

Análise da relação entre epilepsia e depressão

Analysis of the relationship between epilepsy and depression

DOI:10.34119/bjhrv4n2-277

Recebimento dos originais: 04/03/2021

Aceitação para publicação: 05/04/2021

Amanda Silva Moura

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário de Patos de Minas – UNIPAM

Endereço: Rua Major Gote, 739 - Caiçaras, Patos de Minas – MG, Brasil

E-mail: amandinha_300@hotmail.com

Thiago Lemos de Moraes

Médico, Mestre em Ciências da Saúde

Instituição: Centro Universitário de Patos de Minas – UNIPAM

Endereço: Travessa Victor Barcelos, 54 – Centro, Patos de Minas – MG, Brasil

E-mail: thiagolm@unipam.edu.br

Pedro Henrique Pimenta de Almeida

Graduado em Medicina

Instituição: Faculdade Atenas (campus Paracatu MG)

Endereço: Rua Afonso Pena, número 258, bairro Centro, Carmo do Paranaíba -MG
Brasil

E-mail: pedropimenta.cp@hotmail.com

Liliane Silva Anjos

Graduada em Medicina

Instituição: Centro Universitário de Patos de Minas – UNIPAM

Endereço: Rua Madri 30, quadra 24 lote 37 - Condomínio Jardins Madri – Goiânia,
GO, Brasil

E-mail: lilianessanhos@gmail.com

Beatriz Baldi Fróes

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro universitário de Patos de Minas - UNIPAM

Endereço: Rua Diacuí, 226, Caiçaras, Patos de Minas – MG, Brasil

E-mail: beatrizfroes@hotmail.com

Bruna Rocha Torres Gonçalves

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário de Patos de Minas - UNIPAM

Endereço: Rua José Augusto de Queiroz número 59, ap 04, caiçaras, Patos de Minas -
MG, Brasil

E-mail: bruh-torres@live.com

Laila Caroline Silva Sousa

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário de Patos de Minas - UNIPAM

Endereço: Rua Jaime Ramos, 92- Caiçaras, Patos de Minas- MG, Brasil.

E-mail: lailacaroline23@hotmail.com

Elizabethe Damiani

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário de Patos de Minas - UNIPAM

Endereço: Rua Major Gote, 808 - Caiçaras, Patos de Minas – MG, Brasil

E-mail: elizabetthed@unipam.edu.br

RESUMO

Objetivo: analisar a relação entre a epilepsia e a depressão, identificando a influência de aspectos fisiopatológicos, psicossociais e terapêuticos. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão literária, por meio de consulta a livros e periódicos presentes na Biblioteca do Centro Universitário de Patos de Minas e a artigos científicos selecionados através de busca em bancos de dados no período de maio de 2019 a julho de 2020. As seguintes bases de dados sistemáticas foram utilizadas nas buscas: Scientific Electronic Library Online – SciELO, US National Library of Medicine National Institutes of Health (PubMed) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). **Discussão/Conclusão:** O estudo permitiu concluir que a epilepsia e a depressão são doenças que compartilham muitos mecanismos patogênicos em comum, o que explica a alta prevalência de indivíduos apresentando ambas as condições concomitantemente. Diante disso, esse problema não deve ser negligenciado e requer a atenção dos profissionais de saúde, para que seja realizado o diagnóstico precoce e tratamento adequado, a fim de prevenir complicações futuras.

Palavras-chave: Epilepsia, Depressão, Fisiopatologia, Tratamento farmacológico.

ABSTRACT

Objective: to analyze the relationship between epilepsy and depression, identifying the influence of pathophysiological, psychosocial and therapeutic aspects. **Methodology:** A literary review was carried out, through consultation of books and periodicals present in the Library of the University Center of Patos de Minas and scientific articles selected by searching databases from May 2019 to July 2020. The following systematic databases were used in the searches: Scientific Electronic Library Online - SciELO, US National Library of Medicine National Institutes of Health (PubMed) and Virtual Health Library (VHL). **Discussion/Conclusion:** The study allowed us to conclude that epilepsy and depression are diseases that share many pathogenic mechanisms in common, which explains the high prevalence of individuals presenting both conditions concurrently. Therefore, this problem should not be neglected and requires the attention of health professionals, so that an early diagnosis and appropriate treatment can be carried out in order to prevent future complications.

Keywords: Epilepsy, Depression, Pathophysiology, Pharmacological treatment.

1 INTRODUÇÃO

A epilepsia é um distúrbio neurológico caracterizado pela recorrência de crises epiléticas espontâneas. Ela é considerada uma das condições neurológicas crônicas mais comuns e ocorre em cerca de 1% da população geral, acometendo aproximadamente 1,7 a 1,8 milhão de pessoas no Brasil (BRASIL, 2010).

Apesar de ser um assunto muitas vezes negligenciado, observa-se a presença de uma relação entre transtornos mentais e epilepsia. Estima-se que 30% a 70% dos portadores de epilepsia apresentam algum tipo de comorbidade psiquiátrica no curso da doença (CASTRO; FERREIRA; GOULART, 2008). Além disso, a prevalência desses distúrbios é maior na população epilética do que na população em geral, principalmente na epilepsia do lobo temporal e naquelas refratárias ao tratamento (SOUZA; RIBEIRO; FERREIRA, 2009).

Analisando os tipos de distúrbios psiquiátricos, observa-se que os mais comuns nos pacientes epiléticos são os transtornos de humor (27 a 74%), sendo o principal a depressão (SOUZA; RIBEIRO; FERREIRA, 2009). Segundo dados epidemiológicos, há concomitância de depressão e epilepsia em 15% a 60% dos indivíduos epiléticos que apresentam algum transtorno de humor. Além disso, a patologia geralmente se manifesta de forma atípica e mais grave nessa população (OLIVEIRA; PARREIRAS; DORETTO, 2007).

Existem diversos fatores que contribuem para elucidar a relação entre essas doenças. Uma explicação é que tanto a epilepsia quanto os transtornos psiquiátricos podem apresentar anormalidades estruturais cerebrais associadas, bem como alterações em neurotransmissores e, portanto, acredita-se que possa haver mecanismos fisiopatológicos em comum (KANDRATAVICIUS *et al.*, 2012).

Além disso, a relação entre essas enfermidades se mostra relevante no tocante ao tratamento farmacológico, visto que os fármacos antiepiléticos podem ter efeito direto no humor, assim como medicações antidepressivas podem influenciar no limiar convulsivo. Relatos demonstram um aumento entre 0,1% e 5,0% na taxa de crises epiléticas com o uso da maioria dos antidepressivos, em pacientes sem história prévia de epilepsia (OLIVEIRA; PARREIRAS; DORETTO, 2007).

Vale ressaltar os aspectos psicossociais, que são considerados relevantes no desenvolvimento e agravamento dos transtornos de humor nos pacientes com epilepsia, visto que eles possuem dificuldades no convívio social, tanto pelas limitações orgânicas

quanto por estigmas presentes na sociedade, o que pode levar ao isolamento dos indivíduos (HOPKER *et al.*, 2017).

A associação entre essas patologias piora significativamente a qualidade de vida dos pacientes. Entretanto, apesar desse impacto, os transtornos mentais são, muitas vezes, subdiagnosticados em pacientes com epilepsia, por uma tendência a minimizar as queixas desses pacientes e atribuí-las a doença de base (BARRAGÁN, 2015).

