



ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

GRADUAÇÃO EM MEDICINA

LUCAS SANTANA DUTRA

**PREVALÊNCIA DE TRANSTORNOS DO HUMOR E ANSIEDADE EM
PESSOAS COM EPILEPSIA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Salvador, BA

2022

LUCAS SANTANA DUTRA

**PREVALÊNCIA DE TRANSTORNOS DO HUMOR E ANSIEDADE EM
PESSOAS COM EPILEPSIA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública para aprovação parcial no 4º ano de Medicina.

Orientador: Dr. Calil Darzé Neto.

Salvador, BA

2022

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar à minha família, por serem fonte de suporte e compreensão. Aos meus pais, Nivaldo e Carmem, pelo apoio incondicional, além de serem meus exemplos de profissionalismo; ao meu irmão Tiago pelo companheirismo; e minhas tias Fátima e Leda; pelo carinho e auxílio.

Um agradecimento especial ao meu orientador, Dr. Calil Darzé, pela disponibilidade, paciência e experiência que foram fundamentais para a confecção desse trabalho.

RESUMO

Introdução: A epilepsia afeta cerca de 50 milhões de pessoas em todo o mundo. Ela é reconhecida como um grupo de doenças que possuem em comum crises epiléticas que ocorrem na ausência de condição tóxica-metabólica ou febril e, também, associada a uma maior predisposição à comorbidades cognitivas e psiquiátricas. Embora os transtornos de humor e ansiedade ocorram com frequência nas pessoas com epilepsia e prejudiquem a qualidade de vida e os resultados do tratamento, os estudos atuais para investigar essas comorbidades permanecem com resultados insuficientes para a população com epilepsia nos países em desenvolvimento.

Objetivos: Descrever a frequência de transtornos de humor e ansiedade e as características clínicas e sociodemográficas das pessoas com epilepsia que apresentam esses transtornos. **Métodos:** Revisão de literatura nas bases de dados EMBASE, LILACS, Psycinfo, Pubmed e Scielo, utilizando os descritores “Epilepsy”, “Mood Disorders”, “Anxiety Disorders”, “Prevalence” e “Cross-sectional studies” do MeSH, Emtree, TheSaurus e DeCS. Foram incluídos estudos transversais originais publicados nos últimos 5 anos se estivessem em língua portuguesa e inglesa, e que avaliassem as comorbidades em indivíduos com epilepsia com idade igual ou superior a 18 anos com diagnóstico de epilepsia diante dos critérios da International League Against Epilepsy. **Resultados:** Nossa busca rastreou 3.054 artigos de bases de dados eletrônicas, os quais foram 3047 excluídos por publicação duplicada e por serem incompatíveis com o tema, devido aos critérios de elegibilidade. Os resultados encontrados dos diagnósticos psiquiátricos variaram entre 18% e 52.6%, para a prevalência dos Transtornos do Humor e 6.5% a 33.4%, para os Transtornos de Ansiedade. **Conclusão:** Essa revisão encontrou uma prevalência maior de transtornos de humor e ansiedade em pessoas com epilepsia. Dessa forma, os médicos responsáveis pelo atendimento de pessoas com epilepsia devem estar atentos ao aumento das chances de transtornos de humor e ansiedade para fazer a triagem adequada dos pacientes.

Palavras-chave: *Epilepsia; Transtornos do Humor; Transtornos da Ansiedade; Prevalência*

ABSTRACT

Background: Epilepsy affects about 50 million people worldwide. It is admitted as a group of diseases that have in common epileptic seizures that recur in the absence of a toxic-metabolic or febrile condition and is also associated with a greater predisposition to cognitive and psychiatric comorbidities. Although mood and anxiety disorders frequently occur in people with epilepsy and impair quality of life and treatment outcomes, current studies to investigate these comorbidities remain unsuccessful for the population with epilepsy in developing countries. **Aim:** To describe the frequency of mood and anxiety disorders and the clinical and sociodemographic characteristics of people with epilepsy presenting with these disorders. **Methods:** A literature review in the EMBASE, LILACS, Psycinfo, Pubmed and Scielo databases, using the descriptors "Epilepsy", "Mood Disorders", "Anxiety Disorders", "Prevalence" and "Cross-sectional studies" from MeSH, Emtree, TheSaurus and DeCS. Original cross-sectional studies published in the last five years were included if they were in Portuguese and English language, and which evaluated the comorbidities in individuals with epilepsy aged 18 years and above with a diagnosis of epilepsy given the requirements of the International League Against Epilepsy. **Results:** Our search screened 3054 articles from electronic databases, of which 3047 were excluded considering duplicated publication and for being incompatible with the theme, due to eligibility criteria. The results for psychiatric diagnoses ranged from 18% to 52.6% for the prevalence of Mood Disorders and 6.5% to 33.4% for Anxiety Disorders. **Conclusion:** This review found a higher prevalence of mood and anxiety disorders in people with epilepsy. Thus, physicians responsible for treating people with epilepsy should be aware of the increased chances of mood and anxiety disorders to triage patients appropriately.

Key-words: *Epilepsy; Mood Disorders; Anxiety Disorders; Prevalence*

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Fluxograma da seleção dos estudos (de acordo com o PRISMA)19

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características gerais dos estudos selecionados, ordenados por ano de publicação.....	21
Tabela 2 – Prevalência dos Transtornos do Humor e Transtornos de Ansiedade.....	23

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Avaliação da qualidade dos estudos selecionados com base no protocolo STROBE.....	22
---	----

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	OBJETIVOS	12
	2.1. Objetivos Gerais.....	12
	2.2. Objetivos Específicos.....	12
3	REVISÃO DE LITERATURA	13
4	MÉTODOS	16
	4.1. Desenho de estudo.....	16
	4.2. Instrumentos de coleta de dados.....	16
	4.3. Critérios de Inclusão e Exclusão.....	17
	4.4. Identificação e seleção dos estudos.....	17
	4.5. Extração dos Dados.....	17
	4.6 Avaliação da qualidade metodológica dos artigos selecionados.....	18
	4.7. Aspectos Éticos.....	18
5	RESULTADOS	19
	5.1. Identificação e seleção dos estudos.....	19
	5.2. Características dos estudos incluídos.....	20
	5.3. Prevalência dos Transtornos do Humor e Transtornos de Ansiedade.....	23
	5.4. Características da população dos estudos e a relação dos dados clínicos e demográficos com a prevalência das comorbidades.....	24
6	DISCUSSÃO	26
7	CONCLUSÃO	29
	REFERÊNCIAS	30

1. Introdução

A epilepsia é uma doença crônica encefálica não transmissível que afeta cerca de 50 milhões de pessoas em todo o mundo [1]. Essa enfermidade não é só caracterizada por uma predisposição aumentada a crises epiléticas, pois pacientes com epilepsia também apresentam maior risco de desenvolver comorbidades psiquiátricas, que podem acometer um terço das pessoas com esta doença, o que causa importantes efeitos deletérios na saúde e na qualidade de vida do indivíduo [2], além de representar um considerável aumento nos custos sociais [3].

Segundo dados da OMS, estima-se que a incidência média de epilepsia em países de alta renda seja de 49 casos por 100.000 pessoas a cada ano, enquanto em países de baixa e média renda a incidência pode chegar a 139 por 100.000. [4]. No Brasil, o levantamento epidemiológico promovido pela International League Against Epilepsy (ILAE) demonstrou uma prevalência da doença ao longo da vida de 9,2 casos/1000 pessoas [5]. Em relação a faixa etária, estudos demonstraram que a incidência global da epilepsia é bimodal (mais alta nos grupos dos jovens e dos idosos), ela aumenta de forma constante após os 50 anos, com a maior taxa em pessoas com mais de 75 anos [6].

