

Epilepsia e Comorbilidades Psiquiátricas

Epilepsy and Psychiatric Comorbidities

Alexandra Araújo*, Marta Carvalho**

RESUMO

Introdução: A epilepsia é uma doença neurológica crônica prevalente. Devido a fatores biológicos, psicológicos e sociais, os afetados pela doença apresentam maior susceptibilidade de desenvolvimento de morbilidades psiquiátricas.

Objetivos: Revisão crítica da associação entre epilepsia e patologia psiquiátrica, permitindo aos clínicos uma abordagem mais consciente e informada.

Métodos: Os artigos incluídos foram selecionados através da base de dados *Pubmed* com a query “(“*Epilepsy*”[*Mesh*]) AND “*Mental Disorders*”[*Mesh*]) AND “*Comorbidity*”[*Mesh*]”. Adicionalmente foram consultados relatórios oficiais da *Internacional League Against Epilepsy* e *World Health Organization*.

Resultados e Conclusões: Cerca de 15% a 70% dos doentes com epilepsia apresentam patologia psiquiátrica, que pode ser classificada em peri-ictal ou inter-ictal. A depressão é a patologia mais frequente, podendo ter uma prevalência de 70%, seguida das perturbações de ansiedade. A relação entre epilepsia e psicose poderá dever-se ao papel etiológico

comum da patologia cerebral subjacente. As crises não epiléticas psicogénicas configuram um desafio diagnóstico e terapêutico, tendo uma apresentação clínica sugestiva de crises epiléticas mas sem as alterações eletrofisiológicas correspondentes, podendo surgir em doentes com e sem epilepsia. Apesar da sua heterogeneidade, os diferentes estudos globalmente evidenciam uma prevalência aumentada de patologia psiquiátrica em doentes com epilepsia. A natureza da relação entre estas patologias ainda não está inequivocamente esclarecida, revelando a insuficiência de conhecimento sobre esta temática. O presente trabalho reforça a necessidade da intervenção multidisciplinar por parte da neurologia, psiquiatria e psicologia, em indivíduos com epilepsia e patologia psiquiátrica concomitante.

Palavras-Chave: Epilepsia; Psicopatologia; Comorbilidade.

ABSTRACT

Introduction: *Epilepsy is a prevalent chronic neurological disease. Due to biologic, psychological and social factors, epileptic patients have higher susceptibility to develop psychiatric comorbidities.*

* Centro Hospitalar do Alto Ave; Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, ✉ alexandranovaisaraujo@gmail.com.

** Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar São João; Departamento de Neurociências Clínicas e Saúde Mental da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

Recebido / Received: 03.04.2015 - Aceite / Accepted: 20.09.2015.

Objectives: *Critical review of the association between epilepsy and psychiatric pathology, in order to provide the means for a conscious and informed clinical approach.*

Methods: *The included articles were selected through the Pubmed database with the query “(“Epilepsy”[Mesh]) AND “Mental Disorders”[Mesh]) AND “Comorbidity”[Mesh]”. Additionally were consulted official reports of International League Against Epilepsy and World Health Organization.*

Results and Conclusions: *Between 15% and 70% of patients with epilepsy have psychiatric pathology, which can be classified in peri-ictal or inter-ictal. Depression is the most frequent pathology, with a prevalence up to 70%, followed by anxiety. The relationship between epilepsy and psychosis may be due to the common etiologic role of underlying brain pathology. Non-epileptic psychogenic seizures are a diagnostic and therapeutic challenge because they have a similar clinical presentation as epileptic seizures, but without the correspondent electrophysiological changes. They may occur in people with or without epilepsy. Despite their heterogeneity, different studies in this area globally evidence an increased prevalence of psychiatric pathology in patients with epilepsy. The nature of the relation between these pathologies is not unequivocal revealing the lack of knowledge in this area. The present work reinforces the need of a multidisciplinary intervention of neurology, psychiatric and psychology in patients with concomitant epilepsy and psychiatric comorbidities.*

Key-Words: *Epilepsy; Psychopathology; Comorbidity.*

INTRODUÇÃO

Em 2005, a *International League Against Epilepsy* redefiniu conceptualmente “crise epilética” e “epilepsia”. Uma crise epilética caracteriza-se pela ocorrência transitória de sinais e/ou sintomas neurológicos devido a uma atividade neuronal anormalmente excessiva ou síncrona no cérebro. O termo “epilepsia” requer a ocorrência de pelo menos uma crise epilética não provocada, definindo-se como uma doença cerebral caracterizada pela predisposição sustentada em gerar crises epiléticas e pelas consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais que a condição acarreta¹⁻³. Na Europa a prevalência da doença é de 8,2 casos por 1000 habitantes². Na maioria dos casos a epilepsia é tratada com fármacos antiepiléticos (FAE) e estudos mostram que cerca de 70% dos novos casos de epilepsia podem ser tratados com sucesso farmacologicamente. Nos 30% restantes em que a terapêutica farmacológica não é totalmente eficaz, a cirurgia poderá ser uma opção adicional⁴.

O termo “comorbilidade” refere-se à presença de duas patologias no mesmo indivíduo, mas não implica uma relação causal entre elas. As patologias podem ocorrer por coincidência ou partilhar mecanismos genéticos, ambientais, entre outros^{5,6}. A epilepsia é uma doença que pode ser complicada por comorbilidades neurocomportamentais, incluindo perturbações psiquiátricas⁷.

Vários autores defendem existir uma relação bidirecional entre epilepsia e psicopatologia^{5,8-10}, sendo apontados para essa relação

fatores biológicos, psicológicos e sociais^{5,11,12}. A frequência de comorbilidades psiquiátricas entre epiléticos é variável de acordo com o tipo de estudo e população estudada. Estudos de revisão sugerem que 25 a 50% dos doentes com epilepsia apresentam também algum tipo de perturbação psiquiátrica¹³.

A depressão é a patologia psiquiátrica mais frequentemente associada à epilepsia¹⁴⁻¹⁷, seguida pelas perturbações de ansiedade,^{15,18-21} em particular a ansiedade generalizada¹³. A relação da epilepsia com a psicose é mais linear, uma vez que a patologia cerebral subjacente parece contribuir para o desenvolvimento de ambas as patologias²². As crises não epiléticas psicogénicas (CNEP) assemelham-se a crises epiléticas sem as alterações eletrofisiológicas que as caracterizam, surgindo em doentes com e sem epilepsia. Constituem verdadeiros desafios diagnósticos e terapêuticos²³.

No que respeita às doenças psiquiátricas em doentes com epilepsia, uma abordagem multidisciplinar entre neurologistas, psiquiatras e psicólogos é fundamental, sendo de evitar que o médico se centre apenas no controlo das crises epiléticas.

OBJETIVOS

Este trabalho pretende fazer uma revisão crítica da literatura procurando evidências sobre a relação entre epilepsia e patologia psiquiátrica, permitindo uma abordagem mais consistente e informada dos clínicos aquando do seguimento de doentes com epilepsia.

