

Transtornos mentais associados à epilepsia

Mental disorders associated with epilepsy

RENATO LUIZ MARCHETTI¹
ANA PAULA WERNECK DE CASTRO²
DANIELA KURCGANT³
EVELYN CREMONESE²
JOSÉ GALLUCCI NETO²

Resumo

Epilepsia é o mais freqüente transtorno neurológico sério, atingindo 50 milhões de pessoas no mundo, 40 milhões delas em países em desenvolvimento. Embora seja um problema predominantemente tratável, nestes países a maioria dos pacientes permanece sem tratamento. Provavelmente uma das principais causas para isto seja o estigma que atinge as pessoas com epilepsia. Tal fato se agrava ainda mais quando à epilepsia se associam transtornos mentais, que ocorrem com prevalência aumentada. Os pacientes com epilepsia e transtornos mentais sofrem o que se chama de “duplo estigma”, que freqüentemente os deixa sem tratamento. É provável, particularmente em países em desenvolvimento, que psiquiatras se defrontem com pacientes com epilepsia nos diferentes locais de atendimento. Os autores revisam diferentes aspectos dos principais transtornos mentais associados à epilepsia.

Palavras-chave: Epilepsia, transtornos mentais, transtornos psicóticos, transtornos depressivos, crises não-epilépticas psicogênicas.

Abstract

Epilepsy is the most common serious neurological disorder. Worldwide, around 50 million people have epilepsy, 40 million of which in developing countries. Though epilepsy is predominantly treatable, most patients in these countries remain without treatment. It is likely that one of the main reasons is the stigma associated with epilepsy. This problem increases when mental disorders are associated with epilepsy, a fairly frequent occurrence. Patients with epilepsy and mental disorders are exposed to a “double stigma”, which frequently leads to complete absence of treatment. It is probable that, particularly in developing countries, psychiatrists will be involved with the treatment of people with epilepsy. The authors review different aspects of the most important mental disorders associated with epilepsy.

Key words: Epilepsy, mental disorders, psychotic disorders, depressive disorders, non epileptic psychogenic seizures.

Recebido: 05/02/2005 · Aceito: 17/04/2005

1 Doutor em psiquiatria pela Universidade de São Paulo; médico psiquiatra; médico assistente; coordenador do Projeto de Epilepsia e Psiquiatria (PROJEPSI) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IPq-HC-FMUSP).

2 Médico psiquiatra; colaborador do Projeto de Epilepsia e Psiquiatria (PROJEPSI), Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IPq-HC-FMUSP).

3 Mestre em história da ciência pela Pontifícia Universidade Católica de São Paulo; médica psiquiatra; médica assistente; supervisora do Projeto de Epilepsia e Psiquiatria (PROJEPSI), Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IPq-HC-FMUSP).

Endereço para correspondência: Renato Luiz Marchetti. PROJEPSI - Instituto de Psiquiatria - HC - FMUSP, Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, s/n - 05403-010 - São Paulo - SP; e-mail: rlmarche@dialdata.com.br

Introdução

Epilepsia é o mais freqüente transtorno neurológico sério. Cinqüenta milhões de pessoas são acometidas no mundo, 40 milhões vivendo em países em desenvolvimento. Pessoas de todas as raças, sexos, condições socioeconômicas e regiões são acometidas (Scott et al., 2001). Ela pode provocar conseqüências profundas, incluindo morte súbita, ferimentos, problemas psicológicos e transtornos mentais (Marchetti e Damasceno, 2000). Também se associa a problemas sociais e econômicos, podendo ser considerada um problema de saúde pública significativo (Gomes, 1994; Gomes, 1997).

A presença de epilepsia é definida pela recorrência de crises epilépticas (pelo menos duas) espontâneas (não provocadas por febre, insultos agudos ao sistema nervoso central (SNC) ou desequilíbrios tóxico-metabólicos graves).

Epidemiologia da epilepsia

As taxas de incidência anual de epilepsia na maioria dos estudos variam entre 40 e 70/100.000 (Sander e Shorvon, 1996), mas nos países em desenvolvimento se elevam para 122 a 190/100.000 (Placencia et al., 1992). As altas taxas de incidência nos países em desenvolvimento são, em grande medida, atribuíveis a causas parasitárias (principalmente neurocisticercose), infecções intracranianas virais ou bacterianas, toco-traumatismo, TCE e doenças cerebrovasculares (Scott et al., 2001; Gomes, 1994; Li et al., 1985; Senanayake e Roman, 1993).

As taxas de prevalência pontual de epilepsia ativa na população geral, na maioria dos estudos internacionais, ficam entre 0,4% e 1%. As taxas de prevalência de vida variam entre 1,5% e 5% (Sander e Shorvon, 1996). Há estudos em países em desenvolvimento que acharam altas taxas de prevalência (Fernandes et al., 1992; Gracia et al., 1990). Trata-se, no entanto, de estudos em pequena escala, envolvendo populações isoladas ou selecionadas. Estudos em larga escala em países em desenvolvimento apontaram taxas de prevalência semelhantes às de países desenvolvidos (Placencia et al., 1992; Aziz et al., 1994).

A população estimada atualmente no Brasil pelo IBGE é de 177.450.609 pessoas (IBGE, 2000). Poderia-se então inferir aproximadamente 340.000 novos casos ao ano (estimativa de incidência anual de 190/100.000), 1.800.000 pessoas com epilepsia ativa (estimativa de 1% de prevalência pontual) e 9.000.000 pessoas que já apresentaram crises epilépticas alguma vez em suas vidas (estimativa de 5% de prevalência de vida).

Relevância da epilepsia como problema de saúde pública

A epilepsia acarreta grande impacto econômico sobre a sociedade, a Organização Mundial de Saúde (OMS)

estimou a epilepsia como responsável por 1% dos dias perdidos com doenças em todo o mundo (WHO, 1999).

Aproximadamente três quartos das pessoas que desenvolvem epilepsia podem se tornar livres de crises através do uso de drogas antiepilépticas (DAE) (Hauser e Annegers, 1993; Sander, 1993). Aproximadamente dois terços das pessoas que obtiveram controle podem interromper o tratamento com DAE após período aproximado de dois anos, continuando em remissão posteriormente (Sander, 1993; Callaghan et al., 1988; Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group, 1991).

Estudos baseados em comunidades e de populações mais selecionadas consistentemente revelam que as pessoas com epilepsia têm mortalidade duas a três vezes superior à da população geral (Tomson, 2000). A redução ou remissão de crises epilépticas através de tratamento adequado com DAE ou cirúrgico é uma das medidas propostas para a redução desta mortalidade (Sander e Bell, 2004).

Apesar dos dados acima demonstrarem a importância do tratamento adequado, a maioria das pessoas com epilepsia dos países em desenvolvimento não o recebe. A lacuna de tratamento foi definida como a diferença entre o número total de pacientes com epilepsia ativa e o número de pessoas cuja epilepsia está sendo tratada, expressa como porcentagem (Meinardi et al., 2001). Ela foi estimada como variando entre 60% e 90% nos países em desenvolvimento (Shorvon e Farmer, 1988; Meinardi et al., 2001). A que se deve isto?

Epilepsia foi freqüentemente considerada uma doença provocada por causas sobrenaturais, e como conseqüência, pessoas com epilepsia têm sido mantidas afastadas do resto da sociedade. Nos Estados Unidos, exclusão de pessoas com epilepsia de locais públicos e leis eugênicas proibindo o casamento de pessoas com epilepsia existiam até a década de 1970. Havia 18 estados com leis eugênicas de esterilização para pessoas com epilepsia até o ano de 1956. No Reino Unido, leis proibindo o casamento de pessoas com epilepsia foram abolidas apenas em 1970. Em algumas partes da Ásia, são ainda práticas comuns negação ou anulação do casamento por causa de epilepsia. Na China, 31% das pessoas pesquisadas recentemente consideraram que pessoas com epilepsia não deveriam ser empregadas (Kale, 1997; Who, 1997). Este estigma imposto sobre pessoas com epilepsia afeta as suas famílias, vida social, emprego, perspectivas conjugais e auto-estima. As pessoas com epilepsia comumente escondem o seu problema. Pelo fato de ser uma doença oculta, a epilepsia persistiu como uma das mais negligenciadas condições médicas, o que explica, ao menos em parte, a importante lacuna de tratamento (Andermann, 1995; In the shadow of epilepsy, 1997).

Em 1997, a OMS, em associação com a International League Against Epilepsy (ILAE) e o International Bureau for Epilepsy (IBE), lançou uma campanha global

para “retirar a epilepsia das sombras” (Out of the Shadows, 2001). Os objetivos da campanha foram definidos no sentido de: (1) Aumentar a consciência pública e profissional da epilepsia como condição tratável. (2) Melhorar a aceitação pública da epilepsia. (3) Promover educação pública e profissional sobre epilepsia. (4) Identificar as necessidades regionais e nacionais das pessoas com epilepsia. (5) Encorajar governos e departamentos de saúde a considerar as necessidades das pessoas com epilepsia, incluindo conscientização, educação, diagnóstico, tratamento, cuidados, serviços e prevenção.

