

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Instituto de Ciências Biológicas

Programa de Pós-Graduação em Neurociências

ASPECTOS NEUROPSIQUIÁTRICOS DA DEPRESSÃO NA
EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL

Guilherme Nogueira Mendes de Oliveira

Belo Horizonte
2011

Guilherme Nogueira Mendes de Oliveira

ASPECTOS NEUROPSIQUIÁTRICOS DA DEPRESSÃO NA
EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurociências do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais como pré-requisito para obtenção do título de Doutor em Neurociências.

Orientador: Prof. Dr. Antônio Lúcio Teixeira Júnior
Universidade Federal de Minas Gerais.

Co-Orientador: Prof. Dr. João Vinícius Salgado
Universidade Federal de Minas Gerais

Instituto de Ciências Biológicas da UFMG
Belo Horizonte
2011

Oliveira, Guilherme Nogueira Mendes de
Aspectos neuropsiquiátricos da depressão na epilepsia do lobo temporal.
[manuscrito] / Guilherme Nogueira Mendes de Oliveira. – 2011.
150 f. : il. ; 29,5 cm.

Orientador: Antônio Lúcio Teixeira Júnior. Co-orientador: João Vinícius Salgado.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Biológicas.

1. Epilepsia – Teses. 2. Epilepsia do lobo temporal - Teses. 3. Neuropsiquiatria - Teses. 4. Depressão mental - Teses. 5. Psiquiatria - Distúrbios – Teses. 6. Suicídio – Teses. 7. Comportamento (Psicologia) – Teses. 8. Neurociências – Teses. I. Teixeira Júnior, Antônio Lúcio. II. Salgado, João Vinícius. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. IV. Título.

CDU: 612.8

REITOR:

PROF. CLÉLIO CAMPOLINA DINIZ

PRÓ-REITOR DE PÓS-GRADUAÇÃO:

PROF. RICARDO SANTIGO GOMEZ

DIRETOR DO INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS:

PROF. THOMAZ AROLDO DA MOTA SANTOS

COORDENADORA DA PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS:

PROF^a. ÂNGELA MARIA RIBEIRO

COLEGIADO DO CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS:

PROF. ANTÔNIO LÚCIO TEIXEIRA JUNIOR (SUBCOORDENADOR)

PROF. HELTON JOSÉ DOS REIS

PROF. CARLOS JÚLIO TIERRA CRIOLLO

PROF. VITOR GERALDI HAASE

PROF. FABRÍCIO DE ARAÚJO MOREIRA

KÊNIA DE OLIVEIRA BUENO (REPRESENTANTE DISCENTE)

AGRADECIMENTOS

A todos apoiadores deste trabalho e que neste momento dispensam palavras...

Prof. Dr. Antonio Lucio Teixeira Jr.

Prof. Dr. João Vinicius Salgado

Prof. Dr. Arthur Kummer

Prof. Dr. Renato Luiz Marchetti

Prof. Dr. Rodrigo Nicolato

Prof. Dr. Rogério Beato

Dr. Gerardo M. de Araújo Filho

Maila de Castro

Prof. Dr. Fernando Neves e Prof. Dr. Vitor Haase

Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)

Mauro Coxinha e Mery Abreu

Pessoal do Programa de Pós-Graduação em Neurociências

Prof^a. Ângela Maria Ribeiro

Grupo de pesquisa, em especial aos companheiros Chico, Belinha, Fernanda, Rodrigo, Karina e Débora.

Pessoal do Grupo de Epilepsia da UFMG, Eduardo, Silvio e colegas residentes

Pessoal do Ambulatório Bias Fortes do Hospital das Clinicas da UFMG

Pessoal do Núcleo Avançado de Tratamento das Epilepsias do Hospital Felício Rocho (NATE)

Aos colegas professores e alunos do UniBH

Professor Anthony S David e Professor Mark Richardson

Dr. Franz Brunhuber, Dr. John Mellers e Dr. John Moriarty

Pessoal do CERSAMI

Família Lungball

Amigos, compadres e afilhados

Ao amor da minha família

Anita, presente em todas as páginas cotidianas

Às pessoas que forneceram seu consentimento para participar desta pesquisa.

Aos profissionais que se dedicam ao estudo e tratamento da epilepsia.

À crença no Divino, capacidade humana que inspirou este trabalho.

*“Nonada. O diabo não há! É o que eu digo, se for... Existe é homem humano.
Travessia.”*

Riobaldo Tatarana
In Grande Sertão: Veredas

*“Quanto mais arguta e inflexivelmente sustentamos uma tese,
tanto mais irresistivelmente clama ela por sua antítese”*

Hermann Hesse
In Das Glasperlenspiel

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| LISTA DE ABREVIATURAS..... | 9 |
| RESUMO | 10 |
| SUMMARY | 11 |
| PREFÁCIO..... | 12 |
| INTRODUÇÃO..... | 18 |
| Artigo 1: Transtornos Neuropsiquiátricos da Epilepsia do Lobo Temporal | 22 |
| Capítulo 1: Epilepsias..... | 32 |
| OBJETIVOS..... | 47 |
| Objetivo principal..... | 47 |
| Objetivos secundários..... | 47 |
| MÉTODOS..... | 48 |
| Delineamento do estudo | 48 |
| Critérios de inclusão e de exclusão..... | 48 |
| Procedimentos | 48 |
| Avaliação psicopatológica e clínica | 50 |
| Análise estatística | 51 |
| RESULTADOS | 53 |
| Artigo 2: Psychiatric disorders in temporal lobe epilepsy: an overview from a tertiary service in Brazil..... | 54 |
| Artigo 3: Temporal lobe epilepsy psychopathology | 61 |
| Artigo 4: Suicidality in Temporal Lobe Epilepsy: Measuring the Weight of Impulsivity and Depression | 66 |
| Artigo 5: Brazilian version of the Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy (NDDI-E)..... | 72 |
| Artigo 6: Inventário de Depressão em Transtornos Neurológicos para a Epilepsia (IDTN-E): Versão Brasileira de um Instrumento de Rastreamento | 77 |
| Artigo 7: Inventário de Depressão de Beck (BDI) e da Escala de Avaliação para Depressão de Hamilton (HAM-D) no diagnóstico de depressão associada à epilepsia . | 83 |
| Artigo 8: Tradução e Adaptação Transcultural do Interictal Dysphoric Disorder Inventory (IDDI) para o Brasil..... | 88 |
| Artigo 9: Adaptação transcultural do inventário neurocomportamental (NBI) para o Brasil..... | 96 |

| | |
|---|-----|
| Artigo 10: NBI: A Descriptive and Critical Analysis | 104 |
| RESULTADOS ADICIONAIS: RELATO DE CASOS ILUSTRATIVOS | 128 |
| DISCUSSÃO | 138 |
| REFERÊNCIAS | 144 |

LISTA DE ABREVIATURAS

AGF - Escala de Avaliação Global de Funcionamento

BDI - Inventário de Depressão de Beck

BIS - Barratt Impulsiveness Scale (BIS)

BPRS - Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica

CID-10 - Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde. 10ª. Edição

DAEs - Drogas Anti-Epilépticas

DSM-IV - Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – 4ª. Edição

EEG - Eletroencefalograma

ELT - Epilepsia do Lobo Temporal

ELTM - Epilepsia do Lobo Temporal Mesial

EMT - Esclerose Mesial Temporal

EMTD - Esclerose Mesial Temporal Direita

EMTE - Esclerose Mesial Temporal Esquerda

HAM-A - Escala de Ansiedade de Hamilton

HAM-D - Escala de Depressão de Hamilton

IDDI - Inventário do Transtorno Disfórico Interictal

IDTN-E - Inventário de Depressão em Transtornos Neurológicos para a Epilepsia

ILAE - *International League Against Epilepsy*

MEEM - Mini Exame do Estado Mental

MINI PLUS - Mini-International Neuropsychiatric Interview – versão Plus

NBI - Inventário Neurocomportamental

RM - Ressonância Magnética

TAG - Transtorno de Ansiedade Generalizada

TB - Transtorno Bipolar

TDC - Transtorno Dismórfico Corporal

TDI - Transtorno Disfórico Interictal

TDAH - Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade

TOC - Transtorno Obsessivo-Compulsivo

VEEG - Videoeletroencefalograma

RESUMO

de OLIVEIRA, Guilherme Nogueira M. Aspectos Neuropsiquiátricos da Depressão na Epilepsia do Lobo Temporal. Belo Horizonte, 2011. Tese (Doutorado). Instituto de Ciências Biológicas. Universidade Federal de Minas Gerais.

Comorbidades psiquiátricas e alterações comportamentais são comumente descritas nas síndromes epiléticas, especialmente naquelas que têm o lobo temporal como área epileptogênica. A epilepsia do lobo temporal (ELT) é responsável pela maior parte dos casos de epilepsia em adultos e a complexa interface entre o papel das estruturas temporais e transtornos psiquiátricos tem sido muito discutida na literatura. O principal objetivo do presente trabalho foi avaliar as alterações neuropsiquiátricas e comportamentais relacionadas à depressão na ELT. Utilizamos entrevista clínica estruturada (MINI-PLUS), assim como instrumentos de avaliação de sintomas psiquiátricos, rastreamento da depressão e avaliação psicopatológica de transtornos não contemplados nas tradicionais classificações psiquiátricas. Foi identificada uma elevada frequência de transtornos mentais, em especial os transtornos da ansiedade e do humor. A depressão foi diagnosticada em cerca de 40% dos indivíduos com ELT ao longo da vida e, à avaliação, mais de um quarto dos pacientes estavam deprimidos. A depressão não vinha sendo corretamente tratada em mais de 90% dos casos. Identificamos que o tratamento da depressão é de grande importância, já que constitui o principal fator relacionado ao risco de suicídio, mesmo quando consideradas variáveis clínicas e impulsividade. A partir dessa constatação, analisamos os principais instrumentos que permitissem a avaliação dos sintomas depressivos nessa população. Propusemos um ponto de corte em 16 (>16) tanto para o Inventário de Depressão de Beck (BDI) e Escala de Hamilton para Depressão (HAM-D), instrumentos utilizados rotineiramente na prática clínica para diagnóstico da depressão na epilepsia. Além disso, traduzimos e validamos para população brasileira um instrumento especificamente desenvolvido para o rastreamento da depressão na epilepsia, o Inventário de Depressão em Transtornos Neurológicos para a Epilepsia (IDTN-E). Complementando a avaliação neuropsiquiátrica de maneira multidimensional, traduzimos e adaptamos para a população brasileira o Inventário do Transtorno Disfórico Interictal (IDDI) e o Inventário Neurocomportamental (NBI). A avaliação do NBI na ELT demonstrou uma importante influência da depressão nos principais traços comportamentais, como emotividade e viscosidade, reforçando a relevância de se atentar para a depressão no estudo do comportamento na ELT. O reconhecimento mais acurado das comorbidades psiquiátricas na ELT pode auxiliar no entendimento do papel dos lobos temporais nos transtornos mentais e comportamento, assim como na elaboração de condutas que visem o adequado diagnóstico e tratamento destes transtornos.

PALAVRAS-CHAVE: Epilepsia; Epilepsia do lobo temporal; Neuropsiquiatria; Depressão; Transtornos Psiquiátricos; Suicídio; Inventários; Rastreamento; Diagnóstico; Comportamento.

SUMMARY

de OLIVEIRA, Guilherme Nogueira M. Neuropsychiatric Aspects of Depression in Temporal Lobe Epilepsy. Belo Horizonte, 2011. Thesis (Doctorship). Instituto de Ciências Biológicas. Universidade Federal de Minas Gerais.

Psychiatric and behavioral changes are commonly described in the epileptic syndromes, especially on those in which seizures arise from temporal lobes. Temporal lobe epilepsy (TLE) is responsible for most cases of epilepsy in adults and the complex interface between temporal structures and psychiatric disorders has been discussed in the literature. The main objective of this study was to evaluate the neuropsychiatric and behavioral changes related to depression in TLE. We used structured clinical interview (MINI-PLUS), as well as tools for assessment of psychiatric symptoms, depression screening and assessment of psychopathological disorders not usually contemplated by traditional psychiatric classifications. A high frequency of mental disorders was identified, especially anxiety and mood disorders. Lifetime depression was diagnosed in about 40% of individuals with TLE and more than one quarter of patients were depressed at assessment. Depression was undertreated in more than 90% of cases. We found that treatment of depression is of great relevance, since it is the main factor related to suicide risk, even when considering clinical variables and impulsivity. From this observation, we analyzed the main instruments to assess depressive symptoms in this population. We proposed a cutoff at 16 (> 16) for both the Beck Depression Inventory (BDI) and Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D), instruments routinely used in clinical practice for depression diagnosis in epilepsy. In addition, we translated and validated for Brazilian population an instrument specifically developed for the screening of depression in epilepsy, the Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy (NDDI-E). Complementing the neuropsychiatric assessment from a multidimensional perspective, we translated and adapted to the Brazilian context the Interictal Dysphoric Disorder Inventory (IDDI) and the Neurobehavior Inventory (NBI). NBI evaluation in TLE showed an important influence of depression in behavioral traits, such as emotionality and viscosity, reinforcing the relevance of depression assessment in the study of behavior in TLE. A more accurate recognition of psychiatric comorbidity in TLE can help in understanding the role of the temporal lobes in mental disorders and behavior, as well as the development of strategies to propitiate the correct diagnosis and treatment of these disorders.

KEY WORDS: Epilepsy, Temporal Lobe Epilepsy, Neuropsychiatry, Depression, Psychiatric Disorders, Suicide, Inventories; Screening; Diagnosis; Behavior.

PREFÁCIO

Ao final da residência em psiquiatria procurava completar minha formação com uma atividade de pesquisa clínica na área da psicopatologia. O primeiro passo: a escolha do orientador. Era natural a aproximação com o Professor João Vinícius, meu preceptor durante a residência, e em cujo perfil acadêmico me espelho. A escolha pelo admirado pesquisador, Professor Antônio Lúcio, como orientador deu-se com base em seu rigor e cobrança, características que contrastam à minha personalidade mais contemplativa e dissipante, mas que por isso mesmo me permitiriam a realização do trabalho. Vejo hoje que esta foi uma escolha bastante acertada, pois como os grandes técnicos de futebol, sabe a medida exata não só das cobranças, mas também, exerce grande papel ansiolítico nos momentos tensos.

Nosso encontro foi bastante agradável e Antônio me apresentou as linhas de pesquisa em que vinha trabalhando, uma delas envolvia um ainda inexplorado terreno em nosso meio, a neuropsiquiatria da epilepsia. Este me pareceu o projeto mais desafiador, mas também mais fascinante, pois teria que iniciar uma expedição. O grande fascínio pelo tema surgiu primeiramente do colorido psicopatológico ímpar observado em pacientes com epilepsia atendidos durante a residência. Outra motivação ao estudo da epileptologia deveu-se à minha vasta ignorância no tema, dado não só à complexidade inerente ao tema, mas também às lacunas no ensino, divulgação e estudo da epilepsia e das comorbidades neuropsiquiátricas associadas. De fato, assunto muito complicado.

Muitas pessoas foram importantes na construção deste projeto. Na pesquisa clínica, com papel e lápis, sempre tive como inspiração o trabalho pioneiro do Professor Arthur Kummer, que além de enormes colaborações, foi também quem organizou muitos dos métodos de avaliação neuropsiquiátrica utilizadas neste trabalho. A

receptividade e companheirismo da equipe do Ambulatório de Epilepsia contanto com o apoio sempre presente do Sílvio e Eduardo. O grupo de pesquisa em Neuropsiquiatria, lugar de pensar e criticar nossos projetos. A receptividade encontrada no Programa de Pós-Graduação em Neurociências e pela sensação de estar em casa. A oportunidade de conhecer o serviço de Epilepsia do King's College de Londres, onde fui tão bem acolhido pelo Professor Anthony David. Ao privilégio de poder colaborar e aprender com o Núcleo Avançado de Tratamento das Epilepsias do Hospital Felício Rocho. O apoio do Professor Renato Marchetti e a recente parceria com o Gerardo. Discussões filosóficas com o co-orientador João Vinícius, após as partidas do *Lungball*, serviram para meditações elevadíssimas.

À leitura de Cajal (1), que afirmava ser importante a ligação com um mestre, agora percebo que encontrei, de fato, na convivência com meus orientadores, amigos e gurus (fato este muito apropriado tendo em vista o assunto desta pesquisa).

A proposta do trabalho é apresentar os resultados da avaliação neuropsiquiátrica, com enfoque na descrição de ferramentas clínicas dentro do contexto da grande diversidade de variáveis psicopatológicas, em pacientes com Epilepsia atendidos na Clínica de Epilepsia do Serviço de Neurologia do Hospital das Clínicas da UFMG. Este estudo justifica-se pelo fato de as comorbidades psiquiátricas serem extremamente prevalentes na epilepsia e ainda existirem muitas lacunas no seu diagnóstico e tratamento (2-5). Para a apresentação de seus elementos, a tese foi estruturada em três partes principais: esta introdução, que parte de uma breve revisão da literatura para apresentar relevância, justificativa, objetivos e métodos relativos ao tema pesquisado e que abordam diferentes aspectos e questões trabalhadas durante o processo de desenvolvimento da tese. A segunda parte trata dos resultados no formato de artigos

científicos. A parte final é composta pela discussão dos achados à luz da literatura científica.

A revisão da literatura neste trabalho é inaugurada com o artigo 1, intitulado **“Neuropsiquiatria da Epilepsia do Lobo Temporal”** (6), publicado na Revista Brasileira de Neurologia, que aborda as principais comorbidades psiquiátricas na ELT e o capítulo 1: **“Epilepsias”** (7) publicado no Livro Neurologia Cognitiva e do Comportamento, que trata das características clínicas, alterações cognitivas e psiquiátricas nas síndromes epilépticas.

No artigo 2, intitulado **“Psychiatric disorders in temporal lobe epilepsy: an overview from a tertiary service in Brazil”** (8), publicado na *Seizure*, a amostra de pacientes com Epilepsia do Lobo Temporal (ELT) foi estudada segundo suas características sócio-demográficas, clínicas e psicopatológicas. A repercussão deste artigo resultou no convite feito pelo corpo editorial da *Newsletter of the Section of Neuropsychiatry - Royal College of Psychiatrists* para uma adaptação dos resultados do Artigo 2, e apresentada no artigo 3, intitulado **“Temporal lobe epilepsy psychopathology”** (9).

O suicídio foi um achado bastante frequente na população estudada e que merecia uma discussão à parte dada a sua descrita correlação com transtornos mentais e impulsividade. De fato pudemos constatar a relevância singular da depressão no suicídio na ELT, estudada no artigo 4: **“Suicidality in Temporal Lobe Epilepsy: Measuring the Weight of Impulsivity and Depression”** (10), publicado na *Epilepsy & Behavior*.

A elevada frequência de depressão, sua correlação com suicídio, seu subdiagnóstico e subtratamento, motivaram estudos de ferramentas clínicas para o diagnóstico e avaliação da depressão na epilepsia. Nesse sentido, o quinto artigo:

“Brazilian version of the Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy (NDDI-E)” (11), publicado na *Epilepsy & Behavior*, descreve o processo de validação de um instrumento de aplicação prática e especificamente elaborado para o rastreamento da depressão na epilepsia. Na sequência, o artigo 6, **“Inventário de Depressão em Transtornos Neurológicos para a Epilepsia (IDTN-E): Versão Brasileira de um Instrumento de Rastreamento”** (12), publicado no *Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology*, relata a aplicação do IDTN-E em uma amostra maior a fim de avaliar e divulgar o uso do instrumento no Brasil.

A avaliação de sintomas depressivos e rastreamento da depressão na epilepsia foram temas de outro estudo, intitulado **“Inventário de Depressão de Beck (BDI) e da Escala de Avaliação para Depressão de Hamilton (HAM-D) no diagnóstico de depressão associada à epilepsia”** (13), publicado recentemente no *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, no qual foram utilizados instrumentos rotineiramente aplicados na prática clínica. Este trabalho corresponde ao artigo 7 apresentado nos resultados.

Quadros de humor tipicamente descritos na epilepsia não são contemplados pelos atuais sistemas de classificação dos transtornos mentais (CID-10 e DSM-IV) (14,15), dentre eles o Transtorno Disfórico Interictal (16-20). **“A Tradução e Adaptação Transcultural do Interictal Dysphoric Disorder Inventory (IDDI) para o Brasil”** (21), artigo 8, publicado no *Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology*, descreve o processo de tradução e adaptação cultural para a língua portuguesa do inventário que aborda o TDI, como forma de tentar delimitar melhor este transtorno.

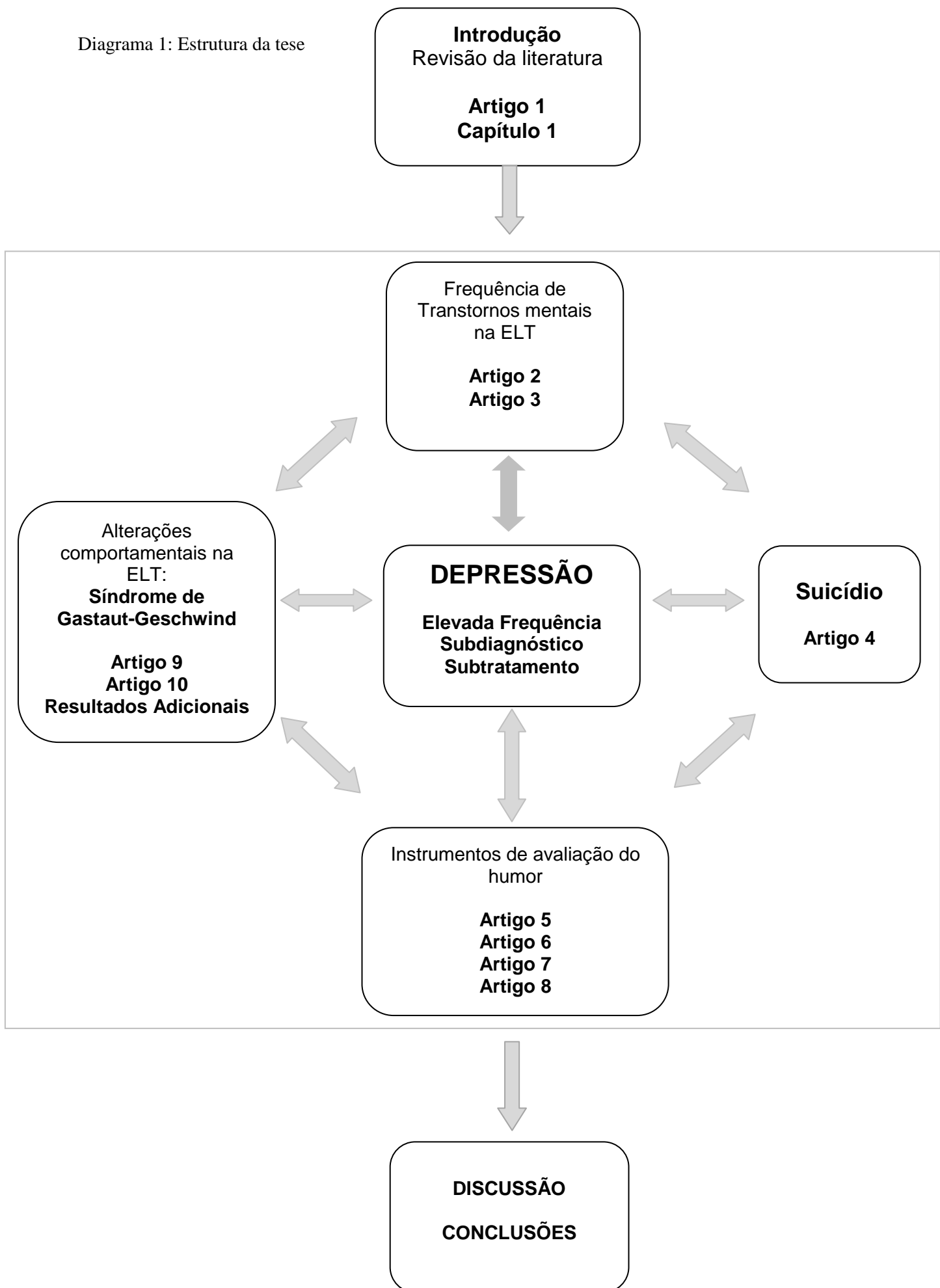
Complementando a avaliação psiquiátrica de maneira multidimensional, o nono artigo, intitulado **“Adaptação transcultural do inventário neurocomportamental (NBI) para o Brasil”** (22), publicado no *Journal of Epilepsy and Clinical*

Neurophysiology, consiste na versão brasileira do instrumento mais detalhado de avaliação das alterações comportamentais, tipicamente atribuídas aos indivíduos com epilepsia, descritas na síndrome de Gastaut-Geschwind (16,17). No artigo 10: “***NBI: A Descriptive and Critical Analysis***”, manuscrito em preparação, a aplicação do NBI e são discutidas as propriedades psicométricas do inventário, assim como as características comportamentais tipicamente atribuídas à ELT.

Finalmente, nos **Resultados Adicionais** são relatados alguns **Casos Ilustrativos** abordando os principais temas discutidos, com enfoque na síndrome de Gastaut-Geschwind.

O Diagrama 1 apresenta a estrutura da tese.

Diagrama 1: Estrutura da tese



INTRODUÇÃO

A epilepsia do lobo temporal (ELT) abrange uma variedade de transtornos que têm em comum a ocorrência de crises epiléticas originárias do lobo temporal. Tumores, malformações vasculares, displasias corticais, trauma, assim como esclerose hipocampal estão entre as etiologias subjacentes à ELT (23). Esta é a forma de epilepsia mais prevalente no adulto, correspondendo a aproximadamente 60% das epilepsias focais e, pelo menos, a 40% de todos os casos de epilepsia (24).

A ELT pode ser subdividida em mesial (ou medial) e neocortical (ou lateral), segundo a origem e a semiologia das crises (25). A Epilepsia do Lobo Temporal Lateral (ELTL) tem sido pouco estudada (26), ao contrário da Epilepsia do Lobo Temporal Mesial (ELTM) que corresponde a cerca de 60% de todos os casos de ELT, estando associada a uma maior refratariedade ao tratamento medicamentoso, principalmente se a esclerose hipocampal está presente. A causa mais frequente de ELT é a esclerose hipocampal, ou esclerose mesial temporal (EMT), encontrada em 50-70% das lobectomias temporais (27). No entanto, apesar de a relação entre EMT e ELTM estar bem estabelecida na literatura, sua etiologia e os mecanismos precisos pelos quais a EMT influencia as crises epiléticas ainda não foram completamente desvendados (28).

Pacientes com EMT apresentam características clínicas próprias como história de graves convulsões febris ou outros insultos precipitantes iniciais (como por exemplo, trauma craniano ou infecções encefálicas nos primeiros cinco anos de vida), o que sugere que afecções cerebrais durante determinado período crítico do desenvolvimento participem na formação da lesão hipocampal epileptogênica. Há ainda uma elevada incidência de história familiar de epilepsia apontando para uma predisposição genética para a perda neuronal e reorganização estrutural responsável pela ocorrência das crises. Crises espontâneas afebris, sejam elas focais ou generalizadas, podem surgir na

infância, inicialmente apresentar boa resposta medicamentosa e os pacientes podem ficar assintomáticos por anos. Contudo, em alguns pacientes refratários, as crises ressurgem na adolescência ou no início da vida adulta apresentando baixa resposta às drogas antiepiléticas. O fato de alterações comportamentais, como a depressão, manifestarem-se ao aparecimento das crises refratárias demonstra possível envolvimento de algum substrato neuropatológico progressivo subjacente comum entre ambas as condições (29,30). Entretanto, o difícil controle das crises nesta síndrome pode estar associado a uma contínua exposição a fatores de risco para o desenvolvimento de transtornos mentais.

As crises apresentam geralmente auras complexas com sintomas semelhantes aos observados nos quadros psiquiátricos. As auras na ELT são predominantemente compostas por fenômenos autonômicos e sensações viscerais, sendo a aura epigástrica a mais comum, já que é relatada por até metade dos pacientes com ELT (31). Este tipo de aura consiste em sensação de mal estar originada na região epigástrica e de propagação ascendente. As auras podem ocorrer isoladamente ou precederem as crises parciais complexas. As crises parciais complexas geralmente iniciam-se com imobilidade seguida por automatismos oroalimentares (ex. movimentos mastigatórios e labiais) ou outros movimentos sem propósito e tem duração média de 1 a 2 minutos. É curioso notar que geralmente os automatismos são ipsilaterais e a postura distônica contralateral à região onde as crises se originam na ELTM, mas não na EMT secundária a neoplasias. Há graus variáveis de resposta a estímulos durante as crises com especial atenção à confusão pós-ictal, que parece ser bastante comum. O período pós-ictal pode persistir por vários minutos e ser caracterizado por amnésia em relação ao evento, desorientação, prejuízo em memória recente e disfasia se as crises iniciam-se no hemisfério dominante para a linguagem (29,30).

Experiências afetivas podem ocorrer em um quarto das auras temporais, principalmente ansiedade, que pode ser bastante intensa (medo ictal) e foi descrita como associada ao foco temporal medial não-dominante (32). Outros fenômenos afetivos como depressão, culpa e, mais raramente, raiva podem também ocorrer. Sensações intensas de prazer, elação e êxtase ictais são mais raras, mas potencialmente marcantes na vida destes indivíduos. Estas sensações podem ser descritas pelos pacientes como completamente novas, que não possuem correspondente com as habituais experiências humanas e, portanto, impossíveis de serem descritas em palavras. As auras de êxtase são frequentemente associadas à figura do escritor russo Fiódor Dostoiévski descritas em suas obras “Os Demônios (ou Os Possuídos)”, “O Idiota” e em suas correspondências (33). No século XIX, sob influência do criminologista italiano Cesare Lombroso, associava-se a epilepsia à agressividade e tendências sociopáticas, visões estas que influenciaram a neuropsiquiatria brasileira e ainda são responsáveis por boa parcela do estigma nesta condição (34,35).

Torna-se importante contextualizar que a epilepsia é uma condição neurológica comum, com prevalência em torno de 0.4-1%, e estima-se que exista algo entre 530 mil e 890 mil brasileiros com epilepsia e algum transtorno mental associado (36). Contraditoriamente, as comorbidades psiquiátricas na epilepsia não são geralmente identificadas nem tratadas da maneira apropriada, demonstrando a necessidade de estudos que delimitem corretamente as síndromes neuropsiquiátricas assim como a terapêutica efetiva (3,5,6,36-38). Ademais, o estudo das diferentes formas de epilepsia, suas características clínicas e correlações com suas alterações psicopatológicas permitem um melhor entendimento das bases neurobiológicas dos transtornos psiquiátricos (4,39-41).