Diante disso, esse estudo teve como objetivo abordar, por meio de uma revisão literária, a relação entre epilepsia e depressão, analisando aspectos fisiopatológicos, terapêuticos e psicossociais, dada a importância do conhecimento dessa interação pelo profissional para o reconhecimento e manejo adequado dessas comorbidades.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 DEPRESSÃO

2.1.1 Definição

A condição hoje denominada depressão começou a ser relatada há muitos séculos, sendo chamada inicialmente de melancolia, quando foi descrita pela primeira vez por Hipócrates, no século IV a.C. Relatos dessa época apresentam similitude surpreendente com a depressão descrita nos livros contemporâneos, visto que demonstram a presença de sinais e sintomas utilizados no diagnóstico da depressão atualmente (BECK; ALFORD, 2011).

A palavra depressão pode ser usada de várias formas diferentes, seja para se referir a um sintoma de humor triste, a uma síndrome psiquiátrica ou a um transtorno mental, o transtorno depressivo maior ou transtorno depressivo recorrente. No caso de uma síndrome psiquiátrica, ela representa um conjunto de sinais e sintomas cujas causas são diversas, sendo classificada em primária e secundária. A depressão primária é aquela em que não se consegue identificar uma causa estrutural ou fisiológica, sendo também chamada de idiopática. Já na depressão secundária, há uma causa identificável, como substâncias exógenas ou condições médicas gerais (CHENIAUX, 2013).

2.1.2 Epidemiologia

Apesar de poucos estudos epidemiológicos acerca dos transtornos mentais, estima-se que a prevalência de depressão no Brasil e no mundo seja em torno de 8-12%, sendo encontrada uma associação com o sexo feminino e o estado civil solteiro. No que tange a faixa etária, o pico de incidência geralmente ocorre no final da meia-idade

(VILLANO; NANHAY, 2011). Além disso, analisando a prevalência pontual, observa-se que 2 a 3% da população masculina e 5 a 9% da população feminina sofrem de depressão maior. Sobre as diferenças de gênero observadas, constata-se que elas se iniciam na puberdade e persistem durante a vida adulta (BECK; ALFORD, 2011).

2.1.3 Etiopatogenia

A respeito da fisiopatologia da doença, várias teorias tem sido levantadas e acredita-se que haja uma interação entre vários fatores na gênese da depressão, que é considerada, portanto, uma condição heterogênea (SOUZA; VIEIRA, 2013). Um dos achados mais relevantes diz respeito aos neurotransmissores, em especial as monoaminas. A principal evidência de alterações nos sistemas neurotransmissores relacionadas à depressão é a demonstração da eficácia clínica de medicamentos antidepressivos com efeitos noradrenérgicos e serotoninérgicos. Além disso, evidências apontam para a participação dos receptores β_2 pré-sinápticos na depressão, visto que sua ativação resulta em redução da quantidade de norepinefrina e serotonina liberada na fenda sináptica (SADOCK, 2017).

A dopamina também parece apresentar atividade reduzida na depressão, tendo em vista o fato de que medicamentos que reduzem suas concentrações estão associados a sintomas depressivos. Teorias recentes apontam que a via mesolímbica da dopamina pode ser disfuncional e que seu receptor D1 pode ser hipoativo na depressão. Em contrapartida, níveis aumentados de acetilcolina e glutamato podem contribuir para os sintomas depressivos, visto que foi observado uma exacerbação da síndrome com o uso de agonistas colinérgicos, bem como efeitos antidepressivos com antagonistas dos receptores glutamatérgicos. Outro neurotransmissor, o GABA, apresentou níveis plasmáticos reduzidos em pacientes depressivos (SADOCK, 2017).

Ainda na fisiopatologia, vale ressaltar a presença de um componente genético, evidenciado por estudos em famílias e principalmente em gêmeos monozigóticos, que apontam uma influência genética em cerca de 50 a 70% da etiologia dos transtornos de humor. Isso indica a ocorrência de uma interação entre fatores genéticos e ambientais na gênese da doença. Portanto, a herança genética contribui para uma suscetibilidade à doença, que poderá se desenvolver ou não, de acordo com a exposição a outros fatores (SADOCK, 2017).

Dentre os fatores ambientais, especificamente os psicossociais, observa-se uma relação entre o estresse e os primeiros episódios de transtorno de humor. Estudos

demonstram que o estresse crônico estimula a liberação de catecolaminas, que modulam a produção de citocinas inflamatórias. Essas células pró-inflamatórias apresentam ação neuromoduladora e, por isso, são capazes de atuar em vários aspectos da depressão. Além disso, a perda neuronal presente em regiões cerebrais de pacientes com sintomas depressivos parece ser influenciada pela alteração no balanço de citocinas inflamatórias periféricas (VISMARI; ALVES; PALERMO-NETO, 2008).

Essas citocinas também são responsáveis por ativar o eixo hipotálamo-hipófise-adrenais, que controla a secreção do hormônio cortisol. Os pacientes depressivos apresentam hipercortisolemia, que se presente de forma excessiva e por tempo prolongado pode ocasionar supressão da neurogênese, o que altera o número, densidade e tamanho de neurônios e células da glia (SADOCK, 2017).

Acerca das alterações estruturais encontradas na depressão, vários estudos por meio de exames de imagem demonstram uma redução do volume em áreas como cíngulo anterior, córtex orbitofrontal, amígdala, hipocampo, putame e caudado, proporcional a duração do quadro. Além disso, observa-se alterações no fluxo sanguíneo cerebral e metabolismo da glicose em diversas regiões do sistema límbico e córtex pré frontal. Um ponto positivo é a possibilidade de reversão dessas alterações, com consequente melhora clínica (SOUZA; VIEIRA, 2013).

2.1.4 Diagnóstico

O diagnóstico de uma síndrome depressiva será realizado principalmente pela história clínica do paciente. Existem alguns sintomas essenciais para o diagnóstico, sendo que as manifestações são heterogêneas e nem sempre configuram uma síndrome clássica. Dentre os sintomas estão o humor deprimido ou irritável, apatia, retardo psicomotor e diminuição ou ausência de prazer em situações que antes lhe causavam esse sentimento. Além disso, é possível observar alguns aspectos na própria aparência do paciente, visto que ele geralmente apresenta uma fâcie de tristeza, com olhar melancólico, testa franzida, ombros curvados e tendência ao choro (MORENO; DIAS; MORENO, 2007).

Outros sintomas comuns são os relacionados às funções vegetativas, como insônia ou hipersonia, aumento ou diminuição do apetite e perda da libido. Além disso, o paciente apresenta negativismo e pensamentos ou ações autopunitivas, o que faz com que a patologia tenha forte associação com o suicídio (CHENIAUX, 2013).

2.1.5 Tratamento

A conduta terapêutica deve visar não apenas o controle dos sintomas imediatos, mas também o bem-estar futuro do paciente. Para atingir esse objetivo, são utilizadas medidas farmacológicas e não farmacológicas. No tratamento não farmacológico, são disponibilizadas várias técnicas de psicoterapia, que devem ser selecionadas de forma individualizada, podendo ser usada como terapia primária ou adjuvante à farmacoterapia (BRASIL, 2012).

