

Efeitos Psiquiátricos e Comportamentais das Drogas Antiepilépticas e Sua Ação Como Moduladores de Humor

Gerardo Maria de Araújo Filho, Lenon Mazetto, Elza Márcia Targas Yacubian

Unidade de Pesquisa e Tratamento das Epilepsias (UNIPETE), Departamento de Neurologia e Neurocirurgia, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, Brasil

RESUMO

Introdução: Um dos aspectos mais estudados da epileptologia atual é a associação existente entre os transtornos psiquiátricos (TP) e as drogas antiepilépticas (DAE). De acordo com dados recentes na literatura, as DAE podem exercer um papel protetor ou de predisposição ao aparecimento de TP. **Objetivo:** O presente trabalho tem como objetivo fazer uma revisão dos efeitos psiquiátricos e comportamentais das DAE e de sua ação como estabilizadores do humor, bem como de relacionar seu papel protetor ou de predisposição ao aparecimento de TP com seus respectivos mecanismos de ação. **Conclusão:** As DAE não apresentam apenas propriedades antiepilépticas, possuindo também efeitos comportamentais positivos ou negativos. O aparecimento de TP, no entanto, está associado tanto ao mecanismo de ação da DAE como à predisposição individual e à condição emocional preexistente do paciente.

Unitermos: transtornos psiquiátricos, epilepsia, drogas antiepilépticas.

ABSTRACT

Psychiatric and behavioral effects of the antiepileptic drugs and their action as mood stabilizers

Introduction: The association between epilepsy, psychiatric disorders (PD) and antiepileptic drugs (AED) is among the most frequent and important aspects of epileptology. According to most recent data in literature, AED can act as protecting or predisposing to psychiatric disorders. **Objective:** Data regarding the psychiatric and behavioral effects of AED and its action as mood stabilizers were reviewed. In addition, we discuss the relationship between AED effects in predisposing or protect against PD and its respective mechanism of action. **Conclusion:** AED do not have only antiepileptic properties, but may be associated to positive or negative behaviors. However, the appearance of PD is associated to both AED mechanism of action and the patient's individual predisposing.

Keywords: psychiatric disorders, epilepsy, antiepileptic drugs.

TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS NA EPILEPSIA

Epilepsia é uma condição neurológica crônica, com prevalência estimada em torno de 1% a 2% e constituindo-se na doença neurológica grave mais prevalente na população geral.^{1,2} Apresenta como característica principal a manifestação de crises epilépticas recorrentes e

espontâneas. O impacto significativo deste distúrbio na qualidade de vida, do ponto de vista físico, cognitivo e emocional tem sido objeto de estudos na área.³⁻⁶

A complexa associação existente entre epilepsia e transtornos psiquiátricos (TP) está entre os mais frequentes e importantes aspectos da epileptologia. Sintomas e quadros psiquiátricos estão associados à praticamente todas as síndromes epilépticas e contribuem para uma maior dificuldade no manejo desses pacientes e por consequente comprometimento da sua qualidade de vida.⁷⁻¹⁰ Várias

alterações comportamentais podem ocorrer em pacientes com epilepsia, variando desde quadros depressivos e ansiosos até quadros psicóticos potencialmente graves. Outros transtornos comportamentais especificamente ligados à epilepsia podem ocorrer, tais como os transtornos afetivos e somatoformes interictais e traços específicos de transtornos de personalidade como a síndrome de Gastaut-Geschwind.⁷⁻¹³