Nesse contexto, uma revisão sobre as principais alterações comportamentais na ELT é abordada no **Artigo 1: Transtornos Neuropsiquiátricos da Epilepsia do Lobo Temporal** e uma descrição das principais síndromes epiléticas e seu impacto na cognição e estado mental são tratadas no **Capítulo 1: Epilepsias**, apresentados a seguir.

Artigo 1: Transtornos Neuropsiquiátricos da Epilepsia do Lobo Temporal

Guilherme Nogueira M de Oliveira, Arthur Kummer, João Vinícius Salgado, Renato Luiz Marchetti, Antônio Lúcio Teixeira

Rev Bras Neurol. 2009; 45 (1): 15-23.

Transtornos Neuropsiquiátricos da Epilepsia do Lobo Temporal

Neuropsychiatric Disorders of Temporal Lobe Epilepsy

Guilherme Nogueira Mendes de Oliveira¹, Arthur Kummer¹,
João Vinícius Salgado², Renato Luiz Marchetti³, Antônio Lúcio Teixeira⁴

Resumo

A epilepsia do lobo temporal (ELT) é a síndrome epiléptica mais comum em adultos. As comorbidades psiquiátricas em epilepsia, principalmente na ELT, são muito freqüentes e sua complexa interface tem sido assunto recorrente na literatura. Transtornos de humor, ansiedade e psicose são os mais freqüentes, mas também são descritas peculiares alterações comportamentais, prejuízos cognitivos e elevado risco de suicídio. A cronicidade e o descontrole das crises parecem ser fatores importantes para a manifestação e a gravidade dos sintomas psiquiátricos. Esses sintomas resultam de diversos mecanismos fisiopatológicos. O estudo da neuropsiquiatria da ELT pode auxiliar na elaboração de programas que visem uma melhor qualidade de vida dos pacientes por meio do adequado diagnóstico e tratamento dos transtornos mentais associados a esta síndrome epiléptica.

Unitermos: Epilepsia do lobo temporal, neuropsiquiatria, psicose, depressão.

Abstract

Temporal lobe epilepsy (TLE) is the most common epileptic syndrome in adults. The psychiatric comorbidities in epilepsy, especially in TLE, are very frequent and their complex relationship has been a recurrent issue in literature. Mood disorders, anxiety and psychosis are the most frequent disorders, but peculiar behavioral changes, cognitive impairment and increased suicide risk are also described. The chronicity and lack of crisis control seem to be important factors for the emergency and severity of psychiatric symptoms. These symptoms result from different pathophysiological mechanisms. The knowledge of TLE neuropsychiatry might help the formulation of special programs aiming at the improvement of the quality of life of the patients by the adequate diagnosis and treatment of mental disorders in this epileptic syndrome.

Uniterms: Temporal lobe epilepsy, neuropsychiatry, psychosis, depression

Grupo de Neuropsiquiatria do Serviço de Neurologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

¹Médico Psiquiatra. Pós-Graduando em Neurociências pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Colaborador do Grupo de Epilepsia do Serviço de Neurologia do Hospital das Clínicas da UFMG, Belo Horizonte.

²Médico Psiquiatra. Doutor em Neurociências pela Universidade Louis Pasteur, Estrasburgo, França e pela Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto. Professor de Neurociências da Universidade Fumec, Belo Horizonte, e Preceptor da Residência em Psiquiatria do Instituto Raul Soares, Fundação Hospital do Estado de Minas Gerais, Belo Horizonte.

³Médico psiquiatra. Doutor em Psiquiatria pela Universidade de São Paulo. Coordenador do Projeto de Epilepsia e Psiquiatria (PROJEPSI) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IPq-HCFMUSP).

⁴Médico Neurologista e Psiquiatra. Doutor em Biologia Celular. Professor da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte.

Correspondência: Antonio Lucio Teixeira. Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, UFMG. Av. Alfredo Balena, 190. Santa Efigênia, Belo Horizonte, MG. 30103-100
E-mail: altexr@gmail.com

Introdução

A epilepsia é uma condição neurológica comum e frequentemente associada a dificuldades psicossociais, gerando impacto na qualidade de vida não só do paciente como também de sua família (1). A Epilepsia do Lobo Temporal (ELT) é a forma de epilepsia mais prevalente no adulto, correspondendo a aproximadamente 60% das epilepsias focais e, pelo menos, a 40% de todos os casos de epilepsia (2).

A ELT pode ser subdividida em mesial (ou medial) e neocortical (ou lateral) segundo a origem e a semiologia das crises (3). A ELT mesial (ELTM) corresponde à cerca de 60% de todos os casos de ELT e está associada a uma maior refratariedade ao tratamento medicamentoso, principalmente se há esclerose hipocampal. Cerca de 50 a 70% dos pacientes com ELTM refratária ao tratamento clínico apresentam esclerose hipocampal (3). Apesar de a relação entre esclerose hipocampal e ELTM estar bem estabelecida na literatura, a etiologia e os mecanismos precisos pelos quais a esclerose hipocampal influencia as crises epilépticas ainda não foram completamente desvendados (4). Toda essa discussão foi possível apenas a partir do uso clínico do eletroencefalograma (EEG), em meados do século XX, que proporcionou a localização do foco epiléptico e, por sua vez, correlações anátomo-clínicas inaugurando também o debate acerca das alterações neuropsiquiátricas na ELT (5, 6).

Neste artigo, faremos uma revisão narrativa dos transtornos neuropsiquiátricos nas epilepsias, focando na ELT.

Comorbidades Psiquiátricas nas Epilepsias

Há mais de 3.000 anos, escritos babilônicos já relatavam a ocorrência de sintomas psicóticos, instabilidade emocional e impulsividade, além de alterações no comportamento como hipossexualidade e religiosidade, em pacientes com epilepsia (7). Em torno de 400 a.C., Hipócrates observou que o estado mental dos pacientes epilépticos deteriorava entre as crises (8). De fato, pesquisas recentes têm demonstrado uma elevada prevalência de epilepsia entre indivíduos com transtornos mentais, sugerindo uma associação entre os dois problemas (9, 10). Estima-se que exista no Brasil algo entre 530 mil e 890 mil pessoas com epilepsia e algum transtorno mental associado (11). Nesse sentido, um estudo epidemiológico realizado por nós em um hospital psiquiátrico identificou o diagnóstico de

epilepsia em cerca de 10% dos pacientes internados (9).

Estudos apontam que a prevalência de transtornos psiquiátricos na ELT e/ou epilepsia refratária varie entre 60-80%, sendo superior àquela encontrada na epilepsia generalizada idiopática (20-30%) e nos transtornos somáticos crônicos (10-20%). Os transtornos do humor são os mais comuns, particularmente depressão, seguida por ansiedade, psicose e transtornos de personalidade (12). Paradoxalmente, os transtornos psiquiátricos, apesar de prevalentes, são subdiagnosticados e subtratados na maioria dos portadores de epilepsia (12). Recente levantamento epidemiológico brasileiro, realizado em 2007 por Li et al., demonstrou também que há uma lacuna no tratamento da epilepsia, já que uma parcela significativa dos pacientes estava sendo tratada inadequadamente e que a maioria dos médicos não se considerava familiarizada com o manejo da enfermidade (13). Assim, os pacientes com epilepsia e transtornos mentais sofrem um “duplo estigma” provavelmente relacionado à falta de capacitação e conhecimento, tanto dos profissionais de saúde como dos próprios pacientes e familiares, sendo necessárias urgentes mudanças neste panorama (1, 11).

Tradicionalmente os transtornos mentais associados à epilepsia são divididos em peri-ictais e interictais. Os transtornos mentais peri-ictais possuem estreita correlação temporal com as crises epilépticas, ocorrendo imediatamente antes, durante ou após as mesmas. Já nos transtornos mentais interictais não há esta relação temporal, possuindo, por outro lado, uma interação multifatorial. De maneira geral, os transtornos mentais peri-ictais são marcados por início agudo, curta duração (horas a dias) e remissão completa, com possibilidade de recorrências e alterações ao EEG de base. Estas manifestações peri-ictais são divididas em pré-ictais, ictais, pós-ictais, paraictais e alternantes (Tabela 1) (14).

Classificar os transtornos mentais quanto a sua correlação temporal com as crises epilépticas possui relevância clínica uma vez que norteia a conduta terapêutica. Como os transtornos mentais peri-ictais decorrem de fenômenos de ativação e/ou inibição neuronal agudos e conseqüentes disfunções neurofisiológicas e/ou neuroquímicas, seu tratamento baseia-se no controle rigoroso das crises epilépticas. Por outro lado, a complexidade dos transtornos mentais interictais demanda intervenções dirigidas aos sintomas psiquiátricos, atendo-se às idiosincrasias da epilepsia, que serão detalhadas a seguir. Além disso, os transtornos mentais peri-ictais podem evoluir para transtornos

Tabela 1. Classificação dos transtornos mentais peri-ictais.

| | |
|-------------|---|
| Pré-ictais | Iniciam-se no período prodrômico, algumas horas ou dias antes das crises epiléticas, e normalmente remitem após sua ocorrência. |
| Ictais | Manifestação de <i>status epilepticus</i> não convulsivo (estados de ausência e/ou parcial complexo) ou parcial simples. |
| Pós-ictais | Iniciam-se após as crises epiléticas, podendo durar horas a dias. |
| Paraictais | Iniciam-se em períodos de aumento significativo na frequência das crises e normalmente se resolvem ao retorno do padrão habitual de crises. |
| Alternantes | Iniciam-se alguns dias após a redução significativa ou interrupção completa das crises epiléticas provocada pelo uso de drogas antiepiléticas (podem ou não ser acompanhados por atenuação das alterações ao EEG de base), fenômeno denominado “normalização” forçada ou paradoxal, e geralmente remitem após o retorno das crises aos padrões habituais. |

mentais interictais, fenômeno descrito como transformação interictal (14).

Estudos enfatizaram que portadores de ELT apresentariam uma maior propensão a transtornos psiquiátricos comparativamente aos portadores de outros tipos de epilepsia extratemporais devido ao papel do sistema límbico na regulação das emoções e comportamento (12, 15, 17). Outros estudos, no entanto, não encontraram essa associação (6, 16). Ressalta-se que é tarefa complexa estabelecer a real frequência de transtornos psiquiátricos na ELT já que as alterações psiquiátricas sofrem influência direta de diversos fatores como a gravidade das crises, o dano cerebral global, efeitos colaterais das drogas antiepiléticas (DAE) e suporte psicossocial (16).

Psicose

O termo psicose reflete fundamentalmente uma desintegração das vivências próprias do indivíduo e de suas conexões com o meio externo (18). Em termos descritivos, referem-se à presença de fenômenos alucinatórios e delírios. De maneira geral, a síndrome psicótica na epilepsia parece apresentar menor comprometimento afetivo e melhor funcionamento social, quando comparados aos portadores de esquizofrenia (19).

Estudos correlacionam psicose na epilepsia a alterações anatômicas em estruturas temporais mediais, principalmente no hemisfério esquerdo (19, 20), apesar de outros trabalhos refutarem essa hipótese (6). Admite-se que anormalidades patológicas hipocâmpais podem resultar em lesões que se estendem a estruturas corticolímbicas, como o córtex pré-frontal, com conseqüente desenvolvimento de sintomas psicóticos (21).

Os transtornos psicóticos na epilepsia afetam principalmente pacientes cujas crises iniciaram-se na adolescência, cujos quadros psicóticos manifestaram-se alguns anos após o início das crises e também pacientes com ELT (19). Quadros psicóticos na epilepsia podem estar relacionados de diferentes formas com os fenômenos epiléticos já que pacientes com epilepsia podem ter quadros psicóticos ictais, pós-ictais ou interictais (22).

Entre os fenômenos psicóticos ictais, citam-se alucinações visuais ou auditivas combinadas a agitação, medo ou paranóia, mas também alterações na consciência do eu como despersonalização, desrealização, autoscopia ou experiências fora do corpo. Esses fenômenos ictais emergem geralmente de focos epiléticos localizados em lobos temporais com recrutamento de áreas límbicas e neocorticais. Estados psicóticos ictais prolongados são raros e podem ocorrer como *status epilepticus* não-convulsivo, quando deve ser obrigatoriamente suspeitada comorbidade neurológica, como lesão expansiva intracraniana (18).

As síndromes pós-ictais são aquelas que se instalam em até uma semana após as crises e que podem durar desde algumas horas até cerca de dois meses. Há predomínio de alterações no humor como hipomodulação afetiva, sintomas maníacos (megalomania, logorréia e hiper-religiosidade), irritabilidade e agressividade, mas também podem surgir alucinações predominantemente visuais. Esse tipo de síndrome costuma estar associado a focos temporais, independentemente de sua lateralidade, e é um transtorno tipicamente da idade adulta, no contexto de quadros epiléticos crônicos com um tempo de evolução superior a 10 anos (18, 23).

Uma longa história de crises não controladas pode levar a um estado psicótico crônico e insidioso em mais de 5% dos pacientes. As síndromes interictais assemelham-se mais à esquizofrenia com menos componentes afetivos do que as pós-ictais. São comuns sintomas positivos como alucinações auditivas, delírios persecutórios e auto-referentes, contudo, são raras as

alterações formais do pensamento e da consciência do eu. Deve-se estar atento também aos sintomas negativos, como isolamento social, embotamento afetivo e declínio cognitivo, que são mais pronunciados em pacientes com ELT, quando comparados a controles saudáveis (18, 23). Kairalla et al. encontraram diferenças qualitativas no domínio da atenção que podem auxiliar na distinção de pacientes com transtorno esquizofreniforme da epilepsia daqueles com esquizofrenia (24). Os quadros de psicose na epilepsia apresentaram comprometimento na alternância do foco atencional, ou seja, tendem a perseverar, enquanto os quadros de esquizofrenia sem epilepsia são caracterizados pela dificuldade na manutenção do foco atencional. Esses autores sugerem que o desempenho atencional sustentado ou alternado pode abrir novos caminhos no estudo dos mecanismos cognitivos relacionados aos sintomas negativos e positivos das psicoses (24).

Um raro quadro psicótico pode ainda aparecer em cerca de 7% dos indivíduos submetidos à lobectomia temporal e possui como fatores de risco uma história familiar de psicose, cirurgia após 30 anos de idade e psicose pré-operatória (18).

O controle das crises pode prevenir o aparecimento de quadros psicóticos na epilepsia (23). Contudo, um quadro psicótico pode ser agravado à melhora do EEG, fenômeno conhecido por normalização forçada (25). Normalização forçada é um conceito polêmico que se refere a um raro fenômeno no qual o quadro comportamental manifesta-se quando as crises epiléticas são controladas ou reduzidas por DAE. Como a medicação é necessária para o fenômeno, permanece a dúvida se não se trata de efeito iatrogênico (18). Cerca de 15% dos episódios psicóticos podem ser atribuídos ao uso das DAE seja através de síndromes de abstinência, intoxicação e casos de normalização forçada. Em níveis elevados, a fenitoína pode provocar quadro de psicose esquizofreniforme (25). Brandt et al. relataram seis casos de psicose associada ao uso de lamotrigina, sugerindo que, apesar das questionáveis propriedades antipsicóticas desta, a lamotrigina pode desencadear quadros psicóticos em pacientes susceptíveis (26). Em um estudo com 1.394 pacientes em uso de novas DAE, foi diagnosticada psicose em 0,7% dos casos: 0,4% com lamotrigina; 1,6 com zonisamida; 1,3 com levetiracetam; 5,3% com tiagabina e 0% com oxcarbazepina, vigabatrina, gabapentina, topiramato e felbamato (27).

Os fármacos antipsicóticos são utilizados para o tratamento de transtornos psicóticos em contextos neurológicos e psiquiátricos (18). Um estudo recente comparou a eficácia de antipsicóticos em pacientes com esquizofrenia e pacientes com psicose interictal, e mostrou que o grupo com psicose interictal obteve maior remissão de sintomas com menores doses de antipsicóticos (28). Considerando-se que as drogas antipsicóticas são comumente antagonistas de dopamina e podem reduzir o limiar epileptogênico, seu uso deve ser judicioso (4). Aumento na incidência de crises foi observado com o uso de antipsicóticos atípicos, principalmente da clozapina, mas também da olanzapina e em menor grau da quetiapina (29). Especial atenção deve ser dada às interações farmacológicas entre antipsicóticos e DAE, como o risco aumentado de agranulocitose ao uso simultâneo de carbamazepina e clozapina (30). A carbamazepina, a fenitoína e o fenobarbital podem, ainda, aumentar o metabolismo de vários antipsicóticos. Além das intervenções farmacológicas, é fundamental propiciar uma rede de suporte familiar e profissional especializada no apoio psicossocial desses pacientes (18).

Ansiedade e Depressão

Os transtornos do humor são as comorbidades psiquiátricas mais frequentes na epilepsia, com prevalência em torno de 20-50%, principalmente nas crises de difícil controle (31). A heterogeneidade dos transtornos do humor é demonstrada pelas diversas expressões clínicas e abordagens terapêuticas. Muitas vezes, os sintomas apresentados podem mimetizar transtornos do humor, enquanto outras vezes, o quadro clínico pode não preencher os critérios diagnósticos para nenhum transtorno primário do humor conforme os critérios internacionais de classificação como o DSM-IV (31).

No início do século passado, Kraepelin e Bleuler descreveram transtornos do humor em indivíduos com epilepsia em que coexistiam sintomas afetivos como irritabilidade intermitente, euforia, medo e ansiedade, bem como anergia, dor e insônia. Gastaut confirmou essas observações e foi Blumer quem cunhou o termo transtorno disfórico interictal (TDI) (Tabela 2), argumentando que esta é a alteração psiquiátrica mais comum em pacientes portadores de epilepsia (31, 32).

Tabela 2. Critérios diagnósticos para o Transtorno Disfórico Interictal (TDI)

| |
|---|
| Presença de pelo menos três dos seguintes sintomas: |
| humor deprimido |
| anergia |
| irritabilidade |
| humor eufórico |
| dor atípica |
| insônia |
| medo |
| ansiedade |

A elevada prevalência de depressão em pacientes epiléticos afeta não apenas adultos como também crianças, daí a necessidade de estratégias terapêuticas preventivas e precoces (33). A depressão é o fator preditor mais relevante para cada um dos domínios da qualidade de vida na epilepsia, mesmo quando controladas variáveis como frequência das crises, gravidade e outras dimensões psicossociais (31). Além disso, manifestações depressivas como pródromos ou precedendo as crises epiléticas parecem predizer pior controle das crises frente à farmacoterapia e à cirurgia (33).

Uma associação bidirecional entre as crises epiléticas e depressão é sustentada por mecanismos patogênicos comuns a ambas as condições que facilitarão o aparecimento de uma na presença da outra (29, 33). Por exemplo, estudos empregando técnicas de neuroimagem funcional identificaram menor densidade dos receptores de serotonina 5HT1A tanto na ELT, como na depressão maior. Além disso, atrofia em determinadas regiões cerebrais, como os lobos frontais e temporais, foi demonstrada em pacientes com epilepsia e naqueles com depressão uni e bipolares (31). Cabe destacar que reduções volumétricas no hipocampo são encontradas nas duas condições, especialmente na ELT. Sob a óptica neuropatológica, a esclerose mesial temporal consiste em perda neuronal e astrocitose no hipocampo, na amígdala, no córtex entorrinal e, ocasionalmente, no giro para-hipocampal. No hipocampo, a perda neuronal é mais proeminente nas áreas CA1 e CA4, giro denteado e subículo (34). A atrofia hipocampal na depressão pode ser atribuída a, pelo menos, dois fatores: redução dos níveis de fatores neurotróficos, como BDNF, e exposição a altos níveis de glicocorticóides. O emprego de drogas antidepressivas possibilitou a prevenção de atrofia hipocampal

em pacientes deprimidos, possivelmente por aumento na expressão do BDNF no hipocampo e redução nos níveis de glicocorticóides (34). É interessante notar que o risco de novas crises epiléticas é maior no grupo de pacientes epiléticos com depressão não-tratada, quando comparado àquele com pacientes epiléticos deprimidos que receberam antidepressivos (33).

Ansiedade e depressão são entidades psiquiátricas distintas, mas que possuem estreita superposição na prática clínica. Repentinamente e imprevisíveis crises epiléticas causam ansiedade, restringem atividades cotidianas e podem gerar baixa auto-estima, estigma e rejeição social (35, 36). Durante as crises epiléticas parciais, o medo é um fenômeno encontrado em 15% dos casos e é a mais comum emoção ictal, o que muitas vezes mimetiza ataques de pânico (4). As crises focais e os ataques de pânico podem cursar com sintomas autonômicos como taquicardia, flutuações na pressão sanguínea, hiperventilação e dispnéia (37). Sazgar et al. apresentam uma série de cinco casos com sintomas ansiosos e de pânico ictais associados a crises parciais iniciadas no lobo temporal direito (37). Esse dado concorda com estudos que mostraram dominância do hemisfério direito para a modulação simpática do ritmo cardíaco e da pressão sanguínea (37). Portanto, crises parciais, inicialmente diagnosticadas como ataques de pânico, podem apontar para foco da ELT à direita. A ativação das mesmas estruturas têmpero-límbicas pode estar subjacente à patofisiologia tanto do transtorno de pânico como dos sintomas de pânico na epilepsia (37). Satishchandra et al. descrevem relação diretamente proporcional entre o nível de ansiedade e o volume da amígdala, especialmente no hemisfério direito, especulando sobre seu papel na gênese desses sintomas (38).

A correlação entre epilepsia e transtorno de ansiedade generalizada não está bem estabelecida, enquanto o transtorno de estresse pós-traumático apresenta elevada frequência nas crises não-epiléticas (35, 39). Mônaco et al. alertam para elevada prevalência e o subdiagnóstico de transtorno obsessivo compulsivo em pacientes com ELT (40).

A ocorrência simultânea de transtornos ansiosos e transtornos do humor é freqüente e pode elevar o risco de suicídio (31). A taxa de suicídio entre pacientes com epilepsia é cinco vezes maior do que na população geral, chegando a ser 25 vezes maior em portadores de ELT e de crises parciais complexas (17).

A lobectomia temporal anterior constitui a base do tratamento cirúrgico da ELT. Esse procedimento tem sido associado ao aparecimento de depressão ou exacerbação de sintomas depressivo-ansiosos, principalmente quando o paciente não atinge a remissão das crises após a cirurgia. Por outro lado, uma considerável parcela de pacientes operados fica livre de episódios depressivos. Acredita-se que o aparecimento de sintomas depressivos possa estar relacionado à extensão da esclerose/atrofia hipocampal subjacente (41). Outro dado interessante é o desenvolvimento de crises não-epilépticas psicogênicas após a lobectomia temporal (39).

O tratamento de primeira linha para pacientes portadores de depressão maior, distímia ou TDI consiste na administração de fármacos inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) que apresentem menos interações com DAE, como o citalopram. Persistindo os sintomas, os inibidores da recaptção da serotonina e noradrenalina, como venlafaxina e duloxetina, devem ser considerados. O aparente efeito antiepiléptico de alguns antidepressivos em doses convencionais pode ser devido a elevações moderadas nos níveis de serotonina extracelular, ao passo que altas doses elevam esses níveis a um potencial epileptogênico. A clomipramina e a bupropiona, principalmente em altas doses, podem aumentar consideravelmente o risco de crises epilépticas (29).

Em relação aos benzodiazepínicos, além de serem empregados no controle de sintomas ansiosos, podem ser indicados como adjuvantes no tratamento antiepiléptico, sobretudo o clobazam e o clonazepam. Há risco envolvendo o uso do alprazolam na epilepsia dada à sua meia-vida curta e conseqüente potencial epileptogênico relacionado à abstinência (29, 31). Os ISRS vêm sendo cada vez mais empregados no tratamento dos transtornos ansiosos, mas podem, paradoxalmente, aumentar a ansiedade em alguns pacientes (35).

Embora transtornos depressivos estejam associados a algumas DAE, principalmente aquelas com fortes propriedades gabaérgicas (como barbitúricos, vigabatrina, tiagabina e topiramato) (25), outras DAE são utilizadas como potencializadoras do tratamento de transtornos do humor (como carbamazepina, lamotrigina, oxcarbazepina e valproato) (36). A retirada de DAE pode associar-se à ansiedade (35). Sintomas depressivos podem ocorrer apenas durante o período

peri-ictal, em especial no pós-ictal, contudo, o uso preventivo de antidepressivos parece ser ineficaz nesses casos (31).

Outras síndromes comportamentais

Alterações comportamentais associadas à ELT são comumente observadas na prática clínica e ficaram consagradas pela descrição da síndrome de Gastaut-Geschwind. No ano de 1955, Gastaut observou que intensidade emocional, viscosidade e hipossexualidade, comuns em pacientes com ELT, eram características exatamente opostas à placidez, dispersão atencional e hipersexualidade apresentadas por pacientes submetidos à lobectomia temporal bilateral (síndrome de Klüver-Bucy) (32). Tal observação foi corroborada por Pestana e Gupta, ao relatarem o caso de um menino de 11 anos de idade cuja epilepsia era devida a malformações congênicas em região temporal bilateral anterior (42). As crises epilépticas nesse paciente propiciavam remissão da hiperoralidade, irritabilidade, ansiedade e sexualidade aberrante, típicas da síndrome de Klüver-Bucy (42). Posteriormente, em 1975, Geschwind salientou outras características freqüentes em pacientes com ELT, como o temperamento lábil, hipergrafia e preocupações exacerbadas com questões éticas e religiosas (32, 43, 44).

O Inventário de Bear e Fedio (IBF) foi desenvolvido pelos respectivos autores para avaliar 18 traços de personalidade associados à ELT. Blummer et al., após experiências com o IBF, propuseram alterações neste instrumento, desenvolvendo assim o Inventário Neuro-Comportamental (NBI) (32). O NBI avalia características da personalidade (viscosidade, emoções, consciência, espiritualidade, hipossexualidade e dependência) assim como estados episódicos que podem ter relevância clínica (humor, irritabilidade, paranóia e ansiedade). O inventário é composto por 100 itens, sendo que cada grupo de cinco afirmativas investiga uma determinada característica (Tabela 3).

Feddersen et al., entre outros autores, sugerem que as características da personalidade podem auxiliar na identificação do foco epiléptico uma vez que pacientes com foco à esquerda podem exibir maior dependência emocional, humor deprimido e sintomas psicóticos, principalmente se acometidas estruturas temporais mesiais (8, 15, 45, 46). No entanto, publicação recente de Adams et al. refuta essa idéia de que os achados psicopatológicos na ELT estariam associados à lateralidade ou à diferenciação topográfica do foco em mesial ou não mesial (6).

Tabela 3. Características comportamentais avaliadas pelo Inventário Neuro-Comportamental.

| |
|---|
| Tendência à escrita |
| Hipermoralismo |
| Convicções religiosas |
| Raiva e temperamento |
| Tendência à sistematização ou à ordenação |
| Hipossexualidade |
| Medo e insegurança |
| Sentimentos de culpa |
| Seriedade |
| Tristeza |
| Emotividade |
| Desconfiança e suspeição |
| Detalhismo |
| Interesses cósmicos |
| Crença na predestinação pessoal |
| Persistência e repetitividade |
| Ódio e vingança |
| Dependência |
| Euforia |
| Somatização |

O lobo temporal exerce papel relevante na regulação dos comportamentos sociais, sobretudo as regiões hipocâmpais, onde são geralmente encontradas as anormalidades na ELT (47). Autores argumentam que a freqüente observação de epilepsia em pacientes autistas, acometendo cerca de 30% destes pacientes, reforça a influência da atividade epiléptica como possível substrato neurobiológico para as manifestações clínicas do espectro autista (48, 49). Portanto, descargas epilépticas temporais podem comprometer a integridade dos circuitos cerebrais que regulam os comportamentos sociais, o que explicaria as manifestações autísticas exibidas por estes pacientes (47).

Atualmente, a maioria dos autores concorda que o termo “personalidade epiléptica” é obsoleto uma vez que é rara coexistência simultânea de todos os traços comportamentais descritos na síndrome de Gastaut-Geschwind. Por sua vez, tais características ficam reservadas aos casos descompensados e de longa evolução (43, 44). Essa questão é de grande relevância face ao recente alerta de pesquisadores a respeito dos estigmas envolvendo a epilepsia e da necessidade urgente de se modificar este panorama através da divulgação do conhecimento, desmistificação de conceitos equivocados e promoção de tratamento adequado (1, 11).

Comprometimento cognitivo

Como os lobos temporais estão envolvidos na formação da memória, não é nenhuma surpresa o achado de comprometimentos mnêmicos na ELT. Aproximadamente 70% dos pacientes com ELT apresentam problemas na memória declarativa, que representa a disfunção cognitiva mais comum nesse grupo. Quadros graves, como amnésia global, podem ocorrer em pacientes com ELT após *status epilepticus*. Ademais, comprometimentos em funções executivas e baixos níveis de inteligência (QI < 85) são observados em cerca de 30% dos casos de ELT (50).

As alterações cognitivas na epilepsia possuem etiologia multifatorial, contribuindo a própria epilepsia, o tratamento (cirurgia ou DAE), as reações à epilepsia (estigma, marginalização e dinâmica familiar) e os danos ou disfunções cerebrais (21). Evidências apontam, por exemplo, que, em crises parciais, o glutamato extracelular poderia alcançar níveis neurotóxicos, causando danos neuronais (21). Cabe ressaltar que DAE como o fenobarbital e benzodiazepínicos podem ter efeitos prejudiciais sobre a cognição (21), o que acontece também com o uso de fármacos mais modernos como o topiramato (51).

Na infância, cerca de um quarto das crianças com epilepsia tem prejuízo na cognição global, havendo um percentual significativo de crianças com retardo mental grave (52). Em estudo recente com crianças com ELT encaminhadas à neurocirurgia, até 57% tinham prejuízo cognitivo (53). O principal preditor de funcionamento cognitivo parece ser a idade de início das crises, pois a freqüência de retardo mental naquelas crianças com idade de início da epilepsia no primeiro ano de vida chegava a 82,4% (53). Nessa faixa etária, as descargas epilépticas poderiam afetar adversamente o desenvolvimento integrativo neuronal (21). Contudo, a maior plasticidade cerebral nesta faixa etária poderia permitir certa compensação e restituição de funções comprometidas, caso o tratamento fosse instituído precocemente (50). Já no cérebro maduro, a ELT afeta principalmente as funções mnêmicas, podendo haver perda de outras funções adquiridas frente a menor plasticidade e reserva neuronal (50).

