



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

# **Epilepsia do lobo temporal e Distúrbio de Pânico Existirá um substrato comum?**

**Ana Rita Gomes de Magalhães**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(2º ciclo de estudos)

Orientador: Prof. Doutor Francisco Alvarez

**Covilhã, abril de 2019**

Folha em branco

# Agradecimentos

Aos meus pais, Amélia e Carlos, pelo apoio incondicional durante esta longa viagem e por deixarem a minha curiosidade ser livre, sempre. Por tentarem sempre responder aos meus “porquês” e me instigarem à procura quando não tinham as respostas.

Ao meu irmão João, por ter sempre uma palavra de conforto para mim e me relembrar que a vida não é apenas a preto e branco.

Às minhas musas, por acreditarem em mim quando mesmo eu não acreditei. À minha Inês por me ensinar todos os dias que é possível ver o copo meio cheio, pelo apoio incansável e pelo carinho de irmã do coração. À minha Ana, pelos melhores abraços do mundo e por ser a minha claque particular. À minha Marta, por odiar lamechices e por me fazer rir todos os dias.

À Daniela, por ser também uma ancora, um porto seguro. Por apoiar as minhas ideias por mais fora da caixa que sejam e por ser um exemplo vivo de que importante é ir à luta e desistir não é opção.

À restante família da Covilhã e às minha colegas de casa por me receberem de braços abertos e me fazerem feliz todos os dias, por me fazerem levar no coração esta pequena cidade.

À minha família de coração de Braga. À Sara, ao Gil, à Beatriz e ao Ricardo, por serem o verdadeiro significado de “casa” e por me acompanharem desde sempre e para sempre. Por serem a prova de que a distância tem pouca importância.

À minha tia, Graça, por me incentivar a seguir os meus sonhos e por me lembrar que antes de ser qualquer coisa somos humanos. Pelo apoio maior do que o mundo e por ser a segurança de alguém que me compreende. Por me ensinar que errar faz parte e que o importante é errarmos cada vez melhor.

À minha restante família, aos meus primos, tios e avós, por me receberem sempre de braços abertos e com uma panóplia de histórias para contar. Pelos abraços e pelo carinho.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Francisco Alvarez, pelo apoio e pela coragem de aceitar uma tese que descreveu como “atrevida”. Por guiar o leme deste barco e me ajudar a responder a um dos meus muitos “porquês”.

A todos os que cruzaram o meu caminho durante esta jornada, por me permitirem crescer e aprender a cada passo que dou, por me permitirem ser melhor.

Folha em branco

# Prefácio

*“O nosso cérebro é a maior dádiva da evolução. Os melhores alimentos que lhe podemos dar são a curiosidade, a paixão, a vontade de aprender e a humildade de saber que nunca iremos saber tudo”*  
Pedro Cotrim in *“Um mundo deste tamanho”*

*“If you limit your actions in life to things that nobody can possibly find fault with, you will not do much!”*  
Lewis Carroll in *“Alice in Wonderland”*

Folha em branco

# Resumo

**Introdução:** O distúrbio de pânico constitui um difícil diagnóstico diferencial da epilepsia do lobo temporal, uma vez que a sua manifestação clínica pode ser igual. No entanto são consideradas entidades de dois campos muito distintos, psiquiatria e neurologia respetivamente.

**Objetivo:** Analisar ambas as patologias relativamente à clínica, terapêutica e exames complementares de diagnóstico de forma a verificar se é possível terem uma base patológica comum.

**Métodos:** De forma a responder à pergunta que originou esta dissertação, e concretizar os objetivos da mesma, foi feita uma revisão da literatura médica existente que abrangesse as áreas pretendidas. Assim, realizou-se uma pesquisa na base de dados científica internacional PubMed ([www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)). A pesquisa foi restrita a publicações nos idiomas português, inglês e espanhol. Não foram aplicados critérios temporais à pesquisa dado o número limitado de literatura na área. Foram excluídos todos os artigos não aplicáveis à espécie humana ou que não fossem aplicáveis ao tema abordado.

**Conclusão:** Existem sobreposições entre ambas as patologias quer na sua apresentação clínica quer nos exames complementares de diagnóstico. Este trabalho não nos permite assegurar que ambas as patologias têm um substrato comum, no entanto ressalta a necessidade da realização de mais estudos e mais complexos nesta população.

## Palavras-chave

Epilepsia do lobo temporal e distúrbio de pânico, EEG, MEG, PET, SPECT, P300.

Folha em branco



# Abstract

**Introduction:** Panic disorder is a difficult differential for temporal lobe epilepsy, given their clinical manifestations can be similar. Nonetheless, they are considered as a part of two very different fields of medicine, psychiatry and neurology respectively.

**Goal:** Analyse both pathologies based on clinical presentation, therapeutic responses and complementary exams in order to find a common ground for the two disorders.

**Methods:** To answer the question that originated this thesis and reach its goals we proceeded to the study of medical literature available regarding this subject. The database of choice was PubMed ([www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)), an international and recognized scientific database. The search was restricted to three languages: English, Portuguese and Spanish. Time criteria was not applied since there was a limited number of available articles. We dismissed all the literature not applicable to humans and that did not fit the theme of this work.

**Conclusion:** There are in fact some common features between the two disorders that cover clinical presentation, complementary exams and therapeutic response. Although this work doesn't provide enough evidence to claim that the two disorders have in fact a common physiopathology, it empathizes the need for further and more complex studies of this population.

## Keywords

Temporal lobe epilepsy and Panic Disorder, EEG, MEG, PET, SPECT, P300.

Folha em branco

# Índice

Capítulo I: Introdução	1
Capítulo II: Objetivos	3
2.1-Objetivos Gerais	3
2.2-Objetivos Específicos	3
Capítulo III: Métodos	4
3.1-Sítios e critérios de pesquisa	4
3.2-Palavras-chave	4
3.3-Resultados	4
Capítulo IV: Revisão de fundamentos	6
4.1-Epilepsia	6
4.1.1-Pseudo-crises	9
4.2-Distúrbio de Pânico	10
Capítulo V: Comparações	12
5.1-Manifestações Clínicas	12
5.2-Estruturas anatómicas - Imagiologia simples	14
5.3-Eletroencefalograma	16
5.4-Magnetoencefalografia	17
5.5-Imagem nuclear	18
5.6-Potenciais cognitivos	20
5.7-Terapêutica	23
Capítulo VI: Conclusão	25
Referências Bibliográficas	27

Folha em branco

# Lista de Figuras

Figura 1- Esquematização simplificada da classificação das crises epiléticas da ILAE de 2017..7	
Figura 2-Esquematização simplificada do mecanismo de feedback explicado por Boutros et al. (4) .....	7
Figura 3 - Número de doentes com sintomas integrantes do diagnóstico de doença de pânico explanados no DSM-V.....	14
Figura 4-Distribuição dos achados imagiológicos anormais nos relatos de caso analisados .....	15
Figura 5- Diagrama com os achados eletroencefalográficos dos estudos de caso analisados ..	17
Figura 6 - Sintomas considerados para a divisão dos subgrupos no estudo de Gordeev e colegas .....	21
Figura 7- Formação reticular e funções associadas .....	22
Figura 8 - Respostas positivas dos relatos de caso com PD .....	24

Folha em branco

## Lista de Tabelas

Tabela 1 - Critérios diagnósticos para o distúrbio de pânico segundo o DSM-V.....10

Tabela 2 - Resumo das alterações relativas às características do P300.....22

Folha em branco



# Lista de Acrónimos

GRP	Gabinete de Relações Públicas
UBI	Universidade da Beira Interior
DSM-V	Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais (5ª edição)
PA	Ataque de Pânico
DP	Distúrbio de Pânico
TLE	Epilepsia do lobo temporal
EEG	Eletroencefalograma
MEG	Magnetoencefalograma
PET-SCAN	Tomografia de emissão de positrão
SPECT	Tomografia de emissão de positrão único.
CBF	Fluxo sanguíneo cerebral
ERP	Potenciais evocados por eventos

Folha em branco

# Capítulo I

## Introdução

Desde a sua descrição clínica mais antiga, o Distúrbio de Pânico, reconhecido como uma síndrome, foi interpretada, durante grande parte dos séculos dezanove e vinte, por médicos, de um ponto de vista neurológico. A grande mudança a esta abordagem ocorreu com o advento dos novos conceitos propostos por Freud para o subconsciente. A partir deste momento, nasceram novas teorias que explicam a gênese de perturbações de comportamento e ainda exercem um papel de considerável relevo na psiquiatria.(1) Surgiu, assim, uma abordagem sistematicamente psiquiátrica na avaliação da sintomatologia do pânico, com a gênese das crises, ou ataques, de pânico sendo atribuídas a uma reação exagerada perante os problemas e fatores causadores de *stress* da vida quotidiana.(2)

O Distúrbio de Pânico está categorizado na quinta edição do Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais (DSM-V) como uma perturbação do espectro da Ansiedade, que inclui, entre outras patologias, fobias específicas. Relativamente a estas últimas, um indivíduo desenvolve uma resposta autónoma de “luta ou fuga” a um estímulo fóbico específico. Por outro lado, no Distúrbio de Pânico, os sintomas, comumente denominados de “ataques”, ocorrem, cronicamente, de forma súbita e inesperada, atingindo a sua intensidade máxima em poucos minutos.(3)

Existe ainda um número considerável de pacientes diagnosticados com Distúrbio de Pânico que não responde ao tratamento standard (cerca de 20%-40%). (4,5) Apesar da escassa investigação feita na área, há um pequeno conjunto de estudos e *case reports* que apontam para a possibilidade deste distúrbio estar relacionado com uma disfunção do lobo temporal, como foi proposto por Alemayehu e colegas.(2) Por conseguinte, põe-se a questão de o distúrbio de pânico poder ter alguns fatores fisiopatológicos em comum com a epilepsia, sendo possível que a falta de reconhecimento de um substrato comum entre o Distúrbio de Pânico e a atividade epilética leve a um tratamento sub-ótimo de alguns pacientes.(5)

Os “ataques” de pânico (PA), de acordo com os critérios descritos no DSM-V, apresentam um leque de sintomas comuns com as alterações comportamentais ansiosas observadas durante descargas epiléticas focais do com origem no lobo temporal. Ambos podem ocorrer de forma súbita, sem desencadeante aparente e são eventos curtos na sua duração. A ansiedade intensa observada em pacientes com diagnóstico de epilepsia do lobo temporal (TLE) pode ainda ocorrer sem associação a atividade convulsiva, apenas como uma aura isolada.(6)

Na verdade, pelo menos metade dos pacientes diagnosticados com Epilepsia sofrem de distúrbios afetivos ou de ansiedade, sendo os pacientes com epilepsia do lobo temporal os mais afetados.(7,8) Uma vez que o sistema límbico, localizado profundamente no lobo temporal, envolve redes neuronais que têm um papel crucial na gênese do medo, a existência de atividade epilética focal neste circuito pode, teoricamente, produzir sintomas semelhantes aos considerados clássicos do Distúrbio de Pânico.

