da amígdala com estas outras estruturas. A epilepsia de lobo temporal e os transtornos de ansiedade têm a amígdala como um gerador em comum: no caso da epilepsia, há geração de descargas e nos transtornos de ansiedade, geração de sintomas de medo e pânico (GANDY, 2015).

Evidências recentes mostram que o funcionamento anormal dos receptores do tipo A do GABA podem ser de grande importância tanto na fisiopatologia da epilepsia quanto na da ansiedade. Nesse sentido, inúmeras observações evidenciam efeito anticonvulsivante e ansiolítico de substâncias com ação gabaérgica, como barbitúricos e benzodiazepínicos. O comportamento suicida em pacientes epiléticos foi avaliado. O grupo de epiléticos apresentou maior ocorrência de ansiedade (39.4%) em relação ao grupo controle (23.8%) com mais pensamentos, planos e tentativas de suicídio. A prevalência de transtornos de ansiedade em pacientes com epilepsia focal refratária foi avaliado em um estudo clínico alemão robusto, onde os tipos de transtorno de



ansiedade mais prevalentes foram: 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 obsessivo-compulsivo (1%) e transtorno de estresse pós-traumático (1%) (KAMPF, 2016).

Os principais dados epidemiológicos da literatura sugerem que, nos pacientes com epilepsia de lobo temporal, a prevalência de transtornos de ansiedade é por volta 15%, enquanto nos pacientes com epilepsia extra-temporal gira em torno de 22% (KAPLA, 2017). A prevalência de transtorno de pânico em pacientes epiléticos mostrou tendência a aumentar com o avanço da idade, sendo mais comum em mulheres do que em homens, 6% e 2%, respectivamente.

Estudos de neuroimagem avaliam o volume das estruturas mesiais do lobo temporal em epiléticos refratário e observou-se que pacientes com ETL refratária associada a transtorno de ansiedade têm o volume da amígdala preservado ou até maior do que pacientes com ELT refratária sem transtorno de ansiedade. O maior tempo de duração da epilepsia foi associado a maior prevalência de transtornos de ansiedade. Apesar destes achados apontarem para o papel das estruturas límbicas na gênese da epilepsia e da ansiedade, deve-se considerar a necessidade de estudos longitudinais com amostras maiores para tentar estabelecer relações de causalidade e efeito.

4.8. Esquizofrenia

A esquizofrenia discorre com um quadro que costuma abrir ao final da adolescência e início da vida adulta. Os principais sintomas são delírios, alucinações, fala e pensamento desorganizados. Outros sintomas são a pouca expressão emocional, verbal e agitação física ou completa falta de movimento, configurando a catatonia. A doença abarca carga genética, fatores estressantes, bem como o uso de drogas para o seu desenvolvimento. O uso de maconha e



alucinógenos especialmente nas pessoas com predisposição familiar, pode abrir quadro psicótico esquizofrênico ou agravar os sintomas do indivíduo que já é esquizofrênico (FALKAI, 2015).

Os delírios podem dificultar muito a convivência social do indivíduo. Os temas delirantes mais prevalentes são os de desconfiança, perseguição, influência e grandeza. Se o paciente não for tratado, vive literalmente delirando numa realidade desconexa. Delírios e alucinações são considerados sintomas positivos, os quais são definidos por manifestações produtivas do processo esquizofrênico. Além das alucinações auditivas e visuais, ideias delirantes paranóides, autorreferentes, de influência, ou de outra natureza; o comportamento bizarro e atos impulsivos; agitação psicomotora também entram como sintomas positivos (KAPLAN, 2017).

Ao passo que, sintomas negativos são definidos pela perda de funções psíquicas e por um empobrecimento global da vida psíquica e social do indivíduo. Os principais são: embotamento afetivo, no qual o indivíduo perde a capacidade de sintonizar afetivamente com as pessoas, de demonstrar ressonância afetiva no contato interpessoal. Os sintomas negativos correspondem ao que Bleuler chama de autismo:

- Retração social: o paciente vai se isolando progressivamente do convívio social;
- Empobrecimento da linguagem e do pensamento;
- Diminuição da fluência verbal;
- Diminuição da vontade e dificuldade ou incapacidade de realizar tarefas ou ações que exijam um mínimo de iniciativa e persistência;
- Autonegligência: falta de higiene e autocuidado, desinteresse pela própria aparência;
- Lentificação psicomotora.