O efeito da epilepsia sobre a cognição é melhor compreendido na ELT mesial com esclerose hipocâmpal, uma vez que o hipocampo e o córtex entorrinal vizinhos estão envolvidos na formação da memória declarativa. Como a memória verbal

epiódica é fortemente associada ao hemisfério dominante em relação à linguagem, pacientes com ELT mesial à esquerda, em geral, exibem déficits na consolidação em longo prazo e na recuperação da memória verbal (54). Nos casos em que o foco epiléptico situa-se no hemisfério não-dominante, a memória visuoespacial pode estar afetada (50).

O declínio cognitivo na ELT parece progredir muito lentamente e pode ser difícil de ser diferenciado do envelhecimento normal. Entretanto, o desempenho em testes de memória parece estar precocemente afetado no grupo de pacientes com ELT. Ressalta-se que estudos neuropsicológicos longitudinais e de imagem apontam que os comprometimentos da ELT crônica não parecem ser causados por processos demenciais. Sendo assim, o manejo deve incluir um diagnóstico precoce da epilepsia, controle das crises e reabilitação funcional que propiciem a prevenção de danos cognitivos e psicossociais (50).

Conclusão

As diferentes manifestações psiquiátricas na ELT são influenciadas por fatores diversos como a gravidade e a frequência das crises, a etiologia (epilepsias sintomáticas ou não), a idade de início, o dano cerebral global, os efeitos colaterais das DAE e o suporte psicossocial do paciente (16, 52). O conhecimento da estreita correlação entre ELT e os sintomas neuropsiquiátricos é indispensável para o adequado manejo clínico de ambas as condições. Isso porque determinados sintomas psiquiátricos podem auxiliar na identificação/localização clínica do foco epiléptico. Além disso, quadros psicóticos refratários ou persistentes podem, na verdade, ser a manifestação psicopatológica de um *status epilepticus* não convulsivo e, por sua vez, transtornos depressivos não tratados podem determinar o pior controle das crises epiléticas.

Finalmente, a busca por intervenções precoces e efetivas é indispensável para um melhor controle dos sintomas psiquiátricos que agravam as crises epiléticas e vice-versa. Portanto, o diagnóstico e tratamento das crises e transtornos mentais em sua fase inicial podem minimizar a morbidade e o impacto na qualidade de vida desses pacientes, combatendo o estigma que há muito circunda as epilepsias, em especial a ELT.

Referências

1. FERNANDES PT, SALGADO PC, NORONHA AL, DE BOER HM, PRILIPKO L, SANDER JW, ET AL. Epilepsy stigma perception in an urban area of a limited-resource country. *Epilepsy Behav* 2007; 11(1):25-32.
2. TEIXEIRA AL, SALGADO JV. Epilepsia: uma revisão para o psiquiatra. *Psiquiatr Biol* 2004;12(3):107-114.
3. ANDRADE-VALENÇA LPA, VALENÇA MM, VELASCO TR, LEITE JP. Epilepsia do lobo temporal mesial associada à esclerose hipocampal. *J Epilepsy Clin Neurophysiol* 2006;12(1):31-36.
4. KANDRATAVICIUS L, HALLAK JEC, LEITE JP. Psicose e depressão na epilepsia do lobo temporal. *J Epilepsy Clin Neurophysiol* 2007;13(4):163-167.
5. GARYFALLOS G, MANOS N, ADAMOPOULOU A. Psychopathology and personality characteristics of epileptic patients: epilepsy, psychopathology and personality. *Acta Psychiatr Scand* 1988;78(1):87-95.
6. ADAMS SJ, O'BRIEN TJ, LLOYD J, KILPATRICK CJ, SALZBERG MR, VELAKOULIS D. Neuropsychiatric morbidity in focal epilepsy. *Br J Psychiatry* 2008;192(6):464-469.
7. REYNOLDS EH, KINNIER WILSON JV. Psychoses of epilepsy in Babylon: The oldest account of the disorder. *Epilepsia* 2008.
8. FEDDERSEN B, HERZER R, HARTMANN U, GAAB MR, RUNGE U. On the psychopathology of unilateral temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005;6(1):43-49.
9. KUMMER A, NUNES GC, CAMPOS NM, LAUAR H, TEIXEIRA JUNIOR AL. Frequency of epilepsy in psychiatric inpatients. *Rev Bras Psiquiatr* 2005;27(2):165-166.
10. GALLUCCI NETO J, MARCHETTI RL. Epidemiologic aspects and relevance of mental disorders associated with epilepsy. *Rev Bras Psiquiatr* 2005;27(4):323-328.
11. MARCHETTI RL. Epilepsy in the shadow of Brazilian psychiatry. *Rev Bras Psiquiatr* 2004;26(1):67-68.
12. GAITATZIS A, TRIMBLE MR, SANDER JW. The psychiatric comorbidity of epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2004;110(4):207-220.
13. LI LM, FERNANDES PT, NORONHA AL, MARQUES LH, BORGES MA, CENDES F, ET AL. Demonstration Project on Epilepsy in Brazil: situation assessment. *Arq Neuropsiquiatr* 2007;65 Suppl 1:5-13.
14. MARCHETTI RL, CASTRO APW, KURCGANT D, CREMONESE E, GALLUCCI NETO J. Transtornos mentais associados à epilepsia. *Rev psiquiatr clin* 2005; 32(3):170-182.
15. SHUKLA GD, SRIVASTAVA ON, KATIYAR BC, JOSHI V, MOHAN PK. Psychiatric manifestations in temporal lobe epilepsy: a controlled study. *Br J Psychiatry* 1979;135:411-417.
16. ARAÚJO FILHO GM, ROSA VP, CABOCLO LOSF, SAKAMOTO AC, YACUBIAN E. Prevalence of psychiatric disorders in patients with mesial temporal sclerosis. *J Epilepsy Clin Neurophysiol* 2007;13(1):13-16.
17. KALININ VV, POLYANSKIY DA. Gender differences in risk factors of suicidal behavior in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005;6(3):424-429.
18. NADKARNI S, ARNEDO V, DEVINSKY O. Psychosis in epilepsy patients. *Epilepsia* 2007;48 Suppl 9:17-19.

19. MARCHETTI RL, AZEVEDO D, JR., DE CAMPOS BOTTINO CM, KURCGANT D, DE FATIMA HORVATH MARQUES A, MARIE SK, ET AL. Volumetric evidence of a left laterality effect in epileptic psychosis. *Epilepsy Behav* 2003;4(3):234-240.
20. FILHO GM, ROSA VP, LIN K, CABOCLO LO, SAKAMOTO AC, YACUBIAN EM. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a study comparing patients with mesial temporal sclerosis and juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav* 2008;13(1):196-201.
21. CORNAGGIA CM, BEGHI M, PROVENZI M, BEGHI E. Correlation between cognition and behavior in epilepsy. *Epilepsia* 2006;47 Suppl 2:34-39.
22. LUAT AF, ASANO E, ROTHERMEL R, SOOD S, CHUGANI HT. Psychosis as a manifestation of frontal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2008;12(1):200-204.
23. DEVINSKY O. Postictal psychosis: common, dangerous, and treatable. *Epilepsy Curr* 2008;8(2):31-34.
24. KAIRALLA IC, MATTOS PE, HOEXTER MQ, BRESSAN RA, MARI JJ, SHIRAKAWA I. Attention in schizophrenia and in epileptic psychosis. *Braz J Med Biol Res* 2008;41(1):60-67.
25. SCHMITZ B. Effects of antiepileptic drugs on mood and behavior. *Epilepsia* 2006;47 Suppl 2:28-33.
26. BRANDT C, FUERATSCH N, BOEHME V, KRAMME C, PIERIDOU M, VILLAGRAN A, ET AL. Development of psychosis in patients with epilepsy treated with lamotrigine: report of six cases and review of the literature. *Epilepsy Behav* 2007;11(1):133-139.
27. WEINTRAUB D, BUCHSBAUM R, RESOR SR JR, HIRSCH LJ. Psychiatric and behavioral side effects of the newer antiepileptic drugs in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2007;10(1):105-10.
28. TADOKORO Y, OSHIMA T, KANEMOTO K. Interictal psychoses in comparison with schizophrenia—a prospective study. *Epilepsia*. 2007;48(12):2345-51.
29. ALPER K, SCHWARTZ KA, KOLTS RL, KHAN A. Seizure incidence in psychopharmacological clinical trials: an analysis of Food and Drug Administration (FDA) summary basis of approval reports. *Biol Psychiatry* 2007;62(4):345-354.
30. FLANAGAN RJ, DUNK L. Haematological toxicity of drugs used in psychiatry. *Hum Psychopharmacol* 2008;23 Suppl 1:27-41.
31. KANNER AM. Epilepsy and mood disorders. *Epilepsia* 2007;48 Suppl 9:20-22.
32. BLUMER D. Personality disorders in epilepsy. In: Ratey JJ, editor. *Neuropsychiatry of personality disorders*. Boston: Blackwell Science; 1995. p. 230-263.
33. KANNER AM. Depression in epilepsy: a complex relation with unexpected consequences. *Curr Opin Neurol* 2008;21(2):190-194.
34. KANNER AM. Depression in epilepsy: a neurobiologic perspective. *Epilepsy Curr* 2005;5(1):21-27.
35. VAZQUEZ B, DEVINSKY O. Epilepsy and anxiety. *Epilepsy Behav* 2003;4 Suppl 4:S20-S25.
36. CRAMER JA, BRANDENBURG N, XU X. Differentiating anxiety and depression symptoms in patients with partial epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005;6(4):563-569.
37. SAZGAR M, CARLEN PL, WENNBERG R. Panic attack semiology in right temporal lobe epilepsy. *Epileptic Disord* 2003;5(2):93-100.
38. SATISHCHANDRA P, KRISHNAMOORTHY ES, VAN ELST LT, LEMIEUX L, KOEPP M, BROWN RJ, ET AL. Mesial temporal structures and comorbid anxiety in refractory partial epilepsy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2003;15(4):450-452.
39. OLIVEIRA GNM, SALGADO JV, PORTELA E, PEREIRA SRS, TEIXEIRA AL. Crises não-epilépticas: clínica e terapêutica. *J Bras Psiquiatr* 2008;57(1):52-56.
40. MONACO F, CAVANNA A, MAGLI E, BARBAGLI D, COLLIMEDAGLIA L, CANTELLO R, ET AL. Obsessionality, obsessive-compulsive disorder, and temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005;7(3):491-496.
41. PAPARRIGOPOULOS T, FERENTINOS P, BRIERLEY B, SHAW P, DAVID AS. Relationship between post-operative depression/anxiety and hippocampal/amygdale volumes in temporal lobectomy for epilepsy. *Epilepsy Res* 2008 Sep;81(1):30-5.
42. PESTANA EM, GUPTA A. Fluctuating Kluver-Bucy syndrome in a child with epilepsy due to bilateral anterior temporal congenital malformations. *Epilepsy Behav* 2007;10(2):340-343.
43. BLUMER D. Evidence supporting the temporal lobe epilepsy personality syndrome. *Neurology* 1999;53(5 Suppl 2):S9-S12.
44. DEVINSKY O, NAJJAR S. Evidence against the existence of a temporal lobe epilepsy personality syndrome. *Neurology* 1999;53(5 Suppl 2):S13-S25.
45. SHETTY T, TRIMBLE M. The Bear Fedio Inventory: twenty years on. *J Epilepsy* 1997;10(5):254-262.
46. QUISKE A, HELMSTAEDTER C, LUX S, ELGER CE. Depression in patients with temporal lobe epilepsy is related to mesial temporal sclerosis. *Epilepsy Res* 2000;39(2):121-125.
47. MARIN JC, MOURA PJ, CYSNEIROS RM, COLUGNATI DB, CAVALHEIRO EA, SCORZA FA, ET AL. Temporal lobe epilepsy and social behavior: an animal model for autism? *Epilepsy Behav* 2008;13(1):43-46.
48. LEVISOHN PM. The autism-epilepsy connection. *Epilepsia* 2007;48 Suppl 9:33-35.
49. MOLDIN SO, RUBENSTEIN JL, HYMAN SE. Can autism speak to neuroscience? *J Neurosci* 2006;26(26):6893-6896.
50. HELMSTAEDTER C, KOCKELMANN E. Cognitive outcomes in patients with chronic temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2006;47 Suppl 2:96-98.
51. ZACCARA G, GANGEMI PF, CINCOTTA M. Central nervous system adverse effects of new antiepileptic drugs. A meta-analysis of placebo-controlled studies. *Seizure* 2008 Jul;17(5):405-21.
52. BERG AT, LANGFITT JT, TESTA FM, LEVY SR, DIMARIO F, WESTERVELD M, ET AL. Global cognitive function in children with epilepsy: a community-based study. *Epilepsia* 2008;49(4):608-614.
53. CORMACK F, CROSS JH, ISAACS E, HARKNESS W, WRIGHT I, VARGHA-KHADEM F, ET AL. The development of intellectual abilities in pediatric temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2007;48(1):201-204.
- ELGER CE, HELMSTAEDTER C, KURTHEN M. Chronic epilepsy and cognition. *Lancet Neurol* 2004;3(11):663-672.

Capítulo 1: Epilepsias

Carla Cristina Adda, Luiz Henrique Martins Castro, Guilherme Nogueira M de Oliveira,
Antônio Lúcio Teixeira

Neurologia Cognitiva e do Comportamento. Rio de Janeiro: Revinter; 2012.

Epilepsias

Carla Cristina Adda
Luiz Henrique Martins Castro
Guilherme Nogueira M. de Oliveira
Antonio Lúcio Teixeira

INTRODUÇÃO

Epilepsia é uma condição crônica, caracterizada por crises epiléticas recorrentes, não relacionadas com quadros de intoxicação ou abstinência de drogas. Conforme a Liga Internacional contra a Epilepsia (ILAE), o diagnóstico de epilepsia é estabelecido na ocorrência de, pelo menos, uma crise epilética associada ao transtorno cerebral capaz de gerar crises recorrentes, devendo ser consideradas, também, suas consequências neurobiológicas, cognitivas e psicossociais. Crises epiléticas manifestam-se clinicamente de diversas formas e decorrem do aparecimento de atividade elétrica cortical anormal, excessiva e síncrona.

A epilepsia é a doença cerebral mais comum, segundo a Organização Mundial de Saúde. Estudos internacionais de base populacional estimam uma prevalência entre 0,9 e 57 casos/1.000 habitantes e uma incidência entre 26 e 90 casos/100.000 habitantes. Ainda são escassos os estudos epidemiológicos brasileiros que abordam a magnitude do problema no país, indicando prevalência de 16,5/1.000 em Porto Alegre e 11,9/1.000 em São Paulo. A prevalência de epilepsia ativa, ou seja, de pacientes que apresentem crises ou necessitem de tratamento crônico para o controle de crises, é menor, sendo estimada em 0,54% em São Paulo e 0,51% no Rio de Janeiro, o que demonstra que parte dos pacientes pode entrar em remissão. Estima-se que, no Brasil, existam atualmente cerca de 1,8 milhão de pessoas com epilepsia ativa, aproximadamente 340 mil casos novos ao ano, sendo que 9 milhões de pessoas já apresentaram crises epiléticas.⁹ Ressalta-se que, em São Paulo, a prevalência de epilepsia ativa é maior em idosos (0,85%) e nas classes socialmente desfavorecidas (0,75%) com relação a classes mais favorecidas (0,16%).

A probabilidade de um indivíduo apresentar uma crise epiléptica em qualquer momento da vida é estimada entre 5 a 10%. Em cerca de 25% das crises, um fator causal desencadeante pode ser identificado. Estas crises são denominadas crises agudas sintomáticas. Crises agudas sintomáticas tendem a não recorrer, desde que o fator desencadeante tenha sido eliminado. Outras vezes não se identifica fator causal para a crise epiléptica, e muitos pacientes não voltarão a ter crises, o que se denomina crise única ou isolada.

A epilepsia pode manifestar-se em qualquer fase da vida. Nos países industrializados, observam-se dois picos de incidência: no primeiro ano de vida, decorrente de processos pré-, peri ou pós-natais, e após a 7ª década de vida, relacionada com doenças cerebrovasculares e neurodegenerativas. A incidência e a prevalência de epilepsia na faixa etária acima dos 70 anos são 2 a 3 vezes maiores do que na infância.

CLASSIFICAÇÃO DAS CRISES E DAS SÍNDROMES EPILEPTICAS

O processo de classificação das crises e das síndromes epilépticas é contínuo. A Classificação de 1981 da ILAE privilegiou a classificação das crises epilépticas sob a dicotomia entre crises parciais (focais), limitadas à parte de um hemisfério cerebral, e crises generalizadas, indicando envolvimento de ambos os hemisférios.⁵ Em 1989 foi proposta uma classificação das síndromes epilépticas, incorporando além do tipo de crise, dados etiológicos, anatômicos, fatores precipitantes, idade de início e gravidade (Quadro 32-1).⁶ Determinar o tipo de crise e a síndrome epiléptica é importante, pois direciona as condutas propedêuticas, terapêuticas e auxilia na determinação do prognóstico.

A classificação das crises epilépticas depende da descrição das características semiológicas das crises e das alterações eletroencefalográficas relacionadas. As crises epilépticas podem ser classificadas em focais (ou parciais) – com ou sem generalização secundária – e crises primariamente generalizadas. Nas crises focais ou parciais, as descargas elétricas anormais ocorrem em áreas circunscritas do córtex cerebral, levando a manifestações clínicas decorrentes da disfunção da respectiva região cerebral. Crises focais podem propagar-se para outras áreas do córtex cerebral, acometendo grande parte ou a totalidade do córtex, determinando uma crise secundariamente generalizada. Se houver perda de consciência (entendida como a perda de interação ou do contato coerente com o ambiente), a crise parcial é denominada complexa, caso contrário, simples. As crises primariamente generalizadas caracterizam-se por alteração elétrica que acomete, desde o início, amplas áreas corticais e, possivelmente, subcorticais.

A classificação das síndromes epilépticas é com base em dois níveis, o primeiro define se a doença de base possui etiologia focal ou generalizada. Deve ser ressaltado que apesar de esta classificação assemelhar-se à classificação das crises, o foco é a doença de base e não somente a característica das crises. Isto porque crises parciais podem ocorrer em epilepsias generalizadas sintomáticas, e crises parciais podem ap

Quadro 32-1. Classificação das crises e síndromes epilépticas conforme os critérios da *International League Against Epilepsy*^{5,6}

**Classificação das crises epilépticas
ILAE (1981)**

- I. Crises parciais (focais):
- A) Simples (preservação da consciência)
 - com sinais motores
 - com sinais sensitivos
 - com sinais autonômicos
 - com sintomas psíquicos
 - B) Complexas (comprometimento da consciência)
 - com início com crise parcial simples
 - com início com alteração de consciência
 - C) Parciais evoluindo para generalizadas
- II. Crises generalizadas:
- A-1) Ausência
 - A-2) Ausência atípica
 - B) Mioclônicas
 - C) Tônico-clônicas
 - D) Clônicas
 - E) Tônicas
 - F) Atônicas (astáticas)
- III. Crises epilépticas não classificadas:
Não se enquadram na classificação
Dados incompletos

**Classificação das síndromes epilépticas
ILAE (1989)**

1. Epilepsias e síndromes focais, locais, parciais
- 1.1. Idiopáticas:
 - Epilepsia benigna da infância com espículas centro-temporais (rolândica)
 - Epilepsia da infância com paroxismos occipitais
 - Epilepsia primária da leitura
 - 1.2. Sintomáticas:
 - Epilepsia parcial contínua crônica da infância
 - Síndromes com crises com modos específicos de precipitação
 - Epilepsia do lobo temporal,
 - Epilepsia do lobo frontal
 - Epilepsia do lobo parietal
 - Epilepsia do lobo occipital
 - 1.3. Criptogênicas
2. Epilepsias e síndromes generalizadas:
- 2.1. Idiopáticas (início relacionado com a idade):
 - Convulsão familiar neonatal benigna
 - Convulsão neonatal benigna
 - Epilepsia mioclônica benigna do lactente
 - Epilepsia de ausência juvenil
 - Epilepsia de ausência na infância
 - Epilepsia de mioclônica juvenil
 - Epilepsia com crises tônico-clônicas ao despertar
 - Outras epilepsias generalizadas idiopáticas
 - Síndromes com crises com modos específicos de precipitação
 - 2.2. Criptogênicas:
 - Síndrome de West
 - Síndrome de Lennox-Gastaut
 - Epilepsia com crises mioclônico-astáticas
 - Epilepsia com ausências mioclônicas

Quadro 32-1. Classificação das crises e síndromes epiléticas conforme os critérios da *International League Against Epilepsy*^{5,6} (Cont.)

| Classificação das crises epiléticas ILAE (1981) | Classificação das síndromes epiléticas ILAE (1989) |
|---|--|
| | 2.3 Sintomáticas: <ul style="list-style-type: none"> 2.3.1. Etiologia inespecífica: <ul style="list-style-type: none"> – Encefalopatia mioclônica precoce – Encefalopatia epilética infantil precoce com surto-supressão – Outras epilepsias generalizadas sintomáticas 2.3.2. Síndromes específicas <ul style="list-style-type: none"> – Crises epiléticas complicando outras doenças |
| | 3. Epilepsias e síndromes indeterminadas se focais ou generalizadas |
| | 4. Síndromes especiais: <ul style="list-style-type: none"> 4.1. Crises situacionais: <ul style="list-style-type: none"> • Convulsões febris • Crises isoladas ou estado de mal epilético isolado • Crises ocorrendo apenas quando há eventos metabólicos ou tóxico |

sentar generalização secundária nas epilepsias focais. O segundo nível depende do conhecimento etiológico, sendo as síndromes epiléticas classificadas em sintomáticas, criptogênicas ou idiopáticas. Nas epilepsias sintomáticas existe lesão estrutural, geralmente diagnosticada por exame de neuroimagem, que determina a ocorrência da epilepsia. Nas epilepsias provavelmente sintomáticas (ou criptogênicas), suspeita-se que exista lesão estrutural responsável pelos sintomas. As epilepsias idiopáticas constituem um grupo em que não existe lesão estrutural, mas forte influência de fator genético e prováveis disfunções nos sistemas que regulam a excitabilidade neuronal. As epilepsias idiopáticas se manifestam de forma idade-dependente, habitualmente com boa resposta terapêutica à medicação e bom prognóstico a longo prazo. Essa evolução ocorre principalmente nas síndromes idiopáticas da infância, em que é comum o desaparecimento das crises após a adolescência.

As síndromes epiléticas focais constituem, em sua quase totalidade, epilepsias de origem sintomática ou provavelmente sintomáticas, com exceção das síndromes focais idiopáticas benignas da infância. Já as síndromes epiléticas generalizadas são constituídas, em grande parte, por síndromes idiopáticas, que representam cerca de 10% das epilepsias.

TERAPÊUTICA

Estabelecido o diagnóstico, o tratamento é voltado ao controle das crises epiléticas. O uso de drogas antiepiléticas (DAE) é o principal recurso terapêutico na epilepsia, promovendo remissão completa das crises em cerca de 2/3 dos casos. O índice de sucesso terapêutico é maior nas epilepsias idiopáticas (generalizadas ou focais) e menor nas epilepsias generalizadas sintomáticas. Esse dado aponta a necessidade de medidas complementares para o controle das crises e para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes.¹⁷

A dose da medicação deve ser escalonada, objetivando-se o controle completo das crises ou até que sobrevenham efeitos colaterais. Cerca de 10-15% dos pacientes, que não respondem a uma droga inicial, podem obter controle com uma segunda droga ainda em monoterapia. A partir da falência da segunda monoterapia, apenas cerca de 5% dos pacientes obterão controle completo com uma terceira monoterapia. Cerca de 15% dos pacientes com epilepsia permanecem com crises após a associação de DAE ou politerapia.⁸ Pacientes com epilepsias focais refratárias, especialmente as epilepsias focais sintomáticas, são candidatos ao tratamento cirúrgico para epilepsia.

A cirurgia da epilepsia geralmente apresenta bons índices de sucesso terapêuticos, com resolução completa das crises em até 80% dos casos de epilepsia focal sintomática, que incluem casos de esclerose mesial temporal unilateral, displasias corticais focais e tumores de baixo grau.³⁰ No entanto, ainda é subutilizada, em parte, em razão da exiguidade de recursos especializados, mas também pelas noções equivocadas de que o procedimento é reservado para os casos em que tudo já foi tentado sem sucesso, ou por temor de que o tratamento cirúrgico tenha alto risco de sequelas neurológicas e cognitivas. Ressalta-se que, nos casos de epilepsias generalizadas sintomáticas ou criptogênicas, o resultado do tratamento cirúrgico é limitado. Nos casos de crises de queda (tônicas ou atônicas), a calosotomia pode ser um recurso paliativo.

NEUROBIOLOGIA DAS ALTERAÇÕES COGNITIVAS E COMPORTAMENTAIS NA EPILEPSIA

As manifestações cognitivas e comportamentais da epilepsia atingem especialmente os pacientes com resposta parcial ao tratamento medicamentoso. Esses sintomas geralmente são multifatoriais, envolvendo a doença cerebral de base, que pode ser estática ou progressiva, as alterações neurobiológicas em estruturas cerebrais decorrentes das próprias crises epiléticas e os efeitos colaterais das DAEs.

As epilepsias sintomáticas estão associadas a lesões estruturais definidas que, dependendo da localização, podem-se associar a déficits cognitivos específicos, como afasia e agnosia. A epilepsia pode ainda estar associada a malformações encefálicas, como lissencefalia, ou a doenças cromossômicas ou genéticas, que podem cursar com retardo mental.

Por sua vez, a presença de tecido epileptogênico parece acarretar disfunções em circuitos cerebrais, resultando em manifestações cognitivas e comportamentais. São **87**

reconhecidas, por exemplo, as alterações de memória em pacientes com epilepsia do lobo temporal (ELT), assim como as alterações de linguagem em pacientes com epilepsia no hemisfério dominante. Transtornos de personalidade, ansiedade, depressão e psicose são reconhecidos nas epilepsias dos lobos frontal e temporal.

Algumas síndromes epilépticas da infância, como os espasmos infantis e a síndrome de Lennox-Gastaut, associam-se, comumente, a declínio cognitivo global, especialmente quando não há controle adequado das crises. Essas síndromes são consideradas encefalopatias epilépticas, em que a epilepsia e as crises epilépticas exercem um papel determinante no declínio cognitivo. No entanto, o substrato neurobiológico associado ao declínio cognitivo nas encefalopatias epilépticas ainda é pouco compreendido.

As crises podem ter impacto negativo sobre funções cognitivas e comportamentais por proporcionarem disfunção transitória do tecido cerebral. As manifestações ictais ou peri-ictais incluem, por exemplo, confusão mental, afasia, sintomas de ansiedade e depressão. Crises mal controladas podem associar-se a declínio cognitivo. Por exemplo, em pacientes com ELT, a persistência de crises associa-se a declínio em funções de memória, enquanto o controle das crises, à melhora do funcionamento cognitivo.²³

Embora o controle de crises proporcione melhora cognitiva, as próprias DAEs podem influenciar negativamente a cognição. Barbitúricos e benzodiazepínicos demonstram pior perfil cognitivo, com sedação, interferência nos processos atencionais, lentificação psicomotora e acometimento de memória. Carbamazepina, fenitoína e ácido valproico têm efeitos menos proeminentes sobre os processos cognitivos do que os anteriores.¹³ As novas DAE também apresentam um perfil mais favorável com relação aos efeitos colaterais cognitivos, com exceção do topiramato. O topiramato, especialmente se titulado rapidamente, pode causar lentificação psicomotora, alterações de linguagem, como anomia e dificuldade para encontrar palavras e anomia, além de dificuldade de memória.^{13,28}

Para minimizar os efeitos colaterais na esfera cognitiva e em geral, a boa prática clínica recomenda que as DAEs sejam empregadas, preferencialmente, em monoterapia, evitando-se, quando possível, a politerapia, e que a titulação de doses não seja rápida. Ressalta-se que o controle adequado de crises pode melhorar o estado cognitivo dos pacientes, compensando, eventualmente, possíveis efeitos negativos das DAEs sobre a cognição.

ALTERAÇÕES EM DOMÍNIOS COGNITIVOS ESPECÍFICOS

Memória

A ELT é a forma de epilepsia de difícil controle mais frequente em adultos, representando cerca de 40% dos casos de epilepsia. Aproximadamente 60% dos casos de ELT apresenta crises originárias em estruturas temporais mediais. Nestes casos há maior refratariedade ao tratamento medicamentoso, principalmente quando associada

esclerose hipocampal ou esclerose mesial temporal (EMT).²³ A EMT possui características clínicas, eletrográficas, de neuroimagem e anatomopatológicas bem definidas e pode cursar com disfunções cognitivas específicas, especialmente memória.

Com efeito, a compreensão dos processos envolvidos na memória teve grande impulso a partir de meados do século XX com a observação de pacientes submetidos à cirurgia para o controle de crises epilépticas refratárias ao tratamento farmacológico. Em 1957, o neurocirurgião, William Scoville, e a psicóloga, Brenda Milner, relataram o caso do paciente H.M., operado em 1953 para controle de crises epilépticas.²⁶ A ablação bilateral de estruturas temporais mediais (giro para-hipocampal, córtex entorrinal, amígdala e terços anteriores do hipocampo) foi efetiva para o controle das crises epilépticas do paciente, mas gerou grave síndrome amnésica, caracterizada por amnésia anterógrada, comprometimento menos intenso da memória retrógrada e preservação da memória imediata e de procedimentos. O caso H.M. foi um marco para a cirurgia das epilepsias e para a neuropsicologia, impulsionando o desenvolvimento de testes neuropsicológicos para investigar as diferenças entre memórias episódica e semântica, e entre memória de conteúdos verbal e visual.

Atualmente compreende-se memória como um conjunto de habilidades mediadas por diferentes sistemas cerebrais que funcionam de forma independente, porém cooperativa. A formação hipocampal (hipocampo, giro denteado, subículo e pré-subículo), o córtex para-hipocampal e áreas conectadas ao hipocampo (amígdala, córtex entorrinal, córtex perirrinal, giro do cíngulo, área pré-frontal e córtex de associação parietal) são essenciais à consolidação e à evocação da memória episódica, sem constituir, no entanto, o local onde as informações são armazenadas.