MÉTODOS

Esta revisão baseou-se em artigos obtidos na base de dados eletrónica *Pubmed* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) através da *query*: ((*"Epilepsy"*[*Mesh*]) AND *"Mental Disorders"*[*Mesh*]) AND *"Comorbidity"*[*Mesh*]. A pesquisa foi restrita a um período de 10 anos até ao dia 3 de maio de 2013 e limitada a estudos em seres humanos e a artigos em inglês, português e espanhol. Após a leitura do título e do resumo, os artigos que envolviam crianças, estudos cirúrgicos ou casos isolados foram excluídos, assim como os que não foram conseguidos na íntegra. Foram incluídos artigos considerados de relevo e constantes da bibliografia de artigos selecionados a partir da *query* anterior. Com o objetivo de obter dados epidemiológicos, foram consultados relatórios oficiais da *Internacional League Against Epilepsy* e *World Health Organization*.

RESULTADOS

Epilepsia e Comorbilidades Psiquiátricas

Há vários estudos de prevalência de comorbilidades psiquiátricas em epiléticos em comparação com outros doentes sem epilepsia. Contudo, a variabilidade de números encontrados é ampla, podendo diagnosticar-se perturbações psiquiátricas em 15 a 70% dos doentes com epilepsia^{14,15,18-22,24-26}. As mais frequentes são perturbações de humor, de ansiedade, de personalidade e psicoses^{13,15,18,27} (Quadro I).

Para além do impacto negativo na qualidade de vida, as perturbações psiquiátricas são preditivas de uma pior resposta ao tratamento farmacológico²⁸, sabendo-se que doentes com

Quadro I. Prevalência de perturbações psiquiátricas em adultos.

Autor	N	Métodos	Tipo de população	Prevalência patológica psiquiátrica (%)	Prevalência de depressão (%)	Prevalência pert. ansiedade (%)	Prevalência psicose (%)	Prevalência tentativa suicídio (%)
Mohammad, 2006, Irão	453 E, 24727 SE	SADS	Adultos submetidos a inquérito de saúde	NA	10,7/2,98† (depressão maior)	6,5/1,8* (OCD)	NA	8,1/1,4†
Comaggia, 2007, Itália	951 E	Recolha de diários de eventos médicos	População hospitalar	2,6/2,1§	1%§	1,4§	0§	0,1§
Feltz-Cornelis, 2007, Holanda	901 E, 1752 SE	CIDI, MINI	População hospitalar	14* (E)	NA	NA	5,4/0,17*	NA
Mensah, 2007, UK	515 E	HADS	Adultos com epilepsia identificados em registos clínicos	NA	27,8*	39,4*	NA	NA
Tellez-Zenteno, 2007, Canada	253 E, 36984 SE	CIDI	Adultos submetidos a inquérito de saúde	35,5/20,7*	24,4/13,2*‡	22,8/11,2*‡	NA	25/13,3*‡**
Hara, 2009, UK	145 E	Consulta registos clínicos	Adultos com EIG	NA	NA	NA	NA	4,8†
Bragatti, 2010, Brasil	166 E	SCID	Adultos com ELT de hospital terciário	63,9†	48,2†‡	30,7†	8,4†	NA
Henning, 2010, Noruega	167 E	BDI, quest. realizado pelo médico	População hospitalar	25,7*	8*	6,9*	1,2*	18,5**
Araújo Filho, 2011, Brasil	372 E	SCID	Adultos com ELT e EMJ de hospital terciário	42,4*	24,2*‡	16,1*	9,4*	NA
Ottman, 2011, USA	3488 E, 169471 SE	Entrevista com questões diretas	Adultos submetidos a inquérito de saúde	NA	32,5/24,6*	NA	NA	NA
Schenkel, 2012, Brasil	155 E	SCID	Adultos com ELT hospital terciário	63,9*	47,1*‡	31*	NA	NA

* Prevalência pontual; † prevalência life-time; ‡ prevalência de perturbações de humor; § durante o follow up do estudo (incidente); □ prevalência de perturbação distinta da epilepsia; ¶ prevalência dos últimos 12 meses; ** ideação suicida; †† comorbilidades que ocorreram antes do período do estudo.
 E – epilepsia; SE – sem epilepsia; NA – não avaliado; SADS – Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia; OCD – obsessive compulsive disorders; CIDI – Composite International Diagnostic Interview; MINI – Mini International Neuropsychiatric Interview; HADS – The Hospital Anxiety and Depression Scale; EIG – epilepsia idiossincrática generalizada; SCID – Structured Clinical Interview for DSM-IV; ELT – epilepsia do lobo temporal; BDI – Beck Depression Inventory; EMJ – epilepsia mioclônica juvenil.

perturbação de humor têm uma probabilidade duas vezes maior de desenvolver epilepsia fármaco-resistente⁸. Tendo em conta a sua relação temporal com as crises epiléticas, as perturbações psiquiátricas podem ser classificadas em peri-ictais (relação próxima com a crise epilética) ou inter-ictais (nos intervalos entre as crises epiléticas). Os sintomas peri-ictais podem ainda ser subclassificados em pré-ictais, ictais e pós-ictais^{11,29,30}.

Epilepsia e Doenças Psiquiátricas: Mecanismos Patogénicos Comuns?

A epilepsia pode anteceder, ocorrer em simultâneo ou suceder ao diagnóstico de doenças psiquiátricas^{5,27}. Vários autores defendem existir uma relação bidirecional entre os dois tipos de patologias^{5,8-10}. Hesdorffer *et al* mostraram que indivíduos com epilepsia têm um risco aumentado de desenvolver certas perturbações psiquiátricas (depressão, ansiedade, psicose e suicídio), antes e depois do diagnóstico, quando comparados com controlos saudáveis¹⁰. Os mesmos autores encontraram um risco 1,7 e 5,1 vezes mais elevado de desenvolver epilepsia em doentes com história de depressão major ou tentativa de suicídio, respetivamente³¹.

A bidirecionalidade poderá ser explicada por mecanismos patogénicos subjacentes às duas condições^{9,32}. As *copy number variants* (CNVs) são um tipo de variabilidade genética que surge quando pequenos segmentos de ADN são duplicados ou apagados³². Certos tipos de CNVs (grandes, raras e recorrentes) foram associadas a epilepsia e a outras doenças do neurodesenvolvimento (esquizofrenia, autismo e atraso mental) e cada CNV pode contribuir para aumentar o risco de mais do que uma

doença neuropsiquiátrica³³⁻³⁵. A transmissão serotoninérgica parece também ser um dos mecanismos implicados³⁶. Sabe-se que doentes com depressão têm uma escassez de inervação serotoninérgica no córtex frontal, temporal e límbico. Por sua vez, em doentes com ELT o ligando do recetor 5-HT1A (recetor da serotonina) está diminuído na zona focal da crise epilética, nas áreas de propagação da crise, nas estruturas temporais mesiais e nas regiões talâmicas ipsilaterais ao foco, na amígdala, no hipocampo contralateral ao foco e no cíngulo anterior^{8,9,20}. Um estudo identificou um alelo alternativo do polimorfismo C-1019G do gene do receptor 5HT1A que aumenta 2,77 vezes o risco de perturbações de ansiedade em doentes com ELT²⁰. Poderão existir ainda outros mecanismos patogénicos partilhados pela epilepsia e por algumas perturbações psiquiátricas. Coexiste uma atividade ou sensibilidade anormal a vários neurotransmissores tais como serotonina, noradrenalina, dopamina, ácido gama-aminobutírico e glutamato, e há nas duas situações alterações estruturais representadas por atrofia das estruturas do lobo temporal, do lobo frontal e em menor grau, dos gânglios da base e de núcleos talâmicos^{8,37,38}. Recentemente, o eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal foi implicado quer em doentes com epilepsia quer em doentes com perturbações depressivas pois foram descritos altos níveis de corticosteróides e de hormona libertadora de corticotrofina em situações de *stress* crónico, depressão e epilepsia. Altos níveis de corticosteróides são neurotóxicos e desempenham um papel importante na atrofia das estruturas do lobo temporal (hipocampo), que pode ser prevenida com o uso de fármacos antidepressivos^{9,39}.