Estudos têm demonstrado que pacientes com epilepsia apresentam uma maior prevalência de alterações comportamentais e TP associados em relação à população geral.⁷⁻¹³ A prevalência e gravidade dos quadros psicopatológicos encontrados nos estudos, no entanto, variam de acordo com uma série de fatores demográficos (estudos populacionais *versus* estudos em centros terciários), clínicos (tipo de síndrome epiléptica, gravidade e frequência das crises, tipo e número de drogas antiepilépticas) e psicossociais (estigma, existência e qualidade da rede social de apoio).¹¹⁻¹³ Apesar disso, acredita-se que cerca de 6% dos pacientes com epilepsia apresentam alguma comorbidade psiquiátrica, e tal prevalência aumenta para 10 a 20% em pacientes com epilepsia refratária.^{7,10} Transtornos de humor, particularmente depressivos, são os mais frequentes (24-74%), seguidos por transtornos de ansiedade (10-25%), quadros psicóticos (2-7%) e transtornos de personalidade (1-2%).^{7,10} Evidências na literatura sugerem que, apesar de sua prevalência elevada, os TP na epilepsia ainda permanecem subdiagnosticados e apresentam descrição psicopatológica escassa.^{7,10,13} A Tabela 1 descreve a prevalência dos principais TP entre os pacientes com epilepsia e na população geral.

Tabela 1. Prevalência dos transtornos psiquiátricos na epilepsia e na população geral.

Transtorno psiquiátrico	Pacientes com epilepsia	População geral
Transtornos do humor (depressivos)	24-74%	3,3% Distímia 5-17% Depressão maior
Transtornos de ansiedade	10-25%	5-7% TAG 1-4% Transtorno do pânico
Psicoses	2-9%	0,7-1% Esquizofrenia
Déficit de atenção com hiperatividade	12-37%	4-12%

TAG = transtorno de ansiedade generalizada.

TP E EPILEPSIA PODERIAM COMPARTILHAR OS MESMOS MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS? EVIDÊNCIAS DE MODELOS ANIMAIS

Estudos recentes na literatura têm destacado a possível relação bidirecional entre epilepsia e TP, mediada possivelmente por mecanismos fisiopatológicos comuns. Estudos epidemiológicos observaram que a história prévia de depressão acarreta risco 4-7 vezes maior para o desenvolvimento de epilepsia e que a presença de epilepsia

carreia risco 5-25 vezes maior para o desenvolvimento de depressão.¹⁴⁻¹⁶ Estudos em animais também têm demonstrado a comorbidade e a bidirecionalidade entre epilepsia e TP. No modelo *Genetic Epilepsy Rats from Strasbourg* (GAERS), um modelo animal genético de epilepsia generalizada de crises de ausência, os sintomas ansiosos e depressivos precedem o início da epilepsia. Neste modelo, sintomas equivalentes aos da depressão podem ser avaliados pelo consumo de sacarose e sintomas de ansiedade pelo tempo que o animal passa na parte periférica da *Elevated Plus Maze* (EPM) e na parte central da *Open Field Arena* (OFA). Os GAERS apresentam redução no consumo de sacarose, um sintoma de depressão, e redução no tempo que passam nos braços abertos da EPM, na atividade exploratória e no tempo nas áreas internas na OFA, sintomas de ansiedade, antes e após o início das crises.¹⁷ No modelo GAERS, portanto, a comorbidade psiquiátrica *precede* o início da epilepsia. Também o modelo GEPR (*Genetically Epilepsy-prone Rats*), um animal que apresenta déficits inatos e geneticamente determinados nos sistemas noradrenérgicos e serotoninérgicos e redução da atividade GABAérgica com susceptibilidade a crises por estímulos auditivos apresenta anedonia, com menor consumo de sacarose e episódios de desespero com imobilização no teste de natação forçada.¹⁸ Estes ratos, com déficits noradrenérgicos e serotoninérgicos, se imobilizam muito antes e passam mais tempo imobilizados do que os animais utilizados nos experimentos como controles.