Transtornos mentais e epilepsia

A OMS inclui a epilepsia no capítulo dos transtornos mentais, pelo menos do ponto de vista de saúde pública. Esta inclusão está baseada nos seguintes argumentos: embora de maneira errada, epilepsia tem sido historicamente considerada como doença mental e ainda o é em muitas sociedades. Como aquelas que apresentam transtornos mentais, as pessoas com epilepsia sofrem estigma e, quando deixadas sem tratamento, sofrem graves disfunções. O tratamento da epilepsia está frequentemente sob a responsabilidade de profissionais da saúde mental, devido à grande prevalência e à relativa ausência de serviços neurológicos especializados, especialmente em países em desenvolvimento. Além disso, muitos países têm leis que impedem os indivíduos com doenças mentais e os com epilepsia de assumirem certas responsabilidades civis (WHO, 2001).

Além dos argumentos apresentados pela OMS, deve-se lembrar que epilepsia é um distúrbio do SNC e sua expressão clínica inclui sintomas cognitivos e psiquiátricos em concomitância com crises epiléticas. Como se verá a seguir, pacientes com epilepsia têm risco aumentado para desenvolver transtornos mentais.

Epidemiologia dos transtornos mentais associados à epilepsia

Estudos epidemiológicos populacionais apontam a prevalência de transtornos mentais de 28,6% para crianças com epilepsia (subindo para 58,3% quando há associação com outros problemas neurológicos) (Rutter et al., 1970) e de 19% a 52% em adultos (Gudmundsson, 1966; Trostle et al., 1989). Estudos em clínicas gerais apontaram para a prevalência de 29% a 48% em adultos com epilepsia (Pond e Bidwell, 1959; Edeh et al., 1990). A prevalência de pessoas com epilepsia em unidades de atendimento psiquiátrico é maior do que na população geral. Boutros et al. (1995) encontraram prevalência aproximadamente nove vezes maior em unidades de atendimento psiquiátrico agudo.

Considerando a estimativa de 1.800.000 de pessoas com epilepsia ativa (estimativa de 1% de prevalência pontual), poder-se-ia estimar algo entre 340.000

e 900.000 pessoas com epilepsia e algum transtorno mental associado no Brasil.

Relevância dos transtornos mentais associados à epilepsia como problemas de saúde pública

A presença de transtornos mentais associados à epilepsia é significativo fator de piora de qualidade de vida, podendo, em certas ocasiões, ser considerado como fator de maior influência sobre este aspecto do que a própria frequência de crises epiléticas (Viikinsalo et al., 2000; Gilliam, 2002). Os transtornos mentais associados à epilepsia também pioram a capacidade de adaptação profissional, reduzindo a taxa de ocupação, além de contribuírem de maneira significativa para internações hospitalares recorrentes (Marchetti et al., 2003a) e elevação do risco de suicídio (Marchetti et al., 2003a; Nilsson et al., 2002).

Embora frequentes e impactantes, os transtornos mentais encontram-se subdiagnosticados entre os pacientes com epilepsia (Kanner et al., 2000).

A falha no diagnóstico e, conseqüentemente, no tratamento dos transtornos mentais nesta população específica, decorre de inúmeros fatores: (1) tendência, tanto médica quanto de pacientes, em minimizar os sintomas, atribuindo caráter “reacional” ao processo de adoecimento causado pela epilepsia; (2) dificuldade no reconhecimento de sintomas não-habituais, ditos atípicos, que são comuns na população epilética; (3) tendência, por parte de pacientes, em minimizar queixas por receio de serem estigmatizados; (4) a preocupação de que os psicofármacos (PSF) diminuam o limiar convulsivo, o que gera a relutância na prescrição destas medicações (Kanner e Balabanov, 2002).

Além do estigma associado à epilepsia, pacientes com epilepsia e transtornos mentais associados se confrontam com o estigma relacionado às doenças mentais em geral, configurando o que se chama de “duplo estigma”. Como observado acima, uma das explicações possíveis para esta falha no diagnóstico e no tratamento dos transtornos mentais associados à epilepsia está na tendência de minimização de queixas por parte dos pacientes, por receio de estigma. Um exemplo do estigma associado aos transtornos mentais associados à epilepsia é o conceito de epilepsia “condutopática”, diagnóstico que erroneamente se aplica em certos pacientes violentos que nem ao menos apresentam evidências clínicas suficientes para o diagnóstico de epilepsia, ou mesmo a idéia do “crime epilético”, um ato violento que pelas suas características específicas por si só permitiria a realização do diagnóstico de epilepsia (Marchetti et al., 1999). O estigma relacionado aos transtornos mentais associados à epilepsia provavelmente se deve à falta de capacitação e conhecimento. Em levantamento realizado recentemente, entre 149

psiquiatras brasileiros, Marchetti et al. (2004) observaram que 52% dos entrevistados consideravam que não haviam recebido aprendizado formal a respeito de transtornos mentais associados à epilepsia, 79% consideravam que os seus conhecimentos eram insuficientes para o tratamento destes pacientes e 48% consideraram que os psiquiatras têm preconceito com relação à epilepsia. As causas principais apontadas para este preconceito foram dificuldades no tratamento e desconhecimento.

Classificação dos transtornos mentais associados à epilepsia

Os transtornos mentais associados à epilepsia apresentam variedade psicopatológica marcante e diferentes esquemas classificatórios foram propostos, sempre envolvendo controvérsias.

Os sistemas classificatórios de maior representação internacional, a CID-10 e o DSM-IV agrupam os transtornos mentais associados à epilepsia sob o rótulo de transtornos mentais “orgânicos” ou “devidos a condições médicas”, com poucas especificações adicionais. A maioria dos autores (neuropsiquiatras interessados em epilepsia) concorda que tais sistemas são claramente genéricos, insatisfatórios e clinicamente irrelevantes (Krishnamoorthy, 2002).

A classificação dos transtornos mentais associados à epilepsia poderia ser conceituada de acordo com uma perspectiva etiológica (Pond, 1957; Fenton, 1981; McConnell e Duncan, 1997). Um exemplo, seria a que divide os transtornos mentais naqueles relacionados à epilepsia ou seu tratamento, transtornos mentais não relacionados à epilepsia ou seu tratamento e transtornos mentais relacionados à patologia de base que causa tanto epilepsia como transtorno mental (McConnell e Duncan, 1997). Embora um sistema classificatório com perspectiva etiológica pudesse ser considerado como ideal, o nosso conhecimento dos aspectos causais dos transtornos mentais associados à epilepsia ainda pode ser considerado rudimentar, além de que, no ambiente clínico, os transtornos mentais associados à epilepsia podem se originar de complexos causais multifatoriais, sendo impossível alocá-los em apenas uma categoria. A inclusão da perspectiva etiológica tem como mérito o fato de possibilitar o direcionamento do tratamento para a causa do transtorno mental e não um puramente sintomático, que freqüentemente tem como resultado o fracasso ou a piora do caso.

Os transtornos mentais associados à epilepsia são tradicionalmente divididos em periictais e interictais (Marchetti e Damasceno, 2000; Falret, 1860; Toone, 1981; Mendez, 1995; Sachdev, 1998). A característica principal dos transtornos mentais periictais é a relação temporal estreita entre estes e as crises epiléticas, ocorrendo imediatamente antes,

durante ou depois delas. Nos transtornos mentais interictais, não há esta relação temporal. Os transtornos mentais periictais em geral apresentam início agudo ou abrupto, curta duração (horas a dias) e remissão completa, com a possibilidade de recorrências. Também são mais freqüentes alterações no EEG de base associadas a estes quadros. Os transtornos mentais periictais são divididos em pré-ictais, ictais, pós-ictais, paraictais e alternantes (Figura 1).

Os transtornos mentais pré-ictais se iniciam no período prodromático das crises epiléticas, com a antecedência de algumas horas ou dias e normalmente melhoram ou se encerram após a sua ocorrência (Blanchet e Frommer, 1986; Devinsky e Bear, 1991).

Os transtornos mentais ictais são a manifestação psicopatológica de estados de mal epiléticos não-convulsivos (estados de mal de ausência, parcial complexo) e estados de mal parcial simples (Treiman, 1993; Scholtes et al., 1996a; Scholtes et al., 1996b; Kaplan, 1996; Kanemoto, 1997).

Os transtornos mentais pós-ictais se iniciam após a ocorrência de crises epiléticas, de maneira imediata, ou mesmo após um intervalo “lúcido” de algumas horas ou dias. Normalmente se encerram após algumas horas a dias (Biton et al., 1990; Blumer, 1992; Logsdail e Toone, 1988; Kanner et al., 1996).

Transtornos mentais paraictais se iniciam em períodos de freqüência de crises significativamente aumentada. Normalmente se resolvem com a volta das crises aos padrões habituais (Matsuura et al., 2000; Kanner e Kuzniecky, 2001).

Transtornos mentais alternantes se iniciam alguns dias após a redução significativa ou interrupção completa de crises epiléticas espontânea, ou o que for mais comum, provocada pelo uso de DAE. Podem ou não ser acompanhados por atenuação das alterações eletrencefalográficas de base, fenômeno denominado “normalização” forçada ou paradoxal. Normalmente remitem após o retorno das crises aos padrões habituais (Landolt, 1953; Tellenbach, 1965; Wolf, 1991).