Uma das características da memória episódica é que a lesão do sistema hipocampal não prejudica apenas novos aprendizados (amnésia anterógrada), mas também as memórias adquiridas antes que a lesão ocorresse (amnésia retrógrada). Ocorre ainda a tendência de a memória remota (informações armazenadas há meses ou anos) ser menos afetada que a recente (informações adquiridas há dias ou semanas), o que se denomina lei da reversão ou lei de Ribot.²⁷

De maneira geral, os estudos sobre memória e EMT têm focado em memória anterógrada, enquanto a memória remota (ou a amnésia retrógrada) tem sido menos investigada. Isso se deve, em parte, às dificuldades para a elaboração de medidas ou testes reprodutíveis de memória remota e pelas conexões entre memória remota e outras regiões cerebrais, como frontais e temporais não mediais. Portanto, os testes de memória privilegiam a análise da capacidade de aprendizagem e retenção de material novo, verbal e não verbal.

Instrumentos habitualmente utilizados na avaliação de pacientes com EMT identificam alterações no registro de informações após minutos ou horas de sua apresentação. Testes, como a Escala Wechsler de memória, o teste de aprendizagem de palavras ou figuras (RAVLT ou RVDLT), empregam intervalos de retenção que variam de 20 a 30 minutos. Alguns pacientes com EMT, no entanto, exibem um padrão diferente de transtorno de memória, em que a aprendizagem e a retenção de infor

ção após minutos ou horas estão preservadas, mas há déficits na ampliação do intervalo de retenção para dias ou semanas. Esses pacientes apresentam amnésia a longo prazo ou esquecimento acelerado. Até que a memória esteja consolidada, os conteúdos permanecem vulneráveis a interferências nesse processo, como as crises epiléticas.

Pacientes com EMT podem apresentar amnésia retrógrada para períodos de meses ou alguns anos, o que dá suporte ao gradiente temporal de mecanismos de consolidação. Também tem sido descrita alteração na memória remota autobiográfica associada à disfunção hipocampal esquerda. Essa observação apoia-se na teoria de reconsolidação. Segundo essa teoria, cada vez que um evento é recuperado na memória a longo prazo, o mesmo é reconsolidado, sugerindo o envolvimento contínuo dos hipocampos no armazenamento e na recuperação de informações.²⁰

Além dos testes tradicionais de memória, podem-se utilizar na avaliação dos pacientes questionários de autopercepção de desempenho com base em perguntas sobre o funcionamento sócio-ocupacional e eventuais dificuldades mnésicas. Esses questionários podem englobar vários domínios, como as memórias episódica e semântica, sendo bastante representativos do funcionamento cognitivo cotidiano.¹² Um elemento desfavorável consiste no fato de que os julgamentos sobre desempenho podem ser influenciados pela presença de transtornos depressivos e ansiosos comórbidos.

Acredita-se que o rebaixamento em tarefas de memória verbal sugira disfunção no sistema de memória do hemisfério dominante para a linguagem, na maioria das vezes, o hipocampo esquerdo. O rebaixamento em testes de memória para material não verbal sugeriria alteração no sistema de memória do hemisfério não dominante para a linguagem, embora não haja consenso nesses achados. Em testes de memória visual, por exemplo, pacientes com lesão à direita ou à esquerda podem estar igualmente comprometidos.

Testes de nomeação por confrontação visual são sensíveis à disfunção do lobo temporal esquerdo e há indicação de que sejam melhores preditores para lateralização de funções hemisféricas que testes de memória.³ Por outro lado, alterações da nomeação, mesmo que menos significativas, têm sido observadas em pacientes com lesões à direita por erros visuossemânticos.

Brevemente, com relação à linguagem, ressalta-se que quadros afásicos podem ocorrer em decorrência de síndromes epiléticas. A afasia epilética adquirida (síndrome de Landau-Kleffner) é caracterizada pela deterioração da linguagem na infância associada a crises ou atividade eletroencefalográfica anormal. Adultos com ELT, por outro lado, não desenvolvem quadros afásicos, mas transtornos de nomeação e alterações semântico-lexicais.

Pacientes com epilepsia que apresentam queixas de memória podem ter desempenho normal em avaliações neuropsicológicas. Na verdade, depressão, transtornos de nomeação e de planejamento podem relacionar-se com o que os pacientes chamam de “problemas de memória”. Alternativamente, a natureza das falhas mnésicas relatadas não seria detectada adequadamente pelas baterias de avaliação de memória tradicionalmente usadas.¹

FUNÇÕES EXECUTIVAS E EFICIÊNCIA COGNITIVA

Disfunções executivas são observadas em pacientes com EMT.^{1,3} Podem resultar da propagação de crises para o lobo frontal ou substância branca, da frequência de crises ou do efeito colateral das DAEs. Pacientes com EMT à esquerda podem ter seu desempenho alterado quando a capacidade de desenvolver estratégias e inibição de comportamentos é avaliada por testes de geração de palavras, de atenção alternada e de inibição de estímulos distratores.^{1,3}

Alterações em atenção sustentada, memória operacional e flexibilidade mental têm sido observadas principalmente em lesões no hemisfério cerebral direito, mas não há unanimidade nesses achados.¹ Essas alterações também podem ocorrer em pacientes com EMT à esquerda associadas a problemas no registro de novas informações.

A memória operacional, relacionada com a manipulação mental de informações durante período curto de tempo, é necessária para o funcionamento efetivo de várias atividades. Tem papel importante no desenvolvimento do vocabulário, na compreensão da leitura, escrita e cálculo. Falhas comuns para as crianças com transtorno na memória operacional incluem esquecer instruções, omissão de letras ou palavras em uma frase e alteração em processamento simultâneo e armazenamento. Assim, desempenho ruim nessas atividades, tão comuns em sala de aula, aponta para a necessidade de uma avaliação detalhada atenta também às características da epilepsia.

A redução na eficiência cognitiva, avaliada por meio de testes de inteligência, transtornos de aprendizagem e consequente insucesso acadêmico, frequentemente é descrita por esses pacientes e pode ser decorrentes, pelo menos em parte, de alterações na vigilância e na memória operacional que estariam associadas, por exemplo, à atividade epiléptica subclínica.²

Habilidade visuoespacial

Transtornos visuoespaciais envolvem atividades formativas, como reunir, construir e desenhar, em que a forma espacial não é satisfatória. Relaciona-se, principalmente, com a lesão parietal direita. O transtorno é reflexo da incapacidade de traduzir a percepção visual adequada em ação apropriada, por desconexão entre os processos visuais e cinestésicos. Pressupõe acuidade visual normal, capacidade para perceber os vários elementos do modelo e suas relações espaciais, com habilidade motora adequada.

Transtornos construtivos gerados por lesões encefálicas em hemisfério direito cursam com perda nas relações espaciais entre as partes, execução fragmentada, distorção, deslocamento, rotação e ausência de crítica aos erros cometidos (acrescenta linhas ou pormenores que não constam no original). A execução não melhora com a repetição do estímulo, podendo ocorrer heminegligência. Lesões à esquerda podem gerar simplificação (cópias esquematizadas, pobreza e perda de pormenores) e tendência ao *closing-in* (aproximação da cópia no modelo).

Pacientes com EMT tendem a não apresentar transtorno visuoespacial. No entanto, alterações na cópia de figuras ou montagens podem ser observadas, quando os pacientes apresentam disfunções executivas, o que altera o planejamento para a

quada execução. Alterações também são observadas na Figura Complexa de Rey, teste frequentemente utilizado em avaliações neuropsicológicas, na etapa de memória, mas não em sua etapa construtiva.¹

TRANSTORNOS MENTAIS

A associação entre epilepsia e transtornos mentais é comprovada por estudos que demonstram elevada frequência de epilepsia nos pacientes psiquiátricos, assim como uma frequência aumentada de transtornos mentais em pessoas com epilepsia. Nesse sentido, levantamento epidemiológico realizado em hospital psiquiátrico brasileiro identificou epilepsia em cerca de 10% dos pacientes internados,¹⁴ enquanto recente estudo populacional canadense constatou maior frequência de transtornos mentais em pessoas com epilepsia comparativamente à população geral.²⁹ Os transtornos mentais são muitas vezes negligenciados, e a lacuna em seu tratamento pode ser apontada como responsável por elevada morbidade nos pacientes epiléticos.⁹

A classificação dos transtornos psiquiátricos na epilepsia tem evoluído desde o século XIX, quando autores, como Falret, diferenciaram os quadros perictais dos interictais, que ganhariam grande impulso com as correlações eletrofisiológicas após o advento do EEG nos anos de 1950. Os transtornos mentais perictais mantêm relação temporal com as crises epiléticas, sendo divididos em pré-ictais (iniciam-se no período prodromico das crises epiléticas), ictais, pós-ictais, paraictais (iniciam-se em períodos de frequência de crises significativamente aumentada) e alternantes (iniciam-se alguns dias após a redução significativa ou interrupção completa de crises epiléticas). Os transtornos mentais interictais não apresentam nítida correlação temporal com as crises epiléticas e se assemelham aos quadros funcionais. Essa classificação é de grande valor heurístico, orientando condutas terapêuticas. De maneira geral, o manejo dos quadros perictais é dirigido ao controle das crises epiléticas, enquanto os transtornos interictais são tratados como os demais pacientes psiquiátricos.¹⁹

A prevalência de ansiedade e depressão é maior nos pacientes com epilepsia com relação à população em geral. Quadros depressivos e ansiosos têm grande impacto nos índices de qualidade de vida em epilepsia, sendo muitas vezes negligenciados.^{21,22} Instrumentos de rastreamento são ferramentas úteis que podem auxiliar no reconhecimento da depressão. O Inventário de Depressão em Transtornos Neurológicos para a Epilepsia (IDTN-E)¹⁰ é um breve inventário (6 itens) e foi desenvolvido para rastreamento rápido (cerca de 3 minutos) de episódios depressivos na epilepsia com a vantagem de minimizar a influência de fatores de confusão associados à epilepsia, como os efeitos adversos sobre o humor do uso de DAE ou prejuízos cognitivos. A versão brasileira do IDTN-E parece promissora na identificação da depressão na epilepsia.^{21,22}

Quadros psicóticos são também associados à epilepsia. A síndrome psicótica na epilepsia parece apresentar menor comprometimento afetivo e melhor funcionamento social quando comparados com os portadores de esquizofrenia.¹⁵ Os transtornos psicóticos na epilepsia comprometem, principalmente, pacientes cujas crises iniciaram-se na adolescência, cujos quadros psicóticos manifestaram-se anos após o início das crises

e pacientes com ELT.¹⁵ Na ELT, o foco bitemporal parece associar-se à ocorrência de quadros psicóticos.^{21,22} Os quadros psicóticos na epilepsia podem ser ictais, pós-ictais ou interictais, e sua distinção é fundamental para direcionar o manejo e avaliar o prognóstico.^{21,22}

Artigos publicados desde a década de 1950 têm enfatizado a associação entre traços específicos de personalidade e a ELT. Norman Geschwind introduziu o conceito de “personalidade epiléptica”, descrita como uma síndrome interictal que seria característica de pessoas com ELT. Dentre outros, os traços incluiriam intensa emotividade, prolixidade, afeto viscoso (tendência a prolongar o contato com outras pessoas, sendo frequentemente repetitivo), hipergrafia, paranoia, excessiva preocupação com crenças religiosas ou filosóficas e hipossexualidade.²⁴ Esse comportamento poderia revelar-se um modelo útil nos estudos sobre o substrato neural para o comportamento humano.

O transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) tem sido descrito como importante comorbidade na epilepsia. O transtorno tem natureza multifatorial, podendo representar a ação de crises subclínicas, transtorno de aprendizagem não diagnosticado, transtorno do sono, efeito colateral de DAE ou TDAH propriamente dito. A prevalência de TDAH em crianças com epilepsia varia entre 8 e 77%, sendo que, na população em geral, é de, aproximadamente, 5%. Dois aspectos diferem o TDAH na epilepsia com relação a outras crianças com TDAH: predomínio do subtipo desatento, em contraposição ao subtipo combinado, que é o mais prevalente na população, e igual proporção de meninos e meninas afetados. O TDAH na epilepsia parece cursar também com menor resposta aos estimulantes. Deve-se ter especial cuidado com uso dos mesmos, dado o risco aumentado de crises. Os estimulantes mostram-se mais seguros e efetivos nos pacientes em que a epilepsia está controlada.⁷

As crises não epiléticas (CNE) compreendem várias condições fisiológicas ou psiquiátricas que se assemelham, clinicamente, a crises epiléticas. Nestes casos, as descargas neuronais epileptogênicas estão ausentes, sendo tais fenômenos de origem orgânica (síncope, parassonias, ataque isquêmico transitório, migrânea e outras alterações transitórias no funcionamento do sistema nervoso) ou envolvendo mecanismos psíquicos. No entanto, há ainda casos em que as CNEs coexistem com a epilepsia.

No caso de etiologia psíquica, opta-se pelo termo de crises não epiléticas psicogênicas (CNEP), e é importante frisar que o paciente não produza intencional ou voluntariamente os sintomas. O desconhecimento na abordagem desses transtornos pode ser desastroso, pois pode expor o paciente, desnecessariamente, a intervenções médicas de urgência e ao uso de DAE, além do fato de tais diagnósticos serem tardios.²⁵ O manejo das CNEs é complexo e desafiador, iniciando-se pelo diagnóstico, que implica, necessariamente, na exclusão de epilepsia. Como os critérios clínicos e semiológicos não são absolutamente específicos, a monitoração videoeletroencefalográfica é o recurso diagnóstico mais acurado. O segundo desafio é a explicitação clara e objetiva do diagnóstico para o paciente e seus familiares. O terceiro desafio é a abordagem terapêutica que deve incluir técnicas psicoterápicas e drogas direcionadas a comorbidades psiquiátricas identificadas. Finalmente, torna-se importante ressaltar que o uso de DAEs frequentemente é associado a efeitos adversos, devendo, portanto, ser criteriosa sua indicação a fim de não expor os indivíduos a riscos desnecessários.¹¹ **43**

EFEITO DA CIRURGIA NO CONTROLE DE CRISES EPILÉPTICAS, NA COGNIÇÃO E NO COMPORTAMENTO

Apesar de até 1/3 dos pacientes poder sofrer declínio da memória após ressecção anterior do lobo temporal para controle da epilepsia, entre 10 e 20% pode apresentar melhora pós-operatória. A melhora em testes de aprendizagem verbal é observada em maior número de pacientes que realizaram lobectomia temporal direita quando comparada com a esquerda.⁴ Ainda, menor duração da epilepsia e capacidade cognitiva para desenvolver estratégias compensatórias influenciam a melhora no período pós-operatório.⁴

A redução de DAE no período pós-operatório nem sempre se correlaciona estatisticamente com a melhora no funcionamento executivo. A melhora pode ser devida à eliminação do “ruído neural” que se originava no lobo temporal e propagava para os lobos frontais, afetando, por exemplo, o funcionamento executivo.

A cirurgia para controle de crises epiléticas, com conseqüente diminuição do número de crises e de DAE, pode proporcionar melhora dos transtornos mentais. Entretanto, psicoses e depressão podem-se desenvolver como um fenômeno novo no período pós-operatório de lobectomias temporais. Há sugestão de envolvimento do fenômeno denominado normalização paradoxal (ou forçada), ou seja, da redução da atividade epileptiforme registrada ao EEG.¹⁶

CONTEXTO PSICOSSOCIAL

O diagnóstico de doença neurológica crônica na infância, como a epilepsia, pode gerar nos familiares uma série de sentimentos que incluem medo, culpa, tristeza, ansiedade e negação. Esses sentimentos provocam uma proteção excessiva, permissividade, rejeição e baixa expectativa com relação ao paciente, que se podem se perpetuar para a fase adulta. O excesso de cuidados pode trazer dificuldade com relação aos outros membros da família, que se sentem menos valorizados. Portanto, o suporte a familiares e cuidadores é essencial na abordagem dos pacientes.

Dados psicológicos observados em pacientes com epilepsia podem ser agrupados em quatro tópicos:

1. Preconceitos e estigmas.
2. Desamparo e desesperança.
3. Dinâmica familiar.
4. Mecanismos de adaptação. Essas dificuldades podem estar associadas à reação afetiva de caráter depressivo, pelas limitações de elaboração e de expressão verbal de seus conflitos.

O impacto psicossocial na epilepsia tem sido descrito como fator significativo na redução das oportunidades de emprego ou procura por subemprego. A falta de com

cimento de empregadores e pacientes pode, por um lado, gerar discriminação excessiva, impedindo que o paciente consiga qualquer emprego e, por outro, colocar pacientes em atividades de risco. Aliado a isso, as alterações cognitivas e a autoavaliação negativa podem, também, reduzir o desempenho e trazer prejuízos nas relações de trabalho.

A frequência e a gravidade das crises, assim como a personalidade do indivíduo, também podem afetar as respostas para qualquer experiência direta ou indireta de discriminação. O desenvolvimento de estratégias de enfrentamento, por meio de psicoterapia, pode colaborar com o ajustamento psicossocial.¹⁸ Uma equipe multidisciplinar deve propor ações voltadas à manutenção dos bem-estares físico, psicológico e social, além do reconhecimento e abordagem dos principais eventos estressores.¹⁹

CONCLUSÃO

O manejo da epilepsia é desafiador, principalmente nas crises de difícil controle, pois ocorrem sérios prejuízos sobre várias dimensões da vida desses pacientes. Para lidar com a complexidade do tema é necessária a participação de uma equipe experiente e atenta às singularidades da epilepsia. Os objetivos do tratamento ultrapassam o simples controle das crises. Portanto, é fundamental a abordagem dos prejuízos cognitivos, transtornos mentais, combate ao estigma, procurando melhores inserções social, ocupacional e funcional do paciente. O melhor entendimento das interfaces neurológicas, neuropsicológicas e neuropsiquiátricas na epilepsia, brevemente descritas neste capítulo, contribui para a discussão e o diálogo entre os diversos profissionais que lidam diariamente com pessoas com epilepsia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Adda CC, Castro LHM, Além-Mar e Silva LC *et al.* Prospective memory and mesial temporal epilepsy associated with hippocampal sclerosis. *Neuropsychologia* 2008;46:1954-64.
2. Aldenkamp AP, Arends J. Effects of epileptiform EEG discharges on cognitive function: is the concept of "transient cognitive impairment" still valid? *Epilepsy Behav* 2004;5(Suppl 1): S25-34.
3. Alessio A, Bonilha L, Rorden C *et al.* Memory and language impairments and their relationships to hippocampal and perirhinal cortex damage in patients with medial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2006;8:593-600.
4. Baxendale S, Thompson PJ, Duncan JS. Improvements in memory function following anterior temporal lobe resection for epilepsy. *Neurology* 2008;71:1319-25.
5. Commission on classification and terminology of the international league against epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981;22:489-501.
6. Commission on classification and terminology of the international league against epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30:389-99.
7. Dunn DW, Kronenberger WG. Is ADHD in epilepsy the expression of a neurological disorder? In: *Psychiatric controversies in epilepsy*. Elsevier, 2008. p. 141-52.
8. French JA, Pedley TA. Clinical practice. Initial management of epilepsy. *N Engl J Med* 2008;359:166-76.
9. Gallucci Neto J, Marchetti RL. Epidemiologic aspects and relevance of mental disorders associated with epilepsy. *Rev Bras Psiquiatr* 2005;27:323-28.
10. Gilliam FG, Barry JJ, Hermann BP *et al.* Rapid detection of major depression in epilepsy: a multicentre study. *Lancet Neurol* 2006;5:399-405.
11. Goldstein LH, Chalder T, Chigwedere C *et al.* Cognitive-behavioral therapy for psychogenic nonepileptic seizures: a pilot RCT. *Neurology* 2010;74:1986-94.

12. Helmstaedter C, Elger CE. Behavioral markers for self- and other-attribution of memory: a study in patients with temporal lobe epilepsy and healthy volunteers. *Epilepsy Res* 2000;41:235-43.
13. Hermann B, Meador KJ, Gaillard WD *et al.* Cognition across the lifespan: antiepileptic drugs, epilepsy, or both? *Epilepsy Behav* 2010;17:1-5.
14. Kümmer A, Nunes GC, Campos NM *et al.* Frequency of epilepsy in psychiatric inpatients. *Rev Bras Psiquiatr* 2005;27:165-66.
15. Marchetti RL, Azevedo D, de Campos Bottino CM *et al.* Volumetric evidence of a left laterality effect in epileptic psychosis. *Epilepsy Behav* 2003;4:234-40.
16. Marchetti RL, Cremonese E, Castro APWD. Psicoses e epilepsia. *J Epilepsy Clin Neurophysiol* 2004;10:35-40.
17. Marchetti RL, Gallucci Neto J. Transtornos mentais associados à epilepsia. In: *Psiquiatria básica*. São Paulo: Artmed, 2007. p. 174-94.
18. McEwan MJ, Espie CA, Metcalfe J *et al.* Quality of life and psychosocial development in adolescents with epilepsy: a qualitative investigation using focus group methods. *Seizure* 2004;13:15-31.
19. Mellers JDC. Epilepsy. In: *Lishman's organic psychiatry: a textbook of neuropsychiatry*. Wiley-Blackwell, 2009.
20. Nadel L, Samsonovich A, Ryan L *et al.* Multiple trace theory of human memory: computational, neuroimaging, and neuropsychological results. *Hippocampus* 2000;10:352-68.
21. Oliveira GNM, Kummer A, Salgado JV *et al.* Psychiatric disorders in temporal lobe epilepsy: An overview from a tertiary service in Brazil. *Seizure* 2010;19:479-84.
22. Oliveira GNM, Kummer A, Salgado JV *et al.* Brazilian version of the Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy (NDDI-E). *Epilepsy Behav* 2010; 19:328-31.
23. Oliveira GNM, Kummer A, Salgado JV *et al.* Transtornos neuropsiquiátricos da epilepsia do lobo temporal. *Rev Bras Neurol* 2009a;45:15-23.
24. Oliveira GNM, Kummer A, Salgado JV *et al.* Crosscultural adaptation of the neurobehavior inventory (NBI) for Brazil. *J Epilepsy Clin Neurophysiol* 2009b;15:123-29.
25. Oliveira GNM, Salgado JV, Portela E *et al.* Crises não-epilépticas: clínica e terapêutica. *J Bras Psiquiatr* 2008;57:52-56.
26. Scoville WB, Milner B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1957;20:11-21.
27. Squire L, Kandel E. *Memória, da mente às moléculas*. Porto Alegre: Artmed, 2003.
28. Tatum WO, French JA, Faught E *et al.* Postmarketing experience with topiramate and cognition. *Epilepsia* 2001;42:1134-40.
29. Tellez-Zenteno JF, Patten SB, Jetté N *et al.* Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis. *Epilepsia* 2007;48:2336-44.
30. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP *et al.* A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med* 2001;345:311-18.

OBJETIVOS

Objetivo principal

Avaliar a frequência e intensidade de transtornos neuropsiquiátricos relacionados à depressão em pacientes com Epilepsia do Lobo Temporal (ELT) na Clínica de Epilepsia do Serviço de Neurologia do Hospital das Clínicas da UFMG.

Objetivos secundários

Correlacionar os transtornos neuropsiquiátricos às características clínicas e sócio-demográficas da população estudada.

Avaliar os fatores relacionados ao suicídio na ELT.

Analisar as propriedades da Escala Hamilton para Avaliação de Depressão (HAM-D) e Inventário de Depressão de Beck (BDI) na depressão em pacientes com ELT.

Traduzir e adaptar à população brasileira instrumentos de triagem cognitiva e comportamental nas epilepsias como o Inventário de Depressão em Transtornos Neurológicos para a Epilepsia (IDTN-E); o Inventário do Transtorno Disfórico Interictal (IDDI) e o Inventário Neuro-Comportamental (NBI).

Validar e divulgar o uso do Inventário de Depressão em Transtornos Neurológicos para a Epilepsia (IDTN-E) como rastreamento da depressão na epilepsia.

Avaliar as propriedades psicométricas da versão brasileira do Inventário Neurocomportamental (NBI) e alterações comportamentais descritas na síndrome de Gastaut-Geschwind na ELT.

Analisar os dados obtidos no estudo em contraste com os relatados na literatura nacional e internacional.

MÉTODOS

Delineamento do estudo

Foi realizado um estudo transversal em que pacientes de ambos os gêneros com diagnóstico de epilepsia foram submetidos à avaliação neuropsiquiátrica. Todos os pacientes são acompanhados pela Clínica de Epilepsia do Serviço de Neurologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), centro de referência no tratamento da epilepsia no estado de Minas Gerais e que atende cerca de 1000 pacientes com a doença. Este estudo foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (processo nº. ETIC 518/08).

Critérios de inclusão e de exclusão

Foram incluídos no estudo indivíduos com diagnóstico de epilepsia segundo os critérios da *International League Against Epilepsy* (ILAE) (42,43), maiores de 18 anos e que assinaram ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Foram excluídos os indivíduos com outras doenças do sistema nervoso central, tais como demência, acidente vascular encefálico e *delirium* e portadores de doenças clínicas descompensadas.

Procedimentos

Para a realização do presente estudo, foram avaliados pacientes do Ambulatório de Epilepsia do serviço de Neurologia do Hospital das Clínicas da UFMG, no período entre junho/2008 e abril/2011. As entrevistas aconteceram em consultórios do Ambulatório Bias Fortes (6º andar) e Setor de Vídeoeletroencefalograma (VEEG) do Hospital das Clínicas da UFMG (10º andar).

Os pacientes que preenchessem os critérios de inclusão do estudo eram convidados a participar da pesquisa. Os pacientes foram entrevistados em sala disponível para consultas individuais, com ou sem a presença de acompanhantes, de acordo com a preferência do entrevistado ou de acordo com a necessidade de serem complementadas as informações sobre a história clínica. Cada avaliação durava entre uma hora e meia e três horas, dependendo do estado clínico do paciente. Foram realizadas, em média, uma ou duas avaliações por dia de trabalho conforme o número de pacientes disponível e o tempo gasto nas entrevistas.

Na anamnese semi-padronizada foram coletados dados sobre as características sócio-demográficas do participante (idade, sexo, escolaridade, estado civil, profissão), diagnóstico, semiologia e calendário das crises, tempo de diagnóstico, história progressiva e familiar. Sobre o tratamento, foram coletados dados sobre os medicamentos em uso.

O diagnóstico da epilepsia e classificação da síndrome epiléptica foram definidos por epileptologista experiente de acordo com as classificações internacionalmente aceitas (42,43). O perfil dos pacientes atendidos pelo ambulatório acompanha uma tendência mundial descrita em centros especializados no tratamento da epilepsia de difícil controle, sendo composto majoritariamente por pacientes com ELT (29,30,39). Constitui tarefa difícil estudar outros tipos de epilepsia que não a do lobo temporal, uma vez que nem sempre é possível descartar o envolvimento do lobo temporal nas crises epiléticas (44). Além disso, os pacientes com ELT, por serem potenciais candidatos a cirurgia da epilepsia, tendiam a ser mais bem estudados do ponto de vista de exames de imagem e VEEG neste serviço. Como o exame de VEEG não estava disponível à significativa parcela dos pacientes entrevistados e o EEG interictal não é um exame muito acurado na identificação da zona epileptogênica, a

classificação da EMT à ressonância magnética (RM), foi utilizada para estabelecer correlações de lateralidade.

Avaliação psicopatológica e clínica

Os sujeitos da pesquisa foram examinados por psiquiatra treinado na aplicação de entrevistas e escalas clínicas. Foram empregados os seguintes instrumentos:

- **Entrevista clínica estruturada (MINI-Plus)**, utilizada para identificar transtornos psiquiátricos do eixo I do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Fourth Edition* (DSM-IV) e da Classificação Estatística Internacional de Doenças e de Problemas Relacionados à Saúde (CID-10) (14,45). O MINI-Plus explora sistematicamente todos os critérios de inclusão e de exclusão e a cronologia (data do início e duração dos transtornos, número de episódios) de 23 categorias diagnósticas do DSM-IV (45). Este instrumento foi utilizado para o diagnóstico de transtornos psiquiátricos na população em estudo e considerado o padrão-ouro neste trabalho com relação ao diagnóstico de transtornos psiquiátricos do eixo I (DSM-IV). Uma das seções do Mini-Plus é destinada a avaliar risco de suicídio para o qual é dada uma pontuação que varia de 0 a 33. De acordo com a pontuação neste item, o risco de suicídio pode então ser considerado como baixo (1-5), moderado (6-9) e alto (igual ou maior que 10);
- **Mini-Exame do Estado Mental (MMSE)**, a fim de se excluir comprometimento cognitivo (46,47);
- **Escala Hamilton para Avaliação de Ansiedade (HAM-A)** (48,49); **Escala Hamilton para Avaliação de Depressão (HAM-D)** (50,51) e **Inventário de Depressão de Beck (BDI)** (52,53) foram utilizadas para quantificar sintomas depressivos e ansiosos;

- **Inventário de Depressão em Transtornos Neurológicos para a Epilepsia (IDTN-E)** (37) que permite rastreamento de quadros depressivos;
- **Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)** para quantificação de alterações psicopatológicas gerais e sintomas psicóticos (54);
- **Inventário do Transtorno Disfórico Interictal (IDDI)** para avaliar o transtorno disfórico interictal (TDI) (18);
- **Neurobehavior Inventory (NBI)** para avaliar os aspectos comportamentais da ELT (55);
- **Barratt Impulsiveness Scale (BIS)** para avaliação de impulsividade (56).

Análise estatística

Para a análise estatística foi utilizado o programa SPSS v.15.0. Um valor de *p* bilateral menor que 0,05 foi adotado como nível de significância estatística para todos os testes. As variáveis contínuas foram avaliadas quanto à normalidade através do teste Shapiro-Wilk e estão apresentadas como médias, medianas, desvios-padrão e faixa de variação. Em virtude de a grande maioria das variáveis contínuas não apresentarem evidência de distribuição normal optou-se pela utilização de testes não-paramétricos para comparação de grupos. Na comparação de variáveis contínuas entre os grupos empregou-se o teste de Kruskal-Wallis e na comparação das variáveis categoriais foi utilizado o teste Exato de Fisher.

Foi investigada a existência de correlação entre os instrumentos para avaliar gravidade de sintomas depressivos (BDI, HAM-D, IDTN-E e NBI) através do coeficiente de correlação de *Spearman*. O escore ótimo de maior sensibilidade ou especificidade do BDI, da HAM-D e do IDTN-E para diagnóstico de depressão foi calculado através da *receiver operating characteristic curve* (curva ROC).

O programa MedCalc 8.0 foi utilizado para análise da curva ROC. A figura correlacionando os sintomas depressivos (HAM-D) aos traços comportamentais do NBI no Artigo 10 foi realizado com o programa GraphPad Prism 5.04.