Uma questão que se poderá colocar é se a relação entre epilepsia e psicopatologia poderá ser apenas o resultado da cronicidade da epilepsia. Alguns estudos mostraram que indivíduos com doenças crônicas (diabetes, hipertensão, doença cardíaca, cancro) apresentam maior prevalência de doenças psiquiátricas do que indivíduos saudáveis. Os doentes com epilepsia não têm uma prevalência de doenças psiquiátricas muito diferente que todas as outras doenças atrás mencionadas⁴⁰. No entanto, muitos autores admitem que a disfunção cerebral subjacente à epilepsia pode condicionar um risco acrescido de comorbilidades psiquiátricas. Um exemplo desta situação é uma frequência maior de um diagnóstico psiquiátrico em doentes com ELT (80%) quando comparado com doentes com epilepsia mioclónica juvenil (22%) ou com doentes diabéticos (10%), o que pode ser interpretado como consequência de uma disfunção do sistema límbico e não uma adaptação à epilepsia ou a uma condição médica crônica⁴¹.

Para além dos fatores biológicos (etiologia, localização do foco) implicados no desenvolvimento de problemas psiquiátricos, sabe-se que fatores psicológicos e sociais estão também envolvidos. O medo de uma nova crise e do caráter inesperado da mesma, certos estigmas sociais, a dificuldade de estabelecer relações interpessoais, problemas no âmbito do trabalho e salários mais baixos, aumentam o risco de patologia psiquiátrica. A própria medicação anti-epiléptica pode também aumentar este risco^{5,11,12}.

Depressão e Epilepsia

A depressão é a comorbilidade psiquiátrica mais frequente em doentes com epilepsia¹⁴⁻¹⁷.

Pode ser um fenómeno transitório peri-ictal ou uma alteração inter-ictal mais persistente. É possível ainda que seja iatrogénica ou secundária a cirurgia de tratamento da epilepsia. A depressão inter-ictal é o tipo mais comum¹³.

Adultos com epilepsia têm uma probabilidade 2,5 vezes maior de referir depressão no ano anterior do que adultos sem epilepsia¹². Estudos de base populacional apresentam prevalências de depressão ou de perturbações do humor em doentes com epilepsia que variam entre 10% a 40%^{10,14,16,42,43}. Em estudos de base hospitalar esta prevalência poderá chegar a 70% devido à maior amostragem de doentes com ELT^{15,18,20,24,26,44-46}. Alguns autores defendem que doentes com ELT apresentam uma alta propensão para perturbações psiquiátricas devido ao papel do sistema límbico na regulação das emoções, humor e comportamento^{11,18,24}. No entanto outros autores não encontraram diferenças relativamente à prevalência de depressão entre doentes com ELT comparando com epilepsias extra-temporais^{21,47}.

A depressão parece ser tão mais prevalente quanto mais recorrentes forem as crises epiléticas. O papel dos fatores psicossociais é relevante nesta associação. Um estudo mostrou que a depressão ocorre em cerca de 4% dos doentes sem epilepsia, em 10% dos doentes com menos de uma crise por mês e em mais de 21% dos doentes com epilepsia não controlada e com crises frequentes⁴⁸. No entanto, outros estudos encontraram apenas associação entre ELT fármaco-resistente de longa duração e depressão⁴⁵.

Apesar de muito prevalente, a depressão é, na maioria das vezes, subdiagnosticada e subtratada^{11,45,49}. Num estudo de doentes com ELT

apenas 29,4% dos indivíduos deprimidos estavam diagnosticados⁴⁵. Outro estudo demonstrou que apenas 11,7% dos doentes com epilepsia tomaram antidepressivos durante uma média de 3,7 anos de seguimento. Este número é baixo quando se tem em consideração a prevalência de depressão nestes doentes⁴⁹.

Na sua maioria, as formas inter-ictais de perturbações de humor (depressão major, minor e perturbação afetiva bipolar incluindo ciclotimia) são semelhantes às formas encontradas em doentes sem epilepsia. Contudo, para além de sintomas como anedonia, anorexia, astenia e perturbações do sono, sintomas comuns a todos os deprimidos, a depressão inter-ictal pode estar, em cerca de 1/3 dos doentes, associada a agitação e características psicóticas ou a comportamentos auto-destrutivos^{13,50}. A perturbação disfórica inter-ictal (PDI) é uma das patologias psiquiátricas específicas da epilepsia, que não preenche os critérios do sistema de classificação DSM-IV, podendo levar a um subdiagnóstico dos estados depressivos^{11,13}. Os doentes com PDI apresentam uma duração breve dos sintomas afetivos e uma alternância entre períodos depressivos ou maníacos com períodos breves de outros sintomas psiquiátricos tais como ansiedade, irritabilidade, confusão ou delírio. Este quadro depressivo é geralmente menos grave que uma depressão major e menos contínuo que uma perturbação distímica pura, mas no entanto, tem grande impacto na vida do doente^{11,51,52}. A PDI é também designada síndrome depressiva instável aguda ou perturbação disfórica sub-ictal⁵².

Os sintomas depressivos peri-ictais subdividem-se em sintomas depressivos pré-ictais,

pós-ictais e ictais. Os sintomas pré-ictais aparecem horas ou até 3 dias antes do início da crise e são caracterizados por humor disfórico com irritabilidade e comportamento agressivo. Por sua vez, os sintomas depressivos pós-ictais ocorrem após mais de 50% das crises em doentes com epilepsias parciais fármaco-resistentes e a sua duração varia geralmente entre 30 minutos a quase 5 dias, com uma média de 24 horas. Podem contudo, chegar a até duas semanas após a crise epilética. Os sintomas depressivos ictais estão presentes quando são a manifestação predominante de uma crise parcial simples, sendo os mais frequentes a anedonia, a culpa e a ideação suicida. As alterações do humor são breves, estereotipadas, ocorrem fora do contexto e estão muitas vezes associadas a outros fenómenos ictais. Estes sintomas são frequentemente seguidos de perturbação da consciência, se a crise evoluir de simples para complexa¹³.

A depressão em doentes com epilepsia poderá estar relacionada com mecanismos fisiopatológicos já mencionados, com questões psicossociais e também com o próprio tratamento farmacológico antiepilético^{12,50}. Alguns FAE são estabilizadores de humor, sendo utilizados no tratamento da ansiedade e de síndromes de abstinência. Contudo, em doentes epiléticos podem ter efeitos negativos no humor e comportamento¹². Os fármacos negativamente associados com depressão incluem carbamazepina, vigabatrina, fenobarbital, lamotrigina, fenitoína, pregabalina, primidona e topiramato. A tiagabina, embora em menor grau, também pode causar sintomatologia sugestiva de depressão como agitação e flutuações de humor^{12,50,53}.