Neste sentido, um estudo de corte transversal analisou que adultos com epilepsia ativa são três vezes mais propensos a relatarem depressão e possuem probabilidade duas vezes maior de ter ansiedade do que adultos sem epilepsia [7]. Ademais, foi demonstrado que os transtornos de humor e ansiedade nas pessoas com essa enfermidade estão associados à piores prognósticos, como o aumento das taxas de efeitos colaterais das drogas antiepiléticas e resistência medicamentosa [8-10], pois os processos neurobiológicos deletérios que sustentam esses transtornos psiquiátricos podem interagir com aqueles que produzem as crises epiléticas aumentando a extensão da disfunção encefálica e, assim, a probabilidade de desenvolver epilepsia farmacorresistente [11]. Somado à menor adesão ao tratamento, há, também, uma redução na qualidade de vida desses pacientes, apresentando taxas de suicídio aumentadas nesse grupo [12].

Além disso, o crescente conhecimento sobre as complicações das comorbidades psiquiátricas resultou em declarações e recomendações feitas, respectivamente,

pela ILAE e pela American Academy of Neurology no sentido de incluir exames de rotina para depressão e ansiedade nas pessoas com epilepsia [13,14]. Entretanto, apesar dessas recomendações, ainda existe uma escassez de instrumentos de triagem e diagnóstico validados no ambiente dos ambulatórios de epilepsia, além de uma baixa familiaridade dos neurologistas com os métodos existentes, circunstâncias que provocam o subdiagnóstico e subtratamento das comorbidades psiquiátricas. Tais transtornos, às vezes, permanecem totalmente ignorados, a menos que sejam intensos o suficiente para causar uma sintomatologia clínica significativa [15].

Nesse contexto, um estudo identificou que os transtornos de ansiedade podem estar associados às variáveis clínicas da doença, como o tipo de epilepsia, a localização da disfunção encefálica, a duração das crises e, também, a outras condições, como as características demográficas [16]. No entanto, apesar da epilepsia possuir maior incidência e prevalência nos países em desenvolvimento, são poucos os estudos que abordam a temática das comorbidades psiquiátricas nos referidos países. A maioria dos artigos possui uma amostra populacional seleta de centros terciários ou clínicas especializadas de nações desenvolvidas [17].

No que se refere a associação entre epilepsia e comorbidades psiquiátricas, tendo em vista a magnitude dessa problemática e o manejo inadequado desses pacientes, pesquisas voltadas para a associação entre epilepsia e as manifestações psiquiátricas mais frequentes, transtornos do humor e de ansiedade, ainda são necessárias para introduzir na prática uma abordagem multidisciplinar. Apesar da razoável literatura, ainda faltam revisões recentes com suficiente qualidade metodológica que incorporem além dos estudos de centros especializados e de países desenvolvidos, uma grande quantidade de estudos com amostra populacional da comunidade e de países em desenvolvimento. Do mesmo modo, há uma carência de revisões que analisem o perfil sociodemográfico dessa população. O presente estudo, portanto, visa realizar uma revisão integrativa com o objetivo de descrever a prevalência dos transtornos do humor e de ansiedade em pessoas com epilepsia.

2. Objetivos

2.1. Geral

Descrever a prevalência dos transtornos do humor e ansiedade em pessoas com epilepsia.

2.2. Específicos

- Descrever os dados clínicos de pessoas com epilepsia que apresentam transtornos do humor ou transtornos de ansiedade

- Descrever os dados sociodemográficos de pessoas com epilepsia que apresentam transtornos do humor ou transtornos de ansiedade

3. Revisão de Literatura

A epilepsia é definida como uma doença do encéfalo em que ocorre a apresentação de crise epiléptica não provocada ou reflexa, necessariamente, acompanhada por uma das seguintes condições: no mínimo duas crises em um intervalo superior a 24 horas; uma crise aliada a uma probabilidade $\geq 60\%$ de recorrência dentro dos próximos 10 anos ou diagnóstico de síndrome epiléptica. Essa enfermidade pode ser subdividida distinguindo seu tipo em “focal”, quando o paciente apresenta uma história de crise epiléptica cuja manifestação clínica inicial corresponde ao foco no córtex cerebral, ou seja, quando a origem da crise se dá em rede neuronal limitada a uma região do córtex antes de se propagar para outras regiões corticais; “generalizada”, diante do início simultâneo nos dois hemisférios cerebrais; “combinada focal e generalizada”, nos pacientes com ambos os tipos de crises, “desconhecida”, no caso do não reconhecimento do início, pela falta de informações da história clínica [18].

A nova definição de epilepsia ainda estabelece que a enfermidade não é apenas caracterizada pela apresentação de crises epilépticas, mas também associada a uma maior predisposição à comorbidades cognitivas e psiquiátricas [19]. Estudos anteriores estabeleceram uma relação bidirecional complexa entre a epilepsia e os transtornos psiquiátricos, essa associação pode ser explicada pela existência de mecanismos patogênicos comuns tanto na epilepsia quanto nesses transtornos [20].

Nessa perspectiva, uma recente revisão da literatura, realizada com a maioria de sua amostra proveniente do âmbito hospitalar, aponta que transtornos de humor e transtornos de ansiedade são as comorbidades psiquiátricas mais comuns em adultos com epilepsia, com prevalências de 35.0% e 25.6%, respectivamente. O transtorno depressivo maior foi o transtorno de humor mais comum, com frequência de 24.2%. O transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) teve a maior prevalência relatada entre os distúrbios de ansiedade, com 14.2%, seguido pelo transtorno de ansiedade generalizada com 11.1% [21].

Por outro lado, fatores clínicos e sociodemográficos são importantes preditores de depressão e ansiedade em pessoas com epilepsia [16]. Na população em geral, a incidência de ansiedade e depressão é duas vezes mais comum em mulheres do que em homens [22], estudos apontam que a predominância no sexo feminino também é

verdadeira para indivíduos com epilepsia [23,24]. Entretanto, algumas amostras encontraram um risco maior de depressão em homens [25]. Alguns artigos constataram que o menor tempo de escolaridade estava associado à maior prevalência dessas comorbidades, e o aumento da idade foi correlacionado a uma probabilidade aumentada de depressão [26,27]. Ademais, outro artigo aponta que pertencer a cor não-branca e nível socioeconômico baixo estão associados com alto risco para ansiedade [28].

Em relação aos tipos de crise epiléptica existe uma associação dos tipos de crise com as comorbidades, as crises focais foram relacionadas a uma maior prevalência de ansiedade e depressão em comparação com as crises generalizadas [29]. Um artigo comparou comorbidades psiquiátricas na epilepsia do lobo temporal (ELT) com a epilepsia extratemporal (ELET), os resultados apontaram que a depressão era mais comum na ELT (53.8%) do que na ELET (25%), a ansiedade também foi mais prevalente na ELT (38%) do que na ELET (21%) [30]. Maior frequência de crises foi associada estatisticamente a uma maior prevalência de depressão [31], enquanto politerapia com anticonvulsivantes e foco esquerdo ou focos bilaterais estão associados a um alto risco para ansiedade [32].

Um estudo realizado no Brasil com pessoas com epilepsia provenientes da comunidade identificou uma prevalência de 24.4% para depressão e 39.4% para ansiedade. Foi possível identificar fatores de risco para o desenvolvimento dessas comorbidades, indivíduos da classe social mais baixa tiveram um risco aumentado em pelo menos quatro vezes de ter ansiedade e pessoas com menos de 4 anos de escolaridade tiveram maior risco de desenvolver tanto ansiedade quanto depressão. Além disso, o desemprego e a aposentadoria foram relacionados a uma maior prevalência de ansiedade [33].