A classificação dos transtornos mentais associados à epilepsia, de acordo com a relação temporal com as crises epiléticas (transtornos mentais periictais e interictais) apresenta utilidade clínica, pois direciona aspectos significativos do tratamento. Presume-se que a causalidade dos transtornos mentais periictais envolva atividade epilética sob a forma de fenômenos de ativação e/ou inibição neuronal agudos, provocando disfunções neurofisiológicas e/ou neuroquímicas, enquanto os transtornos mentais interictais apresentariam causalidade complexa e multifatorial, ou mesmo poderiam envolver a possibilidade de associações ao acaso entre epilepsia e transtornos mentais “funcionais”. O tratamento dos transtornos mentais periictais é direcionado primariamente para o controle rigoroso das crises epiléticas, em algumas situações representando verdadeiras urgências médicas (é o caso

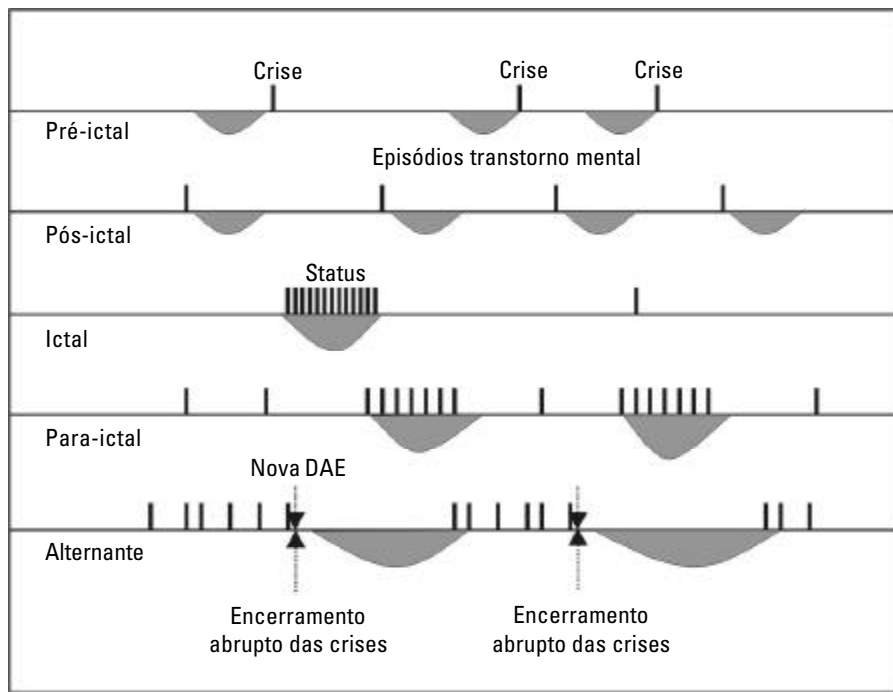


Figura 1. Transtornos mentais periictais.

dos transtornos mentais ictais). Os transtornos mentais interictais são abordados de maneira basicamente semelhante aos transtornos mentais “funcionais”, embora com algumas especificidades.

A separação entre transtornos mentais periictais e interictais é útil, mas apresenta limitações: a distinção diagnóstica pode ser difícil, as entidades diagnósticas ainda não foram plenamente validadas, há ainda diferentes perspectivas e a nomenclatura apresenta variações. Além disso, os transtornos mentais periictais podem evoluir para transtornos mentais interictais, fenômeno reconhecido como transformação interictal (Marchetti et al., 2003a; Logsdail e Toone, 1988; Kanner et al., 1996; Slater et al., 1963), e há ainda transtornos mentais em que diferentes episódios ocorrem como periictais e como interictais (o que se denomina de transtorno mental bimodal) o que torna a situação mais complexa (Adachi et al., 2003) (Figura 2). Além disso, embora esta forma de classificação pudesse, à primeira vista, ser considerada sob perspectiva etiológica, a mera associação temporal entre mudança de frequência de crises não garante ligação de natureza causal. É o caso dos transtornos mentais pós-lobectomia temporal, quando este procedimento se acompanha de melhora significativa ou redução das crises epiléticas (Trimble, 1992; Naylor et al., 1994; Anhoury et al., 2000) ou mesmo quando isto ocorre após adição de novas DAE (Landolt, 1953; Tellenbach, 1965; Wolf, 1991; Mula et al., 2003). O que provoca o transtorno mental é a

remissão das crises, ou um outro elemento deve ser considerado (como por exemplo, droga específica, maneira de administração da droga etc.) (Mula et al., 2003)? As respostas, embora nem sempre conhecidas, implicariam em mudanças significativas de abordagem para estas situações.

Diagnóstico multidimensional

A utilidade de um sistema classificatório pode ser concebida como a capacidade de prover informações clinicamente relevantes para as intervenções terapêuticas. Sistemas classificatórios de natureza dimensional podem apresentar maior utilidade terapêutica do que os de natureza categorial (Matsuura et al., 2000; Van Os et al., 1999). Em função disto e das limitações apresentadas pelos atuais sistemas classificatórios dos transtornos mentais associados à epilepsia, sistemas classificatórios multidimensionais foram propostos, particularmente no caso das psicoses associadas à epilepsia. Wolf et al. (1986) propuseram a classificação pela relação temporal com as crises epiléticas, mudanças no regime medicamentoso, desencadeante psicológico e possibilidade de associação ao acaso. Onuma (1997) classificou também as psicoses de acordo com relação temporal com crises epiléticas, curso clínico e mudanças no EEG. No entanto, como ambos colocam as diferentes categorias no mesmo eixo, pode

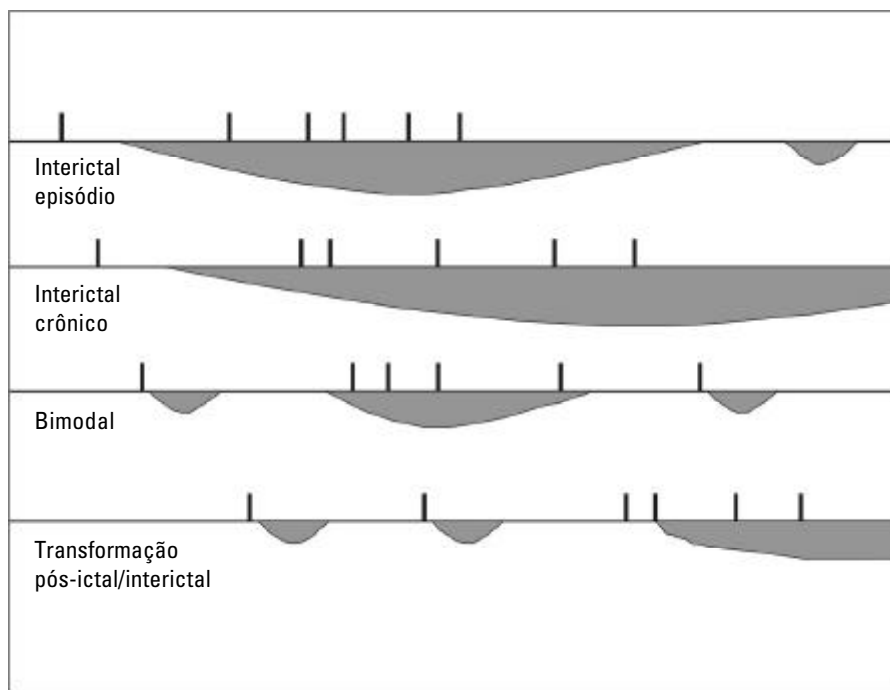


Figura 2. Transtornos mentais interictais e suas variantes

haver pacientes que pertençam a mais de uma categoria ao mesmo tempo. Matsuura et al. (2000) propuseram uma classificação multidimensional em cinco eixos, envolvendo variáveis da epilepsia, psicopatológicas, ictais e de EEG, fatores precipitantes e base orgânica. Neppe e Tucker (1994) propuseram um sistema classificatório multidimensional, extenso e complexo, composto por dois alinhamentos de eixos, o alinhamento psicopatológico com sete eixos, e o alinhamento da epilepsia, com outros sete eixos. No Projeto de Epilepsia e Psiquiatria do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (PROJEPSI-IPq-HC-FMUSP), usa-se um sistema diagnóstico multidimensional, composto por seis eixos, que pode ser observado na tabela 1.

Depressão e epilepsia

A depressão é o sintoma psiquiátrico mais freqüente nos pacientes com epilepsia (Mendez et al., 1986). Em um recente e amplo estudo epidemiológico nos Estados Unidos, Blum et al. (2002) encontraram 29% de prevalência de depressão em pacientes com epilepsia contra 9% na população geral. Estima-se, atualmente, uma prevalência de 50% em centros terciários ou clínicas especializadas, contra 6% a 30% em estudos populacionais (Kanner, 2003).

Por outro lado, um estudo de caso-controle desenvolvido na Suécia por Forsgren e Nystrom (1990) encontrou entre os pacientes com epilepsia uma história de depressão precedendo a primeira crise epiléptica cerca de três vezes mais freqüente do que nos pacientes do grupo-controle. Quando a análise se restringiu a pacientes com crises parciais, uma história prévia de depressão foi 17 vezes mais comum entre os pacientes com epilepsia que no grupo-controle, o que demonstra uma relação bidirecional entre estas doenças, com possíveis mecanismos etiopatogênicos comuns.