Um aspecto alarmante da patologia é que, se o esquizofrênico não for tratado depois do primeiro surto psicótico, há 80% de chances de voltar, sem sequelas; porém essa percentagem vai sendo reduzida, de maneira que depois do segundo surto, apenas 60% e após o terceiro, 40%.



Esse caminho vai sendo seguido até culminar em um momento que o quadro se torna irreversível (DE LAFUENTE-TOMAS, 2019).

Embora seja discutida como se fosse uma única doença, a esquizofrenia engloba um grupo de transtornos com etiologias heterogêneas e multifatoriais, incluindo pacientes com apresentações clínicas e curso da doença variáveis. Os sinais e sintomas variam e incluem alterações na sensopercepção, na emoção, na cognição, no pensamento e no comportamento. Sem sombra de dúvida, é uma doença extremamente estigmatizada sob a ótica da sociedade. O quadro costuma por volta dos 25 anos de idade, persistindo por toda a vida. Além do sofrimento psíquico pessoal do próprio doente, seus familiares próximos também sofrem muito, em especial por conta do ostracismo social no qual os esquizofrênicos são submetidos.

Assim como os vários outros transtornos psiquiátricos, a esquizofrenia é complexa e sua fisiopatologia ainda não é completamente conhecida. O fato é que essa doença não possui cura, apenas controle sintomático, o qual possibilita uma boa manutenção da qualidade de vida se o plano terapêutico for seguido adequadamente.

Eugen Bleuler foi um psiquiatra suíço que cunhou o termo esquizofrenia, substituindo o anterior "*dementia precox*" de Kraepelin na literatura. O termo foi escolhido para expressar a presença de cisões entre pensamento, emoção e comportamento. O termo anterior enfatizava a alteração na cognição (*dementia*) e o início precoce (*precox*) do transtorno. Segundo Kraepelin, os pacientes afetados apresentavam um curso deteriorante de longo prazo e sintomas clínicos como alucinações e delírios. Em contraponto, Bleuler enfatizou que, ao contrário do conceito de Kraepelin, a esquizofrenia não precisa ter um curso deteriorante (KAPLAN, 2017).

O sistema límbico tem sido particularmente implicado em estudos neuropatológicos da esquizofrenia. Os conhecidos quatro As da esquizofrenia, de Eugen Bleuler – afeto, associações, ambivalência e autismo –, referem-se a funções cerebrais exercidas, em parte, pelas estruturas límbicas. Em relatos patológicos, bem como baseados em imagens por ressonância magnética



(RM), pessoas com esquizofrenia podem ter volume reduzido do hipocampo, da amígdala e do giro para-hipocampal. A esquizofrenia pode ser uma seqüela tardia de um foco epiléptico temporal, com alguns estudos relatando uma associação em 7% dos pacientes com ELT (DSM -V, 2015).

4.8.1. Fatores de risco

A esquizofrenia é igualmente prevalente em homens e mulheres. Os sexos diferem, contudo, quanto ao início e ao curso da doença. O início é mais precoce entre homens. Mais da metade dos pacientes com esquizofrenia que pertencem ao sexo masculino têm sua primeira internação em hospital psiquiátrico antes dos 25 anos de idade, contra apenas um terço dos pacientes do sexo feminino. O pico etário de início é dos 10 a 25 anos para os homens e de 25 a 35 anos para as mulheres, porém elas exibem uma distribuição etária bimodal, com um segundo pico ocorrendo na meia-idade. Alguns estudos indicaram que os homens têm maior probabilidade de sofrer sintomas negativos do que as mulheres, as quais têm maior probabilidade de melhor funcionamento social. Em geral, o resultado para os pacientes do sexo feminino é melhor do que para os do sexo masculino (GALLUCI, 2005).