Weilberg e colegas(9) sugeriram três possíveis relações entre a doença de pânico e a epilepsia parcial complexa, sendo elas:

1. Os “ataques” de pânico como aura da crise parcial complexa
2. Os episódios de ansiedade aguda como parte das alterações comportamentais interictais
3. Coexistência das duas patologias.

De forma a estudar estas hipóteses e a possibilidade de uma fisiopatologia em comum entre a doença de pânico e a Epilepsia Parcial do Lobo Temporal, ao longo deste trabalho, serão abordadas ambas as patologias com atenção à sua anatomia, sintomatologia, terapêutica e achados de exames complementares de diagnóstico à luz da escassa investigação feita na área até à data.

# Capítulo II

## Objetivos

### 2.1. Objetivos gerais

Tem, a presente monografia, como objetivo tentar responder à pergunta colocada pelo trabalho: Terão o distúrbio de pânico e a epilepsia parcial do lobo temporal um substrato comum?

### 2.2. Objetivos específicos

De forma a estudar com mais profundidade a possível existência de um substrato comum entre estas duas patologias, ao longo deste trabalho, serão analisadas:

1. Semelhanças entre os quadros clínicos do Distúrbio de Pânico e Epilepsia Parcial do lobo temporal;
2. Semelhanças anatómicas através de métodos de imagem simples;
3. Achados eletroencefalográficos;
4. Achados magneto eletroencefalográficos;
5. Achados de alterações metabólicas do tecido cerebral explorada em ambas as patologias por métodos de imagem nuclear;
6. Potencias cognitivos e anomalias das suas características;
7. Resistências aos tratamentos convencionados e alternativas terapêuticas

# Capítulo III

## Métodos

### 3.1. Sítios e critérios de pesquisa

De forma a responder à pergunta que originou esta dissertação, e concretizar os objetivos referidos no capítulo anterior, foi feita uma revisão da literatura médica existente que abrangesse as áreas pretendidas. Assim, realizou-se uma pesquisa na base de dados científica internacional PubMed ([www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)).

A pesquisa foi feita com regularidade mensal, no período entre novembro de 2017 e dezembro de 2018. Foi restrita a publicações nos idiomas português, inglês e espanhol. Não foram aplicados critérios temporais à pesquisa dado o número limitado de literatura na área. Foram excluídos todos os artigos não aplicáveis à espécie humana.

### 3.2. Palavras-chave

Como descritores da pesquisa, foram utilizados os termos “Epilepsy and Panic disorder”, “Non-Epileptic Spells”, “EEG in temporal lobe epilepsy”, “EEG in panic disorder”, “MEG in panic disorder”, “MEG in temporal lobe epilepsy”, “PET in temporal lobe epilepsy”, “PET in panic disorder”, “Cognitive Potentials in Epilepsy”, “Cognitive Potentials in Panic Disorder”, “P300 in temporal lobe epilepsy” “P300 in panic disorder”, “Antiepileptic drugs in Panic Disorder”, “Antidepressant drugs in temporal lobe epilepsy”.

### 3.3. Resultados

Ao todo, foram encontrados 296 artigos abrangendo as mais diversas áreas e nem sempre relacionando as duas patologias. Foram excluídos todos os artigos cujo o tema era desajustado,

os que não eram aplicáveis à espécie humana, os artigos inacessíveis e ainda os que não se incluíam nas línguas mencionadas no primeiro ponto deste capítulo.

Assim, foram estudados, ao todo 96 (noventa e seis) artigos para este trabalho.

# Capítulo IV

## Revisão de fundamentos

### 4.1. Epilepsia

A Epilepsia é a segunda doença neurológica mais comum, sendo destronada apenas pelos acidentes vasculares cerebrais, afetando entre 1% a 2% da população mundial(10).

Esta entidade corresponde a um conjunto de doenças caracterizadas pela interrupção, recorrente e imprevisível, das funções cerebrais normais (11), com expressão fenotípica de alterações motoras, cognitivas ou comportamentais(8,11,12) limitadas no tempo, designadas crises epiléticas.

É importante distinguir estas duas entidades que por vezes se usam erroneamente como sinónimos, crise epilética e epilepsia. Uma crise epilética é um evento paroxístico, único e isolado, que resulta de uma descarga elétrica hipersíncrona do tecido nervoso. A Epilepsia, por sua vez, é caracterizada por crises recorrentes e inesperadas denotando um certo grau de disfunção cerebral.(11,13) Desta forma, a ocorrência de uma crise isolada não traduz inequivocamente a existência de epilepsia.(11)

As crises epiléticas podem ser focais ou generalizadas, dependendo se a propagação da mesma se restringe a uma rede neuronal ou hemisfério, ou se, por outro lado, se propaga aos dois hemisférios cerebrais(13-15). As crise focais, podem ainda ser classificadas relativamente à preservação da consciência em *conscientes* e *não-conscientes*(15), de acordo com a revisão mais recente da terminologia da epilepsia feita pela ILAE (International League Against Epilpesy) que data do fim do ano de 2017.



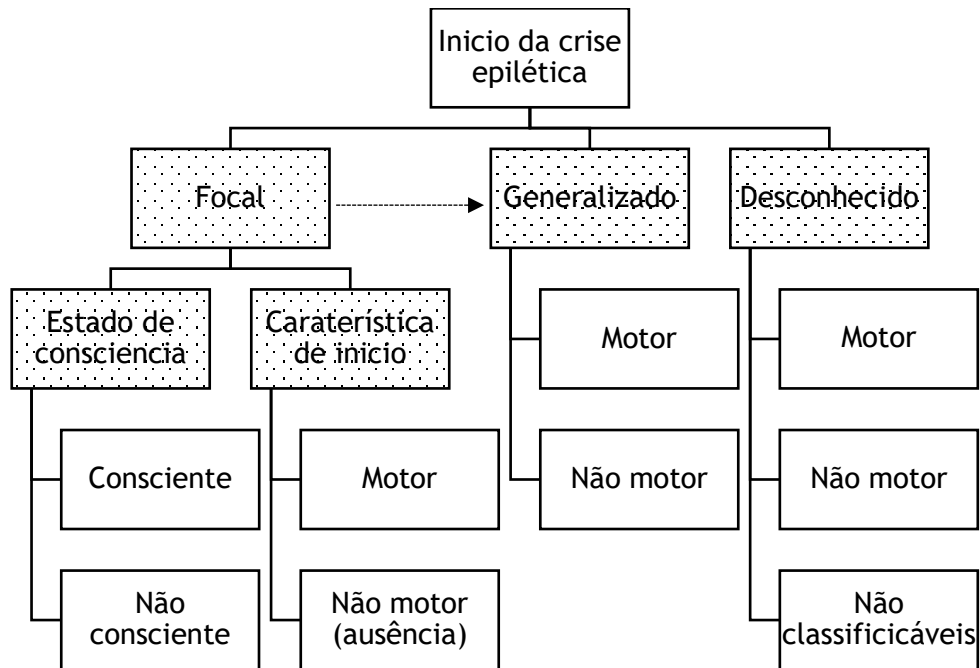


Figura 1- Esquematização simplificada da classificação das crises epiléticas da ILAE de 2017

Embora a Epilepsia seja uma doença com grande prevalência e grande potencial de incapacitação, ainda são desconhecidos muitos dos seus detalhes fisiopatológicos(13) e muitos dos pacientes continuam com a sua doença não controlada.(10) Um dos cunhos desta entidade acredita-se ser a hiperexcitabilidade do tecido nervoso.(5) Contudo, para que a atividade epilética tenha tradução fenotípica depende de um desequilíbrio entre sistemas excitatórios e inibitórios cerebrais(11), sendo necessárias descargas híper síncronas para gerar um quadro de crise epilética. Como explicado por Boutros e colegas, o estado de hiperexcitabilidade ocorre quando o sistema de *feedback* normal dos circuitos neuronais, excitatórios e inibitórios, se encontra desfasado, havendo uma região que presumivelmente exerce influência excessiva sobre o tecido circundante.(5)

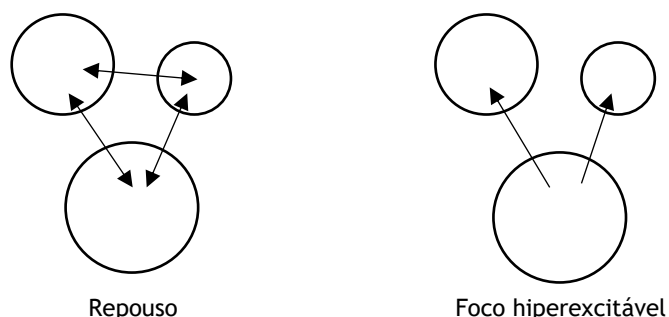


Figura 2-Esquematização simplificada do mecanismo de feedback explicado por Boutros et al. (4)

Este desequilíbrio entre inibição e excitação pode ocorrer em qualquer nível da função cerebral podendo ter como causa expressão genética defeituosa, alterações estruturais, infecções, causas metabólicas, autoimunes ou idiopáticas.(10,15) Estas mesmas causas podem ser congénitas ou adquiridas, bem como afetar diferentes regiões cerebrais e redes neuronais.(13)

Estes desequilíbrios que possibilitam descargas híper síncronas e, por conseguinte, uma crise epilética, podem ocorrer em qualquer região cerebral originando manifestações clínicas muito distintas, dependendo da zona cortical em que a atividade se inicia e para a qual se propaga.(11,12) Esta diversidade consegue ser melhor observada quando a crise epilética é focal, podendo ter contornos puramente motores ou emocionais, o que foi descrito em pacientes com lesões estruturais ou cicatrizes cerebrais que se revelaram focos epiléticos.(2,6,9,12,16,17) As crises focais são as mais prevalentes em adultos e cerca de 70% destas ocorrem no lobo temporal.(14) Por conseguinte, é pertinente falar na epilepsia não como uma doença mas sim como um espectro de doenças, ou síndrome.(5,10-13,15)

Na abordagem a um doente com suspeita de epilepsia, a história clínica tem uma dimensão primordial e deve ser obtida, idealmente, com o auxílio de uma testemunha que presenciou o episódio em questão. Na sua grande maioria, os diagnósticos são clínicos(10) e um paciente é diagnosticado como tendo epilepsia quando apresenta um dos três cenários:(15)

1. No mínimo duas crises epiléticas não provocadas ou reflexas, com pelo menos 24 horas de intervalo;
2. Uma crise epilética não provocada ou reflexa e a probabilidade de recorrência ser maior do que 60 % nos dez anos seguintes (semelhante à probabilidade dos doentes que se inserem no ponto 1);
3. Uma síndrome epilética clássica.