Embora freqüentes, os transtornos depressivos encontram-se subdiagnosticados entre os pacientes com epilepsia, como mostra o estudo de Kanner et al. (2000), em que 60% dos pacientes estavam sintomáticos por mais de um ano sem qualquer tipo de tratamento. Os fatores gerais envolvidos nesta lacuna diagnóstica já foram abordados anteriormente (Kanner e Balabanov, 2002).

Geralmente, a depressão periictal é pouco reconhecida pela falha e falta de treinamento médico em seu reconhecimento. Talvez em função disto, depressão interictal tem sido considerada bem mais freqüente e importante clinicamente do que depressão periictal, embora não existam estudos comparativos de prevalência (Robertson, 1991).

A depressão interictal tem sido freqüentemente considerada atípica, com cronicidade, intensidade moderada, mais sintomas psicóticos, mais ansiedade,

Tabela 1. Classificação multiaxial dos transtornos mentais associados à epilepsia utilizada no PROJEPSI.

- Eixo 1 – Variáveis de epilepsia (crises, síndrome, curso/resultado).
- Eixo 2 – Variáveis psicopatológicas (transtorno mental, curso/resultado).
- Eixo 3 – Relação temporal com crises (peri-ictal, interictal, bimodal, transformação interictal).
- Eixo 4 – Relação temporal com EEG (intercrítico inalterado/piorado/ melhorado, crítico, status).
- Eixo 5 – Etiologia:
 - Genética;
 - Base orgânica (retardo mental, insultos SNC, lesão cerebral);
 - DAE (introdução, aumento ou retirada recente, intoxicação, politerapia, DAE específicas);
 - Cirurgia de epilepsia;
 - Problemas somáticos e outras drogas;
 - Estressores psicossociais (remotos, recentes e atuais).
- Eixo 6 – Avaliação funcional (AGF, número de internações/tentativas de suicídio).

mais irritabilidade e ou hostilidade, menos sintomas melancólicos (Kanner et al., 2000), variabilidade e intermitência de sintomas e episódios de irritabilidade e ou euforia paroxísticas de curta duração.

Ainda há poucos fatores de risco para depressão interictal que possam ser considerados como indiscutíveis. Os fatores mais persistentemente relacionados são aspectos psicossociais, crises parciais complexas (CPC) e ELT e por último tratamento com DAE. Dentre os aspectos psicossociais, eventos vitais, dificuldade de adaptação às crises, estresse financeiro, desemprego e discórdia familiar foram considerados (Brent et al., 1987, Hermann e Whitman, 1989), embora outros autores não tenham encontrado qualquer associação entre depressão e estressores sociais (Mendez et al., 1986; Blumer, 1991). CPC e ELT foram considerados por diferentes autores os principais fatores de risco para depressão interictal (Mendez et al., 1986; Indaco et al., 1992; Dongier, 1959).

Quanto aos mecanismos, neuropatologia comum tem sido proposta apenas de maneira especulativa, porém sem evidências empíricas mais convincentes (Mendez, 1996). Também de maneira predominantemente especulativa têm sido mencionados mecanismos relacionados à epileptogênese crônica como o abramento (kindling) (Ring, 1991).

A teoria do desbalanço emocional interemisférico (ou valência afetiva oposta dos hemisférios cerebrais) se relaciona com as evidências de associação de foco epilético à esquerda e depressão interictal. Segundo esta teoria, o hemisfério esquerdo envolve afetos positivos e o hemisfério direito afetos negativos. Hipofunção esquerda ou hiperfunção direita provocaria depressão. Aspectos consistentes com esta teoria são a localização esquerda da maioria das lesões cerebrais provocando depressão (Gainotti, 1972), estudos de neuroimagem funcional demonstrando hipofluxo

sangüíneo em região frontal esquerda de pacientes deprimidos em geral (Martinot et al., 1990), possível maior eficácia de ECT unilateral direito do que esquerdo (Kronfol et al., 1978).

Psicose e epilepsia

A prevalência de psicose parece estar aumentada em portadores de epilepsia. Estudos populacionais amplos apontam para prevalência de 2% a 7,1% (Gudmundsson, 1966; Krohn, 1961; Zielinsky, 1974). Estudos em centros de epilepsia refratária ou de cirurgia para epilepsia apontam para prevalência de 8,8% a 27% (Serafetinides e Falconer, 1962; Taylor, 1972; Taylor, 1975; Jensesn e Larsen, 1979; Sherwin, 1981; Sherwin et al., 1982).

Assim como ocorre com os transtornos depressivos associados à epilepsia, psicoses periictais (e em particular psicose pós-ictal, a mais importante delas) são pouco reconhecidas, possivelmente pela falha no treinamento médico. Talvez isto explique a razão pela qual alguns autores estimam que a psicose pós-ictal é entidade clínica relativamente rara (Logsdail e Toone, 1988), enquanto outros acreditam que seja o evento psicótico epilético mais comum (Trimble, 1991). Esta discordância pode se dever à dificuldade de se diagnosticar este evento psiquiátrico transitório, a variabilidade de critérios diagnósticos e a eventual dificuldade de separá-lo de outras apresentações psicóticas associadas à epilepsia. Três estudos com 44 (Umbricht et al., 1995), 140 (Kanner et al., 1996) e 111 pacientes (Kanemoto et al., 1996b) com crises refratárias a tratamento clínico encontraram prevalências de 18%, 7%, e 9%, respectivamente. Entre 808 casos de epilepsia aparentemente não-refratária a tratamento clínico, a prevalência foi de 4% (Kanemoto et al., 1996a).

A psicose pós-ictal geralmente ocorre após surto de CPC, com ou sem generalização secundária.

Normalmente os pacientes têm recuperação completa após essas crises e, após intervalo de lucidez de 24 a 48 horas, aparece o quadro psicótico. A apresentação é polimorfa: durante os episódios psicóticos os pacientes podem apresentar delírios persecutórios, freqüentemente acompanhados por alucinações, sendo mais freqüentes as auditivas do que as visuais (Logsdail e Toone, 1988; Savard et al., 1991). Também podem ocorrer associações frouxas e maneirismos (Kanner et al., 1996). Sintomas afetivos e alterações do humor são freqüentes, de tipo depressivo ou maníaco (Logsdail e Toone, 1988, Kanner et al., 1996). As mudanças do humor com apresentação hipomaníaca, e acompanhadas de religiosidade importante podem estar geralmente associadas com atividade epiléptica no lado direito (Barczack e Edmunds, 1988; Byrne, 1988). Confusão mental está tipicamente ausente (Kanner et al., 1996; Savard et al., 1991), mas nos casos em que efetivamente ocorre não é proeminente. Na maioria dos casos, ocorre remissão espontânea após alguns poucos dias. Kanner et al. (1996) notaram a duração média de três dias. Entretanto, alguns casos podem durar de algumas horas a 90 dias (Savard et al., 1991). As recorrências ao longo dos anos foi relatada em 50% a 70% dos pacientes (Marchetti et al., 2003a; Logsdail e Toone, 1988; Kanner et al., 1996). Com as recorrências, pode ocorrer aumento da duração da sintomatologia psicótica e eventualmente os episódios se fundem uns nos outros e acontece transformação em quadro psicótico interictal crônico. Esta transformação das psicoses pós-ictais em interictais foi notada por Slater et al. (1963), que observaram que uma parcela de 24,6% dos seus casos de psicose interictal havia se iniciado sob a forma de episódios psicóticos pós-ictais recorrentes. Esta progressão atinge de 14% a 40% dos pacientes com psicose pós-ictais (Marchetti et al., 2003a; Logsdail e Toone, 1988; Kanner et al., 1996). O EEG pode mostrar um traçado com alentecimento leve difuso (106), ou ondas lentas aumentadas (Logsdail e Toone, 1988), ou ainda aumento da atividade de ondas agudas e espículas no lobo temporal (So et al., 1990). Atividade ictal não é vista (Logsdail e Toone, 1988; Umbricht et al., 1995; Lancman et al., 1994).

Transtornos psicóticos interictais, principalmente os recorrentes ou de curso crônico, têm sido estudados de maneira mais persistente, por servirem como modelo para o estudo da esquizofrenia (Mace, 1993), do mesmo modo que a psicose anfetamínica.

Na psicose interictal, a consciência em geral está preservada, embora haja exceções bem incomuns. Os episódios psicóticos interictais em geral se iniciam de maneira insidiosa, cursam com delírios (em muitos casos religiosos ou místicos, de perseguição e ou de referência) alucinações, transtorno de pensamento (inabilidade de lidar com conceitos complexos, divagação, circunstancialidade, mas também transtorno de pensamento mais tipicamente esquizofrênico com

bloqueio de pensamento, neologismos e sintaxe perturbada), comportamento desorganizado, ausência relativa de sintomas catatônicos, oscilações de humor transitórias e intensas (mais freqüentemente de humor depressivo e ou irritável), apragmatismo e embotamento afetivo (menos intenso do que o observado na esquizofrenia clássica, com preservação relativa do calor afetivo e da capacidade para relações sociais). De maneira geral, evoluem com persistência de sintomas psicóticos, seqüelas psicorgânicas, tentativas de suicídio, múltiplas internações e descenso funcional (Marchetti et al., 2003a; Slater et al., 1963; Bruens, 1971; Perez e Trimble, 1980).