Dados derivados de algumas pesquisas apontam que os transtornos do humor e de ansiedade têm uma influência direta e são fatores independentes na qualidade de vida (QV), podendo ser os mais fortes preditores de baixa QV [34,35]. Contudo, a coocorrência desses transtornos tem um impacto negativo ainda maior sobre a qualidade de vida das pessoas com epilepsia em relação à ocorrência isolada da ansiedade ou de distúrbios depressivos [36].

Deste modo, a depressão e os transtornos de ansiedade são frequentemente relatados como distúrbios isolados, tendo poucos relatos de sua ocorrência simultânea. Em uma meta-análise de prevalência de depressão e ansiedade em pacientes com epilepsia, apenas três dos 27 estudos analisados revelaram dados sobre a simultaneidade dessas comorbidades. Entretanto, estudos recentes sugerem que a prevalência conjunta de ansiedade e distúrbios depressivos em pessoas com epilepsia é equivalente a 20.2% [37].

Devido à alta prevalência das comorbidades psiquiátricas nas pessoas com epilepsia e das recentes diretrizes da ILAE que recomendam o rastreamento, diagnóstico e tratamento precoces dessas enfermidades [38], a investigação da história psiquiátrica pessoal e familiar deve fazer parte de qualquer avaliação inicial de pacientes com epilepsia, pois pode ter um papel significativo na escolha do antiepiléptico. Na verdade, essa investigação no momento da avaliação inicial equivale à identificação de hipertensão, diabetes e tabagismo em pacientes com acidente vascular encefálico recém-diagnosticado [39]. O rastreamento de transtornos psiquiátricos na primeira apresentação de crise epiléptica fornece informações valiosas que podem ajudar a determinar o curso da doença do paciente. Determinadas variáveis do paciente, como a duração da epilepsia e a frequência de crises, podem atuar como sinais de alerta para investigação psiquiátrica adicional e reavaliação cuidadosa do risco de recorrência das crises [25].

Entretanto, há uma falha na triagem das comorbidades psiquiátricas, por causa do desconhecimento dos neurologistas das ferramentas de rastreamento e da falta de psiquiatras na equipe multidisciplinar que acompanha o paciente com epilepsia, além disso, a maioria das ferramentas foi desenvolvida para busca de sintomas em pacientes com transtornos psiquiátricos primários e não em pacientes com epilepsia [15,40]. Para identificar sintomas de humor e / ou ansiedade, o Inventário de Depressão de Distúrbios Neurológicos para Epilepsia (NDDI-E) e a Escala de Transtorno de Ansiedade Generalizada-7 (GAD-7) são os instrumentos mais validados para pessoas com epilepsia e levam menos de 5 minutos para serem concluídos [41]. Porém, os estudos realizados para validarem essas ferramentas não estratificaram o rastreamento com base nas variáveis da doença, por exemplo, os subtipos de epilepsia [42].

4. MÉTODOS

4.1.Desenho de estudo

O presente artigo é uma Revisão Integrativa da literatura em bases científicas, na qual será descrita a prevalência de transtornos do humor e ansiedade em pessoas com epilepsia.

4.2.Instrumentos de coleta de dados

A coleta de dados será realizada nas bases de dados eletrônicas PsychInfo, PubMed, Embase, LILACS e Scielo, por meio da busca da combinação dos descritores em saúde e sinônimos, evidenciados pelo Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), Medical Subject Headings (MeSH), Emtree e PsycINFO Thesaurus, com inclusão dos trabalhos em inglês e português. Os termos a serem pesquisados, seguindo a estratégia PICO como guia para a revisão integrativa, serão: com relação à população de interesse (Epilepsy OR Epilepsies OR Epile* OR Seizure Disorder OR Seizure Disorders OR Awakening Epilepsy OR Epilepsy, Awakening OR Epilepsy, Cryptogenic OR Cryptogenic Epilepsies OR Cryptogenic Epilepsy OR Epilepsies, Cryptogenic); relacionados ao desfecho (Mood disorders OR Depression OR Depressive disorder OR Disorder, Mood OR Disorders, Mood OR Mood Disorder OR Affective Disorders OR Affective Disorder OR Disorder, Affective OR Disorders, Affective OR Anxiety disorders OR Anxiety Disorder OR Disorder, Anxiety OR Disorders, Anxiety OR Neuroses, Anxiety OR Anxiety Neuroses OR Anxiety States, Neurotic OR Anxiety State, Neurotic OR Neurotic Anxiety State OR Neurotic Anxiety States OR State, Neurotic Anxiety OR States, Neurotic Anxiety); adicionados aos descritores de prevalência ou estudos transversais (Prevalence OR Prevalences OR Period Prevalence OR Period Prevalences OR Prevalence, Period OR Point Prevalence OR Point Prevalences OR Prevalence, Point OR Cross-Sectional Studies OR Cross Sectional Studies OR Cross-Sectional Study OR Studies, Cross-Sectional OR Study, Cross-Sectional OR Cross Sectional Analysis OR Analyses, Cross Sectional OR Cross Sectional Analyses OR Disease Frequency Surveys OR Cross-

Sectional Survey OR Cross Sectional Survey OR Cross-Sectional Surveys OR Survey, Cross-Sectional OR Surveys, Cross-Sectional OR Surveys, Disease Frequency OR Disease Frequency Survey OR Survey, Disease Frequency OR Analysis, Cross-Sectional OR Analyses, Cross-Sectional OR Analysis, Cross Sectional OR Cross-Sectional Analyses OR Cross-Sectional Analysis OR Prevalence Studies OR Prevalence Study OR Studies, Prevalence OR Study, Prevalence).

4.3 Critérios de inclusão e exclusão

Serão incluídos estudos publicados a partir de 01 de janeiro de 2017 a 31 de janeiro de 2022 com pacientes do sexo masculino e feminino, com idade maior ou igual a 18 anos que tenham recebido o diagnóstico de epilepsia por avaliação médica diante dos critérios da ILAE de 2014 e a classificação dos tipos de epilepsia de 2017. Esses pacientes poderão ser provenientes da comunidade ou de centros especializados. Os desfechos, transtornos do humor e ansiedade, devem possuir diagnóstico segundo critérios do DSM-IV em diante. Os artigos que incluam pacientes com menos de 18 anos serão excluídos.

4.4. Identificação e seleção dos estudos

O autor realizará a leitura dos títulos e resumos de cada trabalho pré-selecionado a partir da pesquisa dos bancos de dados eletrônicos, a fim de identificar somente os estudos que preenchem corretamente os critérios de inclusão. Em seguida, será feita a leitura dos textos completos, para selecioná-los assegurando os critérios da revisão.

4.5. Extração dos dados

As variáveis de desfecho serão “transtornos do humor” e “transtornos da ansiedade”. As variáveis preditoras quantitativas discretas serão: “ano de publicação dos artigos incluídos”, “idade” (anos), “idade de início da epilepsia” (anos), “frequência das crises” (número de crises). Como variável quantitativa contínua teremos a “renda mensal”. As variáveis preditoras qualitativas nominais serão: “tipo de epilepsia” (focal/generalizada/focal e generalizada/desconhecida), “localização da epilepsia” (temporal/extratemporal), “sexo” (masculino e feminino), “ocupação”

(estudante/empregado/desempregado/aposentado), “escolaridade” (não estudou/ensino primário/ensino secundário/ensino terciário) e “escala psicométrica”.