Apenas três antidepressivos (AD) usados em Portugal estão claramente relacionados com o aumento de crises epiléticas: maprotilina, clomipramina e bupropiona. Contudo, em alguns estudos e sob condições específicas os AD tricíclicos também parecem contribuir para o aumento das crises¹³.

A depressão é o fator preditivo mais importante de má qualidade de vida num epilético, com uma importância superior à da frequência das crises⁵⁴. A depressão comórbida é também um fator de mau prognóstico dado que pessoas com epilepsia e depressão são mais suscetíveis aos efeitos laterais dos FAE⁵⁵, são mais vezes refratárias ao tratamento²⁸ e apresentam piores resultados após a cirurgia de epilepsia¹².

Os inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) são os fármacos de primeira escolha no tratamento da depressão comórbida à epilepsia, especialmente a sertralina (50mg id) e o citalopram (20mg id), de forma a evitar interações farmacocinéticas com os FAE. Os AD tricíclicos são uma opção de segunda linha devido ao risco de cardiotoxicidade e de complicações graves em caso de *overdose*¹³. A fluvoxamina deve ser evitada pois inibe as vias metabólicas de vários FAE (carbamazepina e fenitoina)⁵.

Ansiedade e Epilepsia

As perturbações de ansiedade englobam patologias como a ansiedade generalizada, os ataques de pânico, as fobias, as perturbações obsessivo-compulsivas e perturbações de *stress* pós-traumático³⁰, sendo a ansiedade generalizada a patologia mais comum^{13,15,18}.

Segundo alguns autores, as perturbações de ansiedade são a segunda manifestação psi-

quiátrica mais frequente em doentes com epilepsia^{13,15,18-21} com uma prevalência que pode variar entre 7% e 43%^{14,15,18,19}. Doentes com epilepsia apresentam um risco 4,25 vezes superior de desenvolver uma perturbação de ansiedade⁵⁶.

Os fatores de risco para ansiedade em doentes com epilepsia são: efeitos laterais de FAE tais como levetiracetam, lamotrigina, pregabalina e tiagabina⁵³, depressão concomitante, baixo nível educacional, coexistência de outras patologias crónicas, género feminino e desemprego. Contudo, fatores diretamente relacionados com a epilepsia também parecem influenciar o desenvolvimento de perturbações de ansiedade, embora com menor força de associação. São eles: início precoce da epilepsia, história familiar positiva de epilepsia e mau controlo das crises⁵⁷. No estudo de Oliveira *et al*, doentes com esclerose temporal mesial esquerda apresentavam maior probabilidade de desenvolver perturbações de ansiedade, o que parece relacionar esta patologia com lesão funcional de estruturas límbicas esquerdas¹⁸.

Entre 20 a 25% dos doentes com epilepsia apresentam mais de um tipo de perturbação psiquiátrica e a associação mais frequentemente encontrada é entre perturbações de humor e ansiedade^{15,20}. Ansiedade, depressão e epilepsia parecem partilhar alguns mecanismos biológicos e estruturais relacionados com disfunção do sistema límbico¹⁵.

A ansiedade em doentes com epilepsia pode igualmente ser classificada de acordo com a relação temporal com a crise epilética em ansiedade pré-ictal, ictal, pós-ictal e inter-ictal^{13,29,30,57}. As formas de apresentação da an-

siedade inter-ictal são as mesmas, quer em doentes com epilepsia, quer na população em geral^{13,29}. Contudo, as apresentações peri-ictais podem diferir das apresentações habituais na população geral^{13,29}.

A ansiedade inter-ictal poderá ter várias causas, como o medo das crises epiléticas ou de acidentes relacionados com as mesmas, ou a vergonha associada à doença¹⁹. Por vezes, é difícil fazer o diagnóstico diferencial entre sintomas de ansiedade ictais e inter-ictais, mais precisamente entre os ataques de pânico inter-ictais e o pânico ictal^{15,19,50}. Os ataques de pânico inter-ictais consistem geralmente em episódios de 15 a 20 minutos, podendo contudo, durar várias horas. A sensação de medo ou pânico é muito intensa e encontra-se associada a sintomas disautonómicos. No entanto, não há perda de consciência ou confusão, ao contrário das crises parciais complexas³⁰. O medo ictal é mais comum em epilepsias com origem no giro do cíngulo ou na amígdala¹⁹. Caracteristicamente pode ser a expressão clínica predominante de uma crise parcial simples ou o sintoma inicial de uma crise parcial complexa e muitas vezes, os doentes não reconhecem os sintomas associados indicativos de uma crise (confusão transitória e automatismos subtis). Assim, o diagnóstico é mais frequentemente realizado após uma crise tónico-clónica generalizada. O pânico ictal é tipicamente breve (<30 segundos), estereotipado, sem eventos desencadeantes e encontra-se geralmente associado a automatismos ou confusão. A sensação de medo é mais moderada quando comparada com os ataques de pânico inter-ictais. A presença de medo ictal encontra-se associada a uma maior probabilidade de desenvolver

perturbações de ansiedade inter-ictais^{30,58}. A ansiedade pós-ictal é relativamente frequente em doentes com epilepsia parcial fármaco-resistente e tem uma duração média de 24h. Os sintomas podem ser de ansiedade generalizada, pânico, compulsões, agorafobia, entre outras³⁰.

Os ISRS são eficazes no controlo dos ataques de pânico inter-ictais bem como no tratamento da ansiedade generalizada. Contudo, não há evidência que atuem no controlo de sintomas de ansiedade pós-ictais. O grupo das benzodiazepinas é amplamente usado no controlo das perturbações de ansiedade, no entanto, o seu uso crónico não é recomendado devido ao desenvolvimento de tolerância e efeitos sedativos¹³.

Psicose e Epilepsia

A prevalência de psicose entre doentes com epilepsia varia entre 2,5% e 10%^{13,15,18,22,43} contra apenas 0,17% entre a população geral ou entre doentes com outras doenças crónicas. A cronicidade da epilepsia ou de qualquer outra doença parece não ser o fator preponderante para o desenvolvimento de psicose. O papel da patologia cerebral é determinante na ligação destas duas doenças²².

Há alguns fatores apontados como possíveis desencadeadores ou como características que tornam o indivíduo epilético mais vulnerável ao desenvolvimento de psicose. São eles: patologia cerebral temporal esquerda ou frontal; atividade epilética frequente ou grave; e alguns FAE²². A psicose em doentes com epilepsia pode ser causada pelo uso de etossuximida, fenobarbital, primidona, topiramato ou levetiracetam, ou ser consequência da descontinua-

ção do tratamento com carbamazepina, fenitoína, ácido valpróico ou benzodiazepinas¹³.

A psicose pode ser classificada de acordo com a relação temporal com a crise epilética em: psicose ictal, pós-ictal, e inter-ictal (crônica); ou como consequência do tratamento em: “normalização forçada” ou “psicose alternante” e psicose *de novo* após cirurgia de epilepsia^{11,59}.