No Brasil, um estudo sobre psicose e epilepsia avaliou 38 pacientes ambulatoriais com epilepsia e psicoses associadas, de um hospital terciário na cidade de São Paulo. Observou-se que 39% dos pacientes com epilepsia e psicoses associadas realizaram pelo menos uma tentativa de suicídio. Uma parcela de 63% dos pacientes estava ocupada de forma regular com suas atividades profissionais. Este número caiu para 18% após o surgimento da psicose. No período pós-psicose, aproximadamente 58% dos pacientes permanecia sem ocupação e estava totalmente dependente de seus familiares (Marchetti et al., 2003a).

A associação das psicoses interictais com a ELT é reforçada pela presença de CPC (Marchetti et al., 2003a; Slater et al., 1963; Perez e Trimble, 1980), crises de origem límbica (Hermann et al., 1982; Taylor e Lochery, 1987), comorbidade com mudança de personalidade pela ELT (Gudmundsson, 1966; Slater et al., 1963) e crises freqüentes (Jensen e Larsen, 1979; Mendez et al., 1993), particularmente quando a ELT se deve a lesões de origem embriológica como hamartomas e disgenesias corticais (Taylor, 1975; Roberts et al., 1990) ou esclerose mesial (Marchetti et al., 2003a; Stevens, 1986; Marchetti et al., 2003b), e quando o processo patológico se situa no hemisfério cerebral esquerdo, conforme evidenciado por zona irritativa (EEG interictal) à esquerda (Perez e Trimble, 1980; Flor-Henry, 1969; Perez et al., 1985), canhotismo (Taylor, 1975; Sherwin et al., 1982) ou esclerose mesial à esquerda (Marchetti et al., 2003b). Outros estudos chamam a atenção para a contribuição de outros fatores como a duração da epilepsia entre 10 e 22 anos (Slater et al., 1963; Trimble, 1991), o período em que as crises estão menos freqüentes (Flor-Henry, 1969; Kristensen e Sindrup, 1978) e o papel de drogas específicas, como a vigabatrina e o topiramato (Mula et al., 2003; Sander et al., 1991).

São estudados os seguintes mecanismos fisiopatológicos: supersensibilidade de receptores dopaminérgicos pós-sinápticos (Modigh, 1975; Peters, 1979), distúrbios do ciclo vigília-sono (Wolf, 1991; Engel Jr et al., 1991), abrasamento (Engel Jr et al., 1991) e inibição ou hipofunção no foco epiléptico (Engel Jr et al., 1991; Gallhofer et al., 1985). Mecanismos psicológicos para

as psicoses interictais também foram considerados, tais como: o papel das vivências ictais psicologicamente anormais (Pond, 1957; Karagulla e Robertson, 1955) e dos aspectos psicossociais relacionados à epilepsia (Parnas et al., 1982; Ramani e Gummit, 1982).

Crises não-epilépticas psicogênicas

As crises não-epilépticas (CNE) são crises, ataques ou acessos recorrentes que podem ser confundidos com epilepsia devido à semelhança das manifestações comportamentais, mas não são conseqüentes a descargas cerebrais anormais. Podem ter origem fisiogênica (CNEF) ou psicogênica (CNEP). As condições médicas que mais freqüentemente se apresentam sob a forma de CNEF são a síncope, o sonambulismo e terror noturno, a enxaqueca, a hipoglicemia, a narcolepsia, o ataque isquêmico transitório, entre outros. Os transtornos mentais que mais freqüentemente se apresentam sob a forma de CNEP são os transtornos dissociativos/conversivos, os transtornos somatoformes e o transtorno de pânico (Gates, 2000).

A prevalência das CNEP na população geral é estimada entre 2-33/100.000 e entre 10% e 58% dos pacientes avaliados em centros especializados de epilepsia (Sirven e Glosser, 1998; Benbadis e Hauser, 2000). A incidência anual das CNEP é 1.4-3/100.000 (Sigurdardorttir e Olafsson, 1998; Szaflarski et al., 2000). Nesta direção, estima-se, que nos EUA, a população com diagnóstico de CNEP seja de 300.000 a 400.000, o que caracteriza alto custo financeiro com atendimentos médicos, já que, na grande maioria das vezes, os pacientes com CNEP são tratados como portadores de epilepsia de difícil tratamento. Por exemplo, em 1995, nos EUA, o custo do tratamento ao longo da vida de um paciente portador de epilepsia refratária foi estimado em \$231.432 dólares (Begley et al., 2000).

Vários estudos apontam que o diagnóstico precoce e apropriado das CNEP, seguido por tratamento adequado, pode levar à remissão em 19% a 52% dos casos ou melhora do quadro em 75% a 95% dos casos, o que implica na diminuição expressiva da utilização do sistema de saúde (Ettinger et al., 1999; Walczak et al., 1995; Silva et al., 1991). Um aspecto complicador do diagnóstico das CNEP é a alta prevalência da associação entre CNEP e epilepsia. Constatou-se em um estudo realizado em nosso meio que 50% dos pacientes com CNEP também eram portadores de epilepsia (Kurcgant et al., 2000).

As CNEP acarretam graves conseqüências sociais e psicológicas. O paciente e a sua família enfrentam os mesmos problemas que os pacientes portadores de epilepsia: estigmatização, baixa escolarização, desemprego, dificuldades no relacionamento interpessoal e exclusão social (Betts e Duffy, 1993). Do ponto de vista médico, os pacientes ficam expostos a procedi-

mentos iatrogênicos, tal como o uso de doses elevadas de drogas antiepilépticas (Niedermeyer, 1990) e a procedimentos invasivos, como punções venosas e entubação endotraqueal (Lesley e Pritivera, 1996). Além disso, a comorbidade com transtornos depressivos e ansiosos é alta (Ettinger et al., 1999; Kurcgant et al., 2000) e a qualidade de vida desses pacientes é pior que a dos pacientes portadores de epilepsia de difícil controle (Szaflarski et al., 2003).

As CNEP e suas várias apresentações desafiam e confundem psiquiatras e neurologistas há vários séculos. A partir da década de 1980, os conhecimentos sobre as CNEP aumentaram em função do crescente uso da monitorização vídeo-eletrencefalográfica, o vídeo-EEG. O vídeo-EEG permanece, até então, o “padrão ouro” para o correto diagnóstico da CNEP (LaFrance e Devinsky, 2004). Por sua vez, a validade e especificidade do diagnóstico através do vídeo-EEG dependem de uma série de fatores: formulação causal detalhada, tempo de permanência do paciente no vídeo-EEG, confirmação das CNEP pelos familiares e possibilidade de indução por placebo. Nesta direção, os erros mais freqüentes cometidos são o de se considerar a presença de CNEP como evidência de ausência de epilepsia, realizar a monitorização por tempo insuficiente, fazer o diagnóstico de CNEP sem a confirmação do familiar e hostilizar o paciente pelo diagnóstico.

Finalmente, apesar do crescente conhecimento sobre a fenomenologia e diagnóstico das CNEP, não existem estudos controlados e randomizados sobre tratamentos (LaFrance e Devinsky, 2004). Além disso, conforme revelam os estudos de casos, os tratamentos propostos são variáveis e, na grande maioria dos casos não são focalizados para as próprias CNEP. O PROJEPSI vem desenvolvendo terapia específica focada na redução de danos e crises para os pacientes portadores de CNEP com resultados promissores.

Conclusão

Epilepsia é o mais freqüente transtorno neurológico sério e importante problema de saúde pública. Sua incidência nos países em desenvolvimento é o dobro da dos países desenvolvidos. Embora seja problema predominantemente tratável, nestes países a maioria dos pacientes permanece sem tratamento. Provavelmente uma das principais causas para isto seja o estigma que atinge as pessoas com epilepsia. Tal fato se agrava ainda mais quando à epilepsia se associam os transtornos mentais, que ocorrem com prevalência aumentada. Os pacientes com epilepsia e transtornos mentais sofrem o que se denomina “duplo estigma”, que freqüentemente os deixa sem tratamento.

A disseminação de conhecimentos sobre epilepsia e transtornos mentais a ela associados é importante instrumento na luta contra o estigma e a lacuna de tratamento.