Um aspecto atrelado que merece ser discutido é a altíssima prevalência do tabagismo entre os pacientes esquizofrênicos. O dado é alarmante: até 90% dos pacientes com esquizofrenia são dependentes de nicotina. Sem contar a própria mortalidade inerente ao tabagismo, há outro péssimo ponto: a nicotina diminui as concentrações sanguíneas de alguns antipsicóticos. Há sugestões de que a prevalência do tabagismo tão elevada se deva, pelo menos em parte, a anormalidades cerebrais nos receptores nicotínicos. Um polimorfismo específico em um receptor nicotínico foi associado a um risco genético para esquizofrenia. A administração de nicotina parece melhorar alguns comprometimentos cognitivos na esquizofrenia, possivelmente devido à



ativação dependente de nicotina de neurônios de dopamina nicotino-dependentes. Estudos recentes também demonstraram que a nicotina pode diminuir sintomas positivos, como alucinações, em pacientes com esquizofrenia por seu efeito sobre os receptores de nicotina no cérebro que reduzem a percepção de estímulos externos, sobretudo ruídos. Nesse sentido, o tabagismo seria uma forma de automedicação utilizada por esses doentes (KAMPF, 2016).

4.8.2. Mecanismos neurobiológicos

No campo bioquímico da esquizofrenia, a hipótese mais difundida é a dopaminérgica. A formulação mais simples da hipótese da dopamina nessa doença postula que o transtorno resulta do excesso de atividade dopaminérgica. Ademais, devido a seu papel no controle das emoções, foi também formulada a hipótese de que o sistema límbico esteja envolvido na fisiopatologia da esquizofrenia. Estudos de materiais cerebrais na necropsia de pacientes esquizofrênicos mostraram diminuição no tamanho da região, especialmente a amígdala, o hipocampo e o giro para-hipocampal. A desorganização dos neurônios no hipocampo também foi observada em secções de tecido cerebral de pacientes com esquizofrenia, em comparação a de controles saudáveis (POPOLO, 2017).

Diante desse quadro florido, psicoses semelhantes à esquizofrenia foram relatadas com mais frequência do que o esperado em pacientes com convulsões parciais complexas, em especial envolvendo os lobos temporais. Os fatores associados ao desenvolvimento de psicose nestes pacientes incluem um foco convulsivo do lado esquerdo, localização da lesão na porção normal e convulsões de início precoce. Os sintomas de primeira linha descritos por Schneider podem ser semelhantes aos de indivíduos com epilepsia parcial complexa e refletir a presença de um transtorno do lobo temporal observado em pacientes com esquizofrenia.



Ainda convém falar acerca do transtorno depressivo pós-psicótico da esquizofrenia. Após um episódio agudo de esquizofrenia, alguns pacientes tornam-se deprimidos. Esses estados depressivos ocorrem em até 25% dos pacientes com esquizofrenia e associam-se a um risco maior de suicídio (FALKAI, 2015).

Quanto ao humor, sentimentos e afeto, nota-se, a responsividade emocional reduzida, às vezes grave o bastante para justificar o rótulo de anedonia; e emoções exageradamente ativas e impróprias, tais como extremos de raiva, felicidade e ansiedade. O afeto plano (ausência ou quase ausência de sinais de expressão afetiva) ou embotado (responsividade afetiva diminuída, caracterizada por déficits na expressão facial, nos gestos corporais e no padrão de voz) pode ser um sintoma da própria doença, dos efeitos adversos parkinsonianos (tremores, lentidão de movimentos voluntários, rigidez muscular e instabilidade postural) de medicamentos antipsicóticos ou de depressão, e diferenciá-los pode ser um desafio clínico. Pacientes excessivamente emotivos podem descrever sentimentos exultantes de onipotência, êxtase religioso, terror devido à desintegração de suas almas ou ansiedade paralisante. Outras nuances de sentimento abrangem perplexidade, sensação de isolamento e ambivalência extrema (POPOLO, 2017).

4.9. Psicoses e epilepsia

Em essência, a psicose reflete fundamentalmente uma quebra da realidade, cisão da conexão de um indivíduo perante o ambiente, cursando majoritariamente com delírios e alucinações. A ILAE reconhece que a psicose relacionada à epilepsia é um subtítulo diferente da esquizofrenia, do ponto de vista prático. Por essa razão, as psicoses associadas à epilepsia são agrupadas numa relação temporal por afinidades com as crises. Dos doentes epiléticos que sofrem de perturbações psiquiátricas, 5,6% são psicóticos (ILAE, 2017).