4.6. Avaliação da qualidade metodológica dos artigos selecionados

Após a leitura dos artigos será preenchido check-list fundamentado na declaração STROBE, os artigos que contemplem pelo menos 75% dos itens do check-list serão considerados de qualidade aceitável.

4.7. Aspectos éticos

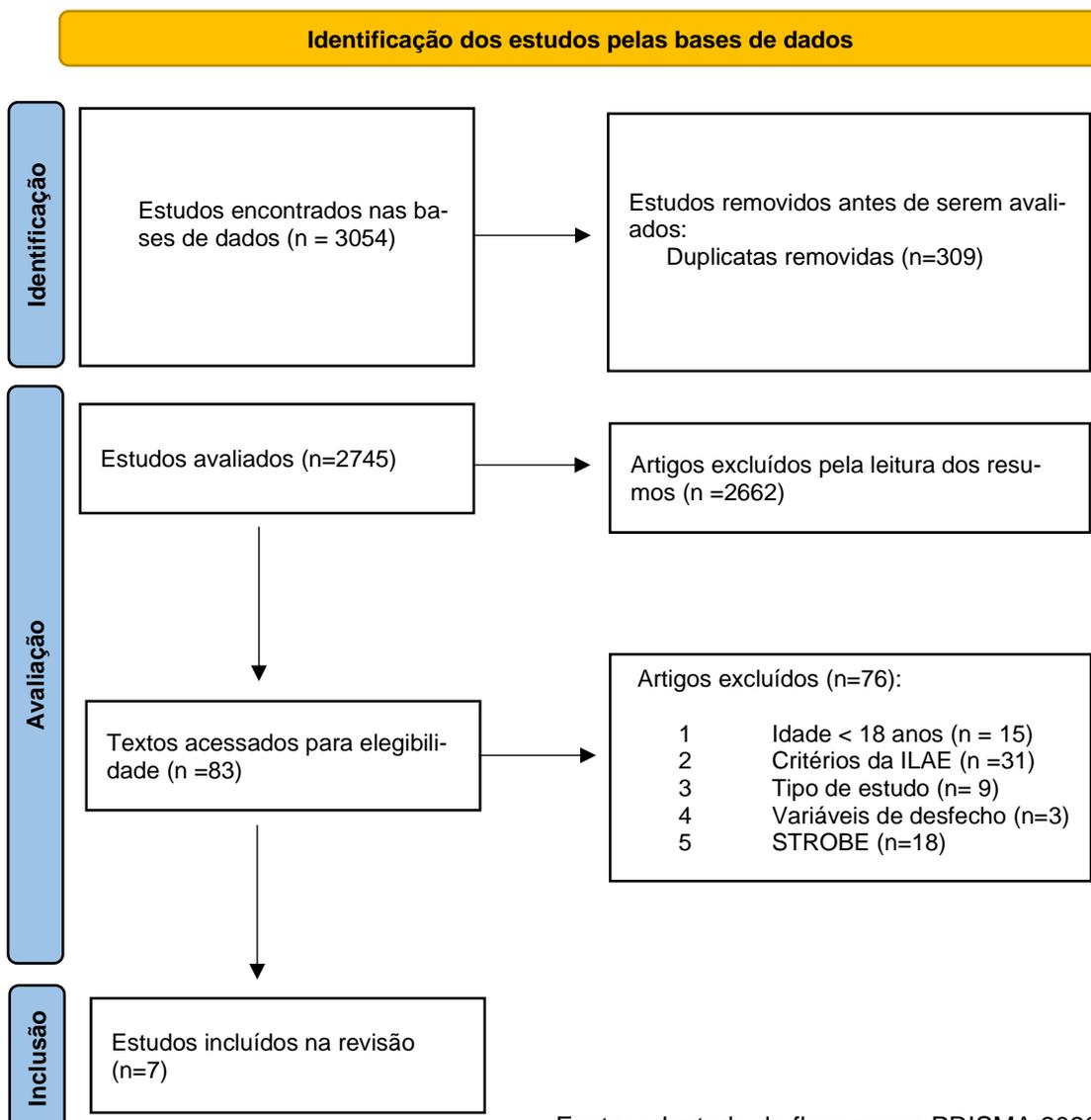
Por tratar-se de uma revisão integrativa, não foi necessário submeter o trabalho ao Comitê de Ética e Pesquisa.

5. RESULTADOS

5.1. Identificação e seleção dos estudos

Após pesquisa inicial nas bases de dados PubMed, EMBASE, Scielo e Psycinfo, foram encontrados 3054 artigos, dos quais 2971 foram excluídos. Dentre estes, 309 eram duplicatas, 2662 artigos foram excluídos por não se adequarem ao desenho de estudo, por não contemplarem o tema ou por não atenderem os critérios de elegibilidade. Remanesceram 83 artigos para a leitura na íntegra, dos quais 76 foram excluídos por não atenderem os critérios de elegibilidade ou por não possuírem qualidade metodológica suficiente.

Figura 1 - Fluxograma da seleção dos artigos (de acordo com o PRISMA)



5.2. Características dos estudos incluídos

Esta revisão incluiu 7 estudos realizados em 5 países (Brasil, um; China, três; Etiópia, um; Polônia, um; Tailândia, um). A maioria dos artigos incluiu pacientes investigados ou acompanhados em unidades dedicadas à epilepsia, sendo sete centros terciários de referência, conforme descrição dos autores. Enquanto um estudo incluiu pacientes de uma amostra comunitária da zona rural chinesa [45], três estudos foram realizados em países em desenvolvimento [9,45,46]. Os dados foram obtidos de artigos com o mesmo desenho de estudo, corte transversal. No total, 2529 pessoas com epilepsia foram analisadas.

Dois dos artigos selecionados apresentaram a prevalência de comorbidades psiquiátricas em geral [46,47], das quais destacamos os transtornos do humor e ansiedade, que são objeto de estudo da presente revisão. A maior parte dos dados descreve a prevalência da Depressão Maior e do Transtorno de Ansiedade Generalizada. Todos os artigos elegidos utilizaram escalas psicométricas que estão de acordo com o DSM IV, o diagnóstico de depressão foi realizado com diversas escalas, Inventário de Depressão em Transtornos Neurológicos para a Epilepsia (NDDI-E) [9,44,46], Questionário de Saúde do Paciente de 9 itens (PHQ-9) [44], Inventário de Depressão de Beck (BDI) [9], outros transtornos do humor e da ansiedade foram mensurados com Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I) e Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I) [9,46,47]. As escalas mais utilizadas foram NDDI-E e a GAD-7, para Transtorno Depressivo Maior e Transtorno Ansiedade Generalizada, respectivamente (Tabela 1).

Tabela 1 - Características gerais dos estudos selecionados, ordenados por ano de publicação.