O risco de recorrência de uma crise epilética pode ser estimado utilizando algumas técnicas complementares de diagnóstico, nomeadamente de imagem e deteção de atividade elétrica cerebral. Assim, a presença de picos de onda epileptiformes num EEG ou a presença de lesões estruturais ou focos com alterações metabólicas nas técnicas de imagem cerebral, apontam para um risco aumentado de recorrência de uma crise epilética, suportando a clínica.(15) No entanto, um achado epileptiforme no EEG na ausência de clínica suspeita não faz o diagnóstico de epilepsia.(11,15)

Também, um diagnóstico de epilepsia não torna obrigatória a instituição de terapêutica uma vez que alguns tipos que não requerem tratamento.(15) A instituição de terapêutica depende, para além do bom-senso do clínico, de muitos outros fatores como a provável etiologia da epilepsia, a idade do paciente, as suas comorbilidades e o desejo que o paciente tem em ser tratado, pelo que deve ser um processo individualizado.(13,15) A terapêutica farmacológica da

epilepsia é constituída por um largo e emergente número de fármacos, que tem como objetivo diminuir a atividade elétrica cerebral atuando em vários mecanismos diferentes. O medicamento selecionado deve ir ao encontro da provável etiologia da epilepsia num determinado doente de forma a maximizar o sucesso terapêutico(13). A medicação deve ser iniciada pela dose mais baixa e titulada a partir daí, uma vez que o objetivo é controlar as crises com a menor dose possível e também, de forma a evitar ou minorar os efeitos adversos relacionados com a droga.(13)

Algumas medidas e mudanças de estilo de vida são consideradas cruciais para aumentar a hipótese de controlo das crises epiléticas, nomeadamente controlo e melhoria da qualidade do sono, incentivo da manutenção da terapêutica e gestão de *stress*.(13)

Existem casos refratários à terapia farmacológica nos quais procedimentos cirúrgicos podem ajudar no controlo das crises epiléticas.(2,12,15,16,18)

#### **4.1.1. Pseudo-crisis**

Um dos diagnósticos diferenciais mais difícil é feito com as pseudo-crisis ou crises paroxísticas não epiléticas.

Estas crises são constituídas por episódios paroxísticos de alterações comportamentais que se assemelham a crises epiléticas mas sem causa orgânica tangível nem tradução positiva no eletroencefalograma.(19) Podem mimetizar desde uma síncope a qualquer tipo de crise com ou sem alteração do estado de consciência(20) sendo as mais comuns as de fenótipo tónico-clónico.(19)

Clinicamente, têm início de forma abrupta, ocorrem sempre na presença de uma audiência e não se manifestam durante o sono. A atividade motora é desordenada, porém a incontinência urinária e as lesões físicas não são frequentes. Estas crises tendem a ser mais prolongadas do que as crises epiléticas e é comum o fechamento ocular ictal nestes doentes, o que não se verifica nas crises epiléticas verdadeiras.(19)

Nestes doentes é comum a coexistência de patologia psiquiátrica havendo uma alta taxa de incidência de patologias depressivas, ansiosas, de conversão e dissociativas.(19) São doentes altamente sugestivos, tendo que até 30% respondem positivamente a medicação placebo.(20)

## 4.2. Distúrbio de Pânico

O distúrbio de pânico é uma das patologias mais comuns dentro do espectro das perturbações ansiosas e pode ter efeitos debilitantes e devastadores a longo prazo para o doente.(21) Tem uma prevalência mundial que varia entre 1.2% e 2,7% e é duas vezes mais frequente no sexo feminino.(22)

A característica principal deste distúrbio é a ocorrência frequente e inesperada de episódios paroxísticos denominados ataques de pânico (PA).(22)

Tabela 1 - Critérios diagnósticos para o distúrbio de pânico segundo o DSM-V

Critérios Diagnósticos para o Distúrbio de Pânico (DSM-V)	
A. Ataques de pânico recorrentes e inesperados.  A0. Surto abrupto de medo ou desconforto com pico em minutos em que estão presentes 4 ou mais dos seguintes:(Nota: o surto abrupto pode ter origem num estado calmo ou ansioso)	A1.Palpitações, coração acelerado, taquicardia.
	A2.Sudorese.
	A3.Tremores ou abalos.
	A4.Sensação de falta de ar ou sufocamento.
	A5.Sensação de asfixia.
	A6.Dor ou desconforto torácico.
	A7.Náusea ou desconforto abdominal.
	A8.Sensação de tontura, instabilidade, vertigem ou desmaio.
	A9.Calafrios ou sensação de calor.
	A10.Parestesias
	A11.Desrealização (sensação de irrealidade) ou despersonalização (sensação de estar distanciado de si mesmo).
	A12.Medo de perder o controlo ou “enlouquecer”
	A13.Medo de morrer
B. Pelo menos um dos ataques foi seguido de um mês (ou mais) de uma ou ambas características seguintes:	B1.Apreensão ou preocupação persistente acerca de ataques de pânico adicionais ou sobre as suas consequências.
	B2.Uma mudança desadaptativa significativa no comportamento relacionada com os ataques (p.e. - evicção e isolamento)
C. A perturbação não é consequência dos efeitos psicológicos de uma substância ou de outra condição médica.	
D. A perturbação não é melhor explicada por outro transtorno mental.	

Um ataque de pânico trata-se de um surto abrupto de medo ou mal-estar intenso cujo pico é alcançado em minutos, durante o qual ocorrem quatro ou mais sintomas explanados no DSM-V (tabela 1). (3,12,22) São episódios curtos e autolimitados, podendo o estado de consciência ser ou não preservado no seu decurso.

Pelo seu caráter inesperado, não são identificáveis indícios ou fatores desencadeantes, podendo ter início a partir de um estado relaxado, ou até mesmo ocorrer durante o sono (o doente acorda num estado de pânico - pânico noturno). Todavia, a presença de ataques com correlação a um desencadeante óbvio não permite excluir o diagnóstico de distúrbio de pânico, os dois tipos podem coexistir.(3)

Os quadros clínicos destes doentes são altamente variáveis, não apenas entre diferentes indivíduos, sendo que o próprio doente pode apresentar conjuntos de sintomas distintos durante diferentes episódios ao longo do decurso da doença.(3)

O diagnóstico destes doentes é puramente clínico, com base na descrição dos episódios e comparação com os critérios do DSM-V, uma vez que a fisiopatologia desta doença continua por esclarecer. (3)

Várias etiologias foram propostas e continuam a ser investigadas. Foi observado um fator de hereditariedade, em que filhos de indivíduos com este diagnóstico apresentam risco aumentado de desenvolver esta patologia. Este tipo de observações levou a inúmeras investigações genéticas que se encontram em curso para a identificação de genes possivelmente responsáveis pela hereditariedade deste quadro. Foi ainda observado que determinados agentes químicos, como o lactato de sódio, cafeína, isoproterenol, ioimbina, dióxido de carbono, colecistoquinina e flumazenil , são capazes de induzir ataques de pânico muito mais facilmente em indivíduos com distúrbio de pânico do que em controlos saudáveis.(3,22-25)

O tratamento destes doentes varia globalmente sendo utilizada terapêutica farmacológica associada a terapia cognitivo-comportamental e mudanças de estilo de vida. Os grupos de medicamentos prediletos para estes casos são as benzodiazepinas, os inibidores da recaptção seletivos da serotonina, inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina e antidepressivos tricíclicos.(22)

Ainda assim, uma proporção significativa de doentes (entre 20% a 40%) não responde ao tratamento standard.(4,5)

# Capítulo V

## Comparações

### 5.1. Manifestações Clínicas

Apesar de serem entidades nosológicas distintas, a epilepsia parcial do lobo temporal e o distúrbio de pânico apresentam quadros clínicos que se podem sobrepor. Em ambos os casos o início do quadro é súbito, geralmente sem precipitantes externos perceptíveis e são seguidos de uma recuperação rápida.(4)

Pacientes com crises epiléticas parciais, mais frequentemente do lobo temporal (constituem 40% a 60% das crises), podem, muitas vezes, preencher os requisitos do DSM-V para o diagnóstico de distúrbio de pânico.(26-28) As auras destas crises podem incluir sintomas tão variados como percepções visuais e auditivas, odores, sensações abdominais, distorções de memória ou experiências episódicas de emoções como medo intenso.(28) De todos os distúrbios ansiosos, o distúrbio de pânico é o mais passível de ser gerado diretamente por uma crise epilética.(7)

Estimulação elétrica seletiva do lobo temporal foi capaz de induzir pânico e respetivos sintomas e sinais associados que incluíram tonturas, náuseas, taquicardia, desconforto torácico, alterações de percepção de temperatura e despersonalização.(5,16)

A epilepsia do lobo temporal representa uma doença neuropsiquiátrica complexa, onde a apresentação neurológica pode incluir anomalias afetivas, comportamentais, psicóticas ou de personalidade, o que pode induzir num diagnóstico erróneo.(8) O medo ictal é a alteração afetiva mais comum associada a este conjunto de crises epiléticas.(2,28) Desta forma, doentes com epilepsia do lobo temporal podem experienciar medo, bem como sensações autonómicas características de um ataque de pânico como por exemplo palpitações ou tremor.(27)

Já no ano de 1984, Stern e colegas reconheceram a existência desta sobreposição de quadros clínicos quando observavam uma paciente complexa, afirmando que as síndromes apelidadas de “psiquiátricas puras” não deveriam ser diagnosticadas sem primeiro descartar uma possível epilepsia límbica.(29)

Apesar de, teoricamente, os episódios paroxísticos de ambas as etiologias conseguirem ser destrinçados com base na sua duração, sintomas acessórios, situação em que ocorrem e fatores

agravantes(4), o diagnóstico de casos menos estereotipados torna-se difícil na prática, mesmo para clínicos experientes.(30,31)

Num dos poucos trabalhos que exploram o tema, conduzido por Toni e colegas, foram estudados os sintomas de pacientes com epilepsia parcial e pacientes com distúrbio de pânico. Nos doentes com diagnóstico de epilepsia, 24,4% experienciavam crises semelhantes a ataques de pânico, 7.3% apresentavam ansiedade antecipatória e 9.8% tinham características agorafóbicas. É ainda importante referir que em conjunto com estas manifestações ocorreram alguns fenómenos estreitamente correlacionados com epilepsia do lobo temporal como são exemplos *dejá-vu*, *dejá-vecu*, hipersensibilidade sonora e luminosa. No mesmo estudo, os doentes com diagnóstico de distúrbio de pânico experienciaram um padrão de sintomas psicossensoriais semelhantes aos doentes com epilepsia, com diferença apenas de uma maior frequência de sentimentos de instabilidade e experiência de aceleração mental. (1)

Relativamente à ansiedade antecipatória face aos episódios paroxísticos, esta pode ser observada tanto em pacientes com epilepsia como em pacientes com distúrbio de pânico, uma vez que constitui um dos critérios diagnósticos do DSM-V, especificamente o critério B1(tabela 1). (32)

No tocante à amnésia para o episódio ou alteração de consciência, estão mais patentes nas crises de origem epilética, porém a consciência pode permanecer intacta nos doentes com crises epiléticas temporais em que a manifestação *major* é o medo.(7,28)

Apesar de escassos, foram relatados casos de pacientes inicialmente diagnosticados com distúrbio de pânico que viram, à *posteriori*, o seu diagnóstico alterado para um de etiologia epilética. (6,12,16,17,26,33,34)

Dos relatos de caso encontrados na pesquisa realizada para este trabalho, 43 (quarenta e três) apresentavam sintomas ansiosos, tendo que, de acordo com os sintomas descritos, 39 (trinta e nove) preenchiam os critérios para diagnóstico de distúrbio de pânico de acordo com a versão mais recente do DSM-V.(2,6,35-44,16,45,18,26,28,30,31,33,34) Muitos deles foram classificados de acordo com edições mais antigas deste manual, por esta razão encontram-se contemplados.