RESULTADOS

Artigo 2: Psychiatric disorders in temporal lobe epilepsy: an overview from a tertiary service in Brazil

Artigo 3: Temporal lobe epilepsy psychopathology

Artigo 4: Suicidality in Temporal Lobe Epilepsy: Measuring the Weight of Impulsivity and Depression

Artigo 5: Brazilian version of the Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy (NDDI-E)

Artigo 6: Inventário de Depressão em Transtornos Neurológicos para a Epilepsia (IDTN-E): Versão Brasileira de um Instrumento de Rastreamento

Artigo 7: Inventário de Depressão de Beck (BDI) e da Escala de Avaliação para Depressão de Hamilton (HAM-D) no diagnóstico de depressão associada à epilepsia

Artigo 8: Tradução e Adaptação Transcultural do Interictal Dysphoric Disorder Inventory (IDDI) para o Brasil

Artigo 9: Adaptação transcultural do inventário neurocomportamental (NBI) para o Brasil

Artigo 10: NBI: A Descriptive and Critical Analysis

Resultados Adicionais: Relato de Casos Ilustrativos

Artigo 2: Psychiatric disorders in temporal lobe epilepsy: an overview from a tertiary service in Brazil

Guilherme Nogueira M. de Oliveira, Arthur Kummer, João Vinícius Salgado, Eduardo Jardel Portela, Sílvio Roberto Sousa-Pereira, Anthony S. David, Antônio Lúcio Teixeira

Seizure. 2010; 19(8): 479-84



Psychiatric disorders in temporal lobe epilepsy: An overview from a tertiary service in Brazil

Guilherme Nogueira M. de Oliveira^{a,b,c,**}, Arthur Kummer^a, João Vinícius Salgado^a,
Eduardo Jardel Portela^a, Sílvio Roberto Sousa-Pereira^a, Anthony S. David^c, Antônio Lúcio Teixeira^{a,*}

^a Neuropsychiatric Unit, Neurology Division, School of Medicine, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil

^b Department of Mental Health, University Centre of Belo Horizonte, Uni-BH, Brazil

^c Section of Cognitive Neuropsychiatry, Institute of Psychiatry, King's College London, DeCrespigny Park, London SE5 8AF, United Kingdom

ARTICLE INFO

Article history:

Received 28 April 2010

Received in revised form 30 June 2010

Accepted 9 July 2010

Keywords:

Temporal lobe epilepsy
Mesial temporal sclerosis
Psychiatric disorders
Depression
Anxiety

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the frequency and intensity of psychiatric disorders in a group of temporal lobe epilepsy (TLE) patients from a tertiary-care center.

Methods: Clinical and sociodemographic data of 73 patients were collected and a neuropsychiatric evaluation was performed with the following instruments: Mini-Mental State Examination (MMSE), structured clinical interview (MINI-PLUS), Hamilton Anxiety Scale (HAM-A), Hamilton Depression Scale (HAM-D), Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS).

Results: Patients with TLE showed a high frequency of lifetime psychiatric disorders (70%), the most frequent being mood disorders (49.3%). At assessment, 27.4% of the patients were depressed and 9.6% met criteria for bipolar disorder. Nevertheless, depression had not been properly diagnosed nor treated. Anxiety disorders were also frequent (42.5%), mainly generalized anxiety disorder (GAD) (21.9%). Obsessive compulsive disorder (OCD) was present in 11.0% and psychotic disorders in 5.5% of the sample. Patients with left mesial temporal sclerosis (LMTS) exhibited more psychopathologic features, mainly anxiety disorders ($p = 0.006$), and scored higher on HAM-A and HAM-D ($p < 0.05$ in both).

Conclusion: TLE is related to a high frequency of psychiatric disorders, such as anxiety and depression, which are usually underdiagnosed and undertreated. Damage to the left mesial temporal lobe, seen in LMTS, seems to be an important pathogenic lesion linked to a broad range of psychopathological features in TLE, mainly anxiety disorders. The present study prompts discussion on the recognition of the common psychiatric disorders in TLE, especially on the Brazilian setting.

© 2010 British Epilepsy Association. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Mental disorders are very common in epilepsy and may even precede the onset of seizures. Studies have shown a high prevalence of epilepsy in individuals with mental disorders, suggesting an association between the two conditions.^{1–3} Such connection was observed in a recent epidemiological study in a psychiatric hospital where 10% of the inpatients had epilepsy.¹ Further, several other studies report a high prevalence of psychiatric disorders in people with epilepsy.^{4–6} Despite the lack

of epidemiologic data in Brazil, it is estimated that there is something between 530 thousand and 890 thousand people with epilepsy and some associated mental disorders in this country.⁷

Temporal lobe epilepsy (TLE) encompasses epileptic syndromes that arise in the temporal lobes and mesial temporal lobe epilepsy (MTLE), the main subtype of TLE, is probably the commonest presentation of epilepsy in humans.^{8–10} MTLE is frequently associated with a poor seizure response to antiepileptic drugs (AEDs), especially if mesial temporal sclerosis (MTS) is present.^{9,11} MTLE is also called limbic epilepsy and the latter term has been preferred by many authors because it reinforces the idea of a system involvement rather than specific structures.¹⁰ In addition, studies have emphasized that patients with TLE present a high propensity to develop psychiatric disorders due to the role of the limbic system in regulating emotions, mood and behavior.^{12–15}

It should be noted that it is difficult to establish precisely the frequency of psychiatric disorders in epilepsy, as mental phenomena may result from a complex interaction between neurophysiologic changes caused by seizures, AEDs side effects, individual vulnera-

* Corresponding author at: Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, UFMG. 30130-100 Av. Prof. Alfredo Balena, 190 Santa Efigênia, Belo Horizonte, Brazil. Tel.: +31 3499 2651; fax: +31 3499 2651.

** Corresponding author at: Section of Cognitive Neuropsychiatry, Institute of Psychiatry, King's College London, DeCrespigny Park, London SE5 8AF, United Kingdom.

E-mail addresses: norgleids@hotmail.com, guilherme.de_oliveira@kcl.ac.uk (G.N.M. de Oliveira), altextr@gmail.com (A.L. Teixeira).

bility and subjective experience of psychosocial impact.^{6,16–18} It is, therefore, challenging to diagnose, treat, minimize functional impairment and improve quality of life of these patients.² In this study we conducted a psychiatric survey in a group of TLE patients in a tertiary-care service in Brazil and we describe and correlate their psychopathological, sociodemographic and clinical characteristics.

2. Methods

A cross-sectional study was conducted with 73 TLE patients. All subjects were monitored by the Epilepsy Clinic of the Neurology Service, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), which is a regional reference service for refractory epilepsy treatment. This service encompasses around 1000 patients that are referred from general practitioners, general physicians, or general neurologists of the whole state of Minas Gerais due to difficult control of seizures. This study was approved by the local Ethics Committee (according to the Declaration of Helsinki). The inclusion criteria were: diagnosis of TLE according to the ILAE criteria,⁸ age more than 18 years and capacity to provide written informed consent for participation in the study. Patients were excluded if they had severe medical or neurologic disease other than epilepsy, history of previous neurosurgery, and severe cognitive impairment according to MMSE performance.¹⁹

Sociodemographic (age, gender, ethnicity, marital status, employment situation and educational level) and clinical information (age at onset and duration of the epilepsy, seizure type, seizure frequency, refractory epilepsy according to ILAE criteria,²⁰ antiepileptic drug regime, MRI and EEG findings) were collected.

Psychiatric diagnosis was made according to the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) Plus version 5.0.0. The MINI-PLUS is an internationally validated standardized interview frequently used in clinical and research contexts, following DSM-IV and ICD-10 criteria.^{21–23} Algorithms are integrated into the structure of the questionnaire and they allow hierarchical diagnosis as well as psychiatric comorbidities in the same patient.²¹ For psychiatric diagnosis the recommendations of ILAE Commission on Psychobiology of Epilepsy were also followed in order to conduct a more descriptive classification, correlating clinical variables (e.g., ictal and interictal symptoms, relationship with AEDs therapy, etc.) and avoiding pre-setting all cases with an “organic” etiologic label.^{24,25} Patients who met diagnostic criteria for clinically significant mental disorders were referred for psychiatric treatment. Anxiety symptoms were assessed using the Hamilton Anxiety Scale (HAM-A) (total score range: 0–56).^{24,26,27} Hamilton Depression Scale (HAM-D)^{24,28,29} was used to measure depressive symptoms. We used the 24-item HAM-D (total score range: 0–75), which includes helplessness, hopelessness and low self-esteem items,²⁹ in order to reduce the weight of the somatic symptoms, increasing its specificity. The 18-item Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) (total score range: 0–108) was used to quantify psychotic and general psychopathology.^{30,31}

Descriptive analysis of categorical variables and proportions were calculated and presented. For comparison of categorical variables between groups Fisher’s Exact test was performed and continuous variables were evaluated using the Kruskal–Wallis test. All tests were performed using SPSS version 15.0 for Windows. A lower than 0.05 two-sided *p*-value was considered significant for all tests.

3. Results

3.1. Clinical and sociodemographic characteristics

Seventy-three patients were included in this study. The sociodemographic and clinical characteristics of patients with TLE are displayed in Table 1.

Table 1
Sociodemographic and clinical characteristics of the study sample.

| | Patients (n=73) | |
|---|-----------------|----------------------------------|
| | n or mean (SD) | Proportion (%) or median (range) |
| Gender | | |
| Male | 34 | 46.6% |
| Female | 39 | 53.4% |
| Age (years) | 42.2 (10.0) | 43 (21–65) |
| Ethnic group | | |
| White | 34 | 46.6% |
| Black | 9 | 12.3% |
| “Pardo” ^a | 30 | 41.1% |
| Educational level, years of study | 6.9 (3.5) | 6 (0–12) |
| Marital status ^b | | |
| Single | 29 | 40.3% |
| Married/stable union | 28 | 38.9% |
| Divorced/separate | 11 | 15.3% |
| Widowed | 4 | 5.6% |
| Employment situation | | |
| Employed | 31 | 42.5% |
| Unemployed | 10 | 13.7% |
| Retired (age or time of service purposes) | 6 | 8.2% |
| Retired (due to illness) | 26 | 35.6% |
| Seizure type | | |
| Simple partial | 31 | 42.5% |
| Complex partial | 70 | 95.9% |
| Partial evolving to secondarily generalized | 28 | 38.4% |
| Age at onset of epilepsy (years) | 8.5 (9.8) | 5 (0–49) |
| Duration of epilepsy (years) | 33.7 (12.2) | 34 (3–54) |
| Seizure frequency, seizures per month | 4.8 (7.6) | 2 (0–40) |
| Refractory epilepsy | 59 | 80.8% |
| Seizure free for six months or longer | 7 | 9.6% |
| MRI | | |
| WMTS | 10 | 13.7% |
| RMTS | 25 | 34.2% |
| LMTS | 30 | 41.1% |
| BMTS | 8 | 11% |
| AEDs therapy regime (%) | | |
| Monotherapy | 9 | 12.3% |
| Dualtherapy | 47 | 64.4% |
| 3 AEDs | 17 | 23.3% |

SD, standard deviation; MRI, magnetic resonance imaging; WMTS, without MTS; RMTS, right mesial temporal sclerosis; LMTS, left mesial temporal sclerosis; BMTS, bilateral MTS; AEDs, antiepileptic drugs.

^a “Pardo”: mixed race or color (mulato, mestizo).

^b One patient failed to disclose marital status.

Patients had a mean of 4.8 seizures per month, usually with childhood onset (mean age 8.5 years) and long time course (mean 33.7 years). A combination of focal seizure types was observed as 95.9% exhibited complex partial, 42.5% had simple partial seizures and secondarily generalization was reported in 28 individuals (38.4%). It is worth noting the impairment on working capacity where less than half (42.5%) of the patients were employed.

Most of the patients (64.4%) were on two AEDs. Carbamazepine (64.4%) in monotherapy or in association with other drugs was the most prescribed AED alone; benzodiazepines (72.6%) were the most common pharmacological group.

Refractoriness was characterized in the majority of patients (80.8%) and only a few had achieved seizure control for more than six months.

Table 2

Frequency of psychiatric disorders in temporal lobe epilepsy patients according to the MINI-PLUS (note patients may have more than one diagnosis).

| Psychiatric disorder | Patients (n = 73) | |
|---|-------------------|----------------|
| | N | Proportion (%) |
| Any disorder (current) | 43 | 58.9% |
| Any disorder (lifetime) | 51 | 69.9% |
| Any mood disorder (lifetime) | 36 | 49.3% |
| Bipolar disorder (BD) | 7 | 9.6% |
| BD – manic episode | 3 | 4.1% |
| BD – hypomanic episode | 4 | 5.5% |
| Major depressive episode (lifetime) | 27 | 37.0% |
| Major depressive episode (current) | 20 | 27.4% |
| Major depressive disorder (current) | 16 | 21.9% |
| BD – depressive episode (current) | 4 | 5.5% |
| Dysthymia | 2 | 2.7% |
| Any anxiety disorder | 31 | 42.5% |
| Panic disorder | 10 | 13.7% |
| Agoraphobia | 13 | 17.8% |
| Social phobia | 11 | 15.1% |
| Simple phobia | 9 | 12.3% |
| Generalized anxiety disorder (GAD) | 16 | 21.9% |
| Mixed anxiety–depression disorder | 1 | 1.4% |
| Obsessive compulsive disorder (OCD) | 8 | 11.0% |
| Any psychosis | 4 | 5.5% |
| Psychosis NOS | 1 | 1.4% |
| Schizophrenia | 3 | 4.1% |
| Somatoform disorder | 10 | 13.7% |
| Hypochondriac disorder | 1 | 1.4% |
| Body dysmorphic disorder | 2 | 2.7% |
| Pain disorder | 7 | 9.6% |
| Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) | 2 | 2.7% |
| Premenstrual dysphoric disorder (PMDD) ^a | 9 | 34.6% |

^a Premenopausal women = 26.

3.2. Psychiatric characteristics

Table 2 lists the neuropsychiatric comorbidities demonstrating the high frequency of lifetime psychiatric disorders (69.9%), especially mood disorders (49.3%).

Only one patient (6.3%) diagnosed with major depressive disorder was taking antidepressants and scored 33 on the HAM-D.

Table 3

Demographic and clinical characteristics of the study sample according to mesial temporal sclerosis.

| | Total (n = 73) | | | | p-Value |
|---|----------------|----------------|--------------|----------------|-------------------------|
| | RMETS (n = 25) | LMETS (n = 30) | BMTS (n = 8) | WMETS (n = 10) | |
| Sex | | | | | p = 0.043 [*] |
| Female; n (%) | 12 (48%) | 21 (70%) | 4 (50%) | 2 (20%) | |
| Mean age, years (SD) | 41.4 (10.1) | 44.2 (8.7) | 39.7 (11.7) | 40.2 (12.3) | n.s. ^{**} |
| Ethnic group | | | | | n.s. [*] |
| “Pardo” ^a ; n (%) | 10 (40%) | 9 (31%) | 6 (75%) | 5 (50%) | |
| Marital status ^b | | | | | n.s. [*] |
| Married; n (%) | 9 (37.5%) | 15 (50%) | 1 (12.5%) | 3 (30%) | |
| Employment status | | | | | n.s. [*] |
| Employed; n (%) | 12 (48%) | 12 (40%) | 5 (62.5%) | 2 (20%) | |
| Seizure type | | | | | |
| Simple partial | 12 (48%) | 10 (33.3%) | 3 (37.5%) | 6 (60%) | n.s. [*] |
| Complex partial | 24 (96%) | 28 (93.3%) | 8 (100%) | 10 (100%) | n.s. [*] |
| Partial evolving to secondarily generalized | 6 (24%) | 13 (43.3%) | 4 (50%) | 5 (50%) | n.s. [*] |
| Mean time since seizures onset, years (SD) | 29.8 (9.1) | 35.9 (11.2) | 34.4 (12.5) | 22.2 (17.3) | p = 0.047 ^{**} |
| Mean frequency, seizures/month (SD) | 6.3 (9.5) | 3.1 (3.1) | 6.3 (10.8) | 5.2 (9.1) | n.s. ^{**} |
| Refractory epilepsy; n (%) | 21 (84%) | 25 (83.3%) | 5 (62.5%) | 8 (80%) | n.s. [*] |
| Seizure free for the last six months; n (%) | 2 (8%) | 2 (6.7%) | 1 (12.5%) | 1 (10%) | n.s. [*] |
| Mean number AEDs per patient (SD) | 2.0 (0.7) | 2.1 (0.5) | 2.4 (0.5) | 2.0 (0.5) | n.s. ^{**} |
| Currently taking antidepressants; n (%) | 2 (8%) | 3 (10%) | 0 | 1 (10%) | n.s. [*] |

WMETS, without MTS; RMETS, right mesial temporal sclerosis; LMETS, left mesial temporal sclerosis; BMTS, bilateral MTS; SD, standard deviation; AEDs, antiepileptic drugs.

^a “Pardo”: mixed race or color (mulato, mestizo).

^b One patient failed to disclose marital status.

^{*} Fisher’s Exact test.

^{**} Kruskal–Wallis test.

It was possible to identify ictal and perictal psychotic symptoms in only one patient. This patient also met criteria for the diagnosis of schizophrenia due to the interictal psychotic state (BPRS = 28). Only one other patient in the psychotic group, diagnosed with schizophrenia, was on antipsychotic medication (risperidone 4 mg/d) and presented mild psychotic symptoms (BPRS = 30). The other patient diagnosed with schizophrenia diagnosis scored 47 points in the BPRS and the one with psychosis NOS, 8 points.

There were no significant differences regarding refractoriness and the presence of any mental disorder.

3.3. Characteristics and frequency of psychiatric disorders according to mesial temporal sclerosis

Patients were divided in four groups: 25 patients with right MTS (RMETS), 30 with left MTS (LMETS), 8 with bitemporal MTS (BMTS) and 10 without MTS (WMETS). Groups were statistically different regarding gender ($p = 0.043$), as there were only two (20%) women in the WMETS group, and according to the duration of epilepsy ($p = 0.047$), as the WMETS group had also a shorter duration of epilepsy. There were no other significant differences on sociodemographic and clinical variables as displayed in Table 3.

Patients with LMETS had a higher frequency of mood and anxiety disorders, though only anxiety disorders reach statistical significance ($p = 0.006$) when all groups were compared. Higher scores on HAM-A and HAM-D ($p < 0.05$ in both) were also linked to LMETS (Table 4). The group with BMTS had an eminent higher frequency of psychosis (25%) when compared to the other groups (<5%), though this difference did not reach statistical significance ($p = 0.14$), as shown in Table 4. In addition, both groups with BMTS and LMETS presented high scores in BPRS ($p = 0.06$).

4. Discussion

This study describes a cross-sectional observation of the neuropsychiatric profile of patients with TLE seen in a tertiary-care service. The assessment of mental state in epilepsy should consider that the internationally accepted systems of classification in psychiatry, ICD-10 and DSM-IV, tend to label the neuropsychiatric comorbidities in epilepsy as “organic” or “due to medical

Table 4
Neuropsychiatric characteristics according to mesial temporal sclerosis.

| | Total (n = 73) | | | | p-Value |
|----------------------------|----------------|---------------|--------------|---------------|-------------|
| | RMTS (n = 25) | LMTS (n = 30) | BMTS (n = 8) | WMTS (n = 10) | |
| Mood disorder | 8 (32%) | 19 (63.3%) | 4 (50%) | 4 (40%) | n.s.* |
| Anxiety disorder | 6 (24%) | 20 (66.7%) | 2 (25%) | 3 (30%) | p = 0.006* |
| Psychotic disorder | 1 (4%) | 1 (3.3%) | 2 (25%) | 0 | p = 0.141* |
| Somatoform disorder | 3 (12%) | 5 (16.7%) | 1 (12.5%) | 1 (10%) | n.s.* |
| Substance-related disorder | 0 | 1 (3.3%) | 0 | 1 (10%) | n.s.* |
| HAM-D; mean (SD) | 11.1 (8.8) | 20.6 (12) | 16.4 (11.4) | 15.8 (12.7) | p = 0.034** |
| HAM-A; mean (SD) | 7.5 (6) | 14.4 (9.2) | 9 (7.3) | 10.2 (9.5) | p = 0.022** |
| BPRS; mean (SD) | 8.4 (10) | 13.1 (9.5) | 12 (11.3) | 8.4 (8) | p = 0.060** |

WMTS, without MTS; RMTS, right mesial temporal sclerosis; LMTS, left mesial temporal sclerosis; BMTS, bilateral MTS; SD, standard deviation.

* Fisher's Exact test.

** Kruskal–Wallis test.

conditions". However, most experts on this subject agree that such systems are clearly superficial and overlook the neuropsychiatry diversity found in epilepsy.^{32,33} For this reason, the present study addresses the recent proposal by the ILAE Commission on Psychobiology of Epilepsy^{33,34} since the diagnosis was based in a psychopathological description that also tried to consider clinical variables related to epilepsy.

The population in the study consisted of relatively young patients, with childhood onset seizures, without complete remission despite the fact that the majority of patients was taking more than one AED. In these patients, TLE compromised significantly labour functioning as a large number of individuals were receiving illness welfare benefits.

The present study highlights the high frequency of lifetime mental disorders in TLE, especially depression and anxiety. It is worth pointing out that it is not unusual to see the coexistence of mood and anxiety disorders in the same individual, with or without epilepsy.³ Depression is considered the most common mental disorder in people with epilepsy,³⁵ as is evidenced in this sample, where more than one-third of patients had a major depressive disorder during their lives and a significant number of patients were depressed when evaluated. These data show an increase in prevalence of major depression or any mood disorder over the general population without epilepsy, whose lifetime prevalence rates are around 11% and 13%, respectively.⁴

The underdiagnosis and undertreatment of depression highlighted by this study are not new in literature, but underline its persistence despite several warnings from specialists on the topic.^{3,32,36} We can infer from the results that none of the evaluated patients with current major depression were receiving psychiatric treatment. The only patient taking antidepressants was actually being treated for migraine (25 mg amitriptyline), whose therapeutic dose is below that recommended for depression,³⁷ and still showed significant depressive symptoms.

Most studies evaluating mood disorders in epilepsy focus on depressive disorders and information regarding bipolar disorder (BD) in this population is still limited.³⁸ BD was diagnosed in about 10% of the patients, which is consistent with a recent publication that found BD in 11.8% of a total of 143 epileptic patients, most of them with TLE.²³ However, these authors draw attention to the role of Interictal Dysphoric Disorder (IDD), AEDs and perictal phenomena producing phenotypic copies of BD.³⁹ By removing these confounding factors, the authors describe a frequency of 1.4% of "pure bipolar", arguing that the "pure" BD frequency in epilepsy is similar to the one found in general population.²³ Although some patients have reported perictal manic and hypomanic episodes in the present study, this information has limited value because self-reports are often inaccurate due to common memory impairment and this is one of the limitations of this cross-sectional study. One proposal would include a more detailed longitudinal assessment with seizure and mood calendars.²³

Anxiety and depression have close overlap in clinical practice^{40,41} which might reflect common pathogenic mechanisms shared with epilepsy comprising limbic structures.^{22,42,43} Tebartz van Elst et al.⁴⁴ described increased amygdala volume in TLE patients with dysthymia and additionally pointed out that depressive symptoms positively correlated to the left amygdala volume.^{44,45} A greater volume of the right amygdala was reported in a group of eight patients with partial refractory epilepsy and comorbid anxiety when compared to a group of eight patients with epilepsy but no psychopathology.⁴⁶ Paparrigopoulos et al.⁴³ analyzed mesial structures volume after lobectomy for epilepsy and observed that right side hippocampus volumes positively correlated to depressive symptoms in patients who underwent left-side resections and that anxiety symptoms were negatively correlated to the residual left hippocampal volume. They hypothesized that right–left hippocampal asymmetry can influence mood regulation yielding higher rates of depressive and anxiety symptoms, at least in LMTS.⁴³

Interestingly, Bear and Fedio⁴⁷ described that patients with left TLE tended to exaggerate their depressive complaints on self-reports while patients with right TLE minimized them. Altshuler et al.⁴⁸ also found that patients with left TLE scored higher on self-ratings for depression. It is possible that a personality trait may be a confounding factor but this was minimized as the psychopathological assessment used here was based on observer-rated instruments. In the present study, the diagnosis of anxiety disorders were more likely to occur in patients with LMTS ($p = 0.006$) that also had higher scores on HAM-A ($p = 0.012$) and on HAM-D ($p = 0.03$) too. These data are in line with the literature that reports that anxiety disorders are associated with functional impairment in left limbic structures^{49–51} that can also be linked to the coexistence of depressive symptoms.^{48,49} However, the etiology of mental disorders in epilepsy is probably multifactorial in which neurobiological and psychosocial variables interact. In this direction, it should be commented that the groups with MTS, especially LMTS, where the ones with lengthier disease. Long duration epilepsy may be associated with constant uncertainty created by refractory seizures, fear and social restriction which are psychosocial risk factors for anxiety disorders.⁴⁶ Additionally, limbic structures are associated with the genesis of epilepsy, anxiety and depression what makes this association also relevant from a neurobiological perspective.^{3,40} On the other hand, studies have shown that a shorter duration of epilepsy was associated with depression^{52,53} and other psychiatric conditions, emphasizing the difficulties of coping with a new medical problem.⁵⁴ Hence, it seems appropriate to consider the duration of seizure disorder when interpreting psychiatric comorbidity in epilepsy.

Psychotic disorders were diagnosed in 5.5% of the sample, a percentage lower than that described in the literature which suggests that the prevalence of psychosis in TLE is around 19%.^{13,16,55} The explanations for this may include methodological

differences, outpatients profile and the sample size. It is also possible that some psychotic patients were excluded due to low MMSE scores as often psychotic syndromes are associated with severe cognitive impairments.⁵⁶

The discussion around laterality and psychotic manifestations was inaugurated by the seminal work of Flor-Henry.⁵⁷ He used data from the Maudsley archives to compare 50 TLE patients with psychotic episodes to 50 randomly selected TLE patients and found an increased predisposition to psychosis if the dominant hemisphere was affected. The involvement of bilateral cerebral dysfunction in postictal psychosis is demonstrated by some authors^{58,59} and was reinforced recently by Falip et al.⁶⁰ who analyzed 55 refractory TLE patients undergoing video-EEG monitoring. A SPECT study by Leutmezer et al.⁶¹ described bifrontal and bitemporal hyperactivation during postictal psychotic states in patients with TLE. Umbricht et al.⁵⁵ found a greater rate of bitemporal foci not only among TLE patients with postictal psychosis but also those with chronic psychoses, suggesting that both psychotic variants are possibly etiologically related. Interesting MRI findings by Bogerts et al.,⁶² who evaluated temporolimbic structural abnormalities in schizophrenia, indicate a link between bilateral hippocampal atrophy to a more severe and refractory psychosis. In the present study, though not statistically significant, it is possible to discern an increased frequency of psychotic disorders in the BMTS group in agreement with the aforementioned studies that support a bitemporal involvement in psychosis.

The present study has some clear limitations, such as the sample size consisting of severely ill patients and also the lack of control groups. Conversely, an important strength of this study is the broad psychiatric assessment which allows accurate psychopathological description.

Future research must contemplate follow-up studies attentive to treatment and prognosis. As most of the studies were conducted in specialized centers, primary care studies in developing countries are needed to show the current status of the problem in the community as well. Another important point to investigate is the outcome of the patients who will undergo epilepsy surgery. Moreover, forthcoming studies shall take into account the ILAE recommendations on the diagnosis of mental disorders in epilepsy. Considering these observations, the present study can encourage proposals to include specific classification of epilepsy mental disorders on the newer versions of psychiatric manuals, such as the DSM-5, which is being formulated.

Finally, it is also possible that there was an overdiagnosis of anxiety, bipolar and OCD due to the psychopathological instruments used here, as there is no gold standard assessment instrument to neuropsychiatric diagnosis in epilepsy. On the other hand, the methods used in the present study are consistent to the ones proposed by ILAE experts and have practical implications as a reference for clinical interventions.^{24,33} In any event, in trying to improve epilepsy treatment and quality of life it is important to listen carefully to the patients complaints and not only diagnose but also treat properly psychiatric comorbidities. Kanner⁶³ argues that patients should be referred for psychiatric treatment as if the following are suspected: a diagnosis of bipolar disorder, depression with psychotic symptoms, any mood disorder with suicidal ideation or major depression that persists after two trials of antidepressants.

5. Conclusion

More efforts are needed in order to improve recognition of neuropsychiatric comorbidity and its treatment. Psychiatric disorders are commonly neglected in epilepsy and new clinical instruments may help elucidating psychopathological features commonly described in the epilepsy context. Patients with LMTS

are more susceptible to psychiatric conditions, such as anxiety disorders, while psychosis may show a special correlation with bilateral damage in mesial temporal lobes.

The investigation of the neuropsychiatric aspects of TLE should direct the development of programs to improve the management of the common mental disorders that accompany this epileptic syndrome. Therefore, we hope that this study contributes to the discussion and reinforces the need to identify what often goes unnoticed in many TLE patients with mental disorders in Brazil.

Conflicts of interest

None.

Funding

This work was partly funded by the Brazilian funding agencies CAPES and Fapemig.