Referências bibliográficas

- ADACHI, N.; KATO, M.; SEKIMOTO, M. et al. - Recurrent Postictal Psychosis after Remission of Interictal Psychosis: Further Evidence of Bimodal Psychosis. *Epilepsia* 44(9):1218-22, 2003.
- ANDERMANN, L.F. - Epilepsy in Developing Countries. *Transcultural Psychiatric Research Review* 32:251-384, 1995.
- ANHOORY, S.; BROWN, R.J.; KRISHNAMOORTHY, E.S. et al. - Psychiatric Outcome after Temporal Lobectomy: a Predictive Study. *Epilepsia* 41(12):1608-15, 2000.
- AZIZ, H.; ALI, S.M.; FRANCES, P. et al. - Epilepsy in Pakistan: a Population-Based Epidemiologic Study. *Epilepsia* 35(5):950-8, 1994.
- BARCZACK, P.; EDMUNDS, M.B. - Hypomania Following Complex Partial Seizures: a Report of 3 Cases. *Br J Psychiatry* 152:137-9, 1988.
- BEGLEY, C.; FAMULARI, M.; ANNEGERS, J.F. et al. - The Cost of Epilepsy in the United States: an Estimate from Population-Based Clinical and Survey Data. *Epilepsia* 41:342-51, 2000.
- BENBADIS, S.R.; HAUSER, A.W. - An Estimate of the Prevalence of Psychogenic Non-Epileptic Seizures. *Seizures* 9:280-1, 2000.
- BETTS, T.; DUFFY, N. - Treatment of Non-Epileptic Attack Disorder (Pseudoseizures) in the Community. In: Gram, L. et al. (eds.) *Pseudo-Epileptic Seizures*. Petersfield, Wrightson Biomedical Pub, pp.109-21, 1993.
- BITON, V.; GATES, J.R.; DE PADUA SUSSMAN, L. - Prolonged Postictal Encephalopathy. *Neurology* 40:963-6, 1990.
- BLANCHET, P.; FROMMER, G.P. - Mood Change Preceding Epileptic Seizures. *J Nerv Ment Dis* 174:471-6, 1986.
- BLUM, D.; REED, M.; METZ, A. - Prevalence of Major Affective Disorders and Manic Symptoms in Persons with Epilepsy: a Community Survey. *Neurology* 2002;58 (Suppl. 4) S:175.
- BLUMER, D. - Epilepsy and Disorders of Mood. In: Smith, D.B.; Treiman, D.M.; Trimble, M.R. (eds.) *Neurobehavioral Problems in Epilepsy*. New York, Raven Press, pp.185-95, 1991.
- BLUMER, D. - Postictal Depression: Significance for the Treatment of the Neurobehavioral Disorder of Epilepsy. *J Epilepsy* 5:214-9, 1992.
- BOUTROS, N.N.; JUO-TZU, J.; SHEHATA, M. et al. - Epileptic Psychiatric Patients, a Special Population. *J Ment Health* 1:79-83, 1995.
- BRENT, D.A.; CRUMRINE, P.K.; VARMA, R.R. et al. - Phenobarbital Treatment and Major Depressive Disorder in Children with Epilepsy. *Pediatrics* 80(6):909-17, 1987.
- BRUENS, J.H. - Psychoses and epilepsy. *Psychiatr Neurol Neurochir* 74:174-92, 1971.
- BYRNE, A. - Hypomania Following Increased Epileptic Activity. *Br J Psychiatry* 153:573-4, 1988.
- CALLAGHAN, N.; GARRET, A.; GOGGIN, T. - Withdrawal of Anticonvulsant Drugs in Patients Free from Seizures for Two Years. *N Engl J Med* 316:942-6, 1988.
- DEVINSKY, O.; BEAR, D.M. - Varieties of Depression in Epilepsy. *Neuropsychiatr Neuropsychol Behav Neurol* 4:49-61, 1991.
- DONGIER, S. - Statistical Study of Clinical and Electroencephalographic Manifestation of 536 Psychotic Episodes Occurring in 516 Between Clinical Seizures. *Epilepsia* 1:117-43, 1959.
- EDEH, J.; TOONE, B.K.; CORNEY, R.H. - Epilepsy, Psychiatry Morbidity, and Clinic Patients and Social Dysfunction in General Practice. Comparison Between Hospital Clinic Patients and Clinic Nonattenders. *Neuropsychiatr Neuropsychol Behav Neurol* 3:180-92, 1990.
- ENGEL, J. JR.; BANDLER, R.; GRIFFITH, N.C.; CADELCOTT-HAZARD, S. - Neurobiological Evidence for Epilepsy-Induced Interictal Disturbances. In: Smith, D.B.; Treiman, D.M.; Trimble, M.R. (eds.) *Neurobehavioral Problems in Epilepsy - Advances in neurology*, vol. 55. Raven Press, New York, pp.97-111, 1991.
- ETTINGER, A.B.; DEVINSKY, O.; WEISBROT, D.M. et al. - A Comprehensive Profile of Clinical, Psychiatric, and Psychosocial Characteristics of Patients with Psychogenic Nonepileptic Seizures. *Epilepsia* 40: 1292-8, 1999.
- FALRET, J. - De l'état mental des épileptiques. *Arch Gen Med* 16:661-79, 1860 apud TRIMBLE, M.R., 1991. p.210.
- FENTON, G.W. - Psychiatric Disorders of Epilepsy: Classification and Phenomenology. In: Reynolds, E.H.; Trimble, M.R. (eds.) *Epilepsy and Psychiatry*. Edinburgh, Churchill Livingstone, pp.12-26, 1981.
- FERNANDES, J.G.; SCHMIDT, M.I.; MONTE, T.L. et al. - Prevalence of Epilepsy: the Porto Alegre Study. *Epilepsia* 33 (Suppl 3):S132, 1992.
- FLOR-HENRY, P. - Psychosis and Temporal Lobe Epilepsy: a Controlled Investigation. *Epilepsia* 10:363-95, 1969.
- FORSQREN, L.; NYSTROM, L. - An Incident Case Referent Study of Epileptic Seizures in Adults. *Epilepsy Res* 6:66-81, 1990.
- GAINOTTI, G. - Emotional Behavior and Hemispheric Side of Lesion. *Cortex* 8:41-55, 1972.
- GALLHOFER, B.; TRIMBLE, M.R.; FRACKOWIAK, R. et al. - A Study of Cerebral Blood Flow and Metabolism in Epileptic Psychosis Using PET and Oxygen-15. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 48:201-6, 1985.
- GATES, J.R. - Epidemiology and Classification of Non-Epileptic Events. In: Gates, J.R.; Rowan, A.J. (eds.) *Non-Epileptic Seizures*. 2a ed. Butterworth-Heinemann, Boston, pp.3-14, 2000.
- GILLIAM, F. - Optimizing Health Outcomes in Active Epilepsy. *Neurology* 58 (Suppl 5):S9-S20, 2002.
- GOMES, M.M. - Epilepsias: uma prioridade nacional em cuidados de saúde. *Rev Bras Neurol* 30(5):141-57, 1994.
- GOMES, M.M. - Frequência populacional de epilepsia. *Rev Bras Neurol* 33(1):3-7, 1997.
- GRACIA, F.; DE LAO, S.L.; CASTILLO, L. et al. - Epidemiology of Epilepsy in Guaymi Indians from Bocas del Toro Province, Republic of Panama. *Epilepsia* 31(6):718-23, 1990.