Por sua vez, o tratamento farmacológico, é constituído de medicamentos antidepressivos, que são considerados primeira linha para os episódios moderados a graves, e que, eventualmente, podem ser usados nos casos leves. Várias classes estão disponíveis, sendo que nenhuma é considerada superior às outras, devendo ser selecionado o medicamento que o paciente apresente melhor adaptação (ROMANO-SILVA *et al*, 2013).

Quadro 1 – Classes de antidepressivos.

Classe	Mecanismo de ação	Reações adversas	Exemplos
Inibidores da recaptção de serotonina	Inibição da recaptção de serotonina.	Efeitos gastrointestinais, cefaleia, falta de coordenação, alteração em sono, disfunção sexual e hiponatremia	Fluoxetina Paroxetina Setralina Fluvoxamina Citalopram Escitalopram
Tricíclicos	Diminuição da recaptção de serotonina e noradrenalina; bloqueio de receptores colinérgicos, muscarínicos e histaminérgicos.	Constipação, visão turva, sedação, retenção urinária, ganho de peso, arritmias, hipotensão ortostática e redução do limiar convulsivo.	Amitriptilina Clomipramina Imipramina Maprotilina Nortriptilina
Inibidores seletivos da recaptção de serotonina e noradrenalina	Inibição da recaptção de serotonina e noradrenalina	Náusea, vômito, vertigem, cefaleia, elevação da pressão arterial, constipação e distúrbios ejaculatórios.	Venlafaxina Duloxetina

Inibidores da monoamina oxidase	Diminuição da degradação das monoaminas; inibição da recaptação noradrenérgica e serotoninérgica; ação simpatomimética.	Reação do queijo, hipotensão ortostática, síncope, taquicardia, disfunção sexual e edema periférico.	Selegilina Tranilcipromina
Outros	Mirtazapina: estimulação da neurotransmissão de serotonina e noradrenalina; ação em receptores muscarínicos e histamínicos Bupropiona: efeitos noradrenérgicos e dopaminérgicos Trazodona: agonista em receptores 5-HT ₂ , α 1-adrenérgicos e histaminérgicos	Mirtazapina: alteração do sono, xerostomia, aumento do apetite e ganho de peso Bupropiona: diminuição do limiar convulsivo, cefaleia, insônia, ansiedade, distúrbios visuais, constipação, náusea e perda de apetite Trazodona: sedação, hipotensão ortostática, náuseas, arritmias cardíacas e priapismo	Mirtazapina Bupropiona Trazodona

FONTE: adaptado de BRASIL, 2012.

2.2 EPILEPSIA

2.2.1 Definição

Segundo Yacubian (2016) “epilepsia é definida pela ocorrência de duas crises epiléticas não provocadas, separadas por um intervalo de mais de 24 horas”. Entretanto, em 2014 a International League Against Epilepsy (ILAE), propôs também uma definição operacional, que além do conceito acima, engloba também a presença de “uma crise não provocada com chance de ocorrência de uma nova crise estimada em pelo menos 60%; ou o diagnóstico de uma síndrome epilética”.

A crise epilética é definida como um fenômeno transitório, decorrente de descarga cerebral anormal, que pode estar presente em associação com diversas condições, sem implicar necessariamente em um diagnóstico de epilepsia (BAZIL; SRINIVASAN; PEDLEY, 2018).

2.2.2 Epidemiologia

A epilepsia é um transtorno crônico, de prevalência significativa, que atinge cerca de 50 milhões de indivíduos no mundo. Essa patologia apresenta consequências em vários aspectos da vida do indivíduo portador, levando a um importante prejuízo na qualidade de vida. Ela incide principalmente nos extremos da vida, sendo os dois picos principais

no primeiro ano de vida e após os 60 anos. Além disso, a probabilidade de adquirir a doença ao longo da vida é de 3% na população geral (BRASIL, 2013).

2.2.3 Classificação

As classificação dos tipos de crises epiléticas é fundamental para um raciocínio adequado acerca do diagnóstico etiológico, além de permitir a escolha do tratamento mais apropriado. Diante disso, a ILAE propôs em 2017 uma nova classificação. Assim, as crises são classificadas em focais, generalizadas ou de início desconhecido, além daquelas que não se pode classificar (FISHER *et al.* 2017).

Segundo Fisher *et al* (2017) as crises focais são aquelas geradas a partir de uma rede neuronal restrita a um hemisfério cerebral e podem ser consideradas perceptivas ou disperceptivas, de acordo com o nível de consciência do paciente durante o episódio. Essas crises possuem formas de apresentação variadas de acordo com a região acometida, podendo ter características motoras, sensoriais, autonômicas, emocionais ou cognitivas. Além disso, após a crise pode haver paralisia localizada e confusão mental, com duração variável, de segundos a horas (LOWENSTEIN, 2015).

Segundo Lowenstein (2015), em alguns casos, o foco da crise não pode ser identificado pelo EEG, quando ela surge em regiões mais profundas, o que pode ser resolvido com o uso de eletrodos esfenoidais ou intracranianos. No período entre as crises epiléticas, o exame geralmente é normal, mas pode apresentas descargas denominadas pontas epileptiformes. Além disso, pode ocorrer evolução das crises focais para crises epiléticas generalizadas, porém esse fenômeno nem sempre é percebido, por haver generalização muito rápida, não percebida pelas pessoas que testemunham a crise.

As crises epiléticas generalizadas são aquelas distribuídas bilateralmente, ou seja, envolvem redes neuronais em ambos os hemisférios cerebrais, podendo incluir estruturas corticais ou subcorticais. Em decorrência desse acometimento amplo, as crises generalizadas, exceto a mioclônica, ocasionam comprometimento da consciência (YACUBIAN, 2016).

Dentre os tipos de crises generalizadas, temos as motoras e não motoras, que são chamadas de ausência. Dentre as crises motoras, elas podem ser tônico-clônicas, clônicas, tônicas, mioclônicas, mioclono-tônico-clônicas, mioclono-atônicas, atônicas e espasmos epiléticos. Já as crises não motoras podem ser típicas, atípicas, mioclônicas ou com mioclonias palpebrais, sendo que alguns desses termos surgiram na nova classificação de 2017 pelo ILAE (FISHER *et al.* 2017).

Além disso, existem as síndromes epilépticas, que são “um conjunto de características clínicas e eletroencefalográficas incorporados ao tipo de crise do paciente, tais como idade de início e remissão (quando aplicável), fatores precipitantes de crises, variação ao longo do dia e prognóstico”. Vale ressaltar que o diagnóstico da epilepsia é clínico e que portanto, o EEG, apesar de direcionar o diagnóstico, não é essencial (BRASIL, 2018).

2.2.4 Etiopatogenia

Sobre a etiologia dessa patologia, existem vários mecanismos que podem levar a hiperexcitabilidade neuronal que ocasiona as crises e é importante determiná-los, devido à influência na terapêutica. Por isso, a investigação inicial geralmente é realizada por meio de exames de neuroimagem, a partir da primeira crise epiléptica. As principais etiologias são estruturais, genéticas, metabólicas, infecciosas e imunes, além daquelas consideradas desconhecidas. É importante lembrar que o paciente pode se enquadrar em mais de um grupo etiológico e que cada um terá uma importância específica na conduta. Por exemplo, o paciente pode apresentar uma alteração estrutural ou metabólica – resultante de distúrbio genético – como desencadeadora da crise (SCHEFFER *et al.*, 2017).