Estudos	N	Local do Estudo	Transtornos psiquiátricos	Escala utilizada para diagnóstico psiquiátrico	STROBE
<i>Nogueira 2017</i> ⁹	144	Centro terciário especializado em Epilepsia no Brasil	Transtornos do Humor e Transtornos de Ansiedade	SCID-I, BDI, BAI, NDDI-E	79.5%
<i>Chaka 2018</i> ⁴⁴	422	Dois Centros terciários especializados em Neurologia na Etiópia	Transtorno Depressivo Maior	PHQ-9	86.4%
<i>Wang 2018</i> ⁴⁵	458	Zona rural da China	Transtorno Depressivo Maior e Transtorno de Ansiedade Generalizada	Versões chinesas da NDDI-E e GAD-7	81.8%
<i>Kuladee 2019</i> ⁴⁶	170	Centro terciário na Tailândia	Transtornos do Humor e Transtornos de Ansiedade	Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.)	86.4%
<i>Grzegorzewska 2021</i> ⁴⁷	96	Centro terciário especializado em Epilepsia na Polônia	Transtornos do Humor e Transtornos de Ansiedade	SCID-I	75%
<i>Zhong 2021</i> ⁴⁸	665	Centro terciário especializado em Epilepsia na China	Transtorno Depressivo Maior	NDDI-E	79.5%
<i>Zhong 2021</i> ²³	574	Centro terciário especializado em Epilepsia na China	Transtorno de Ansiedade Generalizada	GAD-7	79.5%

Fonte: dados extraídos dos artigos selecionados

A pontuação do STROBE variou entre 75% e 86.4%, demonstrando bom nível de qualidade dos estudos selecionados. Porém, foi percebido risco de viés de confusão devido ao uso de alguns tipos de Drogas Antiepilépticas que poderiam influenciar na prevalência dos transtornos psiquiátricos. Um dos estudos apresentou risco de viés de resposta, por aplicar questionários de autorrelato, podendo super ou subestimar a prevalência de transtornos psiquiátricos [45]. Por fim, não foi usada uma ferramenta padrão para a coleta dos dados em relação à duração da doença e ao uso de substâncias, sendo assim, o viés de memória uma outra limitação possível (Quadro 1).

Quadro 1 - Avaliação da qualidade dos estudos selecionados com base no protocolo STROBE

Tópico	Item	No-gueira 2017 ⁹	Chaka 2018 ⁴⁴	Wang 2018 ⁴⁵	Kuladee 2019 ⁴⁶	Grzegorzewska 2021 ⁴⁷	Zhong 2021 ⁴⁸	Zhong 2021 ²³
Resumo e título	1	S	S	P	S	S	P	P
Introdução								
Antecedentes /Justificativa	2	S	S	S	S	S	S	S
Objetivos	3	S	S	S	S	S	S	S
Métodos								
Desenho do estudo	4	S	S	S	S	N	S	S
Configuração	5	P	P	P	P	P	P	P
Participantes	6	S	S	S	S	S	S	S
Variáveis	7	S	S	S	S	S	S	S
Fonte de dados/medições	8	S	S	S	S	S	S	S
Viés	9	P	P	P	P	P	P	P
Tamanho do estudo	10	N	S	N	N	N	N	N
Variáveis quantitativas	11	S	S	S	S	S	S	S
Métodos estatísticos	12	P	S	S	S	P	S	S
Resultados								
Participantes	13	N	N	N	N	N	N	N
Dados descritivos	14	P	P	P	P	P	P	P
Dados de resultados	15	S	S	S	S	S	S	S
Resultados principais	16	P	S	S	S	P	P	P
Outras análises	17	S	S	S	S	S	S	S
Discussão								
Resultados principais	18	S	P	S	S	S	S	S
Limitações	19	S	S	S	S	S	S	S
Interpretação	20	S	S	S	S	S	S	S
Generalização	21	S	S	S	S	S	S	S
Outras informações								
Financiamento	22	S	S	S	S	S	S	S
Total	T	17,5	19	18	19	16,5	17,5	17,5

S – Sim (Item atendido pelo artigo) - 1 ponto

N – Não - 0 ponto

P – Item parcialmente atendido pelo artigo - 0,5 ponto

Fonte: Autoria própria

5.3. Prevalência dos Transtornos do Humor e Transtornos de Ansiedade

As comorbidades psiquiátricas que tiveram a prevalência mais relatadas foram Transtorno Depressivo Maior (TDM) e Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG), em 6 (85.7%) e 5 (71.4%) dos 7 artigos, respectivamente. O Transtorno do Humor mais prevalente foi o TDM, com frequência entre 5,9% em pacientes de um centro terciário e 52.6% em uma amostra de pessoas com epilepsia provenientes da zona rural. O Transtorno da Ansiedade mais prevalente foi o TAG, com frequência entre 2.1% em pacientes de um centro terciário e 33.4% nos pacientes da zona rural. A maior parte das amostras estudadas teve um maior número de pessoas com comorbidades do Humor, porém, a população apresentada por um dos estudos selecionados teve uma maior prevalência de Transtornos da Ansiedade [23].

Outros transtornos do humor e transtornos da ansiedade também foram representados, Kuladee et al. apresentou a frequência da Distímia e do Transtorno Afetivo Bipolar, Grzegorzewska descreveu dados sobre o Transtorno do Pânico e a Agorafobia. Além disso, três estudos mostraram a prevalência da Depressão e da Ansiedade simultâneas [9,45,47] (Tabela 2).

Tabela 2 – Prevalência dos Transtornos do Humor, Transtornos de Ansiedade

Estudos	Transtornos do Humor			Transtornos da Ansiedade			Depressão e Ansiedade simultâneas
	Transtorno Depressivo Maior (%)	Distímia (%)	Transtorno Afetivo Bipolar (%)	Transtorno de Ansiedade Generalizada (%)	Transtorno do Pânico	Agorafobia	
<i>Nogueira 2017</i> ⁹	30.5	2,8	—	3.5	2.8	—	2.1
<i>Chaka 2018</i> ⁴⁴	43.8	—	—	—	—	—	—
<i>Wang 2018</i> ⁴⁵	52.6	—	—	33.4	—	—	27.9
<i>Kuladee 2019</i> ⁴⁶	5.9	3	7.1	—	—	—	—
<i>Grzegorzewska 2021</i> ⁴⁷	22	—	—	2.1	13.5	1	8.3
<i>Zhong 2021</i> ⁴⁸	20.8	—	—	—	—	—	—
<i>Zhong 2021</i> ²³	—	—	—	28.2	—	—	—
<i>Média (%)</i>	29.2	2.9	7.1	16.8	8.15	1	12.76

Fonte: dados extraídos dos artigos selecionados

5.4. Características da população dos estudos e a relação dos dados clínicos e demográficos com a prevalência das comorbidades

A maioria dos artigos representou todos os tipos de epilepsia, porém, o estudo brasileiro apresentou apenas pacientes com epilepsia do tipo focal, com sua localização na região mesial temporal e com crises farmacorresistentes [9]. Quatro artigos mencionaram tanto a inclusão de pacientes com crises focais, quanto generalizadas [23,46,47,48], e outros dois estudos não mencionaram o tipo de epilepsia [44,45]. A mediana da duração da epilepsia foi menor do que 10 anos em três estudos [23,44,48] entre 10 e 20 anos em um artigo [46] e superior a 20 anos em dois estudos [9, 45]. Um dos artigos não descreveu a duração da epilepsia [47].

O artigo da Etiópia demonstra o sexo feminino como um importante fator de risco para o desenvolvimento da Depressão Maior, tendo um Odds Ratio (OR) ajustado de 2.62, 95% CI 1.68–4.09. Além da não aderência ao tratamento medicamentoso, que apresenta OR ajustado de 2.65. Outros dados clínicos ou demográficos não estabeleceram considerável importância na análise [44].

O estudo realizado com amostra comunitária da zona rural, constatou a maior frequência de crises como fator de risco para o desenvolvimento de depressão e ansiedade ($P=0.007$). Uma idade mais avançada no início da epilepsia foi associada a maior prevalência de ansiedade, enquanto uma renda mensal reduzida demonstrou ser um fator de risco independente para depressão ($P<0.001$). O nível de escolaridade, sexo e a idade não demonstraram relação significativa [45].