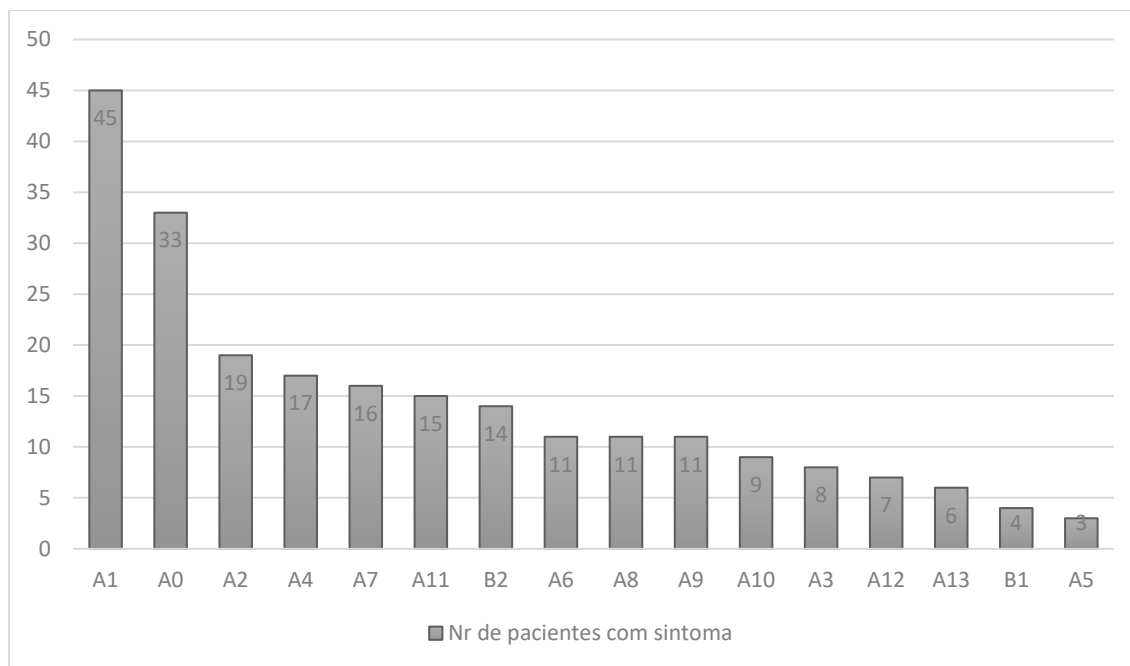


Figura 3 - Número de doentes com sintomas integrantes do diagnóstico de doença de pânico explanados no DSM-V

De acordo com os dados recolhidos relativos a relatos de caso, os cinco sintomas mais comumente apresentados incluem palpitações, coração acelerado, taquicardia (A1), Surto abrupto de medo ou desconforto com pico em minutos (A0), sudorese (A2), sensação de falta de ar ou sufocamento (A4) e Náusea ou desconforto abdominal (A7).

Destes relatos de caso com sintomatologia de pânico, cinco pacientes tinham episódios noturnos em que acordavam em pânico.(31,35,38,42)

Relativamente à sintomatologia, é seguro afirmar que existem casos em que o diagnóstico diferencial entre TLE e PD é muito difícil dada à similaridade das manifestações clínicas.

## 5.2. Estruturas anatómicas - Imagiologia Simples

As estruturas mediais do lobo temporal têm um papel crucial na patogénese das crises epilépticas do lobo temporal. De forma mais particular, a amígdala é responsável pelo processamento e resposta a estímulos emocionais provenientes de múltiplas fontes.(7) Esta estrutura tem importantes e vastas ligações com o hipotálamo e com estruturas mais inferiores do tronco cerebral, que são cruciais no desenvolvimento do medo ictal.(12)



O medo ictal não é uma característica exclusiva do envolvimento da amígdala, uma vez que, devido às inúmeras ligações, pode também estar associado a atividade epiléptica com origem nos córtices cingulado, orbito-frontal e noutras estruturas límbicas.(7)

Estudos imagiológicos, por via de ressonância magnética, apontam para uma redução, nos doentes com distúrbio de pânico, do volume amigdalal bilateral(46,47) quando comparados com os respetivos grupos de controlos saudáveis. Um dos estudos, realizados por Uchida e colegas documentou uma redução do volume do hipocampo nos doentes com este diagnóstico.(47) Um trabalho mais recente acrescentou o facto de estes doentes também apresentarem uma diminuição do volume do lobo frontal direito.(48)

Já no estudo de pacientes com epilepsia do lobo temporal, a alteração mais frequentemente encontrada é uma diminuição do volume do hipocampo.(49,50) Esta diminuição no volume é acompanhada por uma reorganização da estrutura interna do hipocampo(49) e pode ser, frequentemente ladeada pelo alargamento do corno temporal ipsilateral ao hipocampo afetado.(50)

Nos relatos de caso mencionados no ponto anterior foram documentadas anomalias em alguns pacientes com sintomatologia compatível com distúrbio de pânico, utilizando técnicas de imagem simples. De todos os relatos, apenas vinte e nove casos foram estudados com recurso a estas técnicas, sendo que destes apenas dezanove apresentavam um exame imagiológico anormal. Dois doentes registaram proeminência dos cornos temporais(28,36) e dez doentes apresentaram lesões localizadas no lobo temporal, entre elas tumores, lesões pré-malignas e patologias benignas como angiomas.(2,6,12,16-18,26,42,44) Cinco doentes revelaram atrofia do hipocampo(30,34,41,45) e um doente apresentou assimetria dos ventrículos laterais havendo um aumento do ventrículo lateral direito em comparação com o esquerdo.(38)

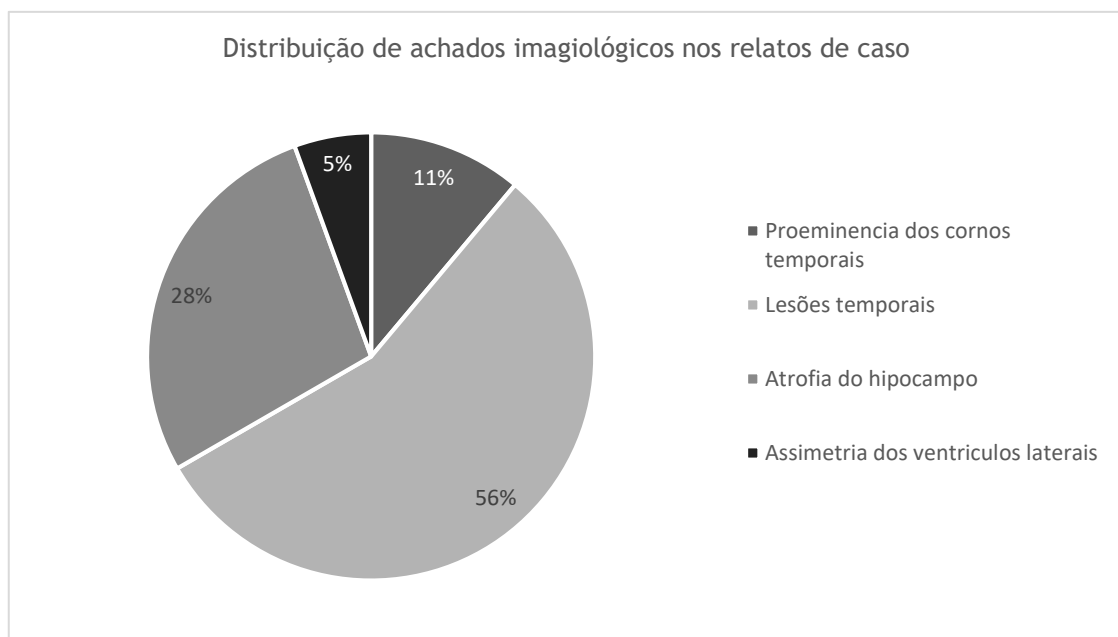


Figura 4-Distribuição dos achados imagiológicos anormais nos relatos de caso analisados

Desta forma, os relatos de caso que não se devem a lesões, são mais concordantes com os achados imagiológicos reportados em estudos em doentes com epilepsia do lobo temporal, apesar a sua sintomatologia principal coincidir com a de PD.(49,50)

### 5.3. Eletroencefalografia

O eletroencefalograma (EEG) é um método complementar de diagnóstico não invasivo, barato e relativamente acessível globalmente para monitorizar a função cerebral.(51)

Constitui uma ferramenta útil para apoiar o diagnóstico de uma síndrome epilética, porém uma descarga epileptiforme isolada sem clínica compatível não faz um diagnóstico de epilepsia. No entanto, um resultado negativo num doente com clínica sugestiva pode ser, em muitos casos, explicado pela baixa sensibilidade dos elétrodos superficiais relativamente a potenciais mais fracos ou potenciais gerados em estruturas mais profundas.(4,5,28) Até 20% dos pacientes com diagnóstico clínico de epilepsia não apresentam alterações no EEG.(8)

As descargas epileptiformes típicas apresentam-se sob a forma de picos de onda, ondas “agudas” rítmicas e lentificação da atividade cerebral focalizada.(4,28) É ainda sugerido que complexos de picos de onda repetitivos, quando gerados em estruturas cerebrais profundas, particularmente no sistema límbico, possam apresentar-se como ondas lentas no exame com elétrodos superficiais. Por conseguinte, podem ser interpretados como atividade teta regular ou irregular.(4) Uma anomalia eletroencefalográfica geralmente não reflete um processo patológico específico, mas sim uma alteração na atividade cerebral.(51)

Pacientes com distúrbio de pânico podem apresentar repetidamente descargas síncronas anormais ou mesmo picos de onda típicos das descargas epiléticas.(4)

Num estudo realizado por Lopes e colegas, em que ataques de pânico foram induzidos, com recurso a CO<sub>2</sub>, em doentes com este distúrbio, foram encontradas alterações nos eletroencefalogramas, nomeadamente uma maior ativação temporal direita. Este achado pode representar a ativação amigdalár subcortical numa situação de ataque de pânico.(25)