Dentre os grupos etiológicos, a maior parte das epilepsias ainda é definida como de causa desconhecida, independente da faixa etária. As doenças genéticas representam cerca de 1% dos casos de epilepsia e observa-se uma grande concordância em gêmeos monozigóticos, além de uma porcentagem significativa de filhos, cujos pais são portadores da doença, que também desenvolvem o quadro, o que demonstra a importância da hereditariedade, sendo mais marcante nos casos de crise de ausência (BAZIL; SRINIVASAN; PEDLEY, 2018).

As alterações estruturais podem ser genéticas (malformação), adquiridas (AVE, trauma, infecção) ou mistas, assim como as alterações metabólicas (porfiria, uremia, dentre outras). As áreas cerebrais afetadas mais comumente encontradas são hipocampo, corpo estriado, amígdala, córtex piriforme, córtex entorrinal, área septal, tálamo e substância nigra. Assim, é importante identificar essas lesões, visto que esses pacientes podem ser candidatos à cirurgia, caso não respondam aos medicamentos. Além disso, vale lembrar que a etiologia infecciosa, como por exemplo por neurocisticercose, tuberculose, Zika vírus ou HIV, pode também apresentar uma lesão estrutural. Já as

causas imunes, vem ganhando maior destaque pela maior disponibilidade de testes de anticorpos e, por isso, receberam uma categoria específica (SCHEFFER *et al.*, 2017).

Segundo Porto *et al.* (2007), há participação de canais iônicos e neurotransmissores na fisiopatologia da doença. Um exemplo são os canais de Na⁺ voltagem-dependentes, visto que eles levam à rápida despolarização da membrana neuronal, que ocorre de forma frequente e assíncrona na epilepsia. Diante disso, já foram encontradas mutações nesses canais em alguns tipos de epilepsia, o que faz deles um importante alvo das drogas antiepilépticas. Os canais de Ca²⁺ dependentes de voltagem também tem influência na gênese das crises epiléticas, visto que eles tem relação com a manutenção da hiperexcitabilidade e liberação de neurotransmissores, como o glutamato. Outros canais nos quais também já foram encontradas mutações são os canais de K⁺, que são responsáveis pela hiperpolarização, o que impede a propagação do potencial de ação.

Já em relação aos neurotransmissores, foram identificadas mutações em receptores GABAérgicos e glutamatérgicos, que são, respectivamente, inibitórios e excitatórios, sendo portanto alvo de drogas utilizadas no tratamento da epilepsia. Além disso, a neurotransmissão colinérgica também pode estar relacionada às crises epiléticas, o que foi elucidado por meio de estudos que conseguiram induzir crises epiléticas em roedores, por meio do uso de agonistas colinérgicos (FREITAS, 2011).

2.2.5 Tratamento

O tratamento será feito de forma individualizada, de acordo com as características do paciente, como o tipo de crise e a etiologia específica. Ele objetiva diminuir ou eliminar as crises epiléticas, com o menor número de reações adversas possíveis, além de auxiliar na qualidade de vida do paciente, mantendo suas atividades sociais e profissionais de forma normal. Apesar disso, nenhum tratamento não cirúrgico é capaz de levar à cura da doença. A prescrição deve ser baseada em uma série de fatores, devendo sempre analisar se o benefício supera os riscos que o medicamento pode trazer para cada paciente (BAZIL; SRINIVASAN; PEDLEY, 2018).

Os medicamentos usados no tratamento da epilepsia são divididos em várias gerações e agem por diversos mecanismos, com o objetivo de bloquear o início ou disseminação da hiperexcitabilidade neuronal. Nesse sentido, os principais mecanismos observados são o bloqueio de canais iônicos, o que limita os disparos neuronais, a potencialização da inibição mediada pelo GABA e o bloqueio da neurotransmissão

excitatória mediada pelo glutamato, sendo que uma droga pode apresentar mais de um mecanismo de ação. (PORTO *et al.*, 2007).

Quadro 2 – Principais drogas antiepilépticas.

Droga	Efeitos adversos	Mecanismo de ação	Indicação clínica
Barbitúricos (Fenobarbital)	Depressão; acidose respiratória; hipotensão; bradicardia; hipotermia; erupção; sonolência; letargia; ataxia.	Modulação alostérica de GABA	Convulsões tônico-clônicas generalizadas e parciais
Benzodiazepínicos (Diazepam)	Sedação, tolerância	Aumento da ação de GABA	Ausência; convulsões parciais e febris
Carbamazepina	Sedação, ataxia, retenção hídrica, pode haver graves reações de hipersensibilidade	Bloqueio de canais de Na ⁺ dependentes de voltagem	Convulsões tônico-clônicas generalizadas, parciais e da epilepsia do lobo temporal
Etossuximida	Náusea e anorexia	Bloqueio de canais de Ca ²⁺ dependentes de voltagem tipo T	Convulsões parciais e crises de ausência
Felbamato	Visão dupla, tontura, náuseas, dor de cabeça, exantema e leucopenia	Bloqueio de canais de Na ⁺ dependentes de voltagem e bloqueando os canais de Ca ²⁺ do tipo T	Convulsões parciais e generalizadas
Gabapentina	Sedação leve, náuseas, efeitos no comportamento, distúrbios de movimento, ganho de peso	Agonismo GABAérgico	Convulsões parciais
Hidantóinas (Fenitoína)	Sedação e anemia megaloblástica	Bloqueio de canais de Na ⁺ dependentes de voltagem	Convulsões tônico-clônicas generalizadas e parciais
Lamotrigina	Rash, diplopia, sedação, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica	Bloqueio de canais de Na ⁺ dependentes de voltagem e o bloqueio indireto da liberação do glutamato	Coadjuvante para convulsões parciais em adultos; síndrome de LennoxGastaut; epilepsia generalizada
Leviracetam	-	Mecanismo desconhecido	Convulsões parciais e generalizadas
Oxcarbazepina	Sonolência, fadiga, cefaléia, tontura, ataxia e vômito	Mecanismo desconhecido	Convulsões parciais
Primidona	Anemia megaloblástica, interações farmacológicas por indução enzimática	Metabolização a barbituratos	Convulsões parciais e generalizadas
Topiramato	Alterações do pensamento, dificuldade de encontrar as palavras, perda de peso, parestesias, nefrolitíase	Bloqueio de canais de Na ⁺ dependentes de voltagem e antagonismo do receptor do glutamato	Coadjuvante no tratamento de crises parciais em adultos e crianças; epilepsia generalizada
Tiagabina	Nervosismo, tonteiras, perda de peso	Inibição seletiva da recaptação de GABA	Coadjuvante de crises parciais em adultos

Valproatos	Hepatotoxicidade, perda de pêlos, mal formações fetais	Interfere com a excitação mediada pelo glutamato e bloqueio de canais de Na ⁺ dependentes de voltagem	Epilepsias generalizadas idiopáticas, mioclônicas e crises de ausência
Vigabatrina	Sedação, náuseas, ganho de peso, depressão, psicose, diminuição do campo visual	Aumento dos níveis de GABA, pela inibição da GABA transaminase	Crises parciais e generalizadas

FONTE: PORTO *et al.*, 2007.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão literária, por meio de consulta a livros e periódicos presentes na Biblioteca do Centro Universitário de Patos de Minas e a artigos científicos selecionados através de busca em bancos de dados, no período de maio de 2019 a julho de 2020.