Epilepsia como causa de depressão também foi estudada por Mazarati et al. (2009) em ratos Wistar submetidos ao modelo de *status epilepticus* induzido por pilocarpina e lítio. Neles foi verificado que o sintoma de imobilidade no teste de natação forçada, indicativo de depressão, era significativamente mais encontrado em animais após o início de crises espontâneas recorrentes. Após o início da epilepsia, portanto, estes ratos apresentaram sinais de depressão. De forma inversa, a depressão em animais pode levar à epilepsia. O modelo de abrasão (*kindling*) em ratos foi muito mais rapidamente estabelecido, ou seja, houve desenvolvimento de crises epilépticas classe V de Racine (equivalente a crises tônico-clônicas generalizadas) muito mais facilmente em animais que sofreram separação precoce de suas mães, um procedimento que tende a causar depressão ou transtorno de estresse pós-traumático em ratos.^{17,20,21} Estes dados sugerem que estresse nas fases iniciais da vida facilita a epileptogênese. Dessa forma têm se demonstrado, em modelos animais, a relação bidirecional entre epilepsia e TP, particularmente depressão.

AS DROGAS ANTIEPILEPTICAS (DAE) E SEU USO EM PSIQUIATRIA

As drogas antiepilépticas (DAE) têm sido utilizadas pela psiquiatria no tratamento de vários TP, e particularmente

dos transtornos do humor.^{8,14-19} A carbamazepina (CBZ) e o ácido valpróico/valproato de sódio (VPA) têm sido utilizados como moduladores do humor tanto para o tratamento dos episódios hipomaníacos, maníacos e depressivos como também na profilaxia do transtorno afetivo bipolar (TAB).^{8,14-19} A oxcarbazepina (OXC) tem apresentado eficácia considerada semelhante à CBZ no controle clínico desses pacientes tendo apresentado, no entanto um perfil melhor de efeitos adversos.⁸ A lamotrigina (LTG) é também um modulador do humor com boa resposta em fase de depressão de pacientes com TAB.^{18,19} O topiramato (TPM) tem sido utilizado com sucesso com essa finalidade, embora alguns autores defendam que seu efeito esteja mais associado à supressão do apetite e diminuição ponderal.^{5,6,8}

Além do efeito modulador do humor, as DAE têm sido frequentemente utilizados também como adjuvantes no tratamento da depressão unipolar e em outros TP. Estudos demonstraram que a gabapentina (GBP) melhora o humor independentemente do controle das crises.^{8,9} O TPM pode também ser útil no tratamento da dependência do álcool e outras drogas, transtorno de compulsão alimentar periódica e no transtorno de estresse pós-traumático.⁸ Os efeitos terapêuticos do VPA no tratamento dos TP além do TAB são bem conhecidos na literatura, sendo a referida droga utilizada como terapêutica de primeira linha em uma variedade de transtornos, tais como nos transtornos de controle dos impulsos e nas agitações psicomotoras associadas aos transtornos de personalidade e aos quadros demenciais.^{14,15} A Tabela 2 descreve de forma geral o uso terapêutico das principais DAE nos TP.

Algumas DAE, no entanto, têm sido associadas ao aparecimento de sintomas e quadros psiquiátricos. Crianças que usam fenobarbital (PB) apresentam prevalência de depressão, inferida através de entrevistas com os pais, de aproximadamente 40% contra 4% de prevalência em grupo-controle.^{8,18} O uso tanto de PB como de fenitoína (PHT) tem sido historicamente associado a sintomas depressivos possivelmente devido às suas fortes propriedades GABAérgicas, que serão discutidas posteriormente neste texto.^{8,18} Da mesma forma, a vigabatrina (VGB) também apresenta associação com aparecimento de depressão em

5,1% e de transtornos psicóticos em 1,1% dos pacientes.⁸ Ensaios clínicos com o TPM observaram uma incidência de sintomas depressivos entre os pacientes de até 19%, relacionados a dosagens acima de 400 mg/dia e à introdução ou titulação rápidas. Estudos com a tiagabina (TGB) observaram uma incidência significativamente maior de labilidade emocional e humor deprimido entre os pacientes quando comparados a controles utilizando placebo.^{5,6,18,19}

EFEITOS COMPORTAMENTAIS DAS DROGAS ANTIEPILÉPTICAS (DAE): POSSÍVEL ASSOCIAÇÃO COM SEU MECANISMO DE AÇÃO?