References

- Kümmer A, Nunes GC, Campos NM, Luar H, Teixeira Júnior AL. Frequency of epilepsy in psychiatric inpatients. *Rev Bras Psiquiatr* 2005;27(2):165–6.
- Gallucci Neto J, Marchetti RL. Epidemiologic aspects and relevance of mental disorders associated with epilepsy. *Rev Bras Psiquiatr* 2005;27(4):323–8.
- Kanner AM. Psychiatric issues in epilepsy: the complex relation of mood, anxiety disorders, and epilepsy. *Epilepsy Behav* 2009;15(1):83–7.
- Tellez-Zenteno JF, Patten SB, Jetté N, Williams J, Wiebe S. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis. *Epilepsia* 2007;48(12):2336–44.
- Reynolds EH, Wilson JVK. Psychoses of epilepsy in Babylon: the oldest account of the disorder. *Epilepsia* 2008;49(9):1488–90.
- Adams SJ, O'Brien TJ, Lloyd J, Kilpatrick CJ, Salzberg MR, Velakoulis D. Neuropsychiatric morbidity in focal epilepsy. *Br J Psychiatry* 2008;192(6):464–9.
- Marchetti RL. Epilepsy in the shadow of Brazilian psychiatry. *Rev Bras Psiquiatr* 2004;26(1):67–8.
- Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1989;30(4):389–99.
- Engel Jr J, Williamson PD, Wieser H-G. Mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 2417–26.
- Bertram EH. Temporal lobe epilepsy: Where do the seizures really begin? *Epilepsy Behav* 2009;14(1 (Suppl. 1)):32–7.
- Engel J. Mesial temporal lobe epilepsy: What have we learned? *Neuroscientist* 2001;7(4):340–52.
- Shukla GD, Srivastava ON, Katiyar BC, Joshi V, Mohan PK. Psychiatric manifestations in temporal lobe epilepsy: a controlled study. *Br J Psychiatry* 1979;135:411–7.
- Gaitatzis A, Trimble MR, Sander JW. The psychiatric comorbidity of epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2004;110:207–20.
- Kalinin VV, Polyanskiy DA. Gender differences in risk factors of suicidal behavior in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005;6(3):424–9.
- Swinkels WAM, Kuyk J, van Dyck R, Spinhoven P. Psychiatric comorbidity in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005;7(1):37–50.
- Araújo Filho GMD, Rosa VP, Caboclo LOSF, Sakamoto AC, Yacubian EMT. Prevalence of psychiatric disorders in patients with mesial temporal sclerosis. *J Epilepsy Clin Neurophysiol* 2007;13(1):13–6.
- Oliveira GNM, Kummer A, Salgado JV, Marchetti RL, Teixeira AL. Neuropsychiatric disorders of temporal lobe epilepsy. *Rev Bras Neurol* 2009;45(1):15–23.
- Weintraub D, Buchsbaum R, Resor Jr S, Hirsch L. Psychiatric and behavioral side effects of the newer antiepileptic drugs in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2007;10(1):105–10.
- Brucki SM, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PH, Okamoto IH. Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 2003;61(3B):777–81.
- Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010;51(6):1069–77.
- Amorim P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validation of a short structured diagnostic psychiatric interview. *Rev Bras Psiquiatr* 2000;22(3):106–15.
- Jones JE. Are anxiety and depression two sides of the same coin? *Psychiatric controversies in epilepsy*. Elsevier Inc.; 2008. p. 89–109.
- Mula M, Schmitz B, Jauch R, Cavanna A, Cantello R, Monaco F, et al. On the prevalence of bipolar disorder in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2008;13(4):658–61.
- Krishnamoorthy ES. The evaluation of behavioral disturbances in epilepsy. *Epilepsia* 2006;47(s2):3–8.
- Filho GM, Rosa VP, Lin K, Caboclo LO, Sakamoto AC, Yacubian EM. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a study comparing patients with mesial temporal sclerosis and juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav* 2008;13(1):196–201.

26. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 1959;**32**(1):50–5.
27. Ito LM, Ramos RT. Clinical Rating Scales: panic disorder. *Rev Psiquiatr Clín* 1998;**25**(6):294–302.
28. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;**23**(1):56–62.
29. Moreno RA, Moreno DH. Hamilton (HAM-D) and Montgomery & Asberg (MADRS) Rating Scales. *Rev Psiquiatr Clín* 1998;**25**(5):262–72.
30. Overall JE, Gorham DR. The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol Rep* 1962;**10**:799–812.
31. Romano F, Elkis H. Translation and adaptation of the Brief Psychiatric Rating Scale-anchored version (BPRS-A). *J Bras Psiquiatr* 1996;**45**(1):43–9.
32. Marchetti RL, Castro APWD, Kurcgant D, Cremonese E, Gallucci Neto J. Mental disorders associated with epilepsy. *Rev Psiquiatr Clín* 2005;**32**(3):170–82.
33. Krishnamoorthy E, Trimble M, Blumer D. The classification of neuropsychiatric disorders in epilepsy: a proposal by the ILAE Commission on Psychobiology of Epilepsy. *Epilepsy Behav* 2007;**10**(3):349–53.
34. Araújo Filho GM, Pellegrino RV, Yacubian EMT. Psychiatric disorders in epilepsy: a proposal for classification by the ILAE commission on neuropsychiatry. *J Epilepsy Clin Neurophysiol* 2008;**14**(3):119–23.
35. Reisinger EL, Dilorio C. Individual, seizure-related, and psychosocial predictors of depressive symptoms among people with epilepsy over six months. *Epilepsy Behav* 2009;**15**(2):196–201.
36. Gilliam FG, Barry JJ, Hermann BP, Meador KJ, Vahle V, Kanner AM. Rapid detection of major depression in epilepsy: a multicentre study. *Lancet Neurol* 2006;**5**(5):399–405.
37. Colombo B, Annovazzi POL, Comi G. Therapy of primary headaches: the role of antidepressants. *Neurol Sci* 2004;**25** (Suppl. 3):S171–175.
38. Mula M, Jauch R, Cavanna A, Collimiedaglia L, Barbagli D, Gaus V, et al. Manic/hypomanic symptoms and quality of life measures in patients with epilepsy. *Seizure* 2009;**18**(7):530–2.
39. Mula M, Trimble MR. What do we know about mood disorders in epilepsy? In: Kanner AM, Schachter SC, editors. *Psychiatric controversies in epilepsy*. Elsevier Inc.; 2008. p. 49–66.
40. Vazquez B, Devinsky O. Epilepsy and anxiety. *Epilepsy Behav* 2003;**4**(Suppl. 4):20–5.
41. Cramer JA, Brandenburg N, Xu X. Differentiating anxiety and depression symptoms in patients with partial epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005;**6**(4):563–9.
42. De Bellis MD, Casey BJ, Dahl RE, Birmaher B, Williamson DE, Thomas KM, et al. A pilot study of amygdala volumes in pediatric generalized anxiety disorder. *Biol Psychiatry* 2000;**48**(1):51–7.
43. Paparrigopoulos T, Ferentinos P, Brierley B, Shaw P, David AS. Relationship between post-operative depression/anxiety and hippocampal/amygdala volumes in temporal lobectomy for epilepsy. *Epilepsy Res* 2008;**81**(1):30–5.
44. Tebartz van Elst L, Woermann FG, Lemieux L, Trimble MR. Amygdala enlargement in dysthymia—a volumetric study of patients with temporal lobe epilepsy. *Biol Psychiatry* 1999;**46**(12):1614–23.
45. Elst LTV, Groffmann M, Ebert D, Schulze-Bonhage A. Amygdala volume loss in patients with dysphoric disorder of epilepsy. *Epilepsy Behav* 2009;**16**(1):105–12.
46. Satishchandra P, Krishnamoorthy ES, van Elst LT, Lemieux L, Koepp M, Brown RJ, et al. Mesial temporal structures and comorbid anxiety in refractory partial epilepsy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2003;**15**(4):450–2.
47. Bear DM, Fedio P. Quantitative analysis of interictal behavior in temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 1977;**34**(8):454–67.
48. Altshuler LL, Devinsky O, Post RM, Theodore W. Depression, anxiety, and temporal lobe epilepsy. Laterality of focus and symptoms. *Arch Neurol* 1990;**47**(3):284–8.
49. Perini G, Mendius R. Depression and anxiety in complex partial seizures. *J Nerv Ment Dis* 1984;**172**(5):287–90.
50. Kalinin VV, Polyanskiy DA. Focus laterality and interictal psychiatric disorder in temporal lobe epilepsy. *Seizure* 2009;**18**(3):176–9.
51. Devinsky O, D'Esposito M. *Neurology of cognitive and behavioral disorders*. Oxford: University Press; 2004.
52. Forsgren L, Nyström L. An incident case-referent study of epileptic seizures in adults. *Epilepsy Res* 1990;**6**(1):66–81.
53. Christensen J, Vestergaard M, Mortensen PB, Sidenius P, Agerbo E. Epilepsy and risk of suicide: a population-based case-control study. *Lancet Neurol* 2007;**6**(8):693–8.
54. Swinkels WA, Boas WVE, Kuyk J, Dyck RV, Spinhoven P. Interictal depression, anxiety, personality traits, and psychological dissociation in patients with temporal lobe epilepsy (TLE) and extra-TLE. *Epilepsia* 2006;**47**(12):2092–103.
55. Umbricht D, Degreef G, Barr WB, Lieberman JA, Pollack S, Schaul N. Postictal and chronic psychoses in patients with temporal lobe epilepsy. *Am J Psychiatry* 1995;**152**(2):224–31.
56. Torres A, Olivares JM, Rodriguez A, Vaamonde A, Berrios GE. An analysis of the cognitive deficit of schizophrenia based on the Piaget developmental theory. *Compr Psychiatry* 2007;**48**(4):376–9.
57. Flor-Henry P. Schizophrenic-like reactions and affective psychoses associated with temporal lobe epilepsy: etiological factors. *Am J Psychiatry* 1969;**126**(3):400–4.
58. Taylor DC. Mental state and temporal lobe epilepsy. A correlative account of 100 patients treated surgically. *Epilepsia* 1972;**13**(6):727–65.
59. Devinsky O, Abramson H, Alper K, FitzGerald LS, Perrine K, Calderon J, et al. Postictal psychosis: a case control series of 20 patients and 150 controls. *Epilepsy Res* 1995;**20**(3):247–53.
60. Falip M, Carreño M, Donaire A, Maestro I, Pintor L, Bargalló N, et al. Postictal psychosis: a retrospective study in patients with refractory temporal lobe epilepsy. *Seizure* 2009;**18**(2):145–9.
61. Leutmezer F, Podreka I, Asenbaum S, Pietrzyk U, Lucht H, Back C, et al. Postictal psychosis in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2003;**44**(4):582–90.
62. Bogerts B, Lieberman JA, Ashtari M, Bilder RM, Degreef G, Lerner G, et al. Hippocampus-amygdala volumes and psychopathology in chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1993;**33**(4):236–46.
63. Kanner AM. Epilepsy and mood disorders. *Epilepsia* 2007;**48**(s9):20–2.

Artigo 3: Temporal lobe epilepsy psychopathology

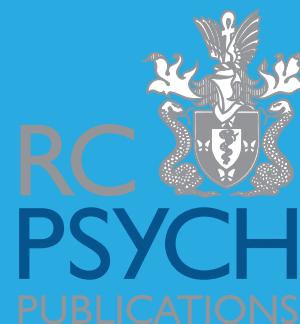
Guilherme Nogueira M. de Oliveira, Anthony S. David, Antônio Lúcio Teixeira

Newsletter of the Section of Neuropsychiatry Royal College of Psychiatrists. 2011

Spring (4): 13-15.

Neuropsychiatry News

Newsletter of the Section of Neuropsychiatry
Royal College of Psychiatrists



Issue 4, Spring 2011

Contents

| | |
|--|----|
| From the Chair <i>Jonathan Bird</i> | 2 |
| Psychiatry lessons for neurologists? <i>Andrew Wilner</i> | 3 |
| HIV and neuropsychiatric disorders in Cape Town, South Africa <i>Jackie Hoare & John A. Joska</i> | 4 |
| New developments in screening for emotional complications of epilepsy <i>Jeremy Rampling, Niruj Agrawal, Tim von Oertzen, Hannah Cock, Jemima Jackson, James Docker & Alex Mitchell</i> | 6 |
| Summary of the Royal College of Psychiatrists' WHO ICD-11 Working Group <i>Ekkehart F. A. Staufenberg</i> | 9 |
| The Newcastle Neurobehavioural Unit <i>Janet Grace, Laura Gough & Laura Shotton</i> | 11 |
| Temporal lobe epilepsy psychopathology <i>Guilherme Nogueira M. de Oliveira, Anthony S. David & Antônio Lúcio Teixeira</i> | 13 |
| Neuropsychiatric comorbidity predicts therapeutic outcome in idiopathic restless legs syndrome <i>Jana Godau, Nike Spinnler, Anne-Kathrin Wevers & Daniela Berg</i> | 16 |
| Use of HoNOS as an outcome measure in an in-patient treatment programme for conversion disorders <i>James Lee, Amy Enfield-Bance, Edward Burns & Gary Price</i> | 18 |
| The British Neuropsychiatry Association and Royal College of Psychiatrists' (Section of Neuropsychiatry) Joint Annual Conference on Sleep <i>Jeremy Rampling</i> | 20 |
| Disordered emotional processes in thalamic lesions <i>Kate Kucharska-Pietura, Shylesh Mukunda & Roman Stefanski</i> | 22 |
| Progress with the NMDA receptor in schizophrenia: an update <i>Ruaidhrí McCormack</i> | 25 |
| Notices | 28 |
| | 62 |

Editor

Alex J. Mitchell

Editorial Board

Jonathan Bird and Niruj Agrawal

Address for correspondence

Alex Mitchell, Consultant, Leicester General Hospital, Leicester LE5 4PW, email: ajm80@le.ac.uk

Neuropsychiatry News is produced twice a year. Articles, case-reports and service descriptions should be submitted in a recognisable MS Word format by email and should not exceed 2000 words unless agreed with the Editor. Letters should not exceed 200 words. The Editor reserves the right to edit contributions as deemed necessary. Opinions expressed in the newsletter are of the authors and not of the College. Copyright of submissions are retained by its author, but the College reserves the right to reproduce the article on the Faculty website pages.

Temporal lobe epilepsy psychopathology: snapshot from a referral centre

Guilherme Nogueira M. de Oliveira,^{†‡} Anthony S. David[#] & Antônio Lúcio Teixeira[†]

[†]Universidade Federal de Minas Gerais, Brazil; [‡]Felicio Rocho Hospital, Brazil; [#]Institute of Psychiatry, King's College London, UK

People with epilepsy are at a high risk of developing mental health problems.^{1–3} Temporal lobe epilepsy is frequently associated with a poor seizure response to anti-epileptic drugs, particularly individuals with mesial temporal sclerosis.⁴ Some authors argue that patients with temporal lobe epilepsy present a high propensity to develop psychiatric disorders due to the role of the limbic system in regulating emotions, mood and behaviour.^{5–7}

Psychiatric disorders in epilepsy arise in a context of neurophysiological changes caused by seizures, anti-epileptic drug side-effects, individual vulnerability and subjective experience of psychosocial impact.⁸ Thus, professionals usually face a challenging task: to recognise and treat properly neuropsychiatric disorders in epilepsy. In this study we evaluated the frequency, intensity and clinical correlates of psychiatric disorders in a group of patients with temporal lobe epilepsy in a specialised centre in Brazil.

Method

A cross-sectional study was conducted with 73 patients with temporal lobe epilepsy. All patients were monitored by the Epilepsy Clinic of the Neurology Unit, University Hospital, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, Brazil, which is a regional referral centre for difficult-to-control epilepsy. We included patients with temporal lobe epilepsy according to the International League Against Epilepsy (ILAE) criteria,⁹ those aged >18 years and capable of providing written informed consent. Patients with severe medical or neurological disease other than epilepsy or history of previous neurosurgery were excluded.

Clinical and sociodemographic data were collected and a neuropsychiatric evaluation was performed with the following instruments: Mini-Mental State Examination (MMSE),¹⁰ structured clinical interview (MINI-Plus),¹¹ Hamilton Rating Scale for Anxiety (HRSA),¹² Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD)¹³ and Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS).¹⁴ Descriptive analysis of categorical variables and proportions were calculated and presented. For comparison of categorical variables between groups, Fisher's Exact test was performed and continuous variables were evaluated using the Kruskal–Wallis test.

Results

Clinical and sociodemographic aspects

The population in the study consisted of relatively young patients (mean 42.2 years), with childhood onset seizures (mean age 8.5 years) and long duration of illness (mean 33.7 years). A combination of focal seizure types was observed (95.9% complex partial, 42.5% simple partial seizures and 38.4% secondarily generalised). The majority of patients were refractory (80.8%), most of them (87.7%) were on more than one anti-epileptic drug, with a mean frequency of seizures of 4.8 per month.

Evaluation of neuropsychiatric symptoms and syndromes

Despite extensive description in literature, mental disorders in epilepsy are neglected in ICD-10 and DSM-IV, which tend to label such cases as caused by a general condition or as 'organic'. For this reason, we followed the psychiatric diagnosis from the recommendations of the ILAE Commission on Psychobiology of Epilepsy in order to conduct a more descriptive classification, correlating clinical variables (e.g. ictal and interictal symptoms, relationship with anti-epileptic drug therapy) and avoiding pre-setting all cases with an 'organic' aetiological label.^{15,16}

Patients with temporal lobe epilepsy showed a high frequency of lifetime psychiatric disorders, mainly mood and anxiety disorders (Table 1). Paradoxically, depression had not been properly diagnosed or treated. Only one patient (6.3%) diagnosed with major depressive disorder was taking antidepressants and scored 33 on the HRSD. The results on the clinical, sociodemographic and psychopathological evaluation have been described in detail elsewhere.¹⁷

The role of mesial temporal sclerosis

Patients were divided into four groups: 25 patients with right mesial temporal sclerosis (RMTS), 30 with left mesial temporal sclerosis (LMTS), 8 with bitemporal mesial temporal sclerosis (BMTS) and 10 without mesial temporal sclerosis (WMTS). Groups were statistically different regarding gender ($P=0.043$), as there were only two (20%) women in the WMTS group. Also, groups

Table 1 Psychiatric disorders in patients with temporal lobe epilepsy according to the MINI-Plus^{11,a}

| Psychiatric disorder | Patients (<i>n</i> = 73), <i>n</i> (%) |
|-------------------------------|---|
| Any disorder | |
| Current | 43 (58.9) |
| Lifetime | 51 (69.9) |
| Bipolar disorder | 7 (9.6) |
| Major depressive episode | |
| Current | 20 (27.4) |
| Lifetime | 27 (37.0) |
| Anxiety disorders | 31 (42.5) |
| Obsessive–compulsive disorder | 8 (11.0) |
| Psychosis | 4 (5.5) |
| Somatiform disorders | 10 (13.7) |

a. Patients may have more than one diagnosis.

showed differences according to the duration of epilepsy ($P = 0.047$): the WMTS group had a shorter duration of epilepsy and a mean duration of 22 years, whereas the other groups showed mean duration of epilepsy above 30 years. There were no other significant differences on sociodemographic or clinical variables.

Patients with left mesial temporal sclerosis had a higher frequency of mood and anxiety disorders, although only anxiety disorders reach statistical significance ($P = 0.006$) when all groups were compared. Higher scores on the HRSA ($P = 0.012$) and on the HRSD ($P = 0.03$) were also linked to left mesial temporal sclerosis. The BMTS group had a somewhat higher frequency of psychosis (25%) when compared with the other groups (<5%), although this difference did not reach statistical significance ($P = 0.14$). Additionally, both BMTS and LMTS groups presented with high scores on the BPRS ($P = 0.06$).

Discussion

We described a cross-sectional neuropsychiatric evaluation of patients with temporal lobe epilepsy in a tertiary care service. Most of these patients have multiple confounding factors, such as long duration epilepsy, refractory seizures and polytherapy, which make firm conclusions difficult. Other limitations are the sample size and lack of a control group. Nevertheless, the detailed clinical assessment permits a multidimensional psychopathological overview which brings relevance to this report.

Anxiety disorders, as a group, were the most frequent diagnosis. Furthermore, our data reinforce the view that major depression, as a discrete condition, is the most common mental disorder in people with epilepsy.¹⁸ The study also highlights the underdiagnosis and undertreatment of depression in epilepsy and the need for new clinical strategies. It is therefore timely that we have recently validated a useful screening tool for depression in epilepsy, the Portuguese–Brazilian version of the Neurological Disorders Depression Inventory

for Epilepsy (NDDI-E),¹⁹ that takes only about 3 min to complete and is specifically designed for the needs of this population.^{19,20}

Depression and anxiety share common features^{21,22} that might reflect common pathogenic mechanisms involving the limbic system.^{23–27} In the present study, anxiety disorders were more likely to occur in patients with left mesial temporal sclerosis that also had higher scores on the HRSA and HRSD. These data are in line with the literature that reports that anxiety disorders are associated with functional impairment in left limbic structures.^{28–30} However, these findings must be interpreted with caution as the aetiology of mental disorders in epilepsy is multifactorial and result from a complex interaction of neurobiological and psychosocial aspects.

The relatively low frequency of psychotic disorders in our population (5.5%) compared with the literature description (around 19%)^{6,31,32} may have different explanations such as methodological differences, outpatient profiles, sample size and also the exclusion of patients with severe cognitive impairment. The involvement of bilateral cerebral dysfunction in psychosis is demonstrated by some authors suggesting a greater rate of bitemporal foci not only among patients with temporal lobe epilepsy and postictal psychosis, but also among those with chronic psychoses.^{32–36} In the present study, although not statistically significant, it is possible to discern a suggestion of increased frequency of psychotic disorders in the BMTS group, supporting a bitemporal involvement in psychosis.

Conclusions

Temporal lobe epilepsy is related to a high frequency of psychiatric disorders such as anxiety and depression which are usually underdiagnosed and undertreated. Patients with left mesial temporal lobe lesions seem to be more susceptible to psychiatric conditions such as anxiety disorders, while psychosis may show a special correlation with bilateral damage in mesial temporal lobes.

The nature of temporal lobe epilepsy psychopathology is far from being understood. Further studies should combine modern technologies such as functional neuroimaging, with traditional and detailed clinical assessment. Meanwhile, busy specialised centres around the world have an important and basic task: to practice and improve clinical skills to diagnose and treat psychiatric comorbidities in epilepsy, chiefly refractory temporal lobe epilepsy.

Funding

This work was partly funded by the Brazilian funding agencies CAPES and Fapemig.

Authors

Guilherme Nogueira M. de Oliveira, Neuropsychiatric Unit, Neurology Section, University Hospital and School of Medicine, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil, and Epilepsy Treatment Advanced Centre (NATE), Felício Rocho Hospital, Belo Horizonte, Brazil. Anthony S. David, Section of Cognitive Neuropsychiatry, Institute of Psychiatry, King's College London, UK. Antônio Lúcio Teixeira, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais. 30130-100, Av. Prof. Alfredo Balena, 190. Santa Efigênia, Belo Horizonte, Brazil. Email: altextr@gmail.com

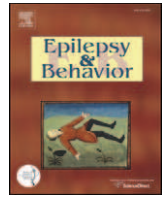
References

1. Tellez-Zenteno JF, Patten SB, Jetté N, et al. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis. *Epilepsia* 2007; **48**: 2336–44.
2. Reynolds EH, Wilson JVK. Psychoses of epilepsy in Babylon: the oldest account of the disorder. *Epilepsia* 2008; **49**: 1488–90.
3. Adams SJ, O'Brien TJ, Lloyd J, et al. Neuropsychiatric morbidity in focal epilepsy. *Br J Psychiatry* 2008; **192**: 464–9.
4. Engel J. Mesial temporal lobe epilepsy: what have we learned? *Neuroscientist* 2001; **7**: 340–52.
5. Shukla GD, Srivastava ON, Katiyar BC, et al. Psychiatric manifestations in temporal lobe epilepsy: a controlled study. *Br J Psychiatry* 1979; **135**: 411–7.
6. Gaitatzis A, Trimble MR, Sander JW. The psychiatric comorbidity of epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2004; **110**: 207–20.
7. Swinkels WAM, Kuyk J, van Dyck R, et al. Psychiatric comorbidity in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005; **7**: 37–50.
8. Mellers JDC. Epilepsy. In *Lishman's Organic Psychiatry: A Textbook of Neuropsychiatry (4th edn)*: 309–96. Wiley-Blackwell, 2009.
9. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; **30**: 389–99.
10. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. 'Mini-mental state': a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; **12**: 189–98.
11. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, et al. The Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): the development and validation of structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998; **59** (suppl 20): 22–33.
12. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 1959; **32**: 10.
13. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; **23**: 56–62.
14. Overall JE, Gorham DR. Brief Psychiatric Rating Scale. In *ECDEU Assessment Manual of Psychopharmacology* (ed W Guy): 157–69. National Institute of Mental Health, 1976.
15. Krishnamoorthy ES. The evaluation of behavioral disturbances in epilepsy. *Epilepsia* 2006; **47** (suppl 2): 3–8.
16. Krishnamoorthy E, Trimble M, 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.
17. de Oliveira GNM, Kummer A, Salgado JV, et al. Psychiatric disorders in temporal lobe epilepsy: an overview from a tertiary service in Brazil. *Seizure* 2010; **19**: 479–84.
18. Reisinger EL, Dilorio C. Individual, seizure-related, and psychosocial predictors of depressive symptoms among people with epilepsy over six months. *Epilepsy Behav* 2009; **15**: 196–201.
19. Gilliam FG, Barry JJ, Hermann BP, et al. Rapid detection of major depression in epilepsy: a multicentre study. *Lancet Neurol* 2006; **5**: 399–405.
20. de Oliveira GNM, Kummer A, Salgado JV, et al. Brazilian version of the Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy (NDDI-E). *Epilepsy Behav* 2010; **19**: 328–31.
21. Vazquez B, Devinsky O. Epilepsy and anxiety. *Epilepsy Behav* 2003; **4** (suppl 4): 20–5.
22. Cramer JA, Brandenburg N, Xu X. Differentiating anxiety and depression symptoms in patients with partial epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005; **6**: 563–9.
23. De Bellis MD, Casey BJ, Dahl RE, et al. A pilot study of amygdala volumes in pediatric generalized anxiety disorder. *Biol Psychiatry* 2000; **48**: 51–7.
24. Paparrigopoulos T, Ferentinos P, Brierley B, et al. Relationship between post-operative depression/anxiety and hippocampal/amygdala volumes in temporal lobectomy for epilepsy. *Epilepsy Res* 2008; **81**: 30–5.
25. Tebartz van Elst L, Woermann FG, Lemieux L, et al. Amygdala enlargement in dysthymia—a volumetric study of patients with temporal lobe epilepsy. *Biol Psychiatry* 1999; **46**: 1614–23.
26. Elst LTV, Groffmann M, Ebert D, et al. Amygdala volume loss in patients with dysphoric disorder of epilepsy. *Epilepsy Behav* 2009; **16**: 105–12.
27. Satishchandra P, Krishnamoorthy ES, Elst LTV, et al. Mesial temporal structures and comorbid anxiety in refractory partial epilepsy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2003; **15**: 450–2.
28. Perini G, Mendius R. Depression and anxiety in complex partial seizures. *J Nerv Ment Dis* 1984; **172**: 287–90.
29. Kalinin VV, Polyanskiy DA. Focus laterality and interictal psychiatric disorder in temporal lobe epilepsy. *Seizure* 2009; **18**: 176–9.
30. Devinsky O, D'Esposito M. *Neurology of Cognitive and Behavioral Disorders*. University Press, 2004.
31. Araújo Filho GMD, Rosa VP, Caboclo LOSF, et al. Prevalence of psychiatric disorders in patients with mesial temporal sclerosis. *J Epilepsy Clin Neurophysiol* 2007; **13**: 13–6.
32. Umbricht D, Degreef G, Barr W, et al. Postictal and chronic psychoses in patients with temporal lobe epilepsy. *Am J Psychiatry* 1995; **152**: 224–31.
33. Taylor DC. Mental state and temporal lobe epilepsy. A correlative account of 100 patients treated surgically. *Epilepsia* 1972; **13**: 727–65.
34. Devinsky O, Abramson H, Alper K, et al. Postictal psychosis: a case control series of 20 patients and 150 controls. *Epilepsy Res* 1995; **20**: 247–53.
35. Falip M, Carreño M, Donaire A, et al. Postictal psychosis: a retrospective study in patients with refractory temporal lobe epilepsy. *Seizure* 2009; **18**: 145–9.
36. Leutmezer F, Podreka I, Asenbaum S, et al. Postictal psychosis in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2003; **44**: 582–90.

**Artigo 4: Suicidality in Temporal Lobe Epilepsy: Measuring the Weight of
Impulsivity and Depression**

Guilherme Nogueira M. de Oliveira, Arthur Kummer, João Vinícius Salgado, Gerardo Maria de Araújo Filho, Anthony S. David, Antônio Lúcio Teixeira

Epilepsy Behav. 2011; 22: 745-749



Suicidality in temporal lobe epilepsy: Measuring the weight of impulsivity and depression

Guilherme Nogueira M. de Oliveira ^{a,b,*}, Arthur Kummer ^a, João Vinícius Salgado ^a, Gerardo Maria de Araújo Filho ^c, Anthony S. David ^d, Antônio Lúcio Teixeira ^a

^a Neuropsychiatric Unit, Neurology Division, School of Medicine, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil

^b Epilepsy Treatment Advanced Centre (NATE), Felício Rocho Hospital, Belo Horizonte, Brazil

^c Department of Neurology and Neurosurgery, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brazil

^d Section of Cognitive Neuropsychiatry, Institute of Psychiatry, King's College London, DeCrespigny Park, London, UK

ARTICLE INFO

Article history:

Received 5 July 2011

Revised 3 September 2011

Accepted 5 September 2011

Available online 21 October 2011

Keywords:

Epilepsy

Temporal lobe epilepsy

Suicide

Impulsivity

Depression

Antiepileptic drugs

ABSTRACT

Objective: The aim of the work described here was to measure the role of psychopathological features, specifically impulsivity and depression, in suicidality in patients with temporal lobe epilepsy (TLE).

Methods: Neuropsychiatric evaluation of 66 outpatients with TLE was performed with the following instruments: a structured clinical interview (Mini International Neuropsychiatric Interview Plus), the Barratt Impulsiveness Scale, the Hamilton Anxiety Scale, the Beck Depression Inventory, and the Brief Psychiatric Rating Scale.

Results: A current Axis I psychiatric diagnosis, mainly mood and anxiety disorders, was assigned to 37 subjects (56.1%). Presence of suicide risk was identified in 19 patients (28.8%), and 14 (21.2%) had attempted suicide. Frequency of seizures ($P=0.012$), current major depression ($P=0.001$), and motor impulsivity ($P=0.005$) were associated with suicide risk on univariate analysis. Logistic regression stressed the main relevance of major depression (OR = 12.82, 95% CI = 2.58–63.76, $P=0.002$) and motor impulsivity (OR = 1.21, 95% CI = 1.06–1.38, $P=0.005$) to suicide risk.

Conclusion: Depression has a major influence on suicidality in epilepsy. Motor impulsivity is also relevant and may be an important component of depression in TLE associated with suicide risk.

© 2011 Elsevier Inc. All rights reserved.

1. Introduction

Epilepsy and suicide are two prevalent health conditions that may be associated [1]. A number of recent reports have pointed out that patients with epilepsy, mainly temporal lobe epilepsy (TLE), have an increased risk of suicide [2–5]. A meta-analysis using standardized mortality ratios (SMRs) conducted by Bell and co-workers [2] identified that deaths by suicide in people with epilepsy were three times higher than expected in the general population (SMR = 3.3, 95% CI 2.8–3.7). These authors also highlighted increased rates of death by suicide in patients with TLE (SMR 6.6, 95% CI 1.8–16.8) and after temporal lobectomy (SMR 13.9, 95% CI = 8.9–20.7) [2]. Conversely, people who attempt suicide appear to be more prone to develop seizures, pointing to possible bidirectional mechanisms [6].