As seguintes bases de dados sistemáticas foram utilizadas nas buscas: Scientific Electronic Library Online – SciELO, US National Library of Medicine National Institutes of Health (PubMed) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS).

Foram inclusos os artigos que abordavam a relação entre epilepsia e depressão, escritos em inglês e português, publicados entre 2004 e 2018. Os critérios de exclusão foram estudos do tipo relato de caso e monografias e artigos que não responderam à questão do estudo. Após leitura de todo o material, os critérios de inclusão e exclusão possibilitaram a análise de 19 publicações.

Foram usadas as seguintes palavras-chave e suas combinações, em inglês e português: epilepsia; depressão; fisiopatologia; tratamento farmacológico.

4 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

4.1 ASPECTOS GERAIS

A epilepsia é uma patologia associada a várias consequências para o indivíduo, sejam elas no âmbito médico, psicológico, econômico ou social. Dentre as comorbidades psiquiátricas relacionadas a essa condição, a depressão é a mais prevalente (SALGADO *et al.*, 2012). Essa relação é descrita desde os tempos antigos, quando Hipócrates afirmou que “os melancólicos normalmente se tornam epiléticos, e epiléticos, melancólicos; o que determina a preferência é a direção que a doença toma; se incide sobre o corpo, epilepsia, se sobre a inteligência, melancolia” (VALENTE; BUSATTO FILHO, 2013).

Apesar dos dados epidemiológicos serem variáveis, a depressão atinge cerca de 20 a 55% dos pacientes que apresentam crises recorrentes e 3 a 9% daqueles com crises controladas (ALONSO *et al.*, 2005). Além disso, os quadros depressivos possuem uma tendência a se apresentarem de forma atípica e mais grave nessa população, fazendo com que os pacientes muitas vezes não se encaixem nos critérios diagnósticos para depressão (BLASZCZYK; CZUCZWAR, 2016).

Segundo Blaszczyk e Czuczwar (2016), até 52% dos pacientes com epilepsia associada à depressão não recebe diagnóstico nem tratamento e cerca de um em cada três pacientes nunca será tratado para essa condição. Porém, reconhecer essa comorbidade é fundamental para prevenir complicações indesejáveis, visto que o risco de suicídio é nove vezes maior nessa população, sendo essa a principal causa de morte em paciente epiléticos (VALENTE; BUSATTO FILHO, 2013).

Alguns estudos recentes tem demonstrado a relação bidirecional entre essas doenças, como foi descrito por Hipócrates. Foi observado que grande número de pacientes epiléticos possuem história de depressão anterior a epilepsia, sendo essa prevalência sete vezes maior do que nos grupos controle (VALENTE; BUSATTO FILHO, 2013). Além disso, a gravidade da depressão parece estar diretamente relacionada à gênese da epilepsia. Apesar de ainda pouco explorados, esses estudos corroboram com as hipóteses de que a epilepsia e a depressão possuem mecanismos patogênicos em comum (JOSEPHSON *et al.*, 2017).

A depressão associada à epilepsia pode ser classificada em peri-ictal, ictal, interictal e pós-ictal. Assim, quando os sintomas depressivos precedem a crise convulsiva e desaparecem com o ictus considera-se depressão peri-ictal, apesar de essa condição ser de difícil reconhecimento. Outro tipo, que é considerado o mais comum, é a depressão interictal, que ocorre entre convulsões. A depressão pós-ictal é a segunda mais comum e tem relação com estímulos inibitórios, que surgem a fim de cessar a atividade convulsiva (BLASZCZYK; CZUCZWAR, 2016).

Em relação ao gênero mais acometido pela depressão associada à epilepsia, os estudos são divergentes. Um estudo realizado utilizando o Inventário de Depressão de Beck em pacientes com epilepsia, mostrou que as mulheres apresentaram escores mais altos em relação aos homens (SALGADO *et al.*, 2012). Entretanto, segundo Castro, Ferreira e Goulart (2008), na epilepsia os quadros depressivos são mais comuns em homens, diferente da população em geral. Diante disso, Blaszczyk e Czuczwar (2016) afirmam que a porcentagem de homens que sofrem do distúrbio pode ser subestimada,

pelo fato de que as pessoas desse gênero procuram com menos frequência a ajuda de profissionais de saúde.

Além disso, na maioria dos estudos, ocorre predominância em indivíduos viúvos, separados ou divorciados (TEDRUS *et al.*, 2009). No que tange ao nível socioeconômico, observa-se uma prevalência maior de depressão em indivíduos com menores níveis e com menor escolaridade, de acordo com estudo realizado no Brasil. Isso pode estar associado à falta de recursos financeiros ou apoio social para lidar com ambas as doenças, quando elas estão presentes (STEFANELLO *et al.*, 2011).

Quanto ao tipo de crise, estudos demonstram que a depressão é mais frequente em pacientes com crises relacionadas ao lobo temporal. Além disso, observa-se, por meio de exames de neuroimagem, que a disfunção nesse lobo é essencial para o desenvolvimento da depressão (OLIVEIRA; PARREIRAS; DORETTO, 2007). Enquanto nos pacientes com epilepsia generalizada o risco de desenvolvimento de comorbidades psiquiátricas é de 37%, nos pacientes com epilepsia do lobo temporal esse risco chega a 60% (KANDRATAVICIUS; HALLAK; LEITE, 2007).

4.2 FATORES PSICOSSOCIAIS

A influência dos fatores psicossociais no desenvolvimento da depressão em comorbidade com epilepsia é evidente, visto que esses pacientes enfrentam vários problemas sociais, como uma má aceitação e a dificuldade de ajustamento nas atividades diárias. Em vista disso, muitos médicos tendem a considerar a depressão como uma mera reação às dificuldades sociais impostas a essa população e por isso, negligenciar o tratamento da doença (OLIVEIRA; PARREIRAS; DORETTO, 2007).

Os principais fatores psicossociais que colaboram para o aparecimento da depressão nos pacientes epiléticos são a discriminação e o estigma que eles enfrentam, muitas vezes pelo receio e falta de conhecimento com relação a patologia por parte da sociedade, o que leva os pacientes ao isolamento social. Além disso, pela imprevisibilidade da doença, que é caracterizada por crises espontâneas e recorrentes, esses pacientes apresentam uma sensação de falta de controle sobre sua vida, além de vivenciarem sentimentos de medo, vergonha e incapacidade, pois estão constantemente preocupados com a ocorrência de uma crise (VALENTE *et al.*, 2004).

Com relação as atividades ocupacionais, observa-se que o desemprego é duas a quatro vezes maior nos pacientes epiléticos do que na população em geral, o que decorre, entre outros fatores, do preconceito por parte de empregadores e da dificuldade de

adaptação. Isso contribui de forma significativa para o desenvolvimento da depressão, principalmente nos indivíduos desempregados de longa data, visto que o emprego traz implícito uma sensação de ajustamento social e valor perante a sociedade (SALGADO *et al.*, 2012).

Cabe salientar o papel da família, visto que a epilepsia causa impacto no sistema familiar em diferentes graus, de acordo com o nível de compreensão da família acerca da doença, bem como sua tolerância às mudanças. Diante disso, o suporte familiar deficiente pode contribuir de forma significativa para uma maior desmotivação do paciente, o que muitas vezes ocasiona em má adesão terapêutica e consequente piora clínica. Todos esses fatores levam a uma drástica diminuição na qualidade de vida dessa população (ALONSO *et al.*, 2010).