Sob uma perspectiva etiopatogênica, os TP na epilepsia constituem-se de uma resultante da interação de três importantes processos, surgindo a partir da interação dinâmica entre os mesmos. O primeiro é representado por um processo intrínseco, resultante de mudanças neuroquímicas em todo o sistema nervoso central (SNC), particularmente no sistema límbico. O segundo ocorre como a expressão de processos reativos e de ajustamento frente a um distúrbio crônico, incapacitante e culturalmente estigmatizante. O terceiro processo caracteriza-se pela expressão do potencial iatrogênico das DAE utilizadas pelos pacientes.³⁻⁶ Em um estudo pioneiro nessa área, Kanner et al. (2000) referiram que quase um terço (28%) dos casos de depressão diagnosticados nos pacientes com epilepsia tratados em um centro terciário foi de natureza iatrogênica, sendo provocados pelo próprio tratamento com as DAE.³ Outros estudos de prevalência observaram que pelo menos um em cada três pacientes com epilepsia já foi submetido a um tratamento psiquiátrico, sendo a depressão o diagnóstico mais frequente em adultos para e o transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) o mais frequentemente observado em crianças.^{3,4} Nesse contexto torna-se importante destacar o papel possivelmente iatrogênico do tratamento antiepiléptico, uma vez que os efeitos adversos associados às DAE são importantes fatores associados à piora na qualidade de vida de pacientes com epilepsia.^{3,4}

Tabela 2. Uso terapêutico das drogas antiepilépticas nos transtornos psiquiátricos.

Droga antiepiléptica	Mania	Depressão	Estados mistos	Profilaxia do TAB	Outros
VPA*	+++	++	+++	+++	Agitações psicomotoras, impulsividade.
CBZ*	+	+	++	+	Agitações psicomotoras, impulsividade, TEPT(?)
OXC	+	+	++	+	Agitações psicomotoras, impulsividade.
LTG*	+(?)	+++	+(?)	+++	TEPT(?)
TPM*	++	-	-	++	Impulsividade, dependência química, transtornos alimentares.
GBP	-	+(?)	-	-	Dor crônica, TAG, dependência do álcool

TAG = transtorno de ansiedade generalizada; TEPT = transtorno de estresse pós-traumático.

* Aprovadas pelo Food and Drug Administration (FDA) como modulador de humor.

Os efeitos psiquiátricos e comportamentais das DAE têm sido cada vez mais reconhecidos como importantes, tanto predispondo à ocorrência de transtornos psiquiátricos como protegendo dos mesmos.^{17,18} Vários mecanismos podem estar envolvidos na patogênese desses efeitos adversos, entre os quais aspectos farmacodinâmicos associados à politerapia, efeitos tóxicos dose-dependentes, idiosincrasias em pacientes já predispostos a quadros psiquiátricos e efeitos relacionados à eficácia do tratamento, que está relacionado ao próprio mecanismo de ação da DAE.^{17,18} Ensaios clínicos têm demonstrado a não-existência de nenhuma DAE completamente segura do ponto de vista de efeitos colaterais psiquiátricos.^{17,18}