Limbic epileptogenic areas in TLE, such as the amygdala, are involved in social behaviors, including impulse control, anxiety, and

emotional memory [7]. Altered serotonergic neurotransmission has been described in epilepsy, depression, and impulsive and suicidal behavior [8]. A putative association between impulsivity, suicide, and mood disorders has also been reported in the literature [9,10]. In line with this, psychiatric disorders, particularly depression and anxiety, are associated with suicidality in epilepsy [1,11]. Moreover, patients with suicidal behavior often have problems in cognitive inhibition [8], and abnormalities in serotonergic projections to prefrontal cortex (PFC) seem to play a role in this executive impairment. Recently, Espinosa et al. found that executive dysfunction has a major influence on suicide risk and attempts in TLE [12]. Barratt et al. proposed that neurophysiological substrates of seizures may also predispose to a hyperexcitable neuronal state responsible for impulsivity in epilepsy [13].

There are limited data in the literature on factors associated with suicide and epilepsy in different cultural and socioeconomic settings [12]. Such studies can throw light on the pathogenesis of suicide and might help elucidate the extent to which epilepsy and psychopathological factors account for suicide risk. Therefore, we conducted a cross-sectional study in Brazil to assess clinical and psychopathological features associated with suicidality in TLE, as well as to measure the effect of impulsivity and depression.

* Corresponding author at: Hospital Felício Rocho, Núcleo Avançado de Tratamento das Epilepsias (NATE), Av. do Contorno, 9530. Barro Preto, 30110–934 Belo Horizonte MG, Brazil. Fax: + 55 31 3514 7294.

E-mail address: norgleids@hotmail.com (G.N.M. de Oliveira).

2. Methods

After previous written informed consent and approval by the local ethics committee, 66 outpatients recruited from the Epilepsy Section of the Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Brazil, were evaluated. This epilepsy section is a specialized tertiary service that treats more than 1000 patients with different epilepsy syndromes.

Psychiatric Axis I diagnoses were established using the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) Plus, Version 5.0.0. [14,15]. This instrument accesses lifetime and current psychiatric disorders. Of note, the term *current* was used here to indicate that the patient has the disease at present, regardless of his or her past history. *Lifetime* means that the patient has had at least one episode of the disorder during his or her life, even those whose single episode is still present. Suicidality was evaluated with the suicide module of the MINI Plus, which consists of six items (0–33 points) that assess lifetime suicide attempts and the presence and level (1–5 low, 6–9 moderate, >9 high) of current suicide risk [16]. In this study we established the presence of suicide risk if the patient scored ≥ 1 point on the MINI Plus suicidality module. In addition, the Beck Depression Inventory (BDI, total score range: 0–63) [17,18], Hamilton Anxiety Scale (HAM-A, total score range: 0–56) [19,20], and Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS, total score range: 0–108) [21,22] were used to quantify depressive, anxiety, and general psychopathology, respectively.

The Brazilian version of the Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11) [23] was used to assess impulsivity. This 30 item self-reported scale has an overall (total) impulsivity score ranging from 30 to 120 points. The scale is also divided into three subscales: Motor Impulsivity (a tendency to act without thinking or considering consequences), Non-planning Impulsivity (characterized as a “present orientation” or a lack of “futuring”), and Attentional Impulsivity (a “cognitive instability” with difficulties in “focusing on the task at hand”) [24].

Descriptive analysis of categorical variables and proportions was performed. Patients were divided into two groups, with and without suicide risk, according to the MINI Plus and were compared by means of univariate and multivariate analyses. For comparison of categorical variables, the χ^2 test and Fisher's exact test were performed; continuous variables were evaluated using the Mann–Whitney *U* test. Spearman's ρ was used to investigate the correlations between psychopathological scores and to address their colinearity. Logistic regression was conducted to ascertain which variables significantly predicted suicide risk. All these analyses were performed using SPSS Version 15.0; statistical significance was set at the 0.05 level of confidence.

3. Results

Clinical and sociodemographic features of 66 patients with TLE are summarized in Table 1. Carbamazepine was the most prescribed drug, taken by 65% of the patients, and benzodiazepines, as a group, were being taken by 47 patients (71%). There were 31 men (47%) and 35 women (53%), and the majority of the sample were not employed (54.5%). Participants had had seizures for an average of 31 years (SD = 12.5), and average age at seizure onset was 9 years (SD = 10.2). Only 2 participants (3%) achieved seizure control for at least 1 year.

Forty-five patients (68.2%) were diagnosed with a lifetime Axis I psychiatric disorder, and 37 (56.1%) presented with a current diagnosis. A lifetime depressive episode was identified in 28 patients (42.4%). Current major depressive disorder was diagnosed in 13 (19.7%) patients. Bipolar disorder was diagnosed in 7 (10.6%), 3 with type I (4.5%) and 4 with type II (6.1%). Four of these patients (6.1%) presented with current bipolar depressive episode and only one patient (1.5%) exhibited a manic state at assessment. Anxiety

Table 1
Sociodemographic and clinical characteristics of the study sample (N = 66).

| | n or mean (SD) | Proportion (%) or median (range) |
|---|----------------|----------------------------------|
| Gender, female | 35 | 53% |
| Age, years | 41.8 (10.2) | 42.5 (21–65) |
| Ethnic group | | |
| White | 30 | 45.5% |
| Black | 9 | 13.6% |
| “Pardo” ^a | 27 | 40.9% |
| Educational level, years of study | 7 (3.4) | 6.5 (0–12) |
| Marital status ^b | | |
| Single | 25 | 37.9% |
| Married/stable union | 27 | 40.9% |
| Divorced/separated | 9 | 13.6% |
| Widowed | 4 | 6.1% |
| Employment situation | | |
| Employed | 30 | 45.5% |
| Unemployed | 9 | 13.6% |
| Retired (age or time of service purposes) | 6 | 9.1% |
| Retired (due to illness) | 21 | 31.8% |
| Seizure type | | |
| Simple partial | 28 | 42.4% |
| Complex partial | 63 | 95.5% |
| Secondarily generalized | 24 | 36.4% |
| Age at onset of epilepsy, years | 8.9 (10.2) | 6.5 (0–49) |
| Duration of epilepsy, years | 31 (12.5) | 30 (3–54) |
| Seizure frequency, seizures/month | 5.2 (7.8) | 2.5 (0–40) |
| Seizure free ≥ 12 months | 2 | 3% |
| MRI | | |
| Mesial temporal sclerosis (MTS) | | |
| Without MTS | 10 | 15.2% |
| Right MTS | 23 | 34.8% |
| Left MTS | 26 | 39.4% |
| Bilateral MTS | 7 | 10.6% |
| AED therapy regime | | |
| Monotherapy | 9 | 13.6% |
| Two AEDs | 41 | 62.1% |
| Three AEDs | 16 | 24.2% |

^a Mixed race or color (mulato, mestizo).

^b One patient failed to disclose marital status.

disorders were observed in 29 (43.9%), psychoses in 3 (4.5%), somatoform disorders in 10 (15.2%), and substance-related disorders in 2 (3%) patients. Of note, some patients had more than one diagnosis. Suicide risk evaluation is described in Table 2.

Table 2 indicates that most patients with suicidality exhibited a low suicide risk (68.4% of the patients with suicide risk). On the other hand, an impressive portion of the sample had a high suicide risk (7.6%), and the majority of patients with increased risk had previously attempted suicide. To evaluate the clinical variables associated with suicide risk the sample was divided into two groups: one group with low or greater suicide risk (MINI Plus suicidality module ≥ 1 point), and a second group with no suicidality at all (MINI Plus suicidality module = 0). There were no significant statistical differences between groups, with or without suicide risk, in sociodemographic variables (sex, age, ethnic group, marital status, employment), age at onset, duration of the epilepsy, seizure type, mesial temporal sclerosis laterality, number of antiepileptic drugs (AEDs), or use of any AED

Table 2
Suicidality according to the MINI Plus (N = 66).

| Suicidality aspect | n | Proportion |
|--|----|------------|
| Lifetime suicide attempt | 14 | 21.2% |
| Presence of current suicide risk | 19 | 28.8% |
| Severity of suicide risk | | |
| Low (1–5 points) | 13 | 19.7% |
| Moderate (6–9 points) | 1 | 1.5% |
| High (>9 points) | 5 | 7.6% |
| High suicide risk and lifetime suicide attempt | 4 | 6.1% |

individually. Frequency of seizures was the only clinical variable that differed statistically between groups ($P = 0.012$), as patients with suicide risk had a mean (SD) of 8.26 (9.5) seizures/month and those without suicide risk had a mean (SD) of 3.91 (6.7) seizures/month. **Table 3** is a psychopathological comparison between groups with and without suicide risk.

Patients with suicide risk manifested higher levels of psychopathology, chiefly depressive symptoms, on BDI scores. Depression was the only psychiatric disorder correlated with suicide risk, though somatoform disorder was also relevant. Additionally, suicide risk was associated with impulsivity. Data described in **Table 3** stress that the motor domain is, in fact, the relevant component of impulsivity associated with suicide risk.

The relevance of motor impulsivity to suicide risk is also demonstrated by the positive correlation of the severity of suicide risk scores with the BIS Motor subscale scores (Spearman's $\rho = 0.311$, $P = 0.011$), but not with the BIS Total scores or the other BIS subscale scores ($P > 0.05$, for all). Severity of suicide risk total scores were associated with BDI (Spearman's $\rho = 0.471$, $P < 0.001$), HAM-A (Spearman's $\rho = 0.347$, $P = 0.004$), and BPRS (Spearman's $\rho = 0.323$, $P = 0.009$) scores.

When patients with suicide attempts were compared with those who had never attempted suicide, only lifetime major depression ($\chi^2 = 4.7$ [1.3–17.2], $P = 0.02$) and somatoform disorders group ($\chi^2 = 5.2$ [1.2–21.8], $P = 0.03$) were statistically significant. It is important to note that depressive symptoms are an important component of somatoform disorders as shown by their association with BDI scores ($P < 0.001$), and this may explain the association of somatoform disorders with suicide risk. There was no association between suicide attempts and BIS (total or separate subscale) scores.

Logistic regression was conducted to assess whether the predictor variables—current major depression, motor impulsivity, and frequency of seizures—significantly predicted suicide risk. HAM-A and BPRS were excluded from the logistic regression because of the high colinearity with BDI (Spearman's $\rho = 0.768$ and 0.647 , respectively; $P < 0.001$ for both). BIS Motor scores correlated with psychiatric symptoms measured with the BDI (Spearman's $\rho = 0.283$, $P = 0.021$), BPRS (Spearman's $\rho = 0.410$; $P = 0.001$), and HAM-A (Spearman's $\rho = 0.330$, $P = 0.007$). Interestingly, Attentional Impulsivity scores were strongly associated with BDI (Spearman's $\rho = 0.424$, $P < 0.001$), HAM-A (Spearman's $\rho = 0.548$, $P < 0.001$), and BPRS (Spearman's $\rho = 0.363$, $P = 0.003$) scores. Non-planning Impulsivity was not significantly associated with

Table 3
Psychiatric evaluation according to the presence of suicide risk ($N = 66$).

| | n (%) or mean (SD) | | P value |
|-----------------------------------|-------------------------------|--------------------------|---------------------|
| | Suicide risk present (n = 19) | No suicide risk (n = 47) | |
| Current major depressive disorder | 9 (47.4%) | 4 (8.5%) | 0.001 ^a |
| Bipolar disorder | 4 (21.1%) | 3 (6.4%) | 0.099 ^a |
| Type I bipolar | 2 (10.5%) | 1 (2.1%) | n.s. ^a |
| Type II bipolar | 2 (10.5%) | 2 (4.3%) | n.s. ^a |
| Current bipolar depression | 3 (15.8%) | 1 (2.1%) | 0.069 ^a |
| Anxiety disorder | 11 (57.9%) | 18 (38.3%) | n.s. ^a |
| Psychotic disorder | 1 (5.3%) | 2 (4.3%) | n.s. ^a |
| Somatoform disorder | 7 (36.8%) | 3 (6.4%) | 0.004 ^a |
| Substance-related disorder | 1 (5.3%) | 1 (2.1%) | n.s. ^a |
| Beck Depression Inventory | 20.1 (11.0) | 9.3 (9.1) | <0.001 ^b |
| Hamilton Anxiety Scale | 14.8 (9.2) | 8.6 (7.1) | 0.006 ^b |
| BPRS | 12.9 (8.5) | 8.7 (8.9) | 0.020 ^b |
| Barratt Impulsiveness Scale | | | |
| Total | 66.3 (12.7) | 60.3 (10.2) | 0.042 ^b |
| Motor Impulsivity | 24.1 (5.2) | 19.9 (5.0) | 0.005 ^b |
| Attentional Impulsivity | 19.8 (4.3) | 18.5 (4.5) | n.s. ^b |
| Nonplanning Impulsivity | 22.4 (6.7) | 21.8 (4.6) | n.s. ^b |

^a Fisher's exact test.

^b Mann–Whitney U test.

Table 4
Logistic regression with variables associated with suicide risk in TLE.

| | Odds ratio | 95% CI | P value |
|--|------------|------------|---------|
| Major depression | 12.82 | 2.58–63.76 | 0.002 |
| Barratt Impulsiveness Scale, Motor Impulsivity | 1.21 | 1.06–1.38 | 0.005 |
| Frequency of seizures | 1.03 | 0.96–1.11 | 0.428 |

BDI, HAM-A, or BPRS scores ($P > 0.1$, for all). **Table 4** stresses the greater relevance of major depression to suicide risk. Motor impulsivity was also a significant predictor of suicide risk, but not frequency of seizures. Residual analysis showed good fit of the model with the Hosmer Leme-show test ($P = 0.744$).

A split on motor impulsivity at the median on 21 points (range = 12–35 points) was used to categorize patients into two groups, one with high and the other with low impulsivity. Next, participants were grouped according to the presence of depression and the level of motor impulsivity, and compared with respect to suicide risk, as indicated in **Table 5**. The non-depressed/low motor impulsivity group significantly differed with respect to suicide risk when compared with the depressed/low motor impulsivity group ($P = 0.038$) and, principally, the depressed/high motor impulsivity group ($P < 0.001$). It is interesting to note that with respect to suicide risk, the non-depressed/low motor impulsivity group did not significantly differ from the non-depressed/high motor impulsivity group ($P = 0.247$), but the depressed/high motor impulsivity group did statistically differ from the non-depressed/high motor impulsivity group ($P = 0.002$). No other significant differences were observed between groups.

4. Discussion

The present data reinforce the idea that neuropsychiatric evaluation in epilepsy must consider suicidality, because in TLE, suicide risk is associated with psychiatric disorders, principally depression. In line with this finding is a population case–control study in Denmark that showed a high risk of suicide among patients with epilepsy and comorbid mood disorder (RR = 19.9, 95% CI = 12.7–31.2, $P < 0.0001$) [25]. This Danish study analyzed 21,169 cases of suicide and found the highest suicide risk in those with epilepsy and psychiatric comorbidities [25]. A recent Brazilian community-based study also demonstrated the importance of psychiatric disorders in suicidal thoughts, mainly anxiety (3-fold), depression (5-fold), and at least two psychiatric diagnoses (22-fold) [11].

Depression is the commonest interictal psychiatric disorder in TLE [26,27]. The importance of treating mental disorders, particularly depression, in epilepsy is emphasized by its association with suicide risk. We observed in this study that major depression was the main variable related to suicide risk and the only psychiatric disorder significantly associated with suicide attempts. Indeed, several recent studies address the relevance of identifying depression in epilepsy [11,12,16,25,26], and the Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy (NDDI-E) [28,29] stands as a practical screening instrument (takes only about 3 minutes). The NDDI-E was specifically developed to assess depression in epilepsy and also includes one item related to suicidal thoughts (“I’d be better off dead”).

Abnormal serotonergic neurotransmission is demonstrated in depression as well as in TLE and suicide [30,31]. It is suggested that common underlying pathways may link depression, suicide, and epilepsy [1,32–34]. A low serotonergic state is linked to aggressive–impulsive behaviors [7], and impulse control disorders are usually treated with serotonergic drugs [35]. A FDG-PET study showed clinical improvement and increased PFC metabolism in aggressive–impulsive patients treated with a selective serotonin reuptake inhibitor [36]. Studies conducted in rodents revealed that serotonergic dysfunction in PFC can affect inhibitory response control [35]. Furthermore, perseverative

Table 5
Suicidality regarding depression and motor impulsivity ($N=66$).

| | Non-depressed | | Depressed | |
|---------------------------------|---------------------------------------|--|--------------------------------------|--|
| | With low motor impulsivity ($n=25$) | With high motor impulsivity ($n=24$) | With low motor impulsivity ($n=6$) | With high motor impulsivity ($n=11$) |
| Suicide risk present ($n=19$) | 2 (8%) | 5 (20.8%) | 3 (50%) | 9 (81.8%) |
| No suicide risk ($n=47$) | 23 (92%) | 19 (79.2%) | 3 (50%) | 2 (18.2%) |

and inflexible behaviors, such as impaired error detection and inappropriate reactions to punishment or loss of reward, are associated with low serotonin in PFC [37]. Thus, serotonergic dysfunction and frontal lobe dysfunction are possible neurobiological underpinnings related to depression and impulsivity leading to suicidal behavior in TLE.

Frontal lobe dysfunction can be seen in TLE, and a role for PFC in impulsivity, depression, and suicide has been proposed. Bilateral reduction in prefrontal metabolism is described in children with TLE with aggressive behavior [38] and depressed patients with complex partial seizures [39]. Raust et al. compared 30 euthymic suicidal patients with 39 control subjects and found that BIS Motor Impulsivity scores, but not BIS Total or other BIS subscale scores, were significantly higher in the former group [8]. These authors point to dysexecutive problems in patients with suicidal behavior who showed impairment on cognitive domains such as visuospatial conceptualization, inhibitory control, and visual attention (or reading fluency), even after adjustment for motor impulsivity as a covariate [8]. A high prevalence (29%) of impulse control disorders was reported in a sample of severely depressed patients who exhibited higher Motor Impulsivity scores than those without impulse control disorders, according to the BIS [9]. A higher risk of suicide in patients with TLE with perseverative responses on the Wisconsin Card Sorting Test was also described, suggesting the role of executive dysfunction in suicide risk [12]. Impairment on conceptual flexibility and problem solving, in a context of negative thoughts, may lead to a poor ability to select the appropriate social adaptation in different adversities faced by people with epilepsy [12], leading to frustration and suicidal ideation.

On the basis of our results, depression showed an association with impulsivity, mainly attentional but also motor impulsivity. In fact, an association between attentional impulsivity and depression and mania was previously described in bipolar patients, showing that impulsivity could be an element of mood disorders itself [40]. Additionally, motor impulsivity correlates with mania in bipolar disorder [40]. Hence it is plausible that negative affect associated with a cognitive vulnerability, characterized by impairment in motor inhibitory control and the tendency to act on the spur of the moment, may lead to suicidal behaviors in patients with TLE.

Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is an important disorder related to pathological impulsivity [35]. However, ADHD diagnosis requires information about childhood behavior, and a significant portion of the sample had memory deficits, especially common in TLE, or was without a caregiver who could provide reliable information, limiting the diagnosis of this disorder. To avoid selection biases, ADHD diagnosis was not described and this is one of the limitations of the present study. By the same token, considering that it was difficult to obtain complete information about the past history of some patients, including child behavior, some diagnosis such as depression, bipolar disorder, or impulsivity during childhood could have been omitted, underestimating the lifetime diagnoses described in this study.

There are other particular suicide risk factors in epilepsy such as epilepsy type, localization, lateralization, and age at onset, as well as stigma, psychosocial impact, peri-ictal behavior, and adverse effects of AEDs on mood [12]. In our study, patients with suicide risk had a higher frequency of seizures in the univariate analysis, but this did

not survive the logistic regression. This can be interpreted as a possible indirect association of seizure frequency with depressive disorders, as refractory epilepsy is related to a high frequency of depression [41]. It seems likely that adequate control of seizures can contribute to the prevention of depression and, consequently, reduction in suicide risk [42]. In fact, clinical variables associated with epilepsy, such as high seizure frequency, early onset, AED polytherapy, and also a major depression history, are described as the typical findings in people with epilepsy who commit suicide. Suicide risk and violent suicidal methods are probably related to a history of depression [3,12]. The importance of dysphoric mood was described in 5 suicides registered among more than 10,000 patients of a North American specialized epilepsy center [43]. Interestingly, all 5 patients had undergone surgical treatment for epilepsy (3 had right temporal lobectomy), and the authors suggested that suicidality may be related to seizure control after longstanding epilepsy [43]. Kanner et al. described postictal suicidal thoughts in 13% (no suicide attempt) of 100 consecutive patients with refractory partial epilepsy. Not surprisingly, 77% of these patients with suicide ideation had a history of depressive episodes [44].

It is worth noting that a history of suicide attempts is the most important predictor of suicide, as more than one-third of people with a positive history attempt suicide again [1]. A Scandinavian population-based study found that 46.2% of people with epilepsy who committed suicide had previously attempted suicide [45], which suggests that attention must be paid to subjects with a history of suicide attempts, as in 23.3% of the present study sample, especially those with high suicide risk (6.1%).

Lately, the role of AEDs in suicide has been debated. Based on a meta-analysis conducted in 2008, the Food and Drug Administration issued a warning about the risk of suicide and the use of 11 AEDs, though only topiramate and lamotrigine reached statistical significance. This warning has been subject to criticism as most of the studies involved patients in polytherapy, ignoring the relevance of drug interactions among AEDs [1]. Data described here showed no association between the number of AEDs or the use of any specific AED and suicide risk. Further, off-label studies showed that AEDs such as carbamazepine, valproate, and phenytoin can be effective in reducing impulsivity, mainly associated with aggressive behavior [7,46,47], and thus could be useful in clinical practice to minimize impulsive behaviors related to suicide. However, though some AEDs can have a positive impact on mood (e.g., lamotrigine), others are associated with depression (e.g., ethosuximide, topiramate, vigabatrin, and rufinamide) [46], and this should be taken into account in the neuropsychiatric evaluation of suicide risk in epilepsy.

Our findings are limited by the sample size and selection bias toward refractory TLE and must be seen in a context of a hospital setting which includes people with more severe epilepsy and possibly higher suicide risk. The absence of a control group and lack of information about the neuropsychological profile are other limitations of the present study. Our data support the concept of a strong association between suicide and depression in TLE. Common neurophysiological mechanisms may lead to a low serotonin input into the PFC in depression, epilepsy and deficits in cognitive inhibition, all increasing the risk of suicidal and impulsive behavior. Suicidal risk in epilepsy is determined by a complex combination of different factors such as psychopathology (especially

mood background), cognitive flexibility, inhibitory control, personality traits, problem-solving abilities, psychosocial stressors, and severity of seizures, among others. Therefore, patients must be assessed individually, weighing how much each variable accounts for suicide risk. Suicide prevention in this group is the most important reason for reducing suicidality, especially looking after the most vulnerable group, patients with past suicide attempts. Simultaneously, early diagnosis and treatment of depression constitute an obvious strategy.

5. Conclusion

Whereas history of suicide attempt is the strongest risk factor for suicide, depression is the most important psychiatric condition associated with suicide risk in TLE. Motor impulsivity seems to be a relevant component of suicidality in TLE. Notwithstanding, our data suggest that impulsivity may be secondarily related to psychiatric symptoms, more specifically depression. These data reinforce the relevance of diagnosing and treating depression appropriately in epilepsy. We hypothesize that impairment in executive functioning may underlie suicidality in patients with depression and motor impulsivity traits in TLE. Psychiatric evaluation must draw special attention to mood, cognition (executive functioning), and impulsivity when addressing suicide in TLE.

Acknowledgments

This work was partially funded by a FAPEMIG/FAPESP grant, Brazil. Dr. de Oliveira was a recipient of a Ph.D. scholarship from CAPES, Brazil.

References

- [1] Kanner AM. Suicidality and epilepsy: a complex relationship that remains misunderstood and underestimated. *Epilepsy Curr* 2009;9:63–6.
- [2] Bell GS, Gaitatzis A, Bell CL, Johnson AL, Sander JW. Suicide in people with epilepsy: how great is the risk? *Epilepsia* 2009;50:1933–42.
- [3] Pompili M, Girardi P, Ruberto A, Tatarelli R. Suicide in the epilepsies: a meta-analytic investigation of 29 cohorts. *Epilepsy Behav* 2005;7:305–10.
- [4] Tellez-Zenteno JF, Patten SB, Jetté N, Williams J, Wiebe S. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis. *Epilepsia* 2007;48:2336–44.
- [5] Pompili M, Girardi P, Tatarelli G, Angeletti G, Tatarelli R. Suicide after surgical treatment in patients with epilepsy: a meta-analytic investigation. *Psychol Rep* 2006;98:323–38.
- [6] Hesdorffer DC, Hauser WA, Olafsson E, Ludvigsson P, Kjartansson O. Depression and suicide attempt as risk factors for incident unprovoked seizures. *Ann Neurol* 2006;59:35–41.
- [7] Keele NB. The role of serotonin in impulsive and aggressive behaviors associated with epilepsy-like neuronal hyperexcitability in the amygdala. *Epilepsy Behav* 2005;7:325–35.
- [8] Raust A, Slama F, Mathieu F, et al. Prefrontal cortex dysfunction in patients with suicidal behavior. *Psychol Med* 2007;37:411–9.
- [9] Lejoyeux M, Arbaretaz M, McLoughlin M, Adès J. Impulse control disorders and depression. *J Nerv Ment Dis* 2002;190:310–4.
- [10] Swann AC, Dougherty DM, Pazzaglia PJ, Pham M, Steinberg JL, Moeller FG. Increased impulsivity associated with severity of suicide attempt history in patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2005;162:1680–7.
- [11] Stefanello S, Marín-Léon L, Fernandes PT, Min LL, Botega NJ. Suicidal thoughts in epilepsy: a community-based study in Brazil. *Epilepsy Behav* 2010;17:483–8.
- [12] Espinosa AG, Machado RA, González SB, González MEG, Montoto AP, Sotomayor GT. Wisconsin Card Sorting Test performance and impulsivity in patients with temporal lobe epilepsy: suicidal risk and suicide attempts. *Epilepsy Behav* 2010;17:39–45.
- [13] Barratt ES, Stanford MS, Felthous AR, Kent TA. The effects of phenytoin on impulsive and premeditated aggression: a controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17:341–9.
- [14] Amorim P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validation of a short structured diagnostic psychiatric interview. *Rev Bras Psiquiatr* 2000;22:106–15.
- [15] Mula M, Schmitz B, Jauch R, et al. On the prevalence of bipolar disorder in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2008;13:658–61.
- [16] Jones JE, Hermann BP, Barry JJ, Gilliam FG, Kanner AM, Meador KJ. Rates and risk factors for suicide, suicidal ideation, and suicide attempts in chronic epilepsy. *Epilepsy Behav* 2003;4(Suppl. 3):S31–8.
- [17] Gorestein C, Andrade L. Beck Depression Inventory: psychometric properties of the Portuguese version. *Rev Psiquiatr Clín* 1998;25:245–50.
- [18] Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4:561–71.
- [19] Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 1959;32:50–5.
- [20] Ito LM, Ramos RT. Clinical rating scales: panic disorder. *Rev Psiquiatr Clín* 1998;25:294–302.
- [21] Overall JE, Gorham DR. The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol Rep* 1962;10:799–812.
- [22] Romano F, Elkis H. Translation and adaptation of the Brief Psychiatric Rating Scale-anchored version (BPRS-A). *J Bras Psiquiatr* 1996;45:43–9.
- [23] Diemen L V, Szobot C M, Kessler F, Pechansky F. Adaptation and construct validation of the Barratt Impulsiveness Scale (BIS 11) to Brazilian Portuguese for use in adolescents. *Rev Bras Psiquiatr* 2007;29:153–6.
- [24] Patton JH, Stanford MS, Barratt ES. Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *J Clin Psychol* 1995;51:768–74.
- [25] Christensen J, Vestergaard M, Mortensen PB, Sidenius P, Agerbo E. Epilepsy and risk of suicide: a population-based case-control study. *Lancet Neurol* 2007;6:693–8.
- [26] De Oliveira GNM, Kummer A, Salgado JV, et al. Psychiatric disorders in temporal lobe epilepsy: an overview from a tertiary service in Brazil. *Seizure* 2010;19:479–84.
- [27] De Araújo Filho GM, Mazetto L, da Silva JM, Caboclo LOSF, Yacubian EMT. Psychiatric comorbidity in patients with two prototypes of focal versus generalized epilepsy syndromes. *Seizure* 2011;20:383–6.
- [28] Gilliam FG, Barry JJ, Hermann BP, Meador KJ, Vahle V, Kanner AM. Rapid detection of major depression in epilepsy: a multicentre study. *Lancet Neurol* 2006;5:399–405.
- [29] De Oliveira GNM, Kummer A, Salgado JV, et al. Brazilian version of the Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy (NDDI-E). *Epilepsy Behav* 2010;19:328–31.
- [30] Oquendo MA, Placidi GPA, Malone KM, et al. Positron emission tomography of regional brain metabolic responses to a serotonergic challenge and lethality of suicide attempts in major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:14–22.
- [31] Kanner AM. Epilepsy, suicidal behaviour, and depression: do they share common pathogenic mechanisms? *Lancet Neurol* 2006;5:107–8.
- [32] Alper K, Schwartz K, Kolts R, Khan A. Seizure incidence in psychopharmacological clinical trials: an analysis of Food and Drug Administration (FDA) Summary Basis of Approval Reports. *Biol Psychiatry* 2007;62:345–54.
- [33] Hasler G, Bonwetsch R, Giovacchini G, et al. 5-HT_{1A} receptor binding in temporal lobe epilepsy patients with and without major depression. *Biol Psychiatry* 2007;62:1258–64.
- [34] Kanner AM. Depression and epilepsy: a new perspective on two closely related disorders. *Epilepsy Curr* 2006;6:141–6.
- [35] Dalley JW, Mar AC, Economidou D, Robbins TW. Neurobehavioral mechanisms of impulsivity: fronto-striatal systems and functional neurochemistry. *Pharmacol Biochem Behav* 2008;90:250–60.
- [36] New AS, Buchsbaum MS, Hazlett EA, et al. Fluoxetine increases relative metabolic rate in prefrontal cortex in impulsive aggression. *Psychopharmacology* 2004;176:451–8.
- [37] Robbins TW, Roberts AC. Differential regulation of fronto-executive function by the monoamines and acetylcholine. *Cereb Cortex* 2007;17(Suppl. 1):i151–60.
- [38] Juhász C, Behen ME, Muzik O, Chugani DC, Chugani HT. Bilateral medial prefrontal and temporal neocortical hypometabolism in children with epilepsy and aggression. *Epilepsia* 2001;42:991–1001.
- [39] Bromfield EB, Altshuler L, Leiderman DB, et al. Cerebral metabolism and depression in patients with complex partial seizures. *Arch Neurol* 1992;49:617–23.
- [40] Swann AC, Steinberg JL, Lijffijt M, Moeller FG. Impulsivity: differential relationship to depression and mania in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2008;106:241–8.
- [41] Tellez-Zenteno JF, Wiebe S. Prevalence of psychiatric disorders in patients with epilepsy: what we think we know and what we know. In: Kanner A, Schachter S, editors. *Psychiatric controversies in epilepsy*. Amsterdam: Elsevier; 2008. p. 1–18.
- [42] Kanner AM. Depression in epilepsy: a complex relation with unexpected consequences. *Curr Opin Neurol* 2008;21:190–4.
- [43] Blumer D, Montouris G, Davies K, Wyler A, Phillips B, Hermann B. Suicide in epilepsy: psychopathology, pathogenesis, and prevention. *Epilepsy Behav* 2002;3:232–41.
- [44] Kanner AM, Soto A, Gross-Kanner H. Prevalence and clinical characteristics of postictal psychiatric symptoms in partial epilepsy. *Neurology* 2004;62:708–13.
- [45] Rafnsson V, Olafsson E, Hauser WA, Gudmundsson G. Cause-specific mortality in adults with unprovoked seizures: a population-based incidence cohort study. *Neuroepidemiology* 2001;20:232–6.
- [46] Kaufman KR. Antiepileptic drugs in the treatment of psychiatric disorders. *Epilepsy Behav* 2011;21:1–11.
- [47] Stanford MS, Helfritz LE, Conklin SM, et al. A comparison of anticonvulsants in the treatment of impulsive aggression. *Exp Clin Psychopharmacol* 2005;13:72–7.