Os quadros psicóticos ocorrem com uma frequência de 2 a 7% dos pacientes com epilepsia, sendo mais comumente associados à refratariedade clínica, epilepsia do lobo temporal e lateralidade à esquerda (YASUMOTO, 2015). Em relação à temporalidade com as crises, seus subtipos são classificados em psicose pós-ictal (PPI), psicose interictal, paraictal e psicose alternativa ou de normalização forçada (PNF) (TOPKAN, 2016). A prevalência, duração média e relação com as crises dos quadros psicóticos na epilepsia são descritas a seguir.

As psicoses em doentes epiléticos podem ser classificadas com base na sintomatologia psiquiátrica, no estado de consciência, nas alterações no eletroencefalograma (EEG) e na relação cronológica entre os sintomas e as crises convulsivas. No entanto, de modo a uniformizar o diagnóstico e o tratamento e visto que a sua apresentação clínica pleomórfica e de difícil distinção, o factor temporal é o mais utilizado.

As perturbações psicóticas em doentes epiléticos diferem das perturbações psicóticas primárias essencialmente por terem melhor prognóstico. Em geral, não existe alteração da personalidade e deterioração de aptidões sociais, além da resposta à terapia farmacológica ser superior. Ademais, o início dos sintomas psicóticos costuma ocorrer numa idade mais avançada em comparação, por exemplo, com cenários psicóticos puros sem epilepsia (LANDMARK, 2016).

A gravidade das crises psicóticas é dependente de fatores definidos: atividade epilética de longa duração, múltiplos tipos de crise, história de má resposta ao tratamento e/ou refratariedade, lateralização do foco epilético no lobo temporal esquerdo e lesões estruturais. Os transtornos psicóticos na epilepsia afetam principalmente pacientes cujas crises iniciaram-se na adolescência (PÉREZ, 2015).

É importante ratificar a prevalência, a duração média e sua relação com as crises dos quadros psicóticos na epilepsia. A PPI tem duração de 7 dias a 1 mês e a prevalência é de 2-11%.



Já a PII aguda apresenta duração de 1 a 6 meses e a prevalência gira em torno de 3-9%. A PII crônica tem duração maior que 6 meses e sua prevalência é de 2-5% (YASUMOTO, 2015).

A PPI acontece após um intervalo lúcido de pelo menos 12 horas dos fenômenos ictais, podendo suceder em até uma semana após os mesmos. Caracteriza-se por ser precedida de crises parciais complexas com ou sem generalização secundária. Com seus sintomas ocorrendo durante uma semana a um mês após e apresentando ou não remissão espontânea. Tal quadro ser polimórfico com nuances de sintomas maníacos, hipomaníacos, alucinações auditivas e visuais ou mesmo delírios e alucinações de caráter persecutório e bizarro. A PII não dispõe de relação cronológica óbvia com as crises, é mais duradoura e persistente, ocorrendo em paralelo à epilepsia. Há relatos do quadro iniciado de 10 a 15 anos do início da síndrome epilética. As alterações psicopatológicas encontradas são mais bem definidas com delírios de conteúdo persecutório, alucinações auditivas, perda da sociabilidade e maior retraimento afetivo e social. O curso é notadamente crônico com curso e evolução bem parecidos com a esquizofrenia. São as mais frequentes.

Por fim, na PNF, o paciente alterna períodos de crises epiléticas com ausência de sintomas comportamentais e períodos sem crises epiléticas, porém sob vigência de sintomas comportamentais de natureza psicótica; como delírios, alucinações e pensamento desorganizado. O quadro psicótico usualmente associa-se a uma normalização paradoxal do EEG chamada de normalização forçada. O Daí o estado psicótico é desencadeado de forma aguda ou subaguda, após a normalização de um EEG previamente alterado. Contrariamente, a psicose remite mediante ao ressurgimento de alterações electroencefalográficas e o reaparecimento das crises epiléticas, inferindo que as duas entidades são antagônicas. O antagonismo é também observável pelo fato de que algumas DAEs podem desencadear episódios psicóticos. Em suma, na psicose alternativa, a normalização dos achados electroencefalográficos e o alívio dos sintomas da epilepsia são acompanhados do surgimento de alterações psicóticas e comportamentais.