4.3 FISIOPATOLOGIA

Vários estudos tem investigado a possibilidade da presença de mecanismos patogênicos em comum entre depressão e epilepsia. Vale ressaltar que essas semelhanças podem facilitar a ocorrência de uma patologia na presença da outra, porém essa concomitância não é necessariamente observada em todos os pacientes, visto que o desenvolvimento dessas condições é influenciado também por outros fatores (OLIVEIRA; PARREIRAS; DORETTO, 2007).

A depressão associada à epilepsia pode ser considerada como decorrente de uma interação entre fatores intrínsecos e extrínsecos, estes últimos sendo representados pelas dificuldades sociais. Dentre as alterações intrínsecas, estudos em ratos geneticamente predispostos à epilepsia, demonstram que eles também apresentam sintomas depressivos, como anedonia e desamparo. Isso decorre do fato de eles possuírem níveis elevados de corticosterona, assim como observado em pacientes com depressão, além de déficits de neurotransmissão de noradrenalina e serotonina (KANNER, 2005).

Segundo Blaszczyk, Czuczwar (2016), os altos níveis de corticoides decorrem da ativação excessiva do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, evidenciado por meio de alteração no teste de supressão de dexametasona nesses indivíduos, o que pode ser revertido com o uso de antidepressivos. Essa alteração nos níveis de corticosterona é relevante devido a capacidade neurotóxica apresentada por esse hormônio, que causa danos estruturais em importantes áreas cerebrais, como o hipocampo, além de sua capacidade de reduzir a neurotransmissão de serotonina pela suprarregulação de autorreceptores (KANDRATAVICIUS *et al.*, 2012).

Vale ressaltar a importância das alterações de neurotransmissores, visto que ambas patologias possuem relação com uma diminuição da função de serotonina, noradrenalina e GABA. Na epilepsia, essas alterações além de facilitar a ocorrência da crise, influenciam também na sua gravidade (KANNER, 2005). Exemplo disso é observado com o medicamento reserpina, cujo mecanismo inclui a depleção de monoaminas, que traz como efeito colateral sintomas depressivos e agravamento das crises em epiléticos (VALENTE *et al.*, 2004).

Acerca das alterações serotoninérgicas, observa-se ligação reduzida de receptores de serotonina em várias regiões cerebrais, como estruturas temporais, núcleos da rafe e regiões talâmicas ipsilaterais ao foco convulsivo, bem como déficit na densidade de receptores pós sinápticos em contraposição com densidade excessiva de autorreceptores serotoninérgicos, tanto na epilepsia quanto na depressão (KANNER, 2005). Outro neurotransmissor importante é o glutamato, em decorrência da observação de diminuição dos seus transportadores nas duas patologias, o que leva a um aumento de sua neurotransmissão. Além disso, ocorre melhora dos quadros depressivos com o uso de antagonistas glutamatérgicos (KANDRATAVICIUS *et al.*, 2012).

Em relação às alterações estruturais, vários estudos buscam explicar o mecanismo de desenvolvimento da depressão nas epilepsia do lobo temporal. A explicação para tal fato não foi totalmente elucidada, visto que alguns estudos demonstram a disfunção do lobo temporal associada a diminuição do metabolismo de áreas como lobo frontal e regiões talâmicas (OLIVEIRA; PARREIRAS; DORETTO, 2007), enquanto outros mostram uma hiperperusão temporal, não associada a hipoperusão frontal nos pacientes com epilepsia em concomitância com depressão quando comparados aos não deprimidos (KANDRATAVICIUS; HALLAK; LEITE, 2007).

Uma das estruturas mais implicadas na correlação entre epilepsia e depressão é o hipocampo, visto que em estudos realizados no cérebro de pacientes com epilepsia do lobo temporal foi demonstrada a presença de anormalidades estruturais e funcionais no hipocampo ipsilateral em 82,35% dos casos, sendo que essa estrutura é sabidamente envolvida no processamento emocional. Além disso, verifica-se também uma redução volumétrica do hipocampo em indivíduos com transtornos depressivos, sendo que essa diminuição é mais pronunciada nos indivíduos que apresentam depressão em comorbidade com epilepsia, o que pode ser evitado com terapia farmacológica antidepressiva adequada (VALENTE; BUSATTO FILHO, 2013).

Segundo Peng *et al.* (2018) foi demonstrado, por meio de um estudo, que os pacientes com epilepsia associada a depressão apresentam alterações na conectividade funcional do hipocampo com os lobos frontais bilaterais e com o cerebelo, bem como alterações na homogeneidade dos lobos frontais, em comparação aos pacientes sem essa condição. Além disso, uma modulação da conectividade entre hipocampo e cerebelo foi capaz de apresentar efeito anticonvulsivante.

Cabe salientar a participação da amígdala, estrutura que também é relacionada ao processamento emocional. Foi verificado que os pacientes apresentam um aumento volumétrico da amígdala, que é diretamente proporcional à gravidade da depressão (VALENTE; BUSATTO FILHO, 2013). Além disso, com relação à atrofia da substância cinzenta identificada na epilepsia, observou-se que ela ocorre de forma mais acentuada e dispersa quando há depressão associada (GONÇALVES; CENDES, 2011).

4.4 TRATAMENTO

Alguns fármacos antiepilépticos, como a carbamazepina e valproato de sódio, podem ser usados como moduladores do humor na depressão, em adjuvância com outros medicamentos. Em contrapartida, vários medicamentos usados no tratamento da epilepsia têm relação com piora do humor (OLIVEIRA; PARREIRAS; DORETTO, 2007). As principais drogas consideradas psicotrópicas negativas são os barbitúricos, benzodiazepínicos, topiramato, levetiracetam, zonisamida, vigabatrina, tiagabina e perampanel, que devem ser evitadas em pacientes com história psiquiátrica positiva pessoal ou familiar (KANNER, 2016).

Dentre esses medicamentos, os barbitúricos são um dos mais relacionados aos transtornos de humor, visto que verificou-se a prevalência de depressão em 40% das crianças em uso de fenobarbital que participaram de um estudo, enquanto o grupo controle apresentou apenas 4% (OLIVEIRA; PARREIRAS; DORETTO, 2007). Uma das hipóteses associa tal fato à redução de folato causada por esses medicamentos, o que poderia ser prevenido pela introdução gradual das drogas (KANDRATAVICIUS; HALLAK; LEITE, 2007). Além disso, acredita-se que a ocorrência de sintomas depressivos nos pacientes em uso das drogas antiepilépticas, pode estar associado a intensidade de efeitos colaterais apresentados, além de uma susceptibilidade prévia a problemas mentais (BLASZCZYK; CZUCZWAR, 2016).

Por outro lado, acredita-se que o uso de drogas antidepressivas possa alterar o limiar convulsivo, apesar dos estudos serem limitados, fazendo com que muitos médicos

apresentem receio em prescrever esses medicamentos a pacientes epiléticos. Entretanto, a incidência de crises na população que utiliza esses medicamentos em geral é baixa (OLIVEIRA; PARREIRAS; DORETTO, 2007).