Apesar de ainda não existirem explicações simples acerca da patogênese dos efeitos comportamentais adversos das DAE até o momento, as pesquisas têm apontado para uma possível associação entre o mecanismo de ação das DAE e seu potencial em provocar sintomas comportamentais. Alguns estudos têm realizado uma comparação entre as drogas de efeito predominantemente GABAérgico tais como PB, PHT, benzodiazepínicos, VPA, VGB, TGB e GBP, que apresentam um importante efeito sedativo, podendo precipitar quadros depressivos e ter certo efeito ansiolítico, e as de efeito antiglutamatérgico como felbamato e lamotrigina (LTG), que possivelmente apresentam efeitos antidepressivos e ansiogênicos.¹⁷⁻¹⁹ Os efeitos acima descritos, associados à condição emocional preexistente do paciente, poderiam predispor ou protegê-lo de sintomas comportamentais ou TP. Dessa forma, do ponto de vista psiquiátrico pacientes com perfil primariamente “sedativo” poderiam beneficiar-se de terapêutica antiglutamatérgica, enquanto aqueles de perfil primariamente “ativo” obteriam melhores benefícios através de DAE com propriedades GABAérgicas.¹⁷ Os principais mecanismos de ação das DAE e seus efeitos comportamentais adversos estão descritos na Tabela 3.

DAE E RISCO POTENCIAL DE SUICÍDIO

Estudos recentes na literatura têm observado que a ideação suicida é uma queixa frequente, sendo manifestada por um em cada quatro pacientes com epilepsia. No entanto, pacientes com epilepsia e transtornos afetivos co-mórbidos, como depressão têm risco 32 vezes maior. Em janeiro de 2008, o FDA lançou um alerta chamando a atenção para o aumento de 1.8 vezes do risco de suicídio em pacientes em uso de DAE para três diferentes indicações, incluindo epilepsia, TP e dor. O alerta foi baseado em uma metanálise de 199 ensaios clínicos de 11 DAE envolvendo 43.892 pacientes tratados para estes três distúrbios. As DAEs foram associadas a um maior risco de suicídio em epilepsia (OR 3.53) do que em outros TP (OR 1.51) ou outras indicações (OR 1.87).²⁸ Oito das 11 DAE estudadas foram associadas a um aumento do risco de suicídio, porém com diferença estatística apenas para a LTG e TPM. Por outro lado a CBZ e o VPA apresentaram um efeito protetor contra o risco de suicídio, embora o mesmo não tenha alcançado significância estatística. Outro estudo recente caso-controle envolvendo 44.300 pacientes com epilepsia tratados com DAE analisou o risco de suicídio em pacientes de quatro grupos diferentes de DAE. Quatro novas DAE apresentam um risco potencial de causar efeitos psicotrópicos negativos, incluindo depressão: LEV, TGB, TPM e VGB. Estas DAE foram associadas a um risco três vezes maior de automutilação e comportamento suicida comparadas ao risco de indivíduos que não usam DAE. Outras DAE incluindo barbitúricos e as outras DAE convencionais, bem como as outras DAE mais novas, não foram associadas a aumento deste risco.²⁹ Por fim, ao contrário das conclusões do FDA um estudo de coorte de 5,13 milhões de pacientes com ou sem epilepsia, transtorno bipolar, depressão ou uso de DAE, mostrou que o uso de DAE não foi associado a um maior risco de suicídio em pacientes com epilepsia, mas a

Tabela 3. Uso terapêutico das drogas antiepilépticas nos transtornos psiquiátricos.

Droga antiepiléptica	Bloqueio canais de sódio	Bloqueio canais de cálcio	Ação GABAérgica	Bloqueio canais de glutamato	Efeitos comportamentais adversos
PB	-	-	+	-	Sintomas depressivos, lentificação do pensamento, déficit cognitivo
PHT	+	-	-	-	Lentificação do pensamento
VPA*	+	+	-	-	Uso terapêutico em TP
CBZ*	+	+	-	+	Uso terapêutico em TP
OXC	+	+	-	+	Uso terapêutico em TP
LTG*	+	-	-	+	Uso terapêutico em TP
TPM*	+	+	+	+	Sintomas depressivos, lentificação do pensamento, sintomas psicóticos, déficit cognitivo
GBP	-	-	+	-	Apatia, lentificação do pensamento
VGB	-	-	+	-	Sintomas depressivos, lentificação do pensamento, sintomas psicóticos, agitação
TGB	-	-	+	-	Labilidade emocional, humor deprimido

TP = transtornos psiquiátricos. * Aprovadas pelo *Food and Drug Administration* (FDA) como modulador de humor

um maior risco entre pacientes com depressão e naqueles sem epilepsia, depressão ou transtorno bipolar.³⁰

CONCLUSÃO

Da mesma forma que a epilepsia se constitui em uma doença heterogênea, os TP a ela associados apresentam causas e mecanismos fisiopatológicos complexos e ainda não completamente esclarecidos. Nesse contexto as DAE não apresentam propriedade simplesmente antiepilépticas, possuindo também efeitos comportamentais positivos ou negativos dependendo tanto do seu mecanismo de ação como da condição emocional preexistente do paciente.¹⁸ Dessa forma, mais estudos são necessários com a finalidade de entendermos mais profundamente o papel das DAE na proteção ou no aparecimento dos TP na epilepsia.¹⁷⁻¹⁹ Até o presente momento não há evidências suficientes de que todas as DAE causem aumento do risco de ideação suicida ou alteração comportamental. No entanto, algumas DAE podem aumentar o risco de comportamento suicida em pacientes com a presença de TP em comorbidade, principalmente os transtornos de humor.

REFERÊNCIAS

- Yacubian, EMT. Epilepsia Mioclônica Juvenil. In: Guerreiro CAM, Guerreiro MM, Cendes F, Lopes-Cendes I (Eds.). Epilepsia. São Paulo: Lemos; 2000. p. 215-22.
- Fernando-Dongas MC, Radtke RA, Vanlandingham KE, Husain AM. Characteristics of valproic acid resistant juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure* 2000;9:385-8.
- Kanner AM, Kozak AM, Frey M. The use of sertraline in patients with epilepsy: Is it safe? *Epilepsy Behav* 2000;1:100-5.
- Kanner AM, Weisbrot D. Psychiatric evaluation of the patient with epilepsy. A practical approach for the "nonpsychiatrist". In: Ettinger AB, Kanner AM (eds.). Psychiatric issues in epilepsy: a practical guide to diagnosis and treatment. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 19-30.
- Mula M, Trimble MR. The importance of being seizure free: topiramate and psychopathology in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2003;4:430-4.
- Trimble MR, Rüschen N, Betts T, Crawford PM. Psychiatric symptoms after therapy with new antiepileptic drugs: psychopathological and seizure related variables. *Seizure* 2000;9:249-54.
- De Araújo Filho GM, Rosa VP, Yacubian EMT. Transtornos psiquiátricos na epilepsia: uma proposta de classificação elaborada pela Comissão de Neuropsiquiatria da ILAE. *J Epilepsy Clin Neurophysiol* 2008;14:119-23.
- Oliveira BLMB, Parreiras MS, Doretto MC. Epilepsia e depressão: falta diálogo entre a Neurologia e a Psiquiatria? *J Epilepsy Clin Neurophysiol* 2007;13:109-13.
- De Araújo Filho GM, Rosa VP, Caboclo LOSE, Sakamoto AC, Yacubian EMT. Prevalência de transtornos psiquiátricos em pacientes com epilepsia do lobo temporal refratária. *J Epilepsy Clin Neurophysiol* 2007;13:13-6.
- Gaitatzis A, Trimble MR, Sander JW. The psychiatric comorbidity of epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2004;110:207-20.
- Swinkels WAM, Kuyl J, van Dyck R, Spinhoven PH. Psychiatric comorbidity in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005;7:37-50.
- Hauser WA, Hesdorffer DC. Psychosis, Depression and epilepsy: epidemiologic considerations. In: Ettinger AB and Kanner AM (eds.). Psychiatric issues in epilepsy: a practical guide to diagnosis and treatment. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 7-18.
- Krishnamoorthy ES, Trimble MR, Blumer D. The classification of neuropsychiatric disorders in epilepsy: a proposal by the ILAE commission on psychobiology of epilepsy. *Epilepsy Behav* 2007;10:349-53.
- Forsgren L, Nyström L. An incident case-referent study of epileptic seizures in adults. *Epilepsy Res* 1990;6(1):66-81.
- Hesdorffer DC, Hauser WA, Annegers JF, Cascino G. Major depression is a risk factor for seizures in older adults. *Ann Neurol* 2000;47(2):246-9.
- Hesdorffer DC, Hauser WA, Olafsson E, Ludvigsson P, Kjartansson O. Depression and suicide attempt as risk factors for incident unprovoked seizures. *Ann Neurol* 2006;59(1):35-41.
- Jones NC, Kumar G, O'Brien TJ, Morris MJ, Rees SM, Salzberg MR. Anxiolytic effects of rapid amygdala kindling, and the influence of early life experience in rats. *Behav Brain Res* 2009;203(1):81-7.
- Jobe PC, Browning RA. The serotonergic and noradrenergic effects of antidepressant drugs are anticonvulsant, not proconvulsant. *Epilepsy Behav* 2005;7(4):602-19.
- Mazarati AM, Shin D, Kwon YS, Bragin A, Pineda E, Tio D, Taylor AN, Sankar R. Elevated plasma corticosterone level and depressive behavior in experimental temporal lobe epilepsy. *Neurobiol Dis* 2009;34(3):457-61.
- Salzberg M, Kumar G, Supit L, Jones NC, Morris MJ, Rees S, O'Brien TJ. Early postnatal stress confers enduring vulnerability to limbic epileptogenesis. *Epilepsia* 2007;48(11):2079-85.
- Gilby KL, Sydserff S, Patey AM, Thorne V, St-Onge V, Jans J, McIntyre DC. Postnatal epigenetic influences on seizure susceptibility in seizure-prone versus seizure-resistant rat strains. *Behav Neurosci* 2009;123(2):337-46.
- Davis LL, Ryan W, Adinoff B, Petty F. Comprehensive review of the psychiatric uses of valproate. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20 (Suppl 1):S1-S17.
- De Araújo Filho GM, Pascalicchio TF, Lin K, Sousa PS, Yacubian EMT. Neuropsychiatric profile of patients with juvenile myoclonic epilepsy treated with valproate or topiramate. *Epilepsy Behav* 2006;8(3):606-9.
- Hitiris N, Brodie M. Evidence-based treatment of idiopathic generalized epilepsies with older antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2005;46:149-53.
- Ketter TA, Post RM, Theodore WH. Positive and negative psychiatric effects of antiepileptic drugs in patients with seizure disorders. *Neurology* 1999;53(2):53-67.
- Schmitz B. Depressive disorders in epilepsy. In: Trimble MR, Schmitz B (eds.). Seizures, affective disorders and anticonvulsant drugs. Guildford: Clarius; 2002. p. 19-34.
- Post RM, Speer AM. A brief history of anticonvulsant use in affective disorders. In: Trimble MR, Schmitz B (eds.). Seizures, affective disorders and anticonvulsant drugs. Guildford: Clarius; 2002. p. 53-82.
- Hesdorffer DC, Kanner AM. The FDA alert on suicidality and antiepileptic drugs: fire or false alarm? *Epilepsia* 2009;50:978-86.
- Andersohn F, Schade R, Willich SN, Garbe E. Use of antiepileptic drugs in epilepsy and the risk of self-harm or suicidal behavior. *Neurology* 2010;75:335-40.
- Arana A, Wentworth CE, Ayuso-Mateos JL, Arellano FM. Suicide-related events in patients treated with antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 2010;363:542-51.

Autor para correspondência:
Gerardo Maria de Araújo Filho
Rua Botucatu, 740 – Vila Clementino
CEP 04023-900, São Paulo, SP, Brasil
Fax: (+55-11) 5549-3819
E-mail: <filho.gerardo@gmail.com>