4.9.1. Mecanismos e teorias da fisiopatologia das psicoses associadas à epilepsia

Haveria uma potencialização da dopamina na neurotransmissão no lobo temporal (FERREIRA, 2017). Postulou-se que as crises generalizadas em série teriam ação sobre neurotransmissores dopaminérgicos em lobo temporal, com desencadeamento dos sintomas psicóticos, mimetizando quadros esquizofreniformes:

- a) Efeitos positivos: descargas estimulando os mecanismos comportamentais do sistema límbico;
- b) Efeitos negativos: descargas inibindo o sistema límbico.

4.9.2. Prognóstico

As perturbações psicóticas epiléticas diferem das perturbações psicóticas primárias essencialmente por terem melhor prognóstico. Não há alteração da personalidade, tampouco de aptidões sociais; sem contar que a resposta ao tratamento farmacológico é superior. Além disso, o início da sintomatologia psicótica costuma abrir numa idade mais avançada em comparação a quadros psicóticos puros.

A atividade epilética de longa duração, múltiplos tipos de crises e história de resistência ao tratamento antiepilético, lateralização do foco epilético no lobo temporal esquerdo, bem como lesões estruturais são pontos que influem na severidade das crises psicóticas.

4.10. Comprometimento cognitivo

As alterações cognitivas na epilepsia estão sob um prisma multifacetado. O estigma, a marginalização e a própria dinâmica familiar, além dos danos e disfunções cerebrais e



relacionadas aos distúrbios psiquiátricos associados são chaves que agem orquestrando no grau de dano cognitivo. Cabe ressaltar que DAEs e BZD utilizadas no plano farmacológico de tratamento podem desempenhar efeitos prejudiciais sobre a cognição. O processo é gradual. Na infância, aproximadamente $\frac{1}{4}$ das crianças portadoras de epilepsia apresentam prejuízo na cognição global, onde pode haver evolução para retardo mental grave (SILVA, 2020). Nessa faixa etária, descargas epilépticas podem afetar adversamente o desenvolvimento integrativo neuronal. Todavia, a maior plasticidade cerebral nas crianças permite certa compensação e restituição das funções comprometidas. Em contraponto, no cérebro maduro, a perda de funções cognitivas é mais acentuada haja luz da menor plasticidade e reserva neuronais.

O efeito da doença sobre a cognição é melhor compreendido na ELT mesial com esclerose hipocampal. Os pacientes exibem déficits na consolidação a longo prazo e na recuperação da memória verbal. E nos casos em que o foco epileptogênico localiza-se no hemisfério não dominante, a memória visuoespacial pode estar afetada (KAMPF, 2016).

O declínio cognitivo na ELT, felizmente, é lento, podendo até ser de difícil diferenciação do envelhecimento normal. Portanto, o manejo deve incluir o reconhecimento precoce para um diagnóstico no tempo certo e melhor controle das crises e reabilitação funcional que propiciem a prevenção de danos cognitivos e psicossociais hostis.

5. CONCLUSÃO

O conhecimento acerca dos fatores de risco nesse cenário tão amplo que é o campo neuropsiquiátrico da epilepsia é primordial e crucial para facilitar o rastreamento dos distúrbios e, conseqüentemente, diagnóstico precoce e hábil: Balizando a predição da tentativa de suicídio, gravidade de cada cenário clínico e suas múltiplas variáveis. Estratificar a presença de abuso de substâncias e quais são as comorbidades psiquiátricas coexistentes também é essencial. Afinal, é



um valiosíssimo passo que possibilita um manejo mais assertivo a fim de proporcionar a melhor qualidade de vida possível para o doente.

Nunca foi tão necessário fortalecer a aliança neuropsiquiátrica. O arcabouço clínico dos profissionais de saúde deve ser cada vez mais lapidado para que o estigma acerca dessas condições seja dizimado e que a capacitação médica seja suficiente para lidar com tais situações.