A psicose ictal é rara. Muitas das crises parciais duram menos de 3 minutos e os sintomas psíquicos que surgem durante as mesmas raramente são considerados sintomas psicóticos. A psicose ictal relaciona-se na maioria dos casos com alucinações visuais e auditivas combinadas com alterações afetivas tais como medo ou agitação. Outros fenômenos psicóticos ictais são: despersonalização, desrealização, autoscopia ou experiência “fora do corpo”. Este fenômeno ictal tem geralmente início no lobo temporal com ativação das áreas límbicas e neo-corticais⁵⁹.

A chamada “normalização forçada” ou “psicose alternante” (cerca de 10% das psicoses em doentes com epilepsia) é um tipo específico de psicose inter-ictal breve, onde períodos de intensa atividade epilética alternam com intervalos livres de crises durante os quais o doente se torna psicótico. Este fenômeno apresenta-se com estabilização do eletroencefalograma (EEG), o que contudo não é sinónimo de controlo da atividade epilética. Os episódios são relativamente breves (duram alguns dias a semanas), a consciência está geralmente mantida e a sintomatologia caracteriza-se por delírios paranóides, alucinações auditivas e sintomas afetivos^{11,60}.

A psicose inter-ictal propriamente dita é mais comum do que o fenômeno da normalização

forçada. Corresponde a 20% das psicoses em epiléticos e surge geralmente 10 a 20 anos após o diagnóstico de epilepsia^{5,11}. Os sintomas caracterizam-se por alucinações, alta frequência de delírios, híper-religiosidade e experiências místicas¹¹. Esta patologia é muitas vezes denominada por psicose do tipo esquizofrénica mas distingue-se desta pela ausência de sintomas negativos, pela preservação da personalidade e das relações inter-pessoais, pela menor gravidade e melhor resposta ao tratamento^{11,30}. É relativamente frequente a psicose inter-ictal ocorrer em doentes com antecedentes de psicose pós-ictal, mas o contrário é menos frequente³⁰.

A prevalência da psicose pós-ictal (PPI) varia de 6% a 10%¹³. Os sintomas da PPI são pleomórficos, incluindo vários tipos de delírios e alucinações, especialmente delírio persecutório e/ou auto-referencial, alucinações auditivas e verbais, insónias e labilidade emocional⁶¹. A PPI é definida como um episódio psicótico que ocorre até 7 dias após uma crise ou um *cluster* de crises. Pode ter uma duração tão curta como minutos ou então durar até alguns dias^{62,63}. Num estudo que avaliou 151 episódios de PPI, 47,7% resolveram-se dentro de 5 dias e 96,7% estavam resolvidos ao fim de 1 mês⁶². A PPI surge mais frequentemente após 10 anos de epilepsia⁵⁹. Existem vários fatores de risco que podem contribuir para o desenvolvimento da psicose: idade avançada, frequência das crises, diminuição da função intelectual, localização extra temporal do foco epilético, EEG inter-ictal anormal, história de encefalite e história familiar neuropsiquiátrica positiva^{62,63}. O elevado número de doentes com psicose e ELT refle-

te apenas a grande prevalência deste tipo de epilepsia parcial⁶³.

O estudo de *Alper et al.* evidenciou que a psicose relaciona-se com epilepsia parcial, sendo mais comum nestes doentes do que do que em doentes com epilepsia generalizada idiopática⁶³. Segundo *Adachi et al.* a duração da PPI é maior na presença de psicose bimodal (características de PPI e psicose inter-ictal), em doentes com atraso cognitivo ou com história familiar de psicose⁶².

A psicose *de novo* como consequência de uma lobectomia temporal tem uma prevalência média de 7%. A psicose pós cirúrgica transitória é frequente num período de 6 meses após a cirurgia. Após 6 meses é difícil distinguir uma psicose de novo causada pela cirurgia, de uma psicose causada apenas pela epilepsia⁶⁴.

A utilização de fármacos anti-psicóticos (FAP) em doentes com episódios psicóticos e com epilepsia é necessária, apesar de baixarem o limiar convulsivo. A clozapina e a clorpromazina são os neurolépticos com maior risco de precipitarem crises epiléticas. Pelo contrário os que apresentam o risco mais baixo são: risperidona, haloperidol, flufenazina e perfe-nazina¹³.

Suicídio e Epilepsia

O comportamento suicida compreende pensamentos autodestrutivos (ideação suicida), planos suicidas, tentativas e o próprio suicídio⁴⁴. Um doente com epilepsia apresenta um risco 3 a 14 vezes maior de cometer suicídio do que a população geral^{65,66}. Os doentes com outras comorbilidades psiquiátricas associadas apresentam o risco mais elevado⁶⁵. A prevalência de tentativa de suicídio na população geral é

de 1,5% a 5%^{44,50}. Contudo em indivíduos com epilepsia varia entre 5% e 12%^{43,44,50}. A prevalência de ideação suicida entre epiléticos é ainda maior, podendo ser superior a 25%^{14,44}. O risco de suicídio parece ser máximo até 6 meses após o diagnóstico de epilepsia⁶⁵.

O estudo de *Hara et al.* sobre a relação entre epilepsia generalizada idiopática (EGI) e comportamento suicida em adultos mostrou uma prevalência de tentativa de suicídio de 4,8% entre 145 doentes com epilepsia, sendo que apenas um dos doentes consumou o suicídio. A prevalência encontrada é consideravelmente mais baixa quando comparada com estudos em doentes com epilepsias parciais mas, ainda assim, mais elevada do que na população geral⁶⁷. O risco parece ser maior para epilepsias parciais, com um aumento da taxa de suicídio de 25 vezes em doentes com ELT⁹.

No estudo de *Henning et al.*, a taxa de ideação suicida em doentes com epilepsia e sintomas psiquiátricos foi de 35%, número este superior aos 16% encontrados em indivíduos com epilepsia mas sem comorbilidades psiquiátricas¹⁹. No entanto, no estudo de *Hara et al.* já mencionado, apenas uma tentativa de suicídio estava diretamente relacionada com alguma doença psiquiátrica comórbida. Os restantes casos encontravam-se associados a eventos psicossociais⁶⁷.

Embora alguns estudos não tenham encontrado relação entre os fatores dependentes da epilepsia (tipo, frequência, duração das crises ou FAE) e o comportamento suicida⁶⁷ outros inversamente, apontam como fatores de risco: ELT, epilepsia de longa duração, mau controlo das crises e politerapia antiepiléptica^{50,66}. Associadamente, estes doentes enfrentam a

estigmatização, os problemas associados a qualquer doença crônica, os impulsos suicidas peri-ictais e os riscos do tratamento farmacológico⁶⁶.

Doentes sob terapêutica com FAE e epilepsia têm 1,8 vezes mais risco de ter ideação ou comportamento suicida do que indivíduos a fazer placebo ou a tomar FAE com outras indicações⁶⁸. O levetiracetam e o fenobarbital são os fármacos mais associados a ideação suicida pois exacerbam sintomas afetivos em doentes mais vulneráveis com perturbações afetivas prévias⁶⁹.