Segundo Kanner (2016), a maior parte dos antidepressivos são seguros para pacientes com epilepsia, desde que usados em dose terapêutica, visto que os medicamentos das famílias de inibidores seletivos da recaptação de serotonina e inibidores da recaptação de serotonina-noradrenalina podem apresentar-se como proconvulsivantes em doses acima do habitual. Vale ressaltar que existem exceções, como é o caso da clomipramina, bupropiona, amoxapina e maprotilina, que são associados a um risco aumentado de convulsões, mesmo em doses terapêuticas.

Além disso, estudos em modelos animais demonstraram que o uso de medicamentos que aumentam a neurotransmissão da serotonina, como a sertralina, podem reduzir a frequência de crises convulsivas de maneira dose dependente, principalmente quando associados ao triptofano, precursor da serotonina (KANNER, 2005). Um outro estudo realizado com seres humanos, demonstrou menor incidência de crises epiléticas entre pacientes tratados com antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina do que entre os indivíduos do grupo controle (KANNER, 2016).

Além disso, um aspecto importante que deve ser considerado ao se iniciar o tratamento para depressão em pacientes epiléticos é a interação entre fármacos antidepressivos e anticonvulsivantes, visto que medicamentos como a carbamazepina e fenitoína podem acelerar o metabolismo dos antidepressivos, principalmente sertralina, paroxetina, citalopram e escitalopram, ocasionando a perda de eficácia, se grande diminuição dos níveis séricos (KANNER, 2016). Já os ISRS podem diminuir a metabolização de antiepiléticos, por inibição do sistema enzimático citocromo P-450, acarretando níveis tóxicos no organismo (OLIVEIRA; PARREIRAS; DORETTO, 2007).

Segundo Ettinger *et al.* (2014), foi demonstrado por meio de um estudo que os pacientes com depressão apresentam um maior risco de não adesão ao tratamento com drogas antiepiléticas. Isso pode estar relacionado ao fato de que eles apresentam maior número e frequência de reações adversas aos medicamentos (MEI *et al.*, 2006). Ademais, pode ocorrer sinergismo de efeitos colaterais de antidepressivos e antiepiléticos, dentre eles o ganho de peso, disfunção sexual e osteoporose (KANNER, 2016).

Diante disso, uma opção terapêutica comprovadamente eficaz para pacientes com depressão em concomitância com epilepsia é a psicoterapia, que pode ser usada tanto em adjuvância com os medicamentos ou no tratamento dos pacientes que apresentam

intolerância aos antidepressivos (BLASZCZYK; CZUCZWAR, 2016). Além disso, para os casos de depressão refratária a outras modalidades de tratamento, existem opções como a eletroconvulsoterapia, que apesar de pouco utilizada, é considerada segura para pacientes epiléticos (OLIVEIRA; PARREIRAS; DORETTO, 2007).

5 CONCLUSÃO

Conclui-se que a epilepsia e a depressão são doenças que compartilham muitos mecanismos patogênicos em comum, o que explica a alta prevalência de indivíduos apresentando ambas as condições concomitantemente. Diante disso, apesar da sintomatologia depressiva se manifestar de forma atípica em pacientes epiléticos, esse problema não deve ser negligenciado e requer a atenção dos profissionais de saúde, para que seja realizado o diagnóstico precoce e tratamento adequado, a fim de prevenir complicações futuras.

Assim, o médico deve ser capaz de reconhecer os sintomas e explorar os diversos fatores que podem estar relacionados a depressão nesse paciente, desde a própria epilepsia com suas implicações psicossociais até efeitos iatrogênicos da introdução ou descontinuação de drogas antiepiléticas, visto que as intervenções devem ser individualizadas de acordo com a etiologia do problema.

Portanto, é importante que os profissionais de saúde possuam conhecimento das peculiaridades no tratamento desses pacientes, para que estejam aptos a fornecer uma opção terapêutica que seja eficaz e benéfica, com o intuito de melhorar a qualidade de vida dessa população, visto que a saúde mental está diretamente vinculada ao bem estar geral. Vale ressaltar a necessidade de mais estudos, que permitam aprimorar o conhecimento já adquirido, propiciando intervenções ainda mais seguras.

REFERÊNCIAS

ALONSO, Neide Barreira *et al* . Qualidade de vida e epilepsia: perspectivas futuras e ações práticas para a pessoa com epilepsia. **J. epilepsy clin. neurophysiol.**, Porto Alegre , v. 16, n. 1, p. 32-37, 2010 .

ALONSO, Neide Barreira *et al*. Sintomas depressivos e qualidade de vida em indivíduos com epilepsia por esclerose mesial temporal. **J. epilepsy clin. neurophysiol.**, Porto Alegre , v. 11, n. 3, p. 117-122, 2005 .

BAZIL, Carl W.; SRINIVASAN, Shraddha; PEDLEY, Timothy A. Epilepsia. *In*: LOUIS, Elan D.; MAYER, Stephan A.; ROWLAND, Lewis P. **Tratado de Neurologia Merritt**. 13. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018. cap. 58, p. 461-484.

BECK, Aaron T.; ALFORD, Brad A.. A definição da depressão. *In*: BECK, Aaron T.; ALFORD, Brad A.. **Depressão causas e tratamento**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2011. cap.1, p. 13-20.

BLASZCZYK, Bárbara B.; CZUCZWAR, Stanislaw. Epilepsy coexisting with depression. **Pharmacological Reports**, v. 68, n. 5, p. 1084-1092, Out. 2016.

BRASIL. Antidepressivos no Transtorno Depressivo Maior em Adultos. **Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde**. Brasília, mar. 2012. 35p.

BRASIL. Ministério da Saúde (Org.). **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia**. Brasília, 2018. 65 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Saúde (Ed.). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia. **Portaria SAS/MS nº 1319**. 2013.

CASTRO, Eliana Maria de; FERREIRA, Roberto Assis; GOULART, Eugênio Marcos Andrade de. A epilepsia e os transtornos mentais: a interface neuropsiquiátrica. **Revista Med Minas Gerais**, Belo Horizonte, v. 18, n. 4, p.98-106, ago. 2008.

CHENIAUX, Ellie. Psicopatologia e diagnóstico da depressão. *In*: QUEVEDO, João; SILVA, Antônio Geraldo da. **Depressão teoria e clínica**. Porto Alegre: Artmed Editora Ltda, 2013. cap. 3, p. 39-48.

DEMETRIO Frederico Navas *et al*. Antidepressivos. *In*: LOUZÃ NETO, Mario R.; ELKIS, Hélio. **Psiquiatria básica**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007. cap 35.3, p. 547-561.

ETTINGER, Alan B. *et al*. The relationship of depression to antiepileptic drug adherence and quality of life in epilepsy. **Epilepsy and Behavior**, v. 36, p. 138-143, Jul.2014.

FISHER, Robert S. *et al*. Classificação Operacional dos Tipos de Crises Epilépticas pela International League Against Epilepsy: documento da posição da Comissão da ILAE de Classificação e Terminologia. **Liga Brasileira de Epilepsia**, São Paulo, v. 2, n. 1, p.1-22, 08 mar. 2017.

FREITAS, Rivelilson Mendes de. Sistemas de Neurotransmissão Envolvidos no Modelo de Epilepsia: Uma Revisão de Literatura. **Revista de Neurociências**, Teresina, v. 1, n. 19, p.128-138, 2011.