Ryback e Gardner usaram uma injeção de procaína, que ativa seletivamente o sistema límbico, para induzir crises de pânico e estudaram estes doentes com recurso ao eletroencefalograma. Dos dez pacientes com distúrbio de pânico estudados, oito apresentaram alterações no EEG, um recusou o exame e um não acusou anomalias eletroencefalográficas.(52)

Durante o registo eletroencefalográfico com eléctodos profundos em doentes com TLE cuja manifestação principal era medo, Biraben e colegas relacionaram a ocorrência de episódios de ansiedade isolada com uma descarga epilética no hipocampo direito, e notaram que os sintomas viscerais associados eram mais intensos quando havia envolvimento da amígdala. Num dos pacientes foram associadas as sensações de medo e pânico a descargas no córtex cingulado anterior, córtex orbital e neocórtex temporal, que podem ser justificadas pelas inúmeras conexões recíprocas entre a amígdala e estes territórios. (32)

Nos relatos de caso estudados, apenas seis pacientes não apresentaram alterações no EEG de superfície. (2,35,44,45) Dezasseis doentes apresentaram apenas atividade eléctrica com picos de onda, treze doentes apresentaram unicamente alterações relacionadas com ondas lentas e oito apresentavam alterações mistas. (6,12,34-43,16,45,17,18,26,28,30,31,33)

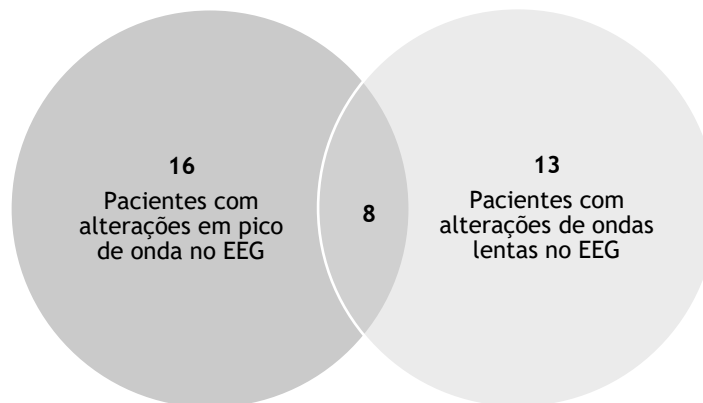


Figura 5- Diagrama com os achados eletroencefalográficos dos estudos de caso analisados

Trinta pacientes, dos quarenta e três totais, apresentaram estas alterações da atividade eléctrica cerebral na região temporal. (6,17,37-41,43,45,18,26,28,30,31,34-36)

De acordo com os resultados dos casos clínicos apresentados acima podemos inferir que apesar de um diagnóstico de pânico primário ou de estes casos preencherem os critérios clínicos do DSM-V para o distúrbio de pânico, cerca de 86% dos casos apresentaram anomalias no eletroencefalograma apoiando uma possível disfunção cerebral nestes doentes.

## 5.4. Magnetoencefalografia

Quando em associação com o eletroencefalograma, o recurso à magnetoencefalografia (MEG) aumenta a sensibilidade para a deteção de atividade eléctrica cerebral anormal. (51,53) Oferece uma localização mais precisa do foco epilético quando comparada ao EEG simples devido à eliminação dos artefactos resultantes dos tecidos circundantes bem como a alta resolução

temporal.(8,54) Esta técnica pode detetar atividade não visível no EEG, porém é um procedimento caro e pouco acessível a nível global. (5,14)

A coerência é uma medida de sincronia entre sinais de diferentes regiões para cada uma das frequências do sinal EEG ou MEG.(55) Esta técnica permite determinar se uma estrutura específica se encontra hiperconectada ou hipoconectada. Quando uma estrutura apresenta uma elevada coerência, diz-se hiperconectada o que implica um estado de hiperexcitabilidade do tecido nervoso.(5,55,56) Uma estrutura com uma coerência anormalmente baixa classifica-se como hipoconectada e este achado está relacionado com o aumento da eficácia da função desta região.(55)

Num estudo de 2013, Boutros e a sua equipa estudaram pacientes com distúrbio de pânico com recurso a MEG. Apesar da amostra reduzida, encontraram valores de coerência significativamente mais altos nos doentes com PD, especialmente nas regiões frontotemporais esquerdas, comparativamente com controlos saudáveis. Este achado aponta a favor de uma possível hiperexcitabilidade no circuito cerebral do medo para a génese dos ataques de pânico nestes doentes.(56)

Porém, no seu estudo mais recente, que data de 2017, Boutros e a sua equipa encontraram resultados contraditórios. Os doentes com DP revelaram uma coerência significativamente reduzida em regiões frontotemporais com conexões fortes com áreas temporolimbicas relacionadas com o medo, comparativamente com os controlos saudáveis. Com estes dados, a equipa postulou que estes doentes não apresentam uma hiperexcitabilidade mas sim uma diminuição dos mecanismos de inibição nas estruturas pré-frontais que regulam estruturas do sistema límbico, podendo causar a emergência de ataques de pânico.(55)

Neste caso, devido à escassez de estudos feitos em doentes com distúrbio de pânico, bem como de relatos de caso, com recurso a esta técnica, os dados existentes apenas permitem inferir que há uma disritmia, entenda-se alteração, do padrão de atividade considera elétrica cerebral nestes doentes uma vez que foram encontrados dados tanto a favor da hiperexcitabilidade(56) como do défice de função dos sistemas inibitórios(55).

## **5.5. Imagem nuclear**

O foco primário dos estudos que utilizam a tomografia por emissão de positrões (PET) é a investigação de patologias neurológicas. (57)

A epilepsia pode resultar em várias anomalias tanto no fluxo sanguíneo cerebral como no metabolismo cerebral que são quantificáveis com recurso a imagem nuclear.(49) Os doentes

com TLE, mais particularmente, apresentam, em repouso, hipometabolismo e hipoperfusão ipsilateral ao foco epilético do lobo temporal medial, em 90% a 95% dos casos e , em menor proporção, na região parahipocampal (amígdala), gânglios da base e polo temporal. Relativamente ao período ictal, a TLE distingue-se pela hiperperfusão na área temporal medial.(49,50,58,59)

Quando este método é aplicado ao estudo de populações psiquiátricas é necessário tomar algumas precauções. A homogeneidade do grupo de pacientes a estudar é fundamental e bem como a correlação entre o momento de realização do exame e o estado clínico do paciente.(57)

Num dos estudos pioneiros, em 1984, Reiman e colegas analisaram o fluxo cerebral sanguíneo (CBF) de dez pacientes com diagnóstico de Distúrbio de Pânico e compararam os resultados com os obtidos em seis controlos saudáveis. Todos os sujeitos foram testados em repouso, mas apenas os doentes com distúrbio de pânico e dois controlos saudáveis foram testados após receberem uma infusão de lactato de sódio, com intuito de despoletar uma crise. Mediante a sua resposta à infusão de lactato os indivíduos foram divididos em três grupos, PD responsivos ao lactato (sete pacientes), PD não responsivos a lactato (três pacientes) e controlos saudáveis (seis). Os pacientes lactato positivos apresentaram uma assimetria no CBF circunscrita ao giro parahipocampal, com diminuição da perfusão cerebral no estado de repouso contrastante com o aumento durante a crise provocada pela infusão de lactato de sódio.(60) Estas alterações foram confirmadas pelo mesmo, dois anos mais tarde, num estudo com maior população e com análise não apenas do CBF mas também do metabolismo cerebral e consumo de oxigénio. Para além de confirmar os achados iniciais este estudo revelou que os pacientes com distúrbio de pânico lactato positivos apresentavam um metabolismo cerebral bastante superior ao observado nos controlos após a indução da crise um muito mais baixo durante o repouso.(61)

Um outro trabalho feito com indução de crise, com recurso a lactato, em doentes do sexo feminino com distúrbio de pânico, estudou o metabolismo cerebral desta população em comparação com controlos saudáveis. Estas mulheres apresentavam aumentos do metabolismo no hipocampo e região parahipocampal esquerdas durante o episódio de pânico induzido. Foi ainda observada diminuição do metabolismo cerebral nas regiões parietal inferior e temporal superior direitas.(24)

Num estudo mais recente tentou-se a ativação seletiva o sistema límbico através do uso de procaína e, a partir daí, estudar os efeitos somáticos e imagiológicos desta ativação. Os indivíduos estudados para além da sintomatologia específica demonstraram aumento do CBF bilateral no giro cingulado anterior, insula e região da amígdala (giro parahipocampal).(62)

Um facto interessante que merece destaque é o facto de pacientes com resposta positiva à terapêutica instituída normalizaram o seu metabolismo cerebral, particularmente no hipocampo e no córtex frontal medial bilateralmente.(4)

Nos dois relatos de casos analisados com sintomatologia compatível com distúrbio de pânico e com estudo de imagem nuclear um apresentava hipometabolismo do lobo temporal medial esquerdo e outro hipoperfusão do lobo temporal medial esquerdo, em repouso, o que é compatível com a informação dos estudos acima descritos.(41,45)

É possível inferir, á luz dos poucos estudos existentes, que os achados de PET e SPECT em pacientes com distúrbio de pânico são semelhantes aos encontrados em pacientes com TLE.

## 5.6. Potenciais cognitivos (P300)

A análise de potenciais suscitados por eventos ( *Event-related potentials*, ERPs) surgiu na década de sessenta do século passado e é realizada através de EEGs sucessivos com apresentação repetida de um estímulo, segundo o paradigma *oddball*.(63-65) Este método de estudo é objetivo e não invasivo.(66)

O Potencial P300 é um componente tardio dos ERPs que ocorre com uma latência de aproximadamente 300 milissegundos após a apresentação do estímulo. As suas características de onda não sofrem alterações com a natureza do estímulo, mas são influenciadas pelo processamento cognitivo em decurso.(67) A análise deste potencial evocado pode ser útil no estudo de funções cognitivas a cargo de sistemas cerebrais não específicos como o sistema temporolimbico e tronco-reticular.(64,66) Estes estão responsáveis por processos ligados ao reconhecimento e diferenciação de estímulos, nível de atenção voluntária, tomada de decisão, resolução da incerteza, avaliação cognitiva do estímulo e pode ainda servir como método de avaliação da memória executiva (curto-prazo).(63,64,68)

Estudos relacionados com este potencial, em indivíduos com epilepsia do lobo temporal, apresentaram resultados muito dispares. Alguns estudos não encontram diferenças significativas nas características do P300 (latência, amplitude e habituação) entre os pacientes com TLE e os controlos saudáveis.(67,68). Estes estudos foram realizados em crianças e em doentes com início recente da TLE. Tendo em conta que, no tocante à epilepsia, é sugerido que as alterações das funções cognitivas se agravem com a frequência e o tempo de duração da doença, estes doentes podem apresentar-se ainda numa fase muito inicial do processo patológico para serem visíveis alterações a nível da cognição via estudo do P300.(66)