- GUDMUNDSSON, G. - Epilepsy in Iceland. *Acta Neurol Scand Suppl* 43(25):1-124, 1966.
- HAUSER, W.A.; ANNIGERS, J.F. - Epidemiology of Epilepsy. In: Laidlaw J.: (ed.) *A Textbook of Epilepsy*. Churchill Livingstone, Edinburgh, pp.23-45, 1993.
- HERMANN, B.P.; DIKLEN, S.; Schwartz, M.S. *et al.* - Interictal Psychopathology in Patients with Ictal Fear: a Quantitative Investigation. *Neurology* 32:7-11, 1982.
- HERMANN, B.P.; WHITMAN, S. - Psychosocial Predictors of Interictal Depression. *J Epilepsy* 2:231-7, 1989.
- In the shadow of epilepsy (editorial). *Lancet* 349:9069, 1997.
- INDACO, A.; CARRIERI, P.B.; NAPPI, C. *et al.* - Interictal Depression in Epilepsy. *Epilepsy Res* 12:45-50, 1992.
- INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). *Censo Demográfico 2000 - Sinopse preliminar*. <http://www.ibge.gov.br/ibge/estatistica/populacao/censo2000/default.shtm>, 2003.
- JENSEN, I.; LARSEN, J.K. - Psychoses in Drug-Resistant Temporal Lobe Epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 42:948-54, 1979.
- KALE, R. - Bringing Epilepsy Out of the Shadows (editorial). *Br Med J* 315:2-3, 1997.
- KANEMOTO, K.; TAKEUCHI, J.; KAWASAKI, J. *et al.* - Characteristics of Temporal Lobe Epilepsy with Mesial Temporal Sclerosis, with Special Reference to Psychotic Episodes. *Neurology* 47:1199-203, 1996a.
- KANEMOTO, K.; KAWASAKI, J.; KAWAI, I. - Postictal Psychosis: a Comparison with Acute Interictal and Chronic Psychoses. *Epilepsia* 37 (Suppl 6):551-6, 1996b.
- KANEMOTO, K. - Periictal Capgras Syndrome after Clustered Ictal Fear: Depth-Electroencephalogram Study. *Epilepsia* 38:847-50, 1997.
- KANNER, A.M.; BALABANOV, A. - Depression and Epilepsy: How Closely Related are they? *Neurology* 58(Suppl 5):S27-S39, 2002.
- KANNER, A.M.; KOSAK, A.M.; FREY, M. - The Use of Sertraline in Patients with Epilepsy: is it Safe? *Epilepsy Behav* 1:100-5, 2000.
- KANNER, A.M.; KUZNIECKY, R.I. - Psychiatric Phenomena as an Expression of Postictal and Paraictal Events. In: Ettinger, A.B.; Kanner, A.M. (eds.) *Psychiatric Issues in Epilepsy: a Practical Guide to Diagnosis and Treatment*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, pp.163-79, 2001.
- KANNER, A.M.; STAGNO, S.; KOTAGAL, P. *et al.* - Postictal Psychiatric Events During Prolonged Video-Electroencephalographic Monitoring Studies. *Arch Neurol* 5:258-63, 1996.
- KANNER AM. - The Complex Epilepsy Patient: Intricacies of Assessment and Treatment. *Epilepsia* 44 (Suppl. 5):S3-S8, 2003.
- KAPLAN, P.W. - Nonconvulsive Status Epilepticus in the Emergency Room. *Epilepsia* 37(7):643-50, 1996.
- KARAGULLA, S.; ROBERTSON, E.E. - Psychological Phenomena in Temporal Lobe Epilepsy and the Psychoses. *Br Med J* 1:748-52, 1955.
- KRISHNAMOORTHY, E.S. - Neuropsychiatric Disorders in Epilepsy - Epidemiology and Classification. In: Trimble, M.; Schmitz, B. (eds.) *The Neuropsychiatry of Epilepsy*. Cambridge University Press, Cambridge, pp.5-17, 2002.
- KRISTENSEN, O.; SINDRUP, E.H. - Psychomotor Epilepsy and Psychosis. I. Physical Aspects. *Acta Neurol Scand* 57:361-9, 1978.
- KROHN, W. - A Study of Epilepsy in Northern Norway, its Frequency and Character. *Acta Psychiatr Neurol Scand Suppl* 150:215-25, 1961.
- KRONFOL, Z.; HAMSHER, K.D.; DIGRE, K. *et al.* - Depression and Hemispheric Functions: Changes Associated with Unilateral ECT. *Br J Psychiatry*, 132:560-7, 1978.
- KURCGANT, D.; MARCHETTI, R.L.; MARQUES, A.H. *et al.* - Crises pseudoepilépticas – diagnóstico diferencial. *BJECN* 6(1):13-8, 2000.
- LAFRANCE, W.C.; DEVINSKY, O. - The Treatment of Psychogenic Nonepileptic Seizures: Historical Perspectives and Future Directions. *Epilepsia* 45 (Suppl. 2): S15-S21, 2004.
- LANCMAN, M.E.; CRAVEN, W.J.; ASCONAPE, J.J. - Clinical Management of Recurrent Postictal Psychosis. *J Epilepsy* 7:47, 1994.
- LANDOLT, H. - Some Clinical Electroencephalography Correlations in Epileptic Psychoses (Twilight States). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 5:121, 1953.
- LESLEY, M.A.; PRITIVERA, M.D. - Psychopathology and Trauma in Epileptic and Psychogenic Patients. *Psychosomatics* 37:438-43, 1996.
- LI, S.C.; SCHOENBERG, B.S.; WANG, C. *et al.* - Epidemiology of Epilepsy in Urban Areas of the Peoples's Republic of China. *Epilepsia* 26:391-4, 1985.
- LOGSDAIL, S.J.; TOONE, B.K. - Postictal Psychoses: a Clinical and Phenomenological Description. *Br J Psychiatry* 152:246-52, 1988.
- MACE, C.J. - Epilepsy and Schizophrenia. *Br J Psychiatry* 163:439-45, 1993.
- MARCHETTI, R.L.; AZEVEDO, D.; BOTINO, C.M.C. *et al.* - Volumetric Evidence of a left Laterality Effect in Epileptic Psychosis. *Epilepsy Behav* 4(3):234-40, 2003b.
- MARCHETTI, R.L.; CASTRO, A.P.W.; DALTIO, C.S. *et al.* - Attitudes of Brazilian Psychiatrists Toward People with Epilepsy. *Epilepsy Behav* 5(6):999-1004, 2004.
- MARCHETTI, R.L.; DAMASCENO, B.P. - Epilepsia: Psicopatologia e comportamento. In: Guerreiro, C.A.M.; Guerreiro, M.M.; Cendes, F. *et al.* (eds.) *Epilepsia*. Editora Lemos, São Paulo, pp.231-42, 2000.
- MARCHETTI, R.L.; MARQUES, A.F.H.; KURCGANT, D. *et al.* - Clinical Aspects of Epileptic Psychosis in Brazil. *Epilepsy Behav* 4(2):133-41, 2003a.
- MARCHETTI, R.L.; MARQUES, A.H.; KURCGANT, D. *et al.* - Transtornos de personalidade associados à epilepsia. *BJECN* 5(2):51-8, 1999.
- MARTINOT, J.L.; HARDY, P.; FELINE, A. *et al.* - Left Prefrontal Glucose Hypometabolism in the Depressed state: a Confirmation. *Am J Psychiatry* 147:1313-7, 1990.
- MATSUURA, M.; ADACHI, N.; OANA, Y. *et al.* - Proposal for a New Five-Axis Classification Scheme for Psychoses of Epilepsy. *Epilepsy Behav* 1:343-52, 2000.
- MCCONNELL, H.W.; DUNCAN, D. - Treatment of Psychiatric Comorbidity in Epilepsy. In: McConnell, H.W.; Snyder, P.J. (eds.) *Psychiatric Comorbidity in Epilepsy*. American Psychiatric Press, Washington, pp.245-361, 1997.

- MEDICAL RESEARCH COUNCIL ANTI-EPILEPTIC DRUG WITHDRAWAL STUDY GROUP. - Randomized Study of Antiepileptic Drug Withdrawal in Patients in Remission. *Lancet* 337:1175-80, 1991.
- MEINARDI, H.; SCOTT, R.A.; REIS, R. *et al.* - The Treatment Gap in Epilepsy: the Current Situation and Ways Forward. *Epilepsia* 42:136-49, 2001.
- MENDEZ, M.F.; CUMMINGS, J.L.; BENSON, D.F. : *et al.* - Depression in Epilepsy. Significance and Phenomenology. *Arch Neurol* 43:766-70, 1986.
- MENDEZ, M.F.; GRAU, R.; DOSS, R.C. *et al.* - Schizophrenia in Epilepsy: Seizure and Psychosis Variables. *Neurology* 43:1073-7, 1993.
- MENDEZ, M.F. - Disorders of Mood and Affect in Epilepsy. In: Sackellares, J.C.; Berent, S. (eds.) *Psychological Disturbances in Epilepsy*. Butterworth-Heinemann, London, pp.125-41, 1996.
- MENDEZ, M.F. - Neuropsychiatric Aspects of Epilepsy. In: Kaplan, H.I.; Sadock, B.J. (eds.) *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, vol. 1, Sixth Edition. Williams & Wilkins, Baltimore, pp.198-206, 1995.
- MODIGH, K. - Electroconvulsive Shock and Postsynaptic Catecholamine Effects; Increased Psychomotor Stimulant Action of Apomorphine and Clonidine in Reserpine Pretreated Mice by ECS. *J Neural Transm* 36:19-32, 1975.
- MULA, M.; TRIMBLE, M.R.; LHATOO, S.D. *et al.* - Topiramate and Psychiatric Adverse Events in Patients with Epilepsy. *Epilepsia* 44(5):659-63, 2003.
- NAYLOR, A.S.; ROGVI-HANSEN, B.; KESSING, L. *et al.* - Psychiatric Morbidity after Surgery for Epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57:1375-81, 1994.
- NEPPE, V.M.; TUCKER, G.J. - Neuropsychiatric Aspects of Epilepsy and Atypical Spells. In: Yudofsky, S.C.; Hales, R.E. (eds.) *Synopsis of textbook of neuropsychiatry*. American Psychiatric Press, Washington, pp.397-426, 1994.
- NIEDERMEYER, E. - *The Epilepsies: Diagnosis and Management*. Urban & Schwarzwznberg, Baltimore, pp.251-6, 1990.
- NILSSON, L.; AHLBOM, A.; FARAHMAND, B.Y. *et al.* - Risk Factors for Suicide in Epilepsy: a Case Control Study. *Epilepsia* 43(6):644-51, 2002.
- ONUMA, T. - Paranoid-Hallucinatory State in Patients with Epilepsy: Historical Perspective in Japan. *Epilepsia* 38 (Suppl 6):S17-S21, 1997.
- OUT OF THE SHADOWS. - ILAE/IBE/WHO Global Campaign Against Epilepsy. An Introduction to The Global Campaign and its Demonstration Projects. 2001.
- PARNAS, J.; KORSGAARD, S.; KRAUTWALD, D. *et al.* - Chronic Psychosis in Epilepsy. A Clinical Investigation of 29 Patients. *Acta Psychiatr Scand* 66:282-93, 1982.
- PEREZ, M.M.; TRIMBLE, M.R.; MURRAY, N.M.F. *et al.* - Epileptic Psychosis: an Evaluation of PSE Profiles. *Br J Psychiatry* 146:155-63, 1985.
- PEREZ, M.M.; TRIMBLE, M.R. - Epileptic Psychosis: Diagnostic Comparison with Process Schizophrenia. *Br J Psychiatry* 137:245-9, 1980.
- PETERS, J.G. - Dopamine, Noradrenaline and Serotonine, Spinal Fluid Metabolites in Temporal Lobe Epileptic Patients with Schizophrenic Symptomatology. *Eur Neurol* 18:15-8, 1979.
- PLACENCIA, M.; SHORVON, S.D.; PAREDES, V. *et al.* - Epileptic Seizures in an Andean Region of Equador: Incidence and Prevalence and Regional Variation. *Brain* 115:771-82, 1992.
- POND, D.A.; BIDWELL, B.H. - A survey of Epilepsy in 14 General Practices. II- Social and Psychological Aspects. *Epilepsia* 1: 285-99, 1959.
- POND, D.A. - Psychiatric aspects of epilepsy. *J Ind Med Prof* 3:1441-51, 1957.
- RAMANI, V.; GUMNIT, R.J. - Intensive Monitoring of Interictal Psychosis in Epilepsy. *Ann Neurol* 11:613-21, 1982.
- RING, H.A. - Depression in Epilepsy: Biological Links. *Biol Psychiatry* 2:215-8, 1991.
- ROBERTS, G.W.; DONE, D.J.; BRUTON, C. *et al.* - A "Mock Up" of Schizophrenia: Temporal Lobe Epilepsy and Schizophrenia-Like Psychosis. *Biol Psychiatry* 28:127-43, 1990.
- ROBERTSON, M.M. - Depression in Patients with Epilepsy: an Overview. *Semin Neurol* 11(2):182-9, 1991.
- RUTTER, M.; GRAHAM, P.; YULE, W. - *A neuropsychiatric Study in Childhood*. Spastics International Publication and Heinemann, London, 1970.
- SACHDEV, P. - Schizophrenia-like Psychosis and Epilepsy: the Status of the Association. *Am J Psychiatry* 153(3):325-36, 1998.
- SANDER, J.W.; BELL, G.S. - Reducing Mortality: an Important Aim of Epilepsy Management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75:349-51, 2004.
- SANDER, J.W.A.S.; HART, Y.M.; TRIMBLE, M.R. *et al.* - Vigabatrin and Psychosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 54:435-9, 1991.
- SANDER, J.W.A.S.; SHORVON, S.D. - Epidemiology of the Epilepsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 61:433-43, 1996.
- SANDER, J.W.A.S. - Some Aspects of Prognosis in the Epilepsies: a Review. *Epilepsia* 34(6):1007-16, 1993.
- SAVARD, G.; ANDERMANN, F.; OLIVIER, A.; RÉMILLARD, M. - Postictal Psychosis after Partial Complex Seizures: a Multiple Case Study. *Epilepsia* 32(2): 225-31, 1991.
- SCHOLTES, F.B.; RENIER, W.O.; MEINARDI, H. - Non-Convulsive Status Epilepticus: Causes, Treatment, and Outcome in 65 Patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 61:93-5, 1996a.
- SCHOLTES, F.B.; RENIER, W.O.; MEINARDI, H. - Simple Partial Status Epilepticus: Causes, Treatment, and Outcome in 47 Patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 61:90-2, 1996b.
- SCOTT, R.A.; LHATOO, S.D.; SANDER, J.W. - The Treatment of Epilepsy in Developing Countries: Where do we go from Here? *Bull World Health Organ* 79(4):344-51, 2001.
- SENANAYAKE, N.; ROMAN, G.C. - Epidemiology of Epilepsy in Developing Countries. *Bull World Health Organ* 71:247-48, 1993.
- SERAFETINIDES, E.A.; FALCONER, M.A. - The Effects of Temporal Lobectomy in Epileptic Patients with Psychosis. *J Ment Sci* 108:584-93, 1962.