Kuladee apresentou uma menor prevalência das comorbidades psiquiátricas em pessoas que não tiveram crises no último ano, porém, não houve uma associação com a maior frequência das crises epiléticas. A maior parte dos pacientes com transtornos mentais, 74.4%, teve uma crise ou menos por ano, enquanto os pacientes que tiveram uma frequência de três ou mais vezes por semana foi apenas de 7%. Ademais, a localização das crises na região temporal foi associada a um maior risco para desenvolver os transtornos do humor e da ansiedade (OR ajustado: 4.01, 95%CI: 1.47–10.92, $p = 0.007$), e as pessoas do sexo feminino apresentaram significativamente mais diagnósticos psiquiátricos. A idade de início da epilepsia, a renda mensal, a

ocupação e o nível de escolaridade não tiveram forte associação [46]. Enquanto, Grzegorzewska demonstrou uma maior prevalência de transtornos da ansiedade em pacientes mais velhos e com o início mais tardio da epilepsia ($p=0.038$) [47].

Zhong produziu dois dos artigos selecionados, um em que descreve a prevalência da ansiedade e as características dos pacientes com epilepsia e o outro em que aborda a depressão. No primeiro estudo, ele descreveu uma menor prevalência de ansiedade para pessoas com epilepsia que permaneceram livres de crises no último ano, 6.3%, enquanto 50,6% dos pacientes ansiosos tiveram um maior número de crises epiléticas, uma crise ou mais por mês, tendo a frequência de crises um Odds Ratio de 2.43. Outras variáveis, como idade, idade de início da epilepsia, renda mensal, ocupação e o nível de escolaridade não apresentaram associação relevante [23]. No artigo de prevalência da depressão, Zhong apresenta um OR de 1.586 para frequência de crises, sendo este menor em relação ao OR apresentado no estudo de prevalência da ansiedade. A maior parte dos pacientes com depressão comórbida teve menos de uma crise epilética por mês. Além disso, foi descrita uma significativa relação entre o sexo feminino e a Depressão Maior. As mulheres que tinham depressão eram significativamente mais velhas ($p = 0.002$) e possuíam menor nível educacional ($p < 0.001$). Os homens com a comorbidade tiveram uma maior frequência de crises no último ano ($p=0.045$) [48].

6. DISCUSSÃO

Esta Revisão Integrativa teve como objetivo descrever a prevalência dos transtornos do humor e da ansiedade em pessoas com epilepsia assim como as características clínicas e sociodemográficas dessas pessoas que poderiam explicar a variação na frequência dessas comorbidades.

Os resultados encontrados dos diagnósticos psiquiátricos variaram entre 18% e 52.6%, para a prevalência dos Transtornos do Humor e 6.5% a 33.4%, para os Transtornos de Ansiedade. Percebe-se essa grande discrepância entre os estudos devido à fatores, como o local em que eles foram realizados, países desenvolvidos versus países em desenvolvimento ou centros terciários versus comunidade, e pelo método utilizado para avaliação dos transtornos, a autoavaliação com questionário versus a administração de uma entrevista clínica estruturada. Nesse sentido, os artigos que utilizaram escalas psicométricas inespecíficas para determinado transtorno, como a SCID-I e o M.I.N.I, tiveram resultados bem menos expressivos na prevalência [9,46,47].

Segundo estudo de 2003, a prevalência dos transtornos do humor foi de 50% em centros terciários ou clínicas especializadas, contra 6% a 30% em estudos na comunidade [49]. Os resultados encontrados nessa revisão contrariam essa maior prevalência nos centros terciários, pois a análise da comunidade rural realizada por Wang et al. apresentou maiores taxas do que nas amostras dos hospitais especializados [45]. Ademais, a prevalência dos transtornos do humor foi mais elevada comparada com os transtornos da ansiedade sendo condizente com dados apresentados por artigo brasileiro [50].

Enquanto os dados mais atualizados da Organização Mundial da Saúde apresentam uma taxa de depressão e ansiedade em adultos de 5% e 3.6%, respectivamente [51,52], os resultados desta revisão integrativa ao apresentar uma taxa bem mais elevada dos transtornos do humor e ansiedade em pessoas com epilepsia do que na população em geral corrobora com os achados de Josephson & Jetté [53].

Além disso, a concomitância de ansiedade e depressão também teve uma frequência relevante, sendo a prevalência encontrada no artigo de Wang et al., de 27.7%, superior a descrita por uma metanálise recente [37,46]. Nesse contexto, já foi descrito um pior prognóstico em adultos com epilepsia diante da ocorrência simultânea de Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) e Transtorno Depressivo Maior (TDM) [9]. Entretanto, destaca-se a frequente coexistência de transtornos do humor e ansiedade nos indivíduos com ou sem epilepsia [54]. Assim, torna-se essencial mais estudos para afirmar que pessoas com epilepsia tenham maior risco para a manifestação da ansiedade e depressão concomitantes.

Além dos transtornos mais prevalentes, TAG e TDM, constatamos certa associação do Transtorno do Pânico (TP) e o Transtorno Afetivo Bipolar (TAB) com a epilepsia em adultos, ao apresentarem elevada prevalência. O TP tem ligação reconhecida com o medo da fase ictal na Epilepsia do Lobo Temporal, sendo a ativação da região temporo-límbica associada à fisiopatologia desta comorbidade [55].

Os resultados encontrados nesta revisão reforçam a necessidade dos médicos que atuam frente a epilepsia estarem cientes sobre a maior prevalência das comorbidades psiquiátricas nessa população, podendo ajudar no controle das crises, na melhora da qualidade de vida e na redução do risco de suicídio, por meio do tratamento oportuno dos transtornos do humor e da ansiedade [56].

Em relação aos fatores clínicos e sociais, estudos brasileiros prévios haviam descrito, o subtipo de epilepsia mais comum do mundo, a epilepsia focal do lobo temporal, como fator de risco para os transtornos do humor e ansiedade [57]. Nesse sentido, um estudo caso-controlado recente apresentou a redução de duas enzimas, PON1 e CMPase, para explicar a associação entre a Epilepsia do Lobo Temporal e essas comorbidades [58]. No entanto, apenas um dos artigos selecionados fez o comparativo da localização da epilepsia em região temporal versus região extratemporal, sendo essa com maior prevalência. Dessa forma, nesse trabalho, não é plausível afirmar a predominância dos transtornos psiquiátricos em relação a região encefálica acometida nas pessoas com epilepsia, porque só um artigo desta revisão fez essa comparação. Ademais, a frequência das crises e a duração da epilepsia

demonstraram associação com as comorbidades do humor e da ansiedade, tendo estas últimas maior ligação ao apresentar maior Odds Ratio ajustado, tais achados reafirmam a utilização dessas variáveis como sinais de alerta para investigação psiquiátrica adicional [25].

Com relação à renda mensal, somente o artigo realizado na comunidade rural apresentou a renda per capita como fator de risco independente para depressão ($P < 0.001$) [45], resultados que podem estar associados à homogeneidade na renda dos participantes dos estudos realizados nos centros terciários, percebe-se aqui uma demanda de estudos comunitários que avaliem a renda mensal como fator de risco.

Em comparação ao sexo masculino, as mulheres com epilepsia apresentam a mesma tendência daquelas sem a doença de terem maior risco para esses transtornos psiquiátricos, resultados condizentes com estudos mundiais e brasileiros anteriores [37,52,57]. Ademais, os resultados encontrados em nossa busca indicam que desempregados ou indivíduos com baixa escolaridade não tiveram discrepâncias relevantes nas taxas de prevalência das comorbidades psiquiátricas, contrariando estudo brasileiro recente [59].