Crises Não Epiléticas Psicogênicas

As crises não epiléticas psicogênicas (CNEP) são alterações súbitas de comportamento ou da consciência que se assemelham a uma crise epilética sem as alterações eletrofisiológicas acompanhantes que as caracterizam. A etiologia das CNEPs é de origem funcional, podendo ocorrer em doentes com e sem epilepsia²³. O seu diagnóstico é difícil e muitas vezes confundido com crises epiléticas, sendo o vídeo-EEG o exame *gold standard* para o diagnóstico diferencial^{23,70}.

A maioria das CNEP não pode ser controlada pelos próprios doentes. Esta patologia é muitas vezes consequência de vivências passadas traumáticas graves que são depois projetadas para outras situações de *stress*^{71,72}. Mais de um terço das mulheres com esta patologia apresenta história de abusos sexuais^{72,73}.

A prevalência de CNEP entre doentes referenciados a centros de epilepsia é de 15% a 30%²³. Entre 30% e 40% dos doentes com CPNE têm um diagnóstico concomitante ou história passada de epilepsia^{23,74}.

Um estudo prospetivo encontrou 6 características semiológicas que podem ajudar a diferenciar CNEP de crises epiléticas. A manutenção da consciência durante a crise, a movimentação dos olhos e a possibilidade de modelar a intensidade dos sintomas são características de CNEP. O início abrupto, a abertura palpebral e sono ou confusão após as crises são características sugestivas da epilepsia⁷⁰.

A possibilidade de CNEP deve ser considerada em indivíduos com crises atípicas e múltiplas, quando as crises são precipitadas por fatores emocionais evidentes com uma relação temporal próxima, com exames (vídeo-EEG, RM e SPECT) normais, sem resposta ou com perda inesperada de resposta aos FAE, ou com respostas paradoxais ao tratamento⁷⁴.

Num estudo realizado em hospital especializado em epilepsia, 65% dos doentes com CNEP apresentavam crises diárias ou semanais e apenas 4% foram referenciados por suspeita de CNEP, sendo que apenas um terço não se encontrava sob qualquer tipo de medicação. A maioria dos doentes referia outros sintomas médicos ou tratamentos para outras doenças, contudo apenas 19% apresentavam diagnóstico psiquiátrico confirmado²³. Doentes com CNEP têm um risco 3 vezes superior de apresentar patologia psiquiátrica atual ou passada do que indivíduos com epilepsia⁷⁵. Embora a patologia psiquiátrica que acompanha doentes com CNEP seja variada, para além da perturbação de conversão, estes apresentam frequentemente perturbações de humor, de ansiedade, de personalidade e perturbações somatoformes comórbidas^{23,76}. Os indivíduos com CNEP apresentam perturbações de personalidade mais frequentemente do tipo pa-

ranóide, esquizóide, antissocial, narcísico ou histriônico. Nos doentes com epilepsia, apesar de apresentarem também uma grande variedade de perturbações de personalidade, são mais frequentes os problemas de dependências e as perturbações obsessivo-compulsivas⁷⁷.

O início do tratamento das CNEP é moroso, passando em média 7 anos desde a primeira crise até ao diagnóstico definitivo. Cerca de três quartos dos doentes encontram-se erradamente medicados com FAE antes do diagnóstico definitivo^{23,78}. Há poucos estudos sobre o tratamento das CNEP mas parece haver vantagens na utilização de terapias cognitivo-comportamentais, hipnose, terapia de grupo e familiar, meditação, farmacoterapia para comorbilidades ou mesmo a eletroconvulsivoterapia⁷⁸. A explicação enfática da natureza psicogénica dos sintomas poderá ser uma potente ajuda terapêutica ou até em alguns casos a resolução das crises⁷⁹. Para outros autores, a resolução das comorbilidades psiquiátricas é a prioridade para o sucesso terapêutico⁸⁰.

CONCLUSÃO

A epilepsia é uma doença crónica complexa. O indivíduo com epilepsia não enfrenta apenas as consequências diretas da patologia, sendo mais suscetível de desenvolver alterações cognitivas, comportamentais, perturbações psiquiátricas e enfrentar estigmas sociais.

A relação entre a epilepsia e as perturbações psiquiátricas é amplamente ilustrada por inúmeros estudos que demonstram aumento de prevalência de doenças mentais entre indivíduos com epilepsia e reciprocamente um risco aumentado de epilepsia em doentes com algumas psicopatologias. Esta relação bidirecional

terá vários mecanismos subjacentes, que se encontram ainda em estudo, e que são de ordem genética, neurobiológica, farmacológica e psicossocial.

O presente trabalho evidencia a necessidade da intervenção multidisciplinar entre a neurologia, a psiquiatria e a psicologia na abordagem da psicopatologia em doentes com epilepsia, em particular no que diz respeito à depressão, ansiedade, psicose, risco de suicídio e CNEPs.

Conflitos de Interesse / *Conflicting Interests:*

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

The authors have declared no competing interests exist.

Fontes de Financiamento / *Funding:*

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

The authors have declared no external funding was received for this study.

Bibliografia / *References*

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. An Operational Clinical Definition of Epilepsy. International League Against Epilepsy.2013
2. Cross JH. Epilepsy in the WHO European Region: Fostering Epilepsy Care in Europe. Hoofddorp: ILAE/IBE/WHO Global campaign Against Epilepsy.2010; 52(1):187-188
3. Elger CE, Schmidt D. Modern management of epilepsy: A practical approach. *Epilepsy & Behavior*. 2008;12(4):501-39.
4. Reynolds E. Bringing Epilepsy out of the shadows. Heemsted: ILAE/IBE/WHO Global campaign Against Epilepsy.2003