Os estudos que identificaram anomalias nas características do P300, são concordantes na diminuição da amplitude deste potencial, discordando no que respeita à latência do mesmo.(65,66,69) Quanto à latência da onda, foi observada uma maior latência nos pacientes com TLE em dois estudos (65,66) em comparação com os controlos saudáveis e um estudo identificou uma latência diminuída nos pacientes epiléticos.(69) A diminuição da amplitude do

P300 nestes doentes traduz uma disfunção das funções cognitivas como a atenção, concentração e capacidade de processamento cerebral.(65)

Este potencial, por possibilitar o estudo de funções cognitivas a cargo de estruturas temporolimbicas, e a disfunção destas poder estar na génese da perturbação de pânico, torna-se relevante para o estudo de pacientes com este distúrbio.(63)

Gordeev e colegas, dedicaram-se ao estudo das funções cognitivas nos doentes com distúrbio de pânico. Realizaram dois estudos, com dois anos de intervalo, em que verificaram não apenas diferenças entre os doentes com este distúrbio e os controlos saudáveis no tocante às características da onda P300, mas também entre doentes com ataques de pânico típicos e atípicos. Este estudo, analisou para além da amplitude de onda do P300, o período de habituação ao estímulo. Este período, em controlos saudáveis, tem uma tendência decrescente com a repetição sucessiva dos estímulos. Os pacientes com PA típicos apresentam uma amplitude do P300 aumentada e um processo de habituação um pouco mais lento, mas não distorcido. Já os pacientes com PA de características atípicas apresentam uma diminuição da amplitude de onda P300 e apresentam uma distorção da habituação.(63,64)

Sintomas PA típicos	Sintomas PA atípicos
<ul style="list-style-type: none"><li>• Sensação de falta de ar</li><li>• Palpitações fortes</li><li>• Sudorese</li><li>• Parestesias</li><li>• Sensação de frio ou calor</li><li>• Arrepios</li><li>• Desconforto torácico esquerdo</li><li>• Desrealização</li><li>• Vertigem ou instabilidade</li><li>• Tontura ou pré-síncope</li><li>• Medo de morrer</li><li>• Sensação de tensão interior</li><li>• Micção frequente</li><li>• Medo de perder o controlo.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sensação de asfixia</li><li>• Convulsões nos membros</li><li>• Desconforto epigástrico</li><li>• Alteração da visão ou audição</li><li>• Sensação de perda de força na mão ou pé</li><li>• Náusea ou vômitos</li><li>• Alterações na marcha</li><li>• Perda de voz</li><li>• Sensação de que o corpo estava em alongamento permanente</li><li>• Perda de consciencia</li><li>• Irritabilidade ou agressividade</li><li>• Cefaleia</li></ul>

Figura 6 - Sintomas considerados para a divisão dos subgrupos no estudo de Gordeev e colegas

Estes resultados traduzem, em ambos os subgrupos, disfunções das estruturas envolvidas na cognição. No primeiro subgrupo, que apresentam uma maior amplitude de onda, esta alteração pode indicar hiperatividade das estruturas límbicas da região hipocampal, o que pode ser confirmado com o aumento espectral de ondas lentas, particularmente teta, em doentes com PD.

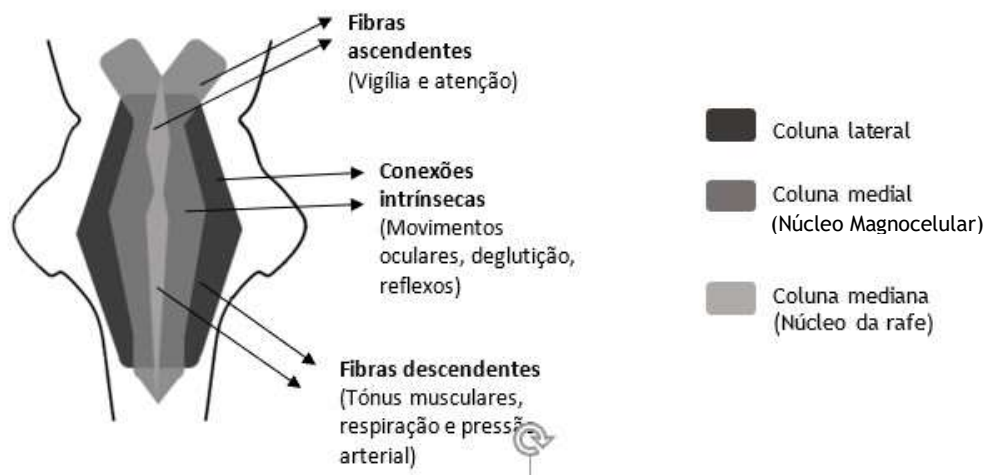


Figura 7- Formação reticular e funções associadas

A menor amplitude do P300 no segundo subgrupo, doentes com ataque de pânico atípicos, pode ser explicado pelo alto nível de ativação inespecífica das estruturas reticulo-talâmicas. A habituação distorcida nestes pacientes também apoia, segundo Gordeev, a predominância do processo de ativação. (64)

Tabela 2 - Resumo das alterações relativas às características do P300

PATOLOGIA	AMPLITUDE	LATÊNCIA	HABITUAÇÃO
TLE	Diminuída	n/c	n/a
PD - TÍPICO	Aumentada	n/a	Lentificada Não distorcida
PD - ATÍPICO	Diminuída	n/a	Distorcida

n/c: achados não concordantes; n/a: parâmetro não avaliado

As duas patologias demonstram uma alteração do processo cognitivo, quer por alentamento do mesmo, quer por ativação excessiva das vias responsáveis. O único parâmetro comparável, tendo em conta os dados é a amplitude de onda. Pacientes com epilepsia do lobo temporal apresentam uma amplitude do P300 diminuída em comparação com os controlos saudáveis. Pacientes de um subgrupo com alguns sintomas considerados atípicos por Gordeev e pela sua equipa apresentam a mesma alteração de amplitude. De ressaltar que alguns dos sintomas considerados atípicos por esta equipa em 2008, estão hoje tablados no DSM-V como sintomas típicos como é o caso da sensação de asfixia, desconforto epigástrico e náuseas ou vômitos (tabela 1). (3)



## 5.7. Terapêutica

A terapêutica medicamentosa da epilepsia é constituída por um largo e emergente número de fármacos que tem como objetivo diminuir a atividade elétrica cerebral excessiva. A medicação deve ser individualizada e na menor dose possível para controlo das crises. São aconselhadas ainda algumas medidas terapêuticas não farmacológicas como controlo e melhoria da qualidade do sono, incentivo da manutenção da terapêutica e gestão de *stress*.(13)

Sem estudos que forneçam estatísticas exatas, existem relatos de casos de TLE refratários à medicação antiepilética. Nestes casos a alternativa sugerida é a intervenção cirúrgica. (2,12,15,16,18)

No tocante aos pacientes com distúrbio de pânico, o seu tratamento *standard* varia de forma global. Os grupos de medicamentos prediletos para estes casos são as benzodiazepinas, os inibidores da recaptção seletivos da serotonina, inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina e antidepressivos tricíclicos. A esta terapêutica farmacológica é aconselhado acoplar terapia cognitivo-comportamental, higiene do sono e técnicas de gestão de *stress*.(22)

Ainda assim, uma proporção significativa de doentes (entre 20% a 40%) não responde ao tratamento *standard*(4,5). Para estes doentes tem sido sugerido o uso de drogas antiepiléticas como medicação de segunda linha.(40)

Existem poucos estudos realizados para aferir a eficácia terapêutica de medicamentos antiepiléticos em doentes com PD. No entanto, alguns estudos mais antigos exploram os efeitos de drogas anticonvulsivas na diminuição da atividade neuronal excessiva, particularmente na amígdala, bem como o seu papel adjuvante do desmame terapêutico, nos doentes com PD.(40,70)

A eficácia da carbamazepina no tratamento destes doentes não é consensual. Um estudo de Uhde e colegas, publicado no ano de 1988, avaliou o efeito terapêutico isolado da carbamazepina em pacientes com PD. Apenas um paciente, que representa 7% da amostra, apresentou melhoria marcada dos sintomas de pânico. Uma melhoria mínima dos sintomas foi reportada em 64% dos doentes e 29% não demonstraram alterações na sintomatologia.(71) Porém, no ano seguinte, Tondo e a sua equipa, publicaram o seu estudo onde administraram carbamazepina a uma amostra significativamente maior de doentes DP e no qual 58,8% obtiveram uma resposta considerada boa a este tratamento. Neste estudo, a melhoria sintomática estava diretamente relacionada com um período de tratamento superior a 7,2 meses.(72) Dois outros estudos concluíram que o uso desta droga como coadjuvante no desmame de benzodiazepinas, nomeadamente alprazolam, pode ser benéfico para evitar uma

recaída ou uma síndrome de privação, sendo, no entanto, necessário pesar os efeitos adversos deste fármaco.(73,74)

Outro dos fármacos antiepiléticos com estudos publicados com foco no tratamento de doentes com DP é o valproato. O valproato é um antiepilético que aumenta a transmissão GABAérgica. No seu estudo, Primeau e colegas administraram este medicamento a dez pacientes com DP titulando a dose para cada paciente com o teto mínimo de 500mg/dia e o máximo de 2250mg/dia. No final do estudo, estes doentes apresentaram melhoria significativa nos sintomas, avaliados por diferentes escalas. Assim, conclui-se que o valproato tem efeitos positivos na atenuação de sintomas de pacientes com PD.(75)

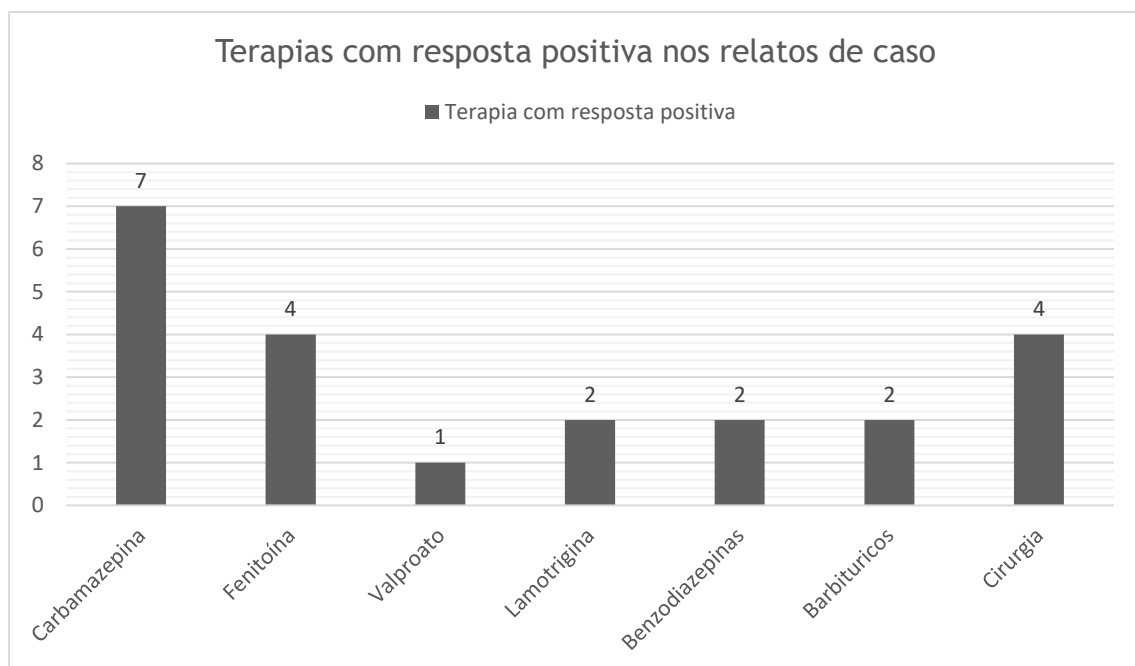


Figura 8 - Respostas positivas dos relatos de caso com PD

Dos relatos de caso analisados para este trabalho, vinte e cinco mencionaram terapêutica e dezassete pacientes responderam positivamente à medicação antiepilética, com atenuação ou extinção das crises de pânico. De dezassete, quatro responderam positivamente à fenitoína e sete apresentaram melhorias com a administração de carbamazepina. Ainda de ressaltar que foram reportadas algumas respostas positivas a lamotrigina e valproato.(2,18,41-43,45,28,30,31,33,35,38-40)

Estudos de medicação ansiolítica na população com epilepsia do lobo temporal como terapêutica única não foram encontrados.