As questões pessoais que os pacientes sofrem, como perda de controle e autonomia, a obrigação de tomar medicações adequadamente, o constrangimento ocasionado por uma convulsão, bem como por uma crise psicótica, os colocam em uma crueldade imensurável. Alguns são tratados com desrespeito e ignorados. O silenciamento acerca dessas entidades precisa se findar. É urgente. Portanto, são questões muito maiores do que um simples diagnóstico e prescrição farmacológica; são cenários globais que envolvem seres humanos. A saúde mental é um direito de todos e a compreensão da natureza dessas entidades para o enfrentamento e resolução dos percalços que surgem ao longo da caminhada é de grande valia. Uma abordagem multidisciplinar, envolvendo paciente mediante ao neurologista, psiquiatra, psicólogo e sua família, configura um plano ideal para um serviço completo e de qualidade para uma precisão de quão extensa a relação entre epilepsia e problemas comportamentais-psiquiátricos é.

Diante do exposto neste trabalho, os distúrbios psiquiátricos podem afetar o curso e o manejo do transtorno convulsivo em profundas escalas. A neurologia e a psiquiatria permeiam lições e entrelaçamentos, complementando uma à outra. De um lado, neurologistas desenvolvendo um raciocínio clínico mais focado no entendimento orgânico do cérebro e suas reverberações sobre a epilepsia; do outro, psiquiatras analisando veementemente os mecanismos comportamentais envolvidos por trás das comorbidades psiquiátricas associadas. Juntas, são promissoras para um futuro cada vez mais facilitador para o manejo e qualidade de vida que todo paciente merece.



A falta de conhecimento sobre epilepsia e seus distúrbios psiquiátricos gera falha no diagnóstico e, conseqüentemente, subtratamento e arrefecimento da qualidade de vida do doente com um prognóstico sombrio. Deve-se extinguir a tendência, tanto médica quanto dos próprios pacientes, em minimizar os sintomas, atribuindo caráter reacional ao processo de adoecimento causado pela epilepsia; bem como em minimizar queixas por receio de serem estigmatizados e valorizar todo o processo.

Por fim, como os transtornos mentais na epilepsia estão intimamente relacionados com fatores de risco e etiologias sobrepostas, adáí uma maior precisão na articulação e teste de hipóteses e acurácia são mandatórias. As pesquisas científicas robustas devem se tornar cada vez mais sofisticadas e consagradas para refletir a complexidade, solidificação e elucidação desse cenário tão florido.



REFERÊNCIAS

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION et al. **DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais**. Artmed Editora, 2015.

ANDRADE-MACHADO, Rene et al. Suicidal risk, affective dysphoric disorders, and quality-of-life perception in patients with focal refractory epilepsy. **Epilepsy & Behavior**, v. 45, p. 254-260, 2015.

ARLINGTON, VA. et al. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders**: American Psychiatric Association, 5a edição, 2013.

ARZY, Shahar; SCHURR, Roey. “God has sent me to you”: Right temporal epilepsy, left prefrontal psychosis. **Epilepsy & Behavior**, v. 60, p. 7-10, 2016.

BARRACLOUGH, B. Suicide and epilepsy. **Epilepsy and psychiatry**, p. 72-76, 1981.

BLACK, Donald W.; GRANT, Jon E. **Guia para o DSM-5: complemento essencial para o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais**. Artmed Editora, 2015.

BLUMER, Dietrich; MONTOURIS, Georgia; HERMANN, Bruce. Psychiatric morbidity in seizure patients on a neurodiagnostic monitoring unit. **The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences**, v. 7, n. 4, p. 445-456, 1995.

BOUTON, Mark E.; MINEKA, Susan; BARLOW, David H. A modern learning theory perspective on the etiology of panic disorder. **The Neurotic Paradox**, p. 265-324, 2018.

BRADLEY, Walter G. et al. Neurology in clinical practice. **Journal of Neuropathology and Experimental Neurology**, v. 56, n. 1, p.102-102, 1997.

FUKUCHI, Toshihiko et al. Death in epilepsy with special attention to suicide cases. **Epilepsy research**, v. 51, n. 3, p. 233-236, 2002.

CARRAN, M. A. et al. Mania following temporal lobectomy. **Neurology**, v. 61, n. 6, p. 770-774, 2003.



CHEN, Guang; MANJI, Husseini K. The extracellular signal-regulated kinase pathway: an emerging promising target for mood stabilizers. **Current opinion in psychiatry**, v. 19, n. 3, p. 313-323, 2006.