5. Lin JJ, Mula M, Hermann BP. Uncovering the neurobehavioural comorbidities of epilepsy over the lifespan. *The Lancet*. 2012;380(9848):1180-1192.
6. Austin JK. The 2007 Judith Hoyer lecture. Epilepsy comorbidities: Lennox and lessons learned. *Epilepsy & Behavior*. 2009;14(1):3-7.
7. Hermann B, Seidenberg M, Jones J. The neurobehavioural comorbidities of epilepsy: can a natural history be developed? *The Lancet Neurology*. 2008;7(2):151-160.
8. Kanner AM. Mood disorder and epilepsy: a neurobiologic perspective of their relationship. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2008;10(1):39-45.
9. Kanner A. Depression and epilepsy: Do glucocorticoids and glutamate explain their relationship? *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2009;9(4):307-312.
10. Hesdorffer DC, Ishihara L, Mynepalli L, Webb DJ, Weil J, Hauser WA. Epilepsy, suicidality, and psychiatric disorders: A bidirectional association. *Annals of Neurology*. 2012;72(2):184-191.
11. Swinkels WAM, Kuyk J, Van Dyck R, Spinhoven P. Psychiatric comorbidity in epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2005;7(1):37-50.
12. Mula M, Schmitz B. Depression in epilepsy: mechanisms and therapeutic approaches. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. 2009;2:337-344.
13. LaFrance jr WC, Kanner AM, Hermann B. Chapter 20 Psychiatric Comorbidities in Epilepsy. *International Review of Neurobiology*. 2008;83:347-83.
14. Tellez-Zenteno JF, Patten SB, Jetté N, Williams J, Wiebe S. Psychiatric Comorbidity in Epilepsy: A Population-Based Analysis. *Epilepsia*. 2007;48(12):2336-2344.
15. Bragatti JA, Torres CM, Londero RG, Martin KC, Souza ACd, Hidalgo MPL, et al. Prevalence of psychiatric comorbidities in temporal lobe epilepsy in a Southern Brazilian population. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2011;69(2):159-65.
16. Ottman R, Lipton RB, Ettinger AB, Cramer JA, Reed ML, Morrison A, et al. Comorbidities of epilepsy: Results from the Epilepsy Comorbidities and Health (EPIC) survey. *Epilepsia*. 2011;52(2):308-315.
17. Jones JE, Hermann BP, Woodard JL, Barry JJ, Gilliam F, Kanner AM, et al. Screening for Major Depression in Epilepsy with Common Self-report Depression Inventories. *Epilepsia*. 2005;46(5):731-735.
18. de Oliveira GNM, Kummer A, Salgado JV, Portela EJ, Sousa-Pereira SR, David AS, et al. Psychiatric disorders in temporal lobe epilepsy: An overview from a tertiary service in Brazil. *Seizure*. 2010;19(8):479-484.
19. Henning OJ, Nakken KO. Psychiatric comorbidity and use of psychotropic drugs in epilepsy patients. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2010;122(s190):18-22.
20. Schenkel LC, Bragatti JA, Becker JA, Torres CM, Martin KC, de Souza AC, et al. Serotonin gene polymorphisms and psychiatry comorbidities in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy research*. 2012;99(3):260-266.
21. de Araújo Filho GM, Mazetto L, da Silva JM, Caboclo LOSE, Yacubian EMT. Psychiatric comorbidity in patients with two prototypes of focal versus generalized epilepsy syndromes. *Seizure: the journal of the British Epilepsy Association*. 2011;20(5):383-386.
22. van der Feltz-Cornelis CM, Aldenkamp AP, Adèr HJ, Boenink A, Linszen D, Van Dyck

- R. Psychosis in epilepsy patients and other chronic medically ill patients and the role of cerebral pathology in the onset of psychosis: A clinical epidemiological study. *Seizure*. 2008;17(5):446-456.
23. Bodde NMG, Lazeron RHC, Wirken JMA, van der Kruijs SJ, Aldenkamp AP, Boon PAJM. Patients with psychogenic non-epileptic seizures referred to a tertiary epilepsy centre: patient characteristics in relation to diagnostic delay. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2012;114(3):217-222.
 24. Ertekin BA, Kulaksızoğlu IB, Ertekin E, Gürses C, Bebek N, Gökyiğit A, et al. A comparative study of obsessive-compulsive disorder and other psychiatric comorbidities in patients with temporal lobe epilepsy and idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2009;14(4):634-639.
 25. Kessler RC, Lane MC, Shahly V, Stang PE. Accounting for comorbidity in assessing the burden of epilepsy among US adults: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *Molecular Psychiatry*. 2012;17(7):748 - 758.
 26. Pulsipher DT, Seidenberg M, Jones J, Hermann B. Quality of life and comorbid medical and psychiatric conditions in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2006;9(3):510-514.
 27. Gaitatzis A, Trimble MR, Sander JW. The psychiatric comorbidity of epilepsy. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2004;110(4):207-220.
 28. Hitiris N, Mohanraj R, Norrie J, Sills GJ, Brodie MJ. Predictors of pharmaco-resistant epilepsy. *Epilepsy Research*. 2007;75(2-3):192-196.
 29. Bresnahan DB. Psychiatric Comorbidity in Epilepsy and End Stage Renal Disease. *Wisconsin Medical Journal*. 2004;103(6):64-68.
 30. Kanner AM. Recognition of the Various Expressions of Anxiety, Psychosis, and Aggression in Epilepsy. *Epilepsia*. 2004;45(s2):22-7.
 31. Hesdorffer DC, Hauser WA, Olafsson E, Ludvigsson P, Kjartansson O. Depression and suicide attempt as risk factors for incident unprovoked seizures. *Annals of Neurology*. 2006;59(1):35-41.
 32. Johnson MR, Shorvon SD. Heredity in epilepsy: Neurodevelopment, comorbidity, and the neurological trait. *Epilepsy & Behavior*. 2011;22(3):421-427.
 33. Sebat J, Lakshmi B, Malhotra D, Troge J, Lese-Martin C, Walsh T, et al. Strong Association of De Novo Copy Number Mutations with Autism. *Science*. 2007;316(5823):445-449.
 34. Stefansson H, Rujescu D, Cichon S, Pietiläinen OP, Ingason A, Steinberg S, et al. Large recurrent microdeletions associated with schizophrenia. *Nature*. 2008;455(7210):232-236.
 35. Mefford HC, Muhle H, Ostertag P, von Spiczak S, Buysse K, Baker C, et al. Genome-Wide Copy Number Variation in Epilepsy: Novel Susceptibility Loci in Idiopathic Generalized and Focal Epilepsies. *PLoS Genet*. 2010;6(5):e1000962.
 36. Bagdy G, Kecskemeti V, Riba P, Jakus R. Serotonin and epilepsy. *Journal of Neurochemistry*. 2007;100(4):857-873.
 37. Kanner AM. Depression in Epilepsy: A Neurobiologic Perspective. *Epilepsy Currents*. 2005;5(1):21-27.
 38. Kanner AM. Do epilepsy and psychiatric disorders share common pathogenic mechanisms?

- A look at depression and epilepsy. *Clinical Neuroscience Research*. 2004;4(1-2):31-37.
39. Mazarati AM, Shin D, Kwon YS, Bragin A, Pineda E, Tio D, et al. Elevated plasma corticosterone level and depressive behavior in experimental temporal lobe epilepsy. *Neurobiology of Disease*. 2009;34(3):457-461.
 40. Wells K, Golding J, Burman M. Psychiatric disorder in a sample of the general population with and without chronic medical conditions. *The American Journal of Psychiatry* 1988;145(8):976-981.
 41. Perini GI, Tosin C, Carraro C, Bernasconi G, Canevini MP, Canger R, et al. Interictal mood and personality disorders in temporal lobe epilepsy and juvenile myoclonic epilepsy. *Journal of neurology, neurosurgery & psychiatry*. 1996;61(6):601-605.
 42. Kobau R, Gilliam F, Thurman DJ. Prevalence of Self-Reported Epilepsy or Seizure Disorder and Its Associations with Self-Reported Depression and Anxiety: Results from the 2004 Healthstyles Survey. *Epilepsia*. 2006;47(11):1915-1921.
 43. Mohammadi MR, Ghanizadeh A, Davidian H, Mohammadi M, Norouziyan M. Prevalence of epilepsy and comorbidity of psychiatric disorders in Iran. *Seizure*. 2006;15(7):476-482.
 44. Stefanello S, Marín-Léon L, Fernandes PT, Li LM, Botega NJ. Psychiatric comorbidity and suicidal behavior in epilepsy: A community-based case-control study. *Epilepsia*. 2010;51(7):1120-1125.
 45. Gonçalves EB, Cendes F. Depression in patients with refractory temporal lobe epilepsy. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2011;69(5):775-777.
 46. McLaughlin DP, Pachana NA, McFarland K. Depression in a community-dwelling sample of older adults with late-onset or lifetime epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2008;12(2):281 - 285.
 47. Swinkels WAM, Van Emde Boas W, Kuyk J, Van Dyck R, Spinhoven P. Interictal Depression, Anxiety, Personality Traits, and Psychological Dissociation in Patients with Temporal Lobe Epilepsy (TLE) and Extra-TLE. *Epilepsia*. 2006;47(12):2092-2103.
 48. Jacoby A, Baker GA, Steen N, Potts P, Chadwick DW. The clinical course of epilepsy and its psychosocial correlates: findings from a U.K. community study. *Epilepsia*. 1996;37(2):148-161.
 49. Kessing LV, Harhoff M, Andersen PK. Increased rate of treatment with antidepressants in patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2007;11(1):39-45.
 50. Jackson MJ, Turkington D. Depression and anxiety in epilepsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2005;76(s1):45-47.
 51. Blumer D, Montouris G, Davies K. The interictal dysphoric disorder: recognition, pathogenesis, and treatment of the major psychiatric disorder of epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2004;5(6):826-840.
 52. Vaaler A, Morken G, Linaker O, Sand T, Kvistad K, Brathen G. Symptoms of epilepsy and organic brain dysfunctions in patients with acute, brief depression combined with other fluctuating psychiatric symptoms: a controlled study from an acute psychiatric department. *BMC Psychiatry*. 2009;9(1):63.
 53. Mula M, Monaco F. Antiepileptic drugs and psychopathology of epilepsy: an update. *Epileptic disorders : international epilepsy journal with videotape*. 2009;11(1):1-9.
 54. Gilliam F, Kuzniecky R, Faught E, Black L, Carpenter G, Schrodt R. Patient-validated content