7. Conclusão

Essa revisão encontrou uma prevalência bem maior de transtornos do humor e da ansiedade em pessoas com epilepsia em relação à população em geral. Dessa forma, os médicos responsáveis pelo atendimento dos pacientes com epilepsia devem estar atentos para o diagnóstico desses transtornos, uma vez que o tratamento oportuno dessas comorbidades pode ajudar no controle das crises epiléticas, na melhora da qualidade de vida e na redução do risco de suicídio desses pacientes. Pesquisas futuras devem se concentrar em intervenções direcionadas e em amostras de base populacional, com a finalidade de obter resultados mais aplicáveis à atenção primária, além de avaliar os fatores de risco clínicos e demográficos.

REFERÊNCIAS

- [1] Who.int. 2021. Epilepsy, Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>. Acesso em 12 set.2021.
- [2] Mula M, Kanner AM, Jetté N, Sander JW. Psychiatric Comorbidities in People With Epilepsy. *Neurol Clin Pract* 2021;11:e112–20. <https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000874>.
- [3] Allers K, Essue BM, Hackett ML, Muhunthan J, Anderson CS, Pickles K, et al. The economic impact of epilepsy: a systematic review. *BMC Neurol*. [Internet] dezembro de 2015 [acesso em 30 jun.2021];15(1):245. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12883-015-0494-y>
- [4] Ngugi AK, Kariuki SM, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander JW, Newton CR. Incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*. [Internet] 6 de setembro de 2011 [acesso em 8 jun.2021];77(10):1005–12. Disponível em: <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e31822cfc90>
- [5] Li LM, Fernandes PT, Noronha ALA, Marques LHN, Borges MA, Cendes F, et al. Demonstration project on epilepsy in Brazil: situation assessment. *Arq Neuro-Psiquiatr*. [Internet] junho de 2007 [acesso em 8 jun.2021];65(suppl 1):5–13. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2007001000002>
- [6] Sen A, Jette N, Husain M, Sander JW. Epilepsy in older people. *The Lancet* [Internet] 2020 [acesso em 5 abr.2022]; 395:735–48. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)33064-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)33064-8).
- [7] Kobau R, Gilliam F, Thurman DJ. Prevalence of self-reported epilepsy or seizure disorder and its associations with self-reported depression and anxiety: results from the 2004 healthstyles survey. *Epilepsia*. [Internet] novembro de 2006 [acesso em 5 jun.2021];47(11):1915–21. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00612.x>
- [8] Mula M, von Oertzen TJ, Cock HR, Lozsadi DA, Agrawal N. Clinical correlates of memory complaints during AED treatment. *Acta Neurol Scand*. [Internet] novembro de 2016 [acesso em 30 jun.2021];134(5):368–73. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/ane.12553>

[9] Nogueira MH, Yasuda CL, Coan AC, Kanner AM, Cendes F. Concurrent mood and anxiety disorders are associated with pharmacoresistant seizures in patients with MTLE. *Epilepsia*. [Internet] julho de 2017 [acesso em 30 jun.2021];58(7):1268–76. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/epi.13781>

[10] Gómez-Arias B, Crail-Meléndez D, López-Zapata R, Martínez-Juárez IE. Severity of anxiety and depression are related to a higher perception of adverse effects of antiepileptic drugs. *Seizure*. [Internet] outubro de 2012 [acesso em 10 jun.2021];21(8):588–94. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2012.06.003>

[11] Hitiris N, Mohanraj R, Norrie J, Sills GJ, Brodie MJ. Predictors of pharmacoresistant epilepsy. *Epilepsy Research*. [Internet] julho de 2007 [acesso em 5 jun.2021];75(2–3):192–6. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2007.06.003>

[12] Mesraoua B, Deleu D, Hassan AH, Gayane M, Lubna A, Ali MA, et al. Dramatic outcomes in epilepsy: depression, suicide, injuries, and mortality. *Current Medical Research and Opinion*. [Internet] 1º de setembro de 2020 [acesso em 30 jun.2021];36(9):1473–80. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/03007995.2020.1776234>

[13] Patel AD, Baca C, Franklin G, Herman ST, Hughes I, Meunier L, et al. Quality improvement in neurology: Epilepsy Quality Measurement Set 2017 update. *Neurology*. 30 de outubro de 2018;91(18):829–36.

[14] Lopez MR, Schachter SC, Kanner AM. Psychiatric comorbidities go unrecognized in patients with epilepsy: “You see what you know”. *Epilepsy & Behavior*. setembro de 2019;98:302–5.

[15] Mula M, Cock HR. More than seizures: improving the lives of people with refractory epilepsy. *Eur J Neurol*. [Internet] janeiro de 2015 [acesso em 8 jun.2021];22(1):24–30. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/ene.12603>

[16] Pham T, Sauro KM, Patten SB, Wiebe S, Fiest KM, Bulloch AGM, et al. The prevalence of anxiety and associated factors in persons with epilepsy. *Epilepsia*. 2017;58(8):e107–10.

[17] Amruth G, Praveen-Kumar S, Nataraju B, Kasturi P. Study of psychiatric comorbidities in epilepsy by using the Mini International Neuropsychiatric Interview. *Epilepsy*

Behav. [Internet] abril de 2014 [acesso em 30 jun.2021];33:94–100. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.02.001>

[18] Pack AM. Epilepsy overview and revised classification of seizures and epilepsies: CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology. [Internet] abril de 2019 [acesso em 8 jun.2021];25(2):306–21. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1212/CON.0000000000000707>

[19] Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014;55:475–82. <https://doi.org/10.1111/epi.12550>.

[20] Kanner AM, Ribot R, Mazarati A. Bidirectional relations among common psychiatric and neurologic comorbidities and epilepsy: Do they have an impact on the course of the seizure disorder? *Epilepsia Open* 2018;3:210–9. <https://doi.org/10.1002/epi4.12278>.

[21] Lu E, Pyatka N, Burant CJ, Sajatovic M. Systematic Literature Review of Psychiatric Comorbidities in Adults with Epilepsy. *J Clin Neurol* 2021;17:176–86. <https://doi.org/10.3988/jcn.2021.17.2.176>.

[22] Altemus M, Sarvaiya N, Neill Epperson C. Sex differences in anxiety and depression clinical perspectives. *Front Neuroendocrinol* 2014;35:320–30. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2014.05.004>.

[23] Zhong R, Chen Q, Li M, Li N, Zhang X, Lin W. Sex differences in anxiety in patients with epilepsy: Status and risk factors analysis. *Epilepsy Behav* 2021;116. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.107801>.

[24] Vacca M, Fernandes M, Spanetta M, Placidi F, Izzi F, Lombardo C, et al. Depressive symptoms in patients with epilepsy and clinically associated features in a single tertiary center. *Neurol Sci* 2021. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05589-1>.

[25] Lane C, Crocker C, Legg K, Borden M, Pohlmann-Eden B. Anxiety and Depression in Adult First Seizure Presentations. *Canadian Journal of Neurological Sciences* 2018;45:144–9. <https://doi.org/10.1017/cjn.2017.285>.