Artigo 5: Brazilian version of the Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy (NDDI-E)

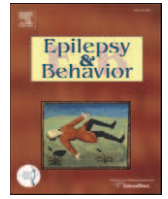
Guilherme Nogueira M. de Oliveira, Arthur Kummer, João Vinícius Salgado, Eduardo Jardel Portela, Sílvio Roberto Sousa-Pereira, Anthony S. David, Andres M. Kanner, Antônio Lúcio Teixeira

Epilepsy Behav. 2010; 19: 328-331.



Contents lists available at ScienceDirect

Epilepsy & Behavior

journal homepage: www.elsevier.com/locate/yebeh

Brazilian version of the Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy (NDDI-E)

Guilherme Nogueira M. de Oliveira^a, Arthur Kummer^a, João Vinícius Salgado^a, Eduardo Jardel Portela^a, Sílvio Roberto Sousa-Pereira^a, Anthony S. David^b, Andres M. Kanner^c, Antonio Lucio Teixeira^{a,*}

^a Neuropsychiatric Unit, Neurology Division, School of Medicine, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil

^b Section of Cognitive Neuropsychiatry, Institute of Psychiatry, King's College London, London, UK

^c Department of Neurological Sciences, Laboratory of Electroencephalography and Video/EEG Telemetry, Section of Epilepsy, and Rush Epilepsy Center, Rush University Medical Center, Chicago, IL, USA

ARTICLE INFO

Article history:

Received 9 June 2010

Revised 14 July 2010

Accepted 17 July 2010

Available online 21 August 2010

Keywords:

Depression

Epilepsy

Screening

Diagnosis

Psychometrics

ABSTRACT

Objective: The purpose of this research was to evaluate the Brazilian-Portuguese version of the Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy (NDDI-E) and to assess its psychometric properties.

Methods: This study involved 98 outpatients who underwent psychopathological evaluation with the Mini International Neuropsychiatric Interview—Plus Version, Hamilton Depression Scale (HAM-D), and a Portuguese version of the NDDI-E.

Results: The NDDI-E was easily understood and quickly administered to most of the patients. At a cutoff score >15, NDDI-E had a sensitivity of 81.5%, a specificity of 83.1%, and a negative predictive value of 92.2% for diagnosis of major depression. Internal consistency reliability of the NDDI-E was 0.79, and there was also a positive correlation between the NDDI-E and the HAM-D ($P < 0.001$).

Conclusion: The Brazilian-Portuguese version of NDDI-E can be used as a practical screening tool to improve recognition of depression in Brazilian people with epilepsy.

© 2010 Elsevier Inc. All rights reserved.

1. Introduction

Mood disorders are the most common neuropsychiatric comorbidities in epilepsy, with a prevalence rate around 20–50%, especially in refractory cases [1]. Depression is the main interictal psychiatric condition in epilepsy [2] as demonstrated by a recent study in which a prevalence of depression of 17.4% was reported, compared with 10.7% in the general population [3].

A “bidirectional relation” between depression and epilepsy has been described since Hippocratic times [4] and is substantiated by studies that reveal similarities between these conditions, such as hippocampal atrophy [5,6] and abnormalities in serotonergic neurotransmission [7]. Additionally, epidemiological data indicate a high prevalence of depressed mood in patients with recurrent seizures [3], and a past history of depression increases the risk of adult-onset epilepsy [8].

Early detection of depression in epilepsy is relevant to prevent suicide [9]. Patients with epilepsy are at a higher suicide risk [10–12], established to be threefold increased according to a recent Danish

population-based study [11]. In that study, the greatest suicide risk was identified among people with epilepsy and a coexisting psychiatric condition, mainly mood disorders [11]. This idea was reinforced by Jones et al. [10], who described a strong association between a lifetime major depressive episode and a history of suicide attempts (OR = 5.9, 95% CI = 2.4–14.3). Vigilance early on regarding mood disorders is needed as suicide risk seems to be increased in the first 6 months following the diagnosis of epilepsy [11], and suicidality tends to occur more often in the early stages of a depressive disorder [10].

Depression is an important indicator of health-related quality of life (HRQOL) in epilepsy [13–15]. Boylan et al. [15] screened 122 inpatients with refractory epilepsy from a video/EEG monitoring unit using the Quality of Life in Epilepsy Questionnaire (QOLIE-31) and the Beck Depression Inventory (BDI) and found that BDI was the only significant variable predictor of QOLIE-31 in univariate and multivariate analyses. Moreover, BDI was a predictor ($P < 0.0001$) for each of the seven QOLIE-31 domains. Other studies also reinforce the finding that depression, but not frequency of seizures, has the highest negative impact on HLQOL of people with epilepsy, even when clinical and psychosocial variables are taken into account [13,16–18].

Although much effort has been expended to improve the diagnosis of depression in epilepsy, mood status is not regularly investigated in neurology clinics, and a significant number of depressed patients remain underdiagnosed and undertreated [19,20]. One of the reasons for this problem may lie in the fact that both epilepsy and mental disorders are

* Corresponding author. Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, UFMG, 30130-100, Av. Prof. Alfredo Balena, 190, Santa Efigênia, Belo Horizonte, Brazil. Fax: +55 31 34092651.

E-mail address: altexr@gmail.com (A.L. Teixeira).

still accompanied by social stigma. Therefore, professionals may be afraid of discriminating even more against people with epilepsy by giving a psychiatric diagnosis, thereby minimizing the existence of the association [4].

In this context, the Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy (NDDI-E) [21] was developed for the rapid and objective assessment of depression and has been shown to be a useful tool in clinical practice [20]. This article describes the development of a Portuguese version of the NDDI-E and its use and psychometric properties in a Brazilian patient sample.

2. Methods

2.1. Participants

Outpatients from the Epilepsy Section of the Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Brazil, were invited to participate in this study. This nonprivate tertiary referral center treats nearly 1000 patients with epilepsy. The study protocol and informed consent documents were approved by the local ethics committee, and all patients gave their written informed consent before the study.

Inclusion criteria were age 18 years or older, current diagnosis of epilepsy requiring treatment with one or more antiepileptic drugs, and ability to provide informed consent and to comply with the study protocol. Excluded were those patients with a serious neurological or psychiatric comorbidity (e.g., dementia, delirium, severe psychosis) that could, based on the investigator's evaluation, hamper appropriate understanding and completion of the inventories.

2.2. Procedures

2.2.1. Translation of the NDDI-E

The original English version was translated into Portuguese by the first author (G.N.M.O.). The translated version was backtranslated into English by two other authors (A.K., A.L.T.) who are fluent in English and were unfamiliar with the NDDI-E. This version was compared with the original one by a native English speaker who concluded that the versions were identical.

The first translated version of NDDI-E was administered to 20 patients to assess its comprehensibility. This resulted in inclusion of the first person singular pronoun 'I', as this made the questions more understandable. No further cultural adaptation was required.

2.2.2. Psychiatric evaluation

The patients were invited to participate in the study after their routine neurological evaluation, and those who agreed to do so were interviewed by a psychiatrist trained in the administration of neuropsychiatric instruments. The evaluation consisted of the following instruments:

2.2.2.1. Mini International Neuropsychiatric Interview—Plus Version (MINI-Plus). The Mini International Neuropsychiatric Interview—Plus Version is an internationally validated structured interview [22] and was used in this study as a gold standard for diagnosis of current major depressive episode.

2.2.2.2. Hamilton Depression Scale. The Hamilton Depression Scale (HAM-D) comprises, in addition to the 21 original items, questions about helplessness, hopelessness, and low self-esteem. We used this 24-item version to reduce the weight of the somatic symptoms on the HAM-D, increasing its specificity [23].

2.2.2.3. Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy. The Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy (NDDI-E) is a short inventory (six items) that was developed for fast tracking (about 3 minutes) of depressive episodes in epilepsy. It has the

advantage of minimizing the influence of confounding factors associated with epilepsy, such as adverse effects of the use of antiepileptic drugs (AEDs) on mood or cognitive impairment. The NDDI-E has recently been validated and demonstrated an internal consistency reliability of 0.85 and test–retest reliability of 0.78. A score > 15, according to its creators, has shown a specificity of 0.90 and sensitivity of 0.81 for the diagnosis of major depression [21].

2.3. Statistical analysis

Data were analyzed using SPSS Version 15.0; a significance level of $P < 0.05$ (two-tailed) was adopted. In the descriptive analysis of categorical variables, proportions were calculated and presented. For comparison of categorical variables between groups (depressed and nondepressed), Pearson's χ^2 and Fisher's exact test were used. Continuous variables were evaluated for normality with the Shapiro–Wilk test and are expressed as means and SD. Continuous variables between two groups were compared using nonparametric Mann–Whitney U tests (as the variables did not have a normal distribution). Cronbach's coefficient α and item–total (corrected item–total correlation) and interitem correlations (Spearman's ρ) were computed to

Table 1
Demographic and clinical characteristics of the study sample.

| | Total (n = 98) | | P value |
|--|-----------------------|---------------------------|---------------------|
| | Nondepressed (n = 71) | Major depression (n = 27) | |
| Sex | | | 0.111 ^a |
| Male | 35 (49%) | 8 (30%) | |
| Female | 36 (50%) | 19 (70%) | |
| Mean age, years | 40 (10) | 40 (10) | 0.573 ^c |
| Ethnic group | | | 0.333 ^b |
| White | 30 (42%) | 14 (52%) | |
| Black | 7 (10%) | 5 (18%) | |
| Asian | 0 | 0 | |
| Pardo ^d | 31 (44%) | 8 (30%) | |
| Other | 3 (4%) | 0 | |
| Marital status ^e | | | 0.753 ^b |
| Single | 29 (41%) | 10 (37%) | |
| Married | 31 (44%) | 12 (44%) | |
| Divorced | 8 (11%) | 5 (19%) | |
| Widowed | 2 (3%) | 0 | |
| Employment status | | | 0.763 ^b |
| Employed | 33 (46%) | 12 (44%) | |
| Unemployed | 9 (13%) | 6 (22%) | |
| Retired | 29 (41%) | 9 (34%) | |
| Seizure type | | | |
| Simple partial | 26 (37%) | 7 (26%) | 0.317 ^a |
| Complex partial | 62 (87%) | 23 (85%) | 0.749 ^b |
| Partial evolving to secondary general | 23 (32%) | 13 (48%) | 0.148 ^a |
| Absence | 2 (3%) | 1 (4%) | 1.000 ^b |
| Myoclonic | 3 (4%) | 0 | 0.559 ^b |
| Clonic | 0 | 0 | |
| Tonic | 0 | 0 | |
| Tonic–clonic | 7 (10%) | 2 (7%) | 1.000 ^b |
| Atonic | 1 (1%) | 0 | 1.000 ^b |
| Mean time since onset of seizures, years | 30 (13) | 31 (12) | 0.948 ^c |
| Mean frequency, seizures/month | 4 (10) | 8 (10) | 0.006 ^c |
| Seizure free for the last 6 months | 13 (18%) | 0 | 0.017 ^a |
| AEDs therapy regime | | | 0.767 ^a |
| Monotherapy | 12 (17%) | 5 (18%) | |
| Dual therapy | 43 (61%) | 18 (67%) | |
| Polytherapy (≥ 3 AEDs) | 16 (22%) | 4 (15%) | |
| Mean scores | | | <0.001 ^c |
| HAM-D | 11 (8) | 30 (8) | |
| NDDI-E | 12 (4) | 18 (3) | |
| Currently taking antidepressants | 8 (11%) | 6 (22%) | 0.200 ^a |

Note. Values are expressed as numbers (%) or mean (SD).

^a χ^2 .

^b Fisher's exact test.

^c Mann–Whitney U test.

^d Pardo: mixed race or color (mulatto, mestizo).

^e One patient in the nondepressed group did not disclose his marital status.

Table 2
Corrected item–total correlations and Cronbach's α if item is deleted from the NDDI-E.

| | Corrected item–total correlation | α if Item Deleted |
|--------------------------------|----------------------------------|--------------------------|
| 1. Everything is a struggle | 0.532 | 0.767 |
| 2. Nothing I do is right | 0.488 | 0.776 |
| 3. Feel guilty | 0.503 | 0.774 |
| 4. I'd be better off dead | 0.440 | 0.786 |
| 5. Frustrated | 0.696 | 0.725 |
| 6. Difficulty finding pleasure | 0.627 | 0.743 |

ascertain the internal consistency of NDDI-E. Nonparametric correlations (Spearman's ρ) were calculated between the NDDI-E and the HAM-D. MedCalc 8.0 was used for receiver operating characteristic (ROC) curve analyses.

3. Results

3.1. Sample demographic and clinical characteristics

A total of 98 outpatients participated in this study. Table 1 provides the descriptive characteristics of the patients.

A diagnosis of major depression was established in 27 patients (27%) according to MINI-Plus criteria. The depressed and nondepressed groups did not differ with respect to sex, age, ethnic group, marital or employment status, duration of epilepsy, or seizure type. Depressed patients had a higher frequency of seizures ($P=0.006$), were less likely to have achieved seizure control within the past 6 months ($P=0.017$), and had higher scores on the HAM-D and NDDI-E ($P<0.001$). There was no significant difference between groups regarding the number of AEDs ($P=0.767$), with most of the patients taking two AEDs. Eight (11%) patients in the nondepressed group were taking antidepressants. The undertreatment of this psychiatric comorbidity is highlighted in the depressed group, in which only six patients (22%) were taking antidepressants.

The selected patients had no major difficulties in understanding or answering the questions on the Brazilian-Portuguese translation of the NDDI-E. Cronbach's α for the NDDI-E was 0.795, which indicates that the items form a scale that has reasonable internal consistency reliability. All NDDI-E items were significantly and positively associated with the total NDDI-E score, and none of them would increase α if it were deleted (Table 2).

3.2. ROC curve analysis

ROC analysis of the NDDI-E showed an area under the curve of 0.89 (95% CI = 0.83–0.96). At a cutoff score >15, the NDDI-E had a sensitivity of 81.5%, a specificity of 83.1%, a positive predictive value (PPV) of 64.7%, and a negative predictive value (NPV) of 92.2%. The results of the ROC analysis of the NDDI-E are summarized in Table 3.

3.3. Comparisons between NDDI-E and HAM-D

There was a significant correlation between the NDDI-E and the HAM-D (Spearman's $\rho = 0.67$, $P<0.001$).

Table 3
ROC and diagnostic efficiency statistics of the Portuguese version of the NDDI-E for the diagnosis of current major depression based on the MINI-Plus.

| Cutoff score | NPV | PPV | Specificity | Sensitivity | Positive | Negative | AUC | SE | 95% CI | P |
|--------------|------|------|-------------|-------------|----------|----------|-------|-------|-----------|--------|
| >12 | 97.4 | 44.1 | 53.5 | 96.3 | | | | | | |
| >15 | 92.2 | 64.7 | 83.1 | 81.5 | 34 | 64 | 0.891 | 0.033 | 0.83–0.96 | <0.001 |
| >18 | 79.8 | 71.4 | 94.4 | 37.0 | | | | | | |

4. Discussion

The Brazilian-Portuguese version of the NDDI-E showed the same sensitivity reported by its original authors, 0.81, at the same cutoff point, 15. Also, in the current study, the NDDI-E had a specificity of 0.83 and a NPV of 0.92, confirming its discriminative properties as an objective depression screening method. The slightly lower specificity of this version in comparison with the multicentric study conducted by Gilliam et al. can be partially attributed to the sample size, which was almost half that analyzed in the former study [21]. The instrument also had acceptable internal consistency reliability according to Cronbach's α . Additional support for the construct validity of the Brazilian version of the NDDI-E was obtained by a correlation with the HAM-D, which is the most widely used clinician rating scale for depression [24].

Clinicians must be aware that treatment of depression can prevent suicide [9] and improve quality of life [25] and also seizure control [4,26]. Consistent with this, the present study demonstrated that the group of depressed patients had a significantly higher frequency of seizures ($P=0.006$) and there was no seizure-free patient (for more than 6 months) in this group. Although it is not possible to infer the direction of causality in this study, it is worth recalling that in the context of poor control of seizures, a mood disorder assessment must be done to optimize epilepsy treatment [27]. Moreover, depressed patients are more likely to report adverse effects of AEDs [28] and tend to use more health care resources, increasing the costs of epilepsy treatment [14].

Despite the harm caused by depression in epilepsy, this disorder is still neglected by clinicians [15,21] as evidenced by the present study, in which only 22% of depressed patients were on antidepressants. Urgent efforts are needed to improve recognition of depression in epilepsy through screening instruments. However, diagnosing depression may not always be a simple task. Mood disorders in epilepsy are heterogeneous with different clinical expressions. For example, peri-ictal depressive symptoms or side effects of AEDs, such as sedation and tiredness [29], can differ from those of a pure major depression and may be less responsive to antidepressant pharmacotherapy [1]. Furthermore, social support and stigma can be important issues when evaluating depressive status [30]. The NDDI-E was designed specifically to select cases of major depressive episode in epilepsy and to correct some of the confounding variables, but "separating the wheat from the chaff" requires a more accurate evaluation. Thus, the NDDI-E does not substitute a complete mental examination, but, on the other hand, high scores on this instrument are a warning that a psychiatric approach may be needed.

The present study is a "snapshot" from a busy tertiary center with a high prevalence of depression; on the other hand, the NDDI-E is a quite simple and brief method that could be useful to primary care clinicians. Consequently, this study should encourage future assessments using the NDDI-E not only in the larger populations of epilepsy neurological centers [20], but also in most health care settings.

In conclusion, the Portuguese-Brazilian version of the NDDI-E was well understood by the majority of the participants and demonstrated satisfactory capacity to predict depression with a potential application in clinical practice as a screening instrument. Hence, access to this version of the NDDI-E could lead to better recognition of depression in epilepsy in all Portuguese-speaking countries.

Conflict of interest statement

The authors report no biomedical financial interests or potential conflicts of interest.

Acknowledgments

This work was partly funded by the Brazilian funding agencies CAPES and Fapemig/Fapesp.

References

- [1] Kanner AM. Epilepsy and mood disorders. *Epilepsia* 2007;48(Suppl 9):20–2.
- [2] Gaitatzis A, Trimble MR, Sander JW. The psychiatric comorbidity of epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2004;110:207–20.
- [3] Tellez-Zenteno JF, Patten SB, Jetté N, Williams J, Wiebe S. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis. *Epilepsia* 2007;48:2336–44.
- [4] Kanner AM. Psychiatric issues in epilepsy: the complex relation of mood, anxiety disorders, and epilepsy. *Epilepsy Behav* 2009;15:83–7.
- [5] Sheline YI, Wang PW, Gado MH, Csernansky JG, Vannier MW. Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:3908–13.
- [6] Seidenberg M, Kelly KG, Parrish J, et al. Ipsilateral and contralateral MRI volumetric abnormalities in chronic unilateral temporal lobe epilepsy and their clinical correlates. *Epilepsia* 2005;46(3):420–30.
- [7] Lothe A, Didelot A, Hammers A, et al. Comorbidity between temporal lobe epilepsy and depression: a [¹⁸F]MPPF PET study. *Brain* 2008;131(Pt 10):2765–82.
- [8] Hesdorffer DC, Hauser WA, Olafsson E, Ludvigsson P, Kjartansson O. Depression and suicide attempt as risk factors for incident unprovoked seizures. *Ann Neurol* 2006;59:35–41.
- [9] Kanner AM. Suicidality and epilepsy: a complex relationship that remains misunderstood and underestimated. *Epilepsy Curr* 2009;9:63–6.
- [10] Jones JE, Hermann BP, Barry JJ, Gilliam FG, Kanner AM, Meador KJ. Rates and risk factors for suicide, suicidal ideation, and suicide attempts in chronic epilepsy. *Epilepsy Behav* 2003;4(Suppl 3):S31–8.
- [11] Christensen J, Vestergaard M, Mortensen PB, Sidenius P, Agerbo E. Epilepsy and risk of suicide: a population-based case-control study. *Lancet Neurol* 2007;6:693–8.
- [12] Bell GS, Gaitatzis A, Bell CL, Johnson AL, Sander JW. Suicide in people with epilepsy: how great is the risk? *Epilepsia* 2009;50:1933–42.
- [13] Lehrner J, Kalchmayer R, Serles W, et al. Health-related quality of life (HRQL), activity of daily living (ADL) and depressive mood disorder in temporal lobe epilepsy patients. *Seizure* 1999;8:88–92.
- [14] Cramer JA, Blum D, Fanning K, Reed M. The impact of comorbid depression on health resource utilization in a community sample of people with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2004;5:337–42.
- [15] Boylan LS, Flint LA, Labovitz DL, Jackson SC, Starner K, Devinsky O. Depression but not seizure frequency predicts quality of life in treatment-resistant epilepsy. *Neurology* 2004;62:258–61.
- [16] Gilliam F. Optimizing health outcomes in active epilepsy. *Neurology* 2002;58(8, Suppl 5):S9–S20.
- [17] Johnson EK, Jones JE, Seidenberg M, Hermann BP. The relative impact of anxiety, depression, and clinical seizure features on health-related quality of life in epilepsy. *Epilepsia* 2004;45:544–50.
- [18] Sandstrom SA, Bowman ES, Johnson CS, Salanova V. Interictal mood disorder and quality of life in active epilepsy. *Epilepsy Behav* 2010;17:199–204.
- [19] Kanner AM, Kozak AM, Frey M. The use of sertraline in patients with epilepsy: is it safe? *Epilepsy Behav* 2000;1:100–5.
- [20] Friedman DE, Kung DH, Laowattana S, Kass JS, Hrachovy RA, Levin HS. Identifying depression in epilepsy in a busy clinical setting is enhanced with systematic screening. *Seizure* 2009;18:429–33.
- [21] Gilliam FG, Barry JJ, Hermann BP, Meador KJ, Vahle V, Kanner AM. Rapid detection of major depression in epilepsy: a multicentre study. *Lancet Neurol* 2006;5:399–405.
- [22] Amorim P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validation of a short structured diagnostic psychiatric interview. *Rev Bras Psiquiatr* 2000;22:106–15.
- [23] Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56–62.
- [24] Williams JB. Standardizing the Hamilton Depression Rating Scale: past, present, and future. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2001;251(Suppl 2):II6–II12.
- [25] Cramer JA, Blum D, Reed M, Fanning K. The influence of comorbid depression on quality of life for people with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2003;4:515–21.
- [26] Alper K, Schwartz K, Kolts R, Khan A. Seizure incidence in psychopharmacological clinical trials: an analysis of Food and Drug Administration (FDA) Summary Basis of Approval Reports. *Biol Psychiatry* 2007;62:345–54.
- [27] Bazil CW. Comprehensive care of the epilepsy patient—control, comorbidity, and cost. *Epilepsia* 2004;45(Suppl 6):3–12.
- [28] Kanner AM, Gilliam FG, Hermann B, Meador KJ. Differential effect of mood and anxiety disorders on the quality of life and perception of adverse events to antiepileptic drugs in patients with epilepsy. In: Abstracts from the 2007 Annual Meeting of the American Epilepsy Society. *Epilepsia* 2007;48(Suppl 6):103.
- [29] Gilliam FG, Fessler AJ, Baker G, Vahle V, Carter J, Attarian H. Systematic screening allows reduction of adverse antiepileptic drug effects: a randomized trial. *Neurology* 2004;62:23–7.
- [30] Reisinger EL, Dilorio C. Individual, seizure-related, and psychosocial predictors of depressive symptoms among people with epilepsy over six months. *Epilepsy Behav* 2009;15:196–201.

Artigo 6: Inventário de Depressão em Transtornos Neurológicos para a Epilepsia (IDTN-E): Versão Brasileira de um Instrumento de Rastreamento

Guilherme Nogueira M. de Oliveira, Gerardo Maria de Araújo Filho, Arthur Kummer, João Vinícius Salgado, Eduardo Jardel Portela, Sílvio Roberto Sousa-Pereira, Antônio Lúcio Teixeira

J Epilepsy Clin Neurophysiol. 2011; 17(2): 49-53

Inventário de Depressão em Transtornos Neurológicos para a Epilepsia (IDTN-E): Versão Brasileira de um Instrumento de Rastreamento

Guilherme Nogueira Mendes de Oliveira^a, Gerardo Maria de Araújo Filho^b, Arthur Kummer^c, João Vinícius Salgado^d, Eduardo Jardel Portela^e, Sílvio Roberto Sousa-Pereira^f, Antônio Lúcio Teixeira^g

Núcleo de Neuropsiquiatria do Serviço de Neurologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)

RESUMO

Introdução: Depressão é a comorbidade psiquiátrica mais frequente na epilepsia, sendo sua identificação frequentemente negligenciada nos centros especializados. **Objetivo:** Avaliar o desempenho da versão brasileira do Inventário de Depressão em Transtornos Neurológicos para a Epilepsia (IDTN-E) em um grupo de pacientes atendidos em um serviço especializado. **Métodos:** A versão brasileira do IDTN-E foi aplicada em um grupo de 142 pacientes com epilepsia. Foi utilizado o MINI-Plus como padrão ouro para o diagnóstico de episódio depressivo maior. **Resultados:** Quarenta pacientes (28,2%) apresentavam o diagnóstico de depressão no momento da avaliação. A análise da curva ROC indicou que o ponto de corte em 15 (>15) para o IDTN-E representa dicotomização ótima entre deprimidos e não deprimidos (sensibilidade de 70,0%, especificidade de 87,3%, valor preditivo positivo de 68,3% e valor preditivo negativo de 88,1%). A utilização de pontos de corte inferiores pode eventualmente ser adotada para proporcionar uma maior sensibilidade ao instrumento. **Conclusão:** A versão brasileira do IDTN-E é um instrumento sensível e prático que pode auxiliar o rastreamento da depressão na epilepsia, diminuindo o seu subdiagnóstico.

Unitermos: epilepsia, depressão, rastreamento, diagnóstico.

ABSTRACT

Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy (NDDI-E): Brazilian version of a screening instrument

Introduction: Depression is the most common psychiatric comorbidity in epilepsy, being its identification frequently neglected in most epilepsy centers. **Objective:** To evaluate the performance of the Brazilian version of the Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy (NDDI-E) in a group of patients from a specialized center. **Methods:** The recently validated Brazilian version of the NDDI-E was applied to a group of

^a Médico Psiquiatra. Pós-Graduando em Neurociências pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Colaborador do Grupo de Epilepsia do Serviço de Neurologia do Hospital das Clínicas da UFMG, Belo Horizonte. NATE – Núcleo Avançado de Tratamento das Epilepsias do Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, Brasil. Professor de Saúde Mental do Centro Universitário de Belo Horizonte – Uni-BH.

^b Médico Psiquiatra. Doutor em Psiquiatria pela Universidade de São Paulo. Departamento de Neurologia e Neurocirurgia, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, Brasil. Laboratório Interdisciplinar de Neurociências Clínicas (LiNC), Departamento de Psiquiatria, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, Brasil.

^c Médico Psiquiatra. Doutor em Neurociências pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Colaborador do Grupo de Epilepsia do Serviço de Neurologia do Hospital das Clínicas da UFMG, Belo Horizonte. Professor da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte.

^d Médico Psiquiatra. Doutor em Neurociências pela Universidade Louis Pasteur, Estrasburgo, França e pela Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto. Professor do Instituto de Ciências Biológicas (ICB) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte.

^e Médico Neurologista. Grupo de Epilepsia do Serviço de Neurologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). NATE – Núcleo Avançado de Tratamento das Epilepsias do Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, Brasil.

^f Médico Neurologista. Grupo de Epilepsia do Serviço de Neurologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

^g Médico Neurologista e Psiquiatra. Doutor em Biologia Celular. Professor da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte.

Received May 16, 2011; accepted May 30, 2011.

142 outpatients with epilepsy. We used the MINI-Plus as a gold standard to diagnosis major depressive episode. **Results:** Forty patients (28.2%) were depressed at the time of evaluation. The ROC curve analysis indicated that the cutoff at 15 (> 15) represented the greatest dichotomy between depressed and nondepressed (sensitivity 70.0%, specificity of 87.3%, positive predictive value of 68.3% and negative predictive value of 88.1%). The use of lower cutoff points may eventually be adopted to provide greater sensitivity to the instrument. **Conclusion:** The Brazilian version of NDDI-E is a sensitive and practical tool that can help in tracking depression in epilepsy in order to reduce its underdiagnosis.

Keywords: epilepsy, depression, screening, diagnosis.

INTRODUÇÃO

Os transtornos psiquiátricos são as comorbidades mais frequentes na epilepsia, principalmente os transtornos do humor.¹⁻³ Um levantamento epidemiológico brasileiro recente relatou que pacientes com epilepsia apresentam risco aumentado em 3 vezes de desenvolver depressão.⁴ Nesse contexto, depressão