DA MOTA GOMES, Marleide. Bases fisiológicas do eletroencefalograma. **Revista Brasileira de Neurologia**, v. 51, n. 1, 2015.

DE LA FUENTE-TOMAS, Lorena et al. Clinical staging in severe mental disorders: Bipolar disorder, depression and schizophrenia. **Revista de Psiquiatria y Salud Mental (English Edition)**, v. 12, n. 2, p. 106-115, 2019.

DE OLIVEIRA COSTA, Lílian Lúcia; BRANDÃO, Eralayne Camapum; SEGUNDO, Luiz Márcio de Brito Marinho. Update on epilepsy: literature review. **Rev Med (São Paulo)**, v. 99, n. 2, p. 170-81, 2020.

DIEHL, David J.; GERSHON, Samuel. The role of dopamine in mood disorders. **Comprehensive psychiatry**, v. 33, n. 2, p. 115-120, 1992.

FALKAI, Peter et al. Kraepelin revisited: schizophrenia from degeneration to failed regeneration. **Molecular psychiatry**, v. 20, n. 6, p. 671-676, 2015.

GAINOTTI, Guido. Emotional behavior and hemispheric side of the lesion. **Cortex**, v. 8, n. 1, p. 41-55, 1972.

GALLUCCI NETO, José; MARCHETTI, Renato Luiz. Aspectos epidemiológicos e relevância dos transtornos mentais associados à epilepsia. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 27, n. 4, p. 323-328, 2005.

GANDY, Milena et al. Anxiety in epilepsy: a neglected disorder. **Journal of psychosomatic research**, v. 78, n. 2, p. 149-155, 2015.

GILL, Stephanie J. et al. Depression screening tools in persons with epilepsy: a systematic review of validated tools. **Epilepsia**, v. 58, n. 5, p. 695-705, 2017.

GOMES, Marleide da Mota. Aspectos históricos da epilepsia. **Rev. bras. neurol**, p. 169-76, 1996.



GRUNZE, Heinz et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of bipolar disorders, part I: treatment of bipolar depression. **The World Journal of Biological Psychiatry**, v. 3, n. 3, p. 115-124, 2002.

FERREIRA, Paulo Venâncio Gomes. Psicoses na Epilepsia: desafios na classificação e clínica. 2017.

HAMID, Hamada; ETTINGER, Alan B.; MULA, Marco. Anxiety symptoms in epilepsy: salient issues for future research. **Epilepsy & behavior**, v. 22, n. 1, p. 63-68, 2011.

JACKSON, Cerian F.; MAKIN, Selina M.; BAKER, Gus A. Neuropsychological and psychological interventions for people with newly diagnosed epilepsy. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 7, 2015.

JALBRZIKOWSKI, Maria et al. Association of Structural Magnetic Resonance Imaging Measures With Psychosis Onset in Individuals at Clinical High Risk for Developing Psychosis: An ENIGMA Working Group Mega-analysis. **JAMA psychiatry**, 2021.

KAMPF, Christina; WALTER, Uwe; RÖSCHE, Johannes. The impact of anxiety, seizure severity, executive dysfunction, subjectively perceived psychological deficits, and depression on social function in patients with epilepsy. **Epilepsy & Behavior**, v. 57, p. 5-8, 2016.

KANNER, Andres M.; BALABANOV, Antoaneta. Depression and epilepsy: how closely related are they?. **Neurology**, v. 58, n. 8 suppl 5, p. S27-S39, 2002.

KANEMOTO, Kousuke et al. Characteristics of temporal lobe epilepsy with mesial temporal sclerosis, with special reference to psychotic episodes. **Neurology**, v. 47, n. 5, p. 1199-1203, 1996.

KAPCZINSKI, Flávio; QUEVEDO, João. **Transtorno Bipolar-: Teoria e Clínica**. Artmed Editora, 2015.

KAPLAN, H. I.; SADOCK, B. Compêndio de Psiquiatria. 11ª edição. **Porto Alegre: Artmed**, 2017.

KAWAKAMI, Yasuhiko; ITOH, Yasuhiko. Forced normalization: antagonism between epilepsy and psychosis. **Pediatric neurology**, v. 70, p. 16-19, 2017.