- [26] Tegegne MT, Mossie TB, Awoke AA, Assaye AM, Gebrie BT, Eshetu DA. Depression and anxiety disorder among epileptic people at Amanuel Specialized Mental Hospital, Addis Ababa, Ethiopia. *BMC Psychiatry* 2015;15:210. <https://doi.org/10.1186/s12888-015-0589-4>.
- [27] Wiglusz MS, Landowski J, Michalak L, Cubała WJ. Reevaluating the prevalence and diagnostic subtypes of depressive disorders in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2015;53:15–9. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.09.029>.
- [28] Munger Clary HM, Snively BM, Hamberger MJ. Anxiety is common and independently associated with clinical features of epilepsy. *Epilepsy Behav* 2018;85:64–71. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.05.024>.
- [29] Forthoffer N, Tarrada A, Brissart H, Maillard L, Hingray C. Anxiety and Depression in Newly Diagnosed Epilepsy: A Matter of Psychological History? *Frontiers in Neurology* 2021;12:1664. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.744377>.
- [30] Balibey H, Yasar H, Tekeli H, Bayar N. Frequency of Anxiety and Depression in Epileptic Patients. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2015;25:136–40. <https://doi.org/10.5455/bcp.20130429122553>.
- [31] Nigussie K, Lemma A, Sertsu A, Asfaw H, Kerebih H, Abdeta T. Depression, anxiety and associated factors among people with epilepsy and attending outpatient treatment at primary public hospitals in northwest Ethiopia: A multicenter cross-sectional study. *PLoS ONE* 2021;16:e0256236. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0256236>.
- [32] Munger Clary HM, Snively BM, Hamberger MJ. Anxiety is common and independently associated with clinical features of epilepsy. *Epilepsy Behav* 2018;85:64–71. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.05.024>.
- [33] Stefanello S, Marín-Léon L, Fernandes PT, Li LM, Botega NJ. Depression and anxiety in a community sample with epilepsy in Brazil. *Arq Neuro-Psiquiatr* 2011;69:342–8. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2011000300015>.
- [34] Rocamora R, Chavarría B, Pérez E, Pérez-Enríquez C, Barguilla A, Panadés-de Oliveira L, et al. Mood Disturbances, Anxiety, and Impact on Quality of Life in Patients Admitted to Epilepsy Monitoring Units. *Frontiers in Neurology* 2021;12:1878. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.761239>.

[35] Tedrus GM de AS, Fonseca LC, Carvalho RM. Epilepsy and quality of life: socio-demographic and clinical aspects, and psychiatric co-morbidity. *Arq Neuro-Psiquiatr* 2013;71:385–91. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20130044>.

[36] Micoulaud-Franchi J-A, Bartolomei F, Duncan R, McGonigal A. Evaluating quality of life in epilepsy: The role of screening for adverse drug effects, depression, and anxiety. *Epilepsy & Behavior* 2017;75:18–24. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.07.016>.

[37] Scott AJ, Sharpe L, Hunt C, Gandy M. Anxiety and depressive disorders in people with epilepsy: A meta-analysis. *Epilepsia* 2017;58:973–82. <https://doi.org/10.1111/epi.13769>.

[38] Michaelis R, Tang V, Goldstein LH, Reuber M, LaFrance Jr. WC, Lundgren T, et al. Psychological treatments for adults and children with epilepsy: Evidence-based recommendations by the International League Against Epilepsy Psychology Task Force. *Epilepsia* 2018;59:1282–302. <https://doi.org/10.1111/epi.14444>.

[39] Kanner AM. Psychiatric comorbidities in new onset epilepsy: Should they be always investigated? *Seizure* 2017;49:79–82. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2017.04.007>.

[40] Lopez MR, Schachter SC, Kanner AM. Psychiatric comorbidities go unrecognized in patients with epilepsy: “You see what you know.” *Epilepsy Behav* 2019;98:302–5. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.01.027>.

[41] Munger Clary HM, Salpekar JA. Should adult neurologists play a role in the management of the most common psychiatric comorbidities? Practical considerations. *Epilepsy Behav* 2019;98:309–13. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.10.020>.

[42] Gill SJ, Lukmanji S, Fiest KM, Patten SB, Wiebe S, Jetté N. Depression screening tools in persons with epilepsy: A systematic review of validated tools. *Epilepsia* 2017;58:695–705. <https://doi.org/10.1111/epi.13651>.

[43] Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>.

[44] Chaka A, Awoke T, Yohannis Z, Ayano G, Tareke M, Abate A, et al. Determinants of depression among people with epilepsy in Central Ethiopia. *Ann Gen Psychiatry* 2018;17:27. <https://doi.org/10.1186/s12991-018-0197-z>.

[45] Wang H-J, Tan G, Deng Y, He J, He Y-J, Zhou D, et al. Prevalence and risk factors of depression and anxiety among patients with convulsive epilepsy in rural West China. *Acta Neurol Scand* 2018;138:541–7. <https://doi.org/10.1111/ane.13016>.

[46] Kuladee S, Prachason T, Srisopit P, Trakulchang D, Boongird A, Wisajan P, et al. Prevalence of psychiatric disorders in Thai patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2019;90:20–4. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.11.004>.

[47] Grzegorzewska AM, Wiglusz MS, Landowski J, Jakuszkowiak-Wojten K, Cubala WJ, Włodarczyk A, et al. Multiple Comorbidity Profile of Psychiatric Disorders in Epilepsy. *JCM* 2021;10:4104. <https://doi.org/10.3390/jcm10184104>.

[48] Zhong R, Chen Q, Li N, Zhang X, Lin W. Sex-based differences in the prevalence of and risk factors for depression in adult patients with epilepsy in Northeast China. *Epilepsy & Behavior* 2021;122:108201. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.108201>.

[49] Kanner AM. - The Complex Epilepsy Patient: Intricacies of Assessment and Treatment. *Epilepsia* 44 (Suppl. 5):S3- S8, 2003

[50] Bragatti JA, Torres CM, Londero RG, Martin KC, Souza AC de, Hidalgo MPL, et al. Prevalence of psychiatric comorbidities in temporal lobe epilepsy in a Southern Brazilian population. *Arq Neuro-Psiquiatr* 2011;69:159–65. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2011000200003>.

[51] Depression. n.d. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>. Acesso em 12 Set.2022.

[52] Organização Mundial de Saúde-OMS. Depression and other common mental disorders: global health estimates [Internet]. Geneva: WHO; 2017. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254610/1/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf>

[53] Josephson CB, Jetté N. Psychiatric comorbidities in epilepsy. *International Review of Psychiatry* 2017;29:409–24. <https://doi.org/10.1080/09540261.2017.1302412>.

[54] Kanner AM. Psychiatric issues in epilepsy: The complex relation of mood, anxiety disorders, and epilepsy. *Epilepsy Behav* 2009;15:83–7. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.02.034>.

[55] Vazquez B, Devinsky O. Epilepsy and anxiety. *Epilepsy & Behavior* 2003;4:20–5. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2003.10.005>.

[56] Kanner AM. Depression in epilepsy: a complex relation with unexpected consequences. *Current Opinion in Neurology* 2008;21:190–4. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e3282f4e978>.

[57] Torres, C. Fatores de risco para transtornos de ansiedade na epilepsia do lobo temporal. 2010. Disponível em: <http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/26137/000757143.pdf?sequence=1>

[58] Michelin AP, Maes MHJ, Supasitthumrong T, Limotai C, Matsumoto AK, Semeão L de O, et al. Reduced paraoxonase 1 activities may explain the comorbidities between temporal lobe epilepsy and depression, anxiety and psychosis. *World Journal of Psychiatry* 2022;12:308–22. <https://doi.org/10.5498/wjp.v12.i2.308>.

[59] Rodríguez CA, Kubis MM, Arteaga CBT, Fustes OJH. Psychiatric Comorbidities in Epilepsy. *J Epilepsy Res* 2022;12:21–6. <https://doi.org/10.14581/jer.22004>.