É possível inferir que alguns pacientes com PD possam responder positivamente a medicamentos antiepiléticos, reportando melhorias sintomáticas, mas esta observação pode não se aplicar a todos os doentes.

# Capítulo VI

## Conclusão

A epilepsia do lobo temporal e o distúrbio de pânico são comparáveis em vários níveis, sendo esta semelhança inegável no que toca à apresentação clínica e aos achados de imagem nuclear com estudo do metabolismo e perfusão cerebrais.

Ao longo deste trabalho foi possível verificar que os quadros clínicos de ambas as patologias podem ser indistinguíveis na ausência de sintomas estereotipados ou generalização da crise no caso dos doentes com TLE. Assim, justifica-se uma abordagem mais detalhada destes doentes em que o diagnóstico é ambíguo.

Para tal, foram analisados alguns dos métodos complementares utilizados no estudo de doentes com epilepsia.

A técnica que resultou numa sobreposição perfeita de ambas as entidades foi a imagem nuclear com avaliação do metabolismo e perfusão cerebral. Em ambas as patologias, existe hipermetabolismo e hiperperfusão da zona de foco durante a crise e, em repouso, uma inversão deste quadro com hipometabolismo e hipoperfusão focal.

Nas técnicas de imagem simples verifica-se que uma diminuição do volume do hipocampo é o denominador comum em ambas as patologias, embora outras alterações estejam presentes em doentes com PD, como é o caso da redução do volume amigdalár bilaterar. A atrofia destas estruturas pode condicionar uma disfunção do sistema límbico.

No estudo eletroencefalográfico foram encontradas anomalias na atividade cerebral de doentes com PD, muitas delas equiparáveis diretamente à atividade em picos de onda observável em doentes com TLE. Outra alteração frequente nos doentes com PD foi o aparecimento de ondas lentas. Os clusters de ondas lentas podem ser comparáveis a potenciais epiléticos por transformação das características mecânicas das ondas ao atravessarem o tecido cerebral até chegar ao eléctrodos superficiais, desde o seu foco profundo.(4)

Os dados de magnetoencefalografia foram contraditórios apoiando tanto uma teoria de hiperexcitabilidade como de diminuição da função dos sistemas inibitórios cerebrais, nos doentes com PD.

No que toca à alteração do processo cognitivo ambas as patologias parecem ter, de alguma forma, este aspeto comprometido. Foram encontradas alterações em várias características de onda P300 sendo a única sobreponível a diminuição da amplitude do potencial.

Quanto à terapêutica, há uma possibilidade de doentes com PD responderem a algumas drogas tradicionalmente antiepiléticas.

É importante ressaltar que, em alguns estudos mencionados neste trabalho foi possível distinguir dois subgrupos de doentes com PD consoante a sua resposta ou não a um fármaco, ou consoante alterações apresentadas nos exames. Existe assim, a possibilidade de existir um subgrupo que não é puramente psiquiátrico, podendo ter alterações nos meios complementares de diagnóstico e melhor resposta a terapêutica antiepilética.

Deste trabalho, retiramos a importância de investigar, mais detalhadamente e com amostras significativas, doentes com sintomatologia de PD através de uma bateria de exames e questionários clínicos de forma a poder tirar elações com algum grau de certeza. Propomos ainda a realização e ensaios clínicos com terapêuticas antiepiléticas atuais e análise risco-benefício comparativamente com as drogas *standard* utilizadas nestes doentes.

Em suma, este trabalho, embora aponte semelhanças entre as duas doenças, não nos permite inferir com firmeza de que estas patologias têm uma base comum. Permite, no entanto, reconhecer que este tópico merece atenção futura, sendo merecedor de novos estudos mais complexos que podem não só estabelecer uma base fisiopatológica comum entre estas patologias, mas também descobrir um novo subgrupo de pacientes neurológicos e otimizar a sua terapêutica.

## Referências Bibliográficas

1. Toni C, Cassano GB, Perugi G, Murri L, Mancino M, Petracca A, et al. Psychosensorial and related phenomena in panic disorder and in temporal lobe epilepsy. *Compr Psychiatry* [Internet]. 1996;37(2):125-33.
2. Alemayehu S, Bergey GK, Barry E, Krumholz A, Wolf A, Fleming CP, et al. Panic Attacks as Ictal Manifestations of Parietal Lobe Seizures. *Epilepsia*. 1995;36(8):824-30.
3. Philips KA, Craske MG, Andrews JG, Bögels SM, Friedman MJ, Hollander E, et al. Transtornos de Ansiedade. In: *Manual Diagnóstico E Estatístico De Transtornos Mentais - Dsm - V*. 5th ed. Artmed; 2014. p. 190-234.
4. Adamaszek M, Olbrich S, Gallinat J. The diagnostic value of clinical EEG in detecting abnormal synchronicity in panic disorder. *Clin EEG Neurosci*. 2011;42(3):166-74.
5. Boutros NN, Bowyer S, Wang J, Urfy MZ, Loeb JA. Epilepsy spectrum disorders: A concept in need of validation or refutation. *Med Hypotheses* [Internet]. 2015;85(5):656-63.
6. Gallinat J, Stotz-Ingenlath G, Lang UE, Hegerl U. Panic attacks, spike-wave activity, and limbic dysfunction: A case report. *Pharmacopsychiatry*. 2003;36(3):123-6.
7. Beyenburg S, Mitchell AJ, Schmidt D, Elger CE, Reuber M. Anxiety in patients with epilepsy: Systematic review and suggestions for clinical management. *Epilepsy Behav*. 2005;7(2):161-71.
8. Beletsky V, Mirsattari SM. Epilepsy, Mental Health Disorder, or Both? *Epilepsy Res Treat* [Internet]. 2012;2012:1-13.
9. Weilburg JB, Schachter S, Worth J, Pollack MH, Sachs GS, Ives JR, et al. EEG abnormalities in patients with atypical panic attacks. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 1995;56(8):358–362.
10. Thom M, Sisodiya S, Najm I. Neuropathology of Epilepsy. In: *Greenfield's Neuropathology*. 8th ed. 2008. p. 883-7.
11. Fisher RS, Boas WVE, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE) \*Robert. *Epilepsia* [Internet]. 2005;46(4):1-3.
12. Scalise A, Placidi F, Diomedi M, De Simone R, Gigli GL. Panic disorder or epilepsy? A case report. *J Neurol Sci*. 2006;246(1-2):173-5.
13. Stafstrom CE, Carmanr L. Seizures and epilepsy: An overview for neuroscientists. *Cold Spring Harb Perspect Med* [Internet]. 2015;5(6):1-18.
14. Ergün EL, Saygi S, Yalnizoglu D, Oguz KK, Erbas B. SPECT-PET in epilepsy and clinical

- approach in evaluation. *Semin Nucl Med* [Internet]. 2016;46(4):294-307.
15. Falco-Walter JJ, Scheffer IE, Fisher RS. The new definition and classification of seizures and epilepsy. *Epilepsy Res.* 2018;139(November 2017):73-9.
  16. Plotnik AN, Carney P, Schweder P, O'Brien TJ, Velakoulis D, Drummond KJ. Seizures initially diagnosed as panic attacks: case series. *Aust N Z J Psychiatry* [Internet]. 2009 Sep;43(9):878-82.
  17. Brigo F, Ferlisi M, Fiaschi A, Bongiovanni LG. Fear as the only clinical expression of affective focal status epilepticus. *Epilepsy Behav* [Internet]. 2011;20(1):107-10.
  18. Young GB, Chandarana PC, Blume WT, McLachlan RS, Muñoz DG, Girvin JP. Mesial Temporal Lobe Seizures Presenting as Anxiety Disorders. *J Neuropsychiatr.* 1995;7(3):352-7.
  19. Bruni J. Episodic Impairment of Consciousness. In: *Bradley's Neurology in Clinical Practice*. 6th ed. 2008. p. 17-9.
  20. Bowman ES. PSEUDOSEIZURES. *Psychiatr Clin North Am* [Internet]. 1998 Sep;21(3):649-57.
  21. Boutros NN, Gjini K, Moran J, Chugani H, Bowyer S. Panic versus epilepsy: A challenging differential diagnosis. *Clin EEG Neurosci.* 2013;44(4):313-8.
  22. Harrison P, Cowen P, Burns T, Fazel M. Anxiety and Obsessive-Compulsive Disorders. In: *Shorter Oxford Textbook of Psychiatry*. 7th ed. p. 180-3.
  23. De Cristofaro MTR, Sessarego A, Pupi A, Biondi F, Faravelli C. Brain perfusion abnormalities in drug-naive, lactate-sensitive panic patients: A SPECT study. *Biol Psychiatry.* 1993;33(7):505-12.
  24. Bisaga A, Katz JL, Antonini A, Wright CE, Margouleff C, Gorman JM, et al. Cerebral glucose metabolism in women with panic disorder. *Am J Psychiatry* [Internet]. 1998;155(9):1178-83.
  25. Lopes FL, Oliveira MM, Freire RC, Caldirola D, Perna G, Bellodi L, et al. Carbon dioxide-induced panic attacks and quantitative electroencephalogram in panic disorder patients. *World J Biol Psychiatry.* 2010;11(2 PART 2):357-63.
  26. Mirsattari SM, Gofton TE, Chong DJ. Misdiagnosis of Epileptic Seizures as Manifestations of Psychiatric Illnesses. *Can J Neurol Sci / J Can des Sci Neurol* [Internet]. 2011 May 2;38(03):487-93.
  27. Vasquez B, Devinsky O. Epilepsy and Anxiety. *Epilepsy Behav* [Internet]. 2003 Aug;1(4):228-34.
  28. Tisher PW, Holzer JC, Greenberg M, Benjamin S, Devinsky O, Bear DM. Psychiatric presentations of epilepsy. *Harv Rev Psychiatry* [Internet]. 1993;1(4):219-8.
  29. Stern TA, Murray GB. Single Case Study: Complex Partial Seizures Presenting as a