KEMPTON, Matthew J. et al. Meta-analysis, database, and meta-regression of 98 structural imaging studies in bipolar disorder. **Archives of general psychiatry**, v. 65, n. 9, p. 1017-1032, 2008.

LANDMARK, Cecilie Johannessen; HENNING, Oliver; JOHANNESSEN, Svein I. Proconvulsant effects of antidepressants—What is the current evidence?. **Epilepsy & Behavior**, v. 61, p. 287-291, 2016.

MULA, Marco; CAVANNA, Andrea E.; MONACO, Francesco. Psychopharmacology of topiramate: from epilepsy to bipolar disorder. **Neuropsychiatric disease and treatment**, v. 2, n. 4, p. 475, 2006.

MULA, Marco; SCHMITZ, Bettina. Depression in epilepsy: mechanisms and therapeutic approach. **Therapeutic advances in neurological disorders**, v. 2, n. 5, p. 337-344, 2009.

MARTINOT, Jean-Luc et al. Left prefrontal glucose hypometabolism in the depressed state: a confirmation. **The American journal of psychiatry**, 1990.

MICHAELIS, Rosa et al. Psychological treatments for people with epilepsy. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 8, 2020.

SILVA, Rafael de Assis da et al. Metacognição no transtorno bipolar: uma revisão sistemática. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 69, n. 2, p. 131-139, 2020.

MUZINA, David J.; CALABRESE, Joseph R. Maintenance therapies in bipolar disorder: focus on randomized controlled trials. **Australian & New Zealand Journal of Psychiatry**, v.39, n. 8, p. 652-661, 2005.

NILSSON, L.; AHLBOM, A. FARAHMAND, B.Y. ASBERG, M. TOMSOM, T. **Risk Factors for Suicide in Epilepsy: a Case Control Study**. *Epilepsia* 43(6):644-51, 2002. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12060025>>. Acesso em: 26 de outubro de 2020.

OLIVEIRA, Bruno Lucio Marques Barbosa de; PARREIRAS, Mariane Santos; DORETTO, Maria Carolina. Epilepsia e depressão: falta diálogo entre a neurologia e a psiquiatria?. **Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology**, v. 13, n. 3, p. 109-113, 2007.



PÉREZ, Eduardo Barragán. epilepsia e condições psiquiátricas relacionadas. **Epilepsia**, v. 1, n. 2, p. 1, 2015.

POPOLO, Raffaele et al. Metacognitive profiles in schizophrenia and bipolar disorder: comparisons with healthy controls and correlations with negative symptoms. **Psychiatry research**, v. 257, p. 45-50, 2017.

POST, Robert M.; WEISS, Susan RB. A speculative model of affective illness cyclicity based on patterns of drug tolerance observed in amygdala-kindled seizures. **Molecular neurobiology**, v. 13, n. 1, p. 33-60, 1996.

SPORN, Jonathan; SACHS, Gary. The anticonvulsant lamotrigine in treatment-resistant manic-depressive illness. **Journal of clinical psychopharmacology**, v. 17, n. 3, p. 185-189, 1997.

STARKSTEIN, Sergio E. et al. Manic-depressive and pure manic states after brain lesions. **Biological Psychiatry**, v. 29, n. 2, p. 149-158, 1991.

TOPKAN, Andac et al. Forced normalization: an overlooked entity in epileptic patients. **Asian journal of psychiatry**, v. 23, p. 93-94, 2016.

TRIMBLE, Michael R.; REYNOLDS, Edward Henry (Ed.). **Epilepsy and psychiatry**. Churchill Livingstone, 1981.

TYRER, Peter; REED, Geoffrey M.; CRAWFORD, Mike J. Classification, assessment, prevalence, and effect of personality disorder. **The Lancet**, v. 385, n. 9969, p. 717-726, 2015.

WEISLER, Richard H. et al. Extended-Release Carbamazepine Capsules as Monotherapy in Bipolar Disorder. **Cns Drugs**, v. 20, n. 3, p. 219-231, 2006.

YASUMOTO, Shingo et al. A change in electrographic activity and blood flow during interictal and postictal psychotic states in a patient with epilepsy. **Epilepsy & behavior case reports**, v. 4, p. 13-19, 2015.