- of epilepsy-specific quality-of-life measurement. *Epilepsia*. 1997;38(2):233-236.
55. Cramer JA, Blum D, Reed M, Fanning K. The influence of comorbid depression on quality of life for people with epilepsy. *Epilepsy and Behavior*. 2003;4(5):515-521.
 56. Jones JE, Bell B, Fine J, Rutecki P, Seidenberg M, Hermann B. A Controlled Prospective Investigation of Psychiatric Comorbidity in Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsia*. 2007;48(12):2357-2360.
 57. Mensah SA, Beavis JM, Thapar AK, Kerr MP. A community study of the presence of anxiety disorder in people with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2007;11(1):118-124.
 58. Vazquez B, Devinsky O. Epilepsy and anxiety. *Epilepsy & Behavior*. 2003;4 (s4):20-25.
 59. Nadkarni S, Arnedo V, Devinsky O. Psychosis in epilepsy patients. *Epilepsia*. 2007;48(s9):17-19.
 60. Sachdev P. Schizophrenia-like psychosis and epilepsy: the status of the association. *The American journal of psychiatry*. 1998;155(3):325-336.
 61. Nishida T, Kudo T, Inoue Y, Nakamura F, Yoshimura M, Matsuda K, et al. Postictal Mania versus Postictal Psychosis: Differences in Clinical Features, Epileptogenic Zone, and Brain Functional Changes during Postictal Period. *Epilepsia*. 2006;47(12):2104-2114.
 62. Adachi N, Ito M, Kanemoto K, Akanuma N, Okazaki M, Ishida S, et al. Duration of Postictal Psychotic Episodes. *Epilepsia*. 2007;48(8):1531-1537.
 63. Alper K, Kuzniecky R, Carlson C, Barr WB, Vorkas CK, Patel JG, et al. Postictal psychosis in partial epilepsy: A case-control study. *Annals of Neurology*. 2008;63(5):602-610.
 64. Glosser G, Zwil AS, Glosser DS, O'Connor MJ, Sperling MR. Psychiatric aspects of temporal lobe epilepsy before and after anterior temporal lobectomy. *Journal of neurology, neurosurgery & psychiatry*. 2000;68(1):53-8.
 65. Christensen J, Vestergaard M, Mortensen PB, Sidenius P, Agerbo E. Epilepsy and risk of suicide: a population-based case-control study. *Lancet neurology*. 2007;6(8):693-698.
 66. Mazza M, Bria P, Mazza S. Depression and suicide in epilepsy: Fact or artefact? *Journal of the neurological sciences*. 2007;260(1):300-301.
 67. Hara E, Akanuma N, Adachi N, Hara K, Koutroumanidis M. Suicide attempts in adult patients with idiopathic generalized epilepsy. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2009;63(2):225-229.
 68. Katz R. FDA update. *Epilepsy Research*. 2006;68(1):85-94.
 69. Mula M, Sander JW. Suicidal ideation in epilepsy and levetiracetam therapy. *Epilepsy & behavior : Epilepsy & Behavior*. 2007;11(1):130-132.
 70. Syed TU, LaFrance Jr WC, Kahriman ES, Hasan SN, Rajasekaran V, Gulati D, et al. Can semiology predict psychogenic nonepileptic seizures? a prospective study. *Annals of Neurology*. 2011;69(6):997-1004.
 71. Brodtkorb E. Common imitators of epilepsy. *Acta neurologica Scandinavica*. 2013; 127(s196):5-10.
 72. Reuber M, Howlett S, Khan A, Grünewald RA. Non-epileptic seizures and other functional neurological symptoms: predisposing, precipitating, and perpetuating factors. *Psychosomatics*. 2007;48(3):230-238.
 73. Selkirk M, Duncan R, Oto M, Pelosi A. Clinical differences between patients with nonepileptic seizures who report antecedent se-

- xual abuse and those who do not. *Epilepsia*. 2008;49(8):1446-1450.
74. Marchetti RL, Kurcgant D, Gallucci Neto J, Von Bismark MA, Fiore LA. Evaluating patients with suspected nonepileptic psychogenic seizures. *The Journal of neuropsychiatry & clinical neurosciences*. 2009;21(3):292-298.
75. Testa SM, Schefft BK, Szaflarski JP, Yeh HS, Privitera MD. Mood, personality, and health-related quality of life in epileptic and psychogenic seizure disorders. *Epilepsia*. 2007;48(5):973-982.
76. Bailles E, Pintor L, Torres X, Fernandez-Egea E, de Pablo J, Arroyo S. Psychiatric disease in patients with psychogenic non-epileptic seizures referred from an epilepsy unit in a general hospital. *Actas espanolas de psiquiatria*. 2004;32(2):76-81.
77. Harden CL, Jovine L, Burgut FT, Carey BT, Nikolov BG, Ferrando SJ. A comparison of personality disorder characteristics of patients with nonepileptic psychogenic pseudoseizures with those of patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2009;14(3):481-483.
78. Dickinson P, Looper KJ. Psychogenic nonepileptic seizures: a current overview. *Epilepsia*. 2012;53(10):1679-1689.
79. Baxter S, Mayor R, Baird W, Brown R, Cock H, Howlett S, et al. Understanding patient perceptions following a psycho-educational intervention for psychogenic non-epileptic seizures. *Epilepsy & behavior: E&B*. 2012;23(4):487-493.
80. LaFrance WC, Jr., Devinsky O. The treatment of nonepileptic seizures: historical perspectives and future directions. *Epilepsia*. 2004;45(s2):15-21.