- SHERWIN, I.; PERON-MAGNAN, P.; BANCAUD, J.; BORIS, A.; TALAIRACH, J. - Prevalence of Psychosis in Epilepsy as a Function of the Laterality of the Epileptogenic Lesion. *Arch Neurol* 39:621-5, 1982.
- SHERWIN, I. - Psychosis Associated with Epilepsy: Significance of the Laterality of the Epileptic Lesion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 44:83-5, 1981.
- SHORVON, S.D.; FARMER, P.J. - Epilepsy in Developing Countries: a Review of Epidemiological, Sociocultural and Treatment Aspects. *Epilepsia* 29 (Suppl. 1):S36-S54, 1988.
- SIGURDARDOTTIR, K.R.; OLAFSSON, E. - Incidence of Psychogenic Seizures in Adults: a Population-Based Study in Iceland. *Epilepsia* 39: 749-52, 1998.
- SILVA, W.; GIAGANTE, B.; SAIZAR, R. *et al.* - Clinical Features and Prognosis of Psychogenic Non-Epileptic Seizures. *Epilepsia* 40:263, 1991.
- SIRVEN, J.I.; GLOSSER, D.S. - Psychogenic Nonepileptic Seizures: Theoretic and Clinical Considerations. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 11:225-35, 1998.
- SLATER, E.; BEARD, A.W.; GLITHEROE, E. - The Schizophrenia-Like Psychoses of Epilepsy. *Br J Psychiatry* 109:95-150, 1963.
- SO, N.K.; SAVARD, G.; ANDERMANN, F.; OLIVIER, A.; QUESNEY, L.F. - Acute Postictal Psychosis: A Stereo EEG Study. *Epilepsia* 31(2):188-93, 1990.
- STEVENS, J.R. - Epilepsy and Psychosis: Neuropathological Studies of Six Cases. In: Trimble, M.R.; Boldwing, T.G. (eds.) *Aspects of Epilepsy and Psychiatry*. John Wiley & Sons Ltd., London, pp.117-47, 1986.
- SZAFLARSKI, J.P., *et al.* - Quality of life in Psychogenic Nonepileptic Seizures. *Epilepsia* 44: 236-42, 2003.
- SZAFLARSKI, J.P., FICKER, D.M.; CAHIL, W.T., *et al.* - Four-year Incidence of Psychogenic Nonepileptic Seizures in Adults in Hamilton County, OH. *Neurology* 55:1561-3, 2000.
- TAYLOR, D.C.; LOCHERY, M. - Temporal Lobe Epilepsy: Origin and Significance of Simple and Complex Auras. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 50:673-81, 1987.
- TAYLOR, D.C. - Factors Influencing the Occurrence of Schizophrenia-Like Psychosis in Patients with Temporal Lobe Epilepsy. *Psychol Med* 5:249-54, 1975.
- TAYLOR, D.C. - Mental State and Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsia* 13:727-65, 1972.
- TELLENBACH, H. - Epilepsie als Anfallsleiden und als Psychose. Über Alternative Psychosen Paranoider Prägung Bei "Forcierter Normalisierung" (Landolt) des Elektroencephalogramms Epileptischer. *Nervenarzt* 36:190-202, 1965 apud WOLF, P., 1991, p.129.
- TOMSON, T. - Mortality in epilepsy. *J Neurol* 247(1):15-21, 2000.
- TOONE, B.K. - Psychoses of Epilepsy. In: Reynolds, E.H.; Trimble, M.R. (eds.) *Epilepsy and Psychiatry*. Churchill Livingstone, Edinburgh, p.113-37, 1981.
- TREIMAN, D.M. - Status Epilepticus. In: Laidlaw, J.; Richens, A.; Chadwick, A. (eds.) *Textbook of Epilepsy*. Churchill Livingstone, Edinburgh, pp.205-20, 1993.
- TRIMBLE, M.R. - Behavior Changes Following Temporal Lobectomy, with Special Reference to Psychosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55:89-91, 1992.
- TRIMBLE, MR. - *The Psychoses of Epilepsy*. Raven Press, New York, 1991.
- TROSTLE, J.A.; HAUSER, W.A.; SHARBROUGH, F.W. - Psychologic and Social Adjustment to Epilepsy in Rochester, Minnesota. *Neurology* 39:633-7, 1989.
- UMBRIGHT, D.; DEGREEF, G.; BARR, W.B.; LIEBERMANN, J.A.; POLLACK, S.; SCHAUL, N. - Postictal and Chronic Psychoses in Patients with Temporal Lobe Epilepsy. *Am J Psychiatry* 152:224-31, 1995.
- VAN OS, J.; GILVARRY, C.; BALE, R.; VAN HORN, E.; TATTAN, T.; WHITE, I.; MURRAY, R. - A Comparison of the Utility of Dimensional and Categorical Representations of Psychosis. *Psychol Med* 29(3):595-606, 1999.
- VIIKINSALO, M., *et al.* - Depression and Medication Toxicity, but not Seizure Frequency or Severity, Predict Health Outcomes in Refractory Epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41 (Suppl. 7):S175.
- WALCZAK, T.S.; PAPACOSTAS, S.; WILLIAMS, D.T. *et al.* - Outcome After Diagnosis of Psychogenic Nonepileptic Seizures. *Epilepsia* 36:1131-7, 1995.
- WOLF, P.; THORBECKE, R.; EVEN, W. - Social Aspects of Psychosis in Patients with Epilepsy. In: Whitmann, S.S.; Hermann, B.P.; (eds.) *Psychopathology in Epilepsy: Social Dimensions*. Oxford, pp.269-83, 1986.
- WOLF, P. - Acute Behavioral Symptomatology at Disappearance of Epileptiform EEG Abnormality: Paradoxical or "Forced" Normalization. In: Smith, D.B.; Treiman, D.M.; Trimble, M.R. (eds.) *Neurobehavioral problems in epilepsy - Advances in neurology*, vol.55 Raven Press, New York, pp.127-42. 1991.
- WORD HEALTH ORGANIZATION (WHO). - *The World Health Report 2001. Mental Health: New Understanding, New Hope*. Geneva, WHO, 2001.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). - *Fact Sheet 217: The Global Burden of Mental and Neurological Problems*. Geneva, WHO, 1999.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). - *The Global Campaign Against Epilepsy: out of the Shadows* (press release). Geneva, WHO, 1997.
- ZIELINSKY, J.J. - *Epidemiology and Medical-Social Problems of Epilepsy in Warsaw*. Psychoneurological Institute, 1974.