GONÇALVES, Eleonora Borges; CENDES, Fernando. Depression in patients with refractory temporal lobe epilepsy. **Arq. Neuro-Psiquiatr.**, São Paulo , v. 69, n. 5, p. 775-777, Out. 2011 .

HOPKER, Christiane del Claro *et al.* A pessoa com epilepsia: percepções acerca da doença e implicações na qualidade de vida. **Codas**, Curitiba, v. 29, n. 1, p.1-8, 2017.

JOSEPHSON, Colin B. *et al.* Association of Depression and Treated Depression With Epilepsy and Seizure Outcomes: A Multicohort Analysis. **JAMA neurology**, v. 74, n.5, p. 533-539, Fev. 2017.

KANDRATAVICIUS, Ludmyla *et al.* Fisiopatologia dos transtornos de humor na epilepsia do lobo temporal. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, São Paulo, v. 34, supl. 2, p. 233-245, out. 2012.

KANDRATAVICIUS, Ludmyla; HALLAK, Jaime Eduardo Cecílio; LEITE, João Pereira. Psicose e depressão na epilepsia do lobo temporal. **J. epilepsy clin. neurophysiol.**, Porto Alegre , v. 13, n. 4, p. 163-167, Dez. 2007.

KANNER, Andres M. Depression in epilepsy: a neurobiologic perspective. **Epilepsy currents**, v. 5, n. 1, p. 21-27, 2005.

KANNER, Andres M. Most antidepressant drugs are safe for patients with epilepsy at therapeutic doses: A review of the evidence. **Epilepsy and Behavior**, v. 61, p. 282-286, Ago. 2016.

LOWENSTEIN, Daniel H. Crises epilépticas e epilepsia. *In:* HAUSER, Stephen L.; JOSEPHSON, S. Andrew. **Neurologia Clínica de Harrison**. 3. ed. Porto Alegre: Amgh Editora Ltda, 2015. Cap. 26. p.180-199

MARCHETTI, Renato Luiz *et al.* Transtornos mentais associados à epilepsia. **Archives Of Clinical Psychiatry**, São Paulo, v. 32, n. 3, p.170-182, Jun. 2005.

MEI, Paulo Afonso *et al.* Pharmacovigilance in epileptic patients using antiepileptic drugs. **Arq. Neuro-Psiquiatr.**, São Paulo , v. 64, n. 2a, p. 198-201, Jun. 2006 .

MORENO Doris Hupfeld; DIAS Rodrigo da Silva; MORENO Ricardo Alberto. Transtornos de humor. *In:* LOUZÃ NETO, Mario R.; ELKIS, Hélio. **Psiquiatria básica**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007. cap. 17, p. 219-234.

OLIVEIRA, Bruno Lucio Marques Barbosa de; PARREIRAS, Mariane Santos; DORETTO, Maria Carolina. Epilepsia e depressão: falta de diálogo entre a neurologia e a psiquiatria? **Journal Of Epilepsy And Clinical Neurophysiology**, Minas Gerais, p. 109-113. mai.2007.

PENG, Weifeng *et al.* Functional network changes in the hippocampus contribute to depressive symptoms in epilepsy. **European Journal of Epilepsy**, v.60, p. 16-22, Agosto 2018.

PÉREZ, Eduardo Barragán. Epilepsia e condições psiquiátricas relacionadas. In: PÉREZ, Eduardo Barragán. **Tratado de Saúde Mental da Infância e Adolescência da IACAPAP**. Genebra: In Ray Jm, 2015. p. 1-14.

PORTO, Livia Amorim *et al.* O Papel dos Canais Iônicos nas Epilepsias e Considerações Sobre as Drogas Antiepilépticas – Uma breve revisão. **Journal Of Epilepsy And Clinical Neurophysiology**, Sergipe, v. 13, n. 4, p.169-175, nov. 2007. Semanal.

ROMANO-SILVA *et al.* Tratamento farmacológico da depressão. In: QUEVEDO, João; SILVA, Antônio Geraldo da. **Depressão teoria e clínica**. Porto Alegre: Artmed Editora Ltda, 2013. cap. 6, p. 66-80.

SADOCK, Benjamin A. Transtornos do humor. In: SADOCK, Benjamin J.; SADOCK, Virginia A.; RUIZ, Pedro. **Compêndio de Psiquiatria**. 11. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017. cap. 8, p. 347-386.

SALGADO, Priscila Camile Barioni *et al.* Screening symptoms of depression and suicidal ideation in people with epilepsy using the Beck depression inventory. **J. epilepsy clin. neurophysiol.**, Porto Alegre, v. 18, n. 3, p. 85-91, 2012.

SCHEFFER, Ingrid E *et al.* Classificação da ILAE das epilepsias: artigo da posição da Comissão de: Classificação e Terminologia da International League against Epilepsy. **Comissão de Consenso da Liga Brasileira de Epilepsia**, São Paulo, v. 4, n. 2, p.3-21, mar. 2017

SOEIRO-DE-SOUZA, Márcio Gerhardt; VIEIRA, Rodrigo Machado (Org.). Neurobiologia do transtorno depressivo maior. In: QUEVEDO, João; SILVA, Antônio Geraldo da. **Depressão teoria e clínica**. Porto Alegre: Artmed Editora Ltda, 2013. cap. 4, p. 47-53.

SOUZA, Reginara O.; RIBEIRO, Adrielle; FERREIRA, Cleonice Granja da Silva; FILHO, Antônio A. de Souza. Transtornos Psiquiátricos em Pacientes Epilépticos. **Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria**, Salvador, v. 13, n. 1, p.20-22, abr. 2009.

STEFANELLO, Sabrina *et al.* Depression and anxiety in a community sample with epilepsy in Brazil. **Arq. Neuro-Psiquiatr.**, São Paulo, v. 69, n. 2b, p. 342-348, 2011.

TEDRUS, Glória Maria Almeida Souza *et al.* Epilepsia e depressão: aspectos sociodemográficos e clínicos associados. **Rev. Ciênc. Méd.**, Campinas, v. 18, p. 243-250, set./dez. 2009.

VALENTE, Kette Dualibi Ramos *et al.* Depressão em crianças e adolescentes com epilepsia. **Rev. psiquiatr. clín.**, São Paulo, v. 31, n. 6, p. 290-299, 2004.

VALENTE, Kette D. R.; BUSATTO FILHO, Geraldo. Depression and temporal lobe epilepsy represent an epiphenomenon sharing similar neural networks: clinical and brain structural evidences. **Arq. Neuro-Psiquiatr.**, São Paulo , v. 71, n. 3, p. 183-190, Mar. 2013 .

VILLANO, Luiz A. B.; NANHAY, Abdon L. G.. Depressão: epidemiologia e abordagem em cuidados primários de saúde. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, Rio de Janeiro, v. 10, n. 1, p.10-20, jan. 2011. Trimestral.

VISMAR, Luciana; ALVES, Glaucie Jussilane; PALERMO-NETO, João. Depressão, antidepressivos e sistema imune: um novo olhar sobre um velho problema. **Psiquiatria Clínica**, São Paulo, v. 35, n. 5, p.196-204, mai. 2008.

YACUBIAN, Elza Márcia Targas. Epilepsia – Conceito e Classificação. *In*: BERTOLUCCI, Paulo Henrique Ferreira *et al.* **Neurologia Diagnóstico e Tratamento**. 2. ed. São Paulo: Manole, 2016. 1315 p. cap. 12, p. 175-186.