- Psychiatric Illness. *J Nerv Ment Dis.* 1984;172(20):625-7.
30. Thompson SA. Partial seizures presenting as panic attacks. *BMJ.* 2000;321(7267):1002-3.
  31. Laidlaw JDD, Zaw KM. Epilepsy mistaken for panic attacks in an adolescent girl. *Br Med J.* 1993;306(March 1993):709-10.
  32. Biraben A, Taussig D, Thomas P, Even C, Vignal JP, Scarabin JM, et al. Fear as the main feature of epileptic seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;70(2):186-91.
  33. Langs G, Fabisch H, Fabisch K. A Case of Comorbidity between Panic Disorder and Photosensitive Epilepsy. *Psychopathology.* 2000;(33):271-4.
  34. Di Gennaro G, Meldolesi GN, Esposito V, Quarato PP, Grammaldo LG, Picardi A. Partial Seizures due to Sclerosis of the Right Amygdala Presenting as Panic Disorder. *Psychopathology.* 2007;40(3):178-83.
  35. Edlund MJ, Swann AC, Clothier J. Patients with panic attacks and abnormal EEG results. *Am J Psychiatry.* 1987;144(4):508-9.
  36. Weilburg JB, Bear DM, Sachs G. Three Patients With Concomitant Panic Attacks and Seizure Disorder: Possible Clues to the Neurology of Anxiety. *Am J Psychiatry.* 1987;144(August):1053-6.
  37. Reid TL, Raj BA, Sheehan DR. Ictal Panic/Epileptogenic Activity. *Psychosomatics [Internet].* 1988 Jan;29(4):431-3.
  38. McNamara ME, Fogel BS. Anticonvulsant-Responsive Panic Attacks With Temporal Lobe EEG Abnormalities. *J Neuropsychiatr.* 1990;2(2):193-6.
  39. Handal NM, Masand P, Weilburg JB. Panic disorder and complex partial seizures. A truly complex relationship. *Psychosomatics [Internet].* 1995;36(5):498-502.
  40. Dantendorfer K, Amering M, Baischer W, Berger P, Steinberger K, Katschnig H. Is there a pathophysiological and therapeutic link between panic disorder and epilepsy? *Acta Psychiatr Scand.* 1995;91(1995):430-2.
  41. Lee DO, Helmers SL, Steingard RJ, DeMaso DR. Case study: seizure disorder presenting as panic disorder with agoraphobia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry [Internet].* 1997 Sep;36(9):1295-8.
  42. Daly KA, Kushner MG, Clayton PJ, Crow S, Knopman D. Seizure disorder is in the differential diagnosis of panic disorder. *Psychosomatics [Internet].* 2000 Sep;41(5):436-8.
  43. Gerez M, Sada A, Tello A. Amygdalar Hyperactivity, a Fear-Related Link between Panic Disorder and Mesiotemporal Epilepsy. *Clin EEG Neurosci [Internet].* 2011 Jan;42(1):29-39.
  44. Wiest G, Lehner-Baumgartner E, Baumgartner C. Panic attacks in an individual with

- bilateral selective lesions of the amygdala. *Arch Neurol* [Internet]. 2006 Dec 1;63(12):1798-801.
45. Boulogne S, Catenoix H, Ryvlin P, Rheims S. Long-lasting seizure-related anxiety in patients with temporal lobe epilepsy and comorbid psychiatric disorders. *Epileptic Disord* [Internet]. 2015 Sep;17(3):340-4.
  46. Massana G, Serra-Grabulosa JM, Salgado-Pineda P, Gastó C, Junqué C, Massana J, et al. Amygdalar atrophy in panic disorder patients detected by volumetric magnetic resonance imaging. *Neuroimage* [Internet]. 2003 May;19(1):80-90.
  47. Uchida RR, Del-Ben CM, Santos AC, Araújo D, Crippa JA, Guimarães FS, et al. Decreased left temporal lobe volume of panic patients measured by magnetic resonance imaging. *Brazilian J Med Biol Res* [Internet]. 2003 Jul;36(7):925-9.
  48. Sobanski T, Wagner G, Peikert G, Gruhn U, Schluttig K, Sauer H, et al. Temporal and right frontal lobe alterations in panic disorder: a quantitative volumetric and voxel-based morphometric MRI study. *Psychol Med* [Internet]. 2010 Nov 8;40(11):1879-86.
  49. Schäuble B, Cascino GD. Advances in neuroimaging: Management of partial epileptic syndromes. *Neurosurg Rev*. 2003;26(4):233-46.
  50. Van Paesschen W. Qualitative and quantitative imaging of the hippocampus in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Neuroimaging Clin N Am*. 2004;14(3):373-400.
  51. Boutros NN. The forsaking of the clinical EEG by psychiatry: How justified? *CNS Spectr*. 2018;23(3):196-204.
  52. Ryback RS, Gardner EA. Limbic system dysrhythmia: a diagnostic electroencephalogram procedure utilizing procaine activation. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* [Internet]. 1991 Aug;3(3):321-9.
  53. Elisevich K, Shukla N, Moran JE, Smith B, Schultz L, Mason K, et al. An assessment of MEG coherence imaging in the study of temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2011;52(6):1110-9.
  54. Lin YY, Shih YH, Hsieh JC, Yu HY, Yiu CH, Wong TT, et al. Magnetoencephalographic yield of interictal spikes in temporal lobe epilepsy: Comparison with scalp EEG recordings. *Neuroimage*. 2003;19(3):1115-26.
  55. Boutros NN, Kang SS, Gustafson KM, Thomas Z, Sagduyu K, Pearson J, et al. A magnetoencephalography investigation of coherence source imaging in panic disorder. *Neuroreport*. 2017;28(13):833-7.
  56. Boutros NN, Galloway MP, Ghosh S, Gjini K, Bowyer SM. Abnormal coherence imaging in panic disorder: A magnetoencephalography investigation. *Neuroreport*. 2013;24(9):487-91.



57. Dolan RJ, Friston KJ. Positron emission tomography in psychiatric and neuropsychiatric disorders. *Semin Neurol* [Internet]. 1989;9(4):330-7.
58. Lapalme-Remis S, Cascino GD. Imaging for Adults with Seizures and Epilepsy. *Continuum* (N Y). 2016;22(5):1451-79.
59. Takaya S, Ikeda A, Mitsueda-Ono T, Matsumoto R, Inouchi M, Namiki C, et al. Temporal Lobe Epilepsy with Amygdala Enlargement: A Morphologic and Functional Study. *J Neuroimaging*. 2014;24(1):54-62.
60. Reiman EM, Raichle ME, Butler K, Herscovitch P, Robins E. A focal brain abnormality in panic disorder, a severe form of anxiety. *Nature* [Internet]. 1984 May;309(5964):683-5.
61. Reiman EM, Raichle ME, Robins E, Butler K, Herscovitch P, Fox P, et al. The Application of Positron Emission Tomography to the Study of Panic Disorder. *Am Jounal Psychiatry*. 1986;143(April):469-77.
62. Servan-Schreiber D, Perlstein WM, Cohen JD, Mintun M. Selective Pharmacological Activation of Limbic Structures in Human Volunteers: A Positron Emission Tomography Study. *J Neuropsychiatr*. 1998;10(2):148-59.
63. Gordeev SA. Cognitive functions and the state of nonspecific brain systems in panic disorders. *Neurosci Behav Physiol* [Internet]. 2008 Sep 16;38(7):707-14.
64. Gordeev SA, Ryabokon' I V., Fedotova A V., Tabeeva GR, Vein AM. Evaluation of Nonspecific Brain Systems in Patients with Panic Disorders by the Method of P300 Cognitive Evoked Potentials. *Bull Exp Biol Med* [Internet]. 2003 Nov;136(5):522-4.
65. Artemiadis AK, Fili M, Papadopoulos G, Christidi F, Gatzonis S, Zalonis I, et al. Auditory event-related potentials (P300) and mesial temporal sclerosis in temporal lobe epilepsy patients. *Epileptic Disord*. 2014;16(1):67-73.
66. Rocha CN, Miziara CSMG, Manreza MLG de, Schochat E. Electrophysiological and auditory behavioral evaluation of individuals with left temporal lobe epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr* [Internet]. 2010 Feb;68(1):18-24.
67. Chayasirisobhon W V., Chayasirisobhon S, Tin SN, Leu N, Tehrani K, McGuckin JS. Scalp-Recorded Auditory P300 Event-Related Potentials in New-Onset Untreated Temporal Lobe Epilepsy. *Clin EEG Neurosci* [Internet]. 2007 Jul 25;38(3):168-71.
68. Sunaga Y, Hikima A, Otsuka T, Nagashima K, Kuroume T. P300 event-related potentials in epileptic children. *Clin Electroencephalogr* [Internet]. 1994 Jan;25(1):13-7.
69. Bocquillon P, Dujardin K, Betrouni N, Phalempin V, Houdayer E, Bourriez J-L, et al. Attention impairment in temporal lobe epilepsy: A neurophysiological approach via analysis of the P300 wave. *Hum Brain Mapp* [Internet]. 2009 Jul;30(7):2267-77.
70. Aroniadou-Anderjaska V, Qashu F, Braga MFM. Mechanisms regulating GABAergic inhibitory transmission in the basolateral amygdala: implications for epilepsy and

anxiety disorders. *Amino Acids* [Internet]. 2007 Apr 18;32(3):305-15.

71. Uhde W, Stein B, Post M. Lack of efficacy of carbamazepine in the treatment of panic disorder. *Am J Psychiatry* [Internet]. 1988 Sep;145(9):1104-9.
72. Tondo L, Burrai C, Scamonatti L, Toccafondi F, Poddighe A, Minnai G, et al. Carbamazepine in panic disorder. *Am J Psychiatry* [Internet]. 1989 Apr;146(4):558b-559.
73. Klein E, Colin V, Stolk J, Lenox RH. Alprazolam withdrawal in patients with panic disorder and generalized anxiety disorder: vulnerability and effect of carbamazepine. *Am J Psychiatry* [Internet]. 1994 Dec;151(12):1760-6.
74. Schweizer E, Rickels K, Case WG, Greenblatt DJ. Carbamazepine Treatment in Patients Discontinuing Long-term Benzodiazepine Therapy. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 1991 May 1;48(5):448.
75. Primeau F, Fontaine R, Beauclair L. Valproic Acid and Panic Disorder. *Can J Psychiatry* [Internet]. 1990 Apr 26;35(3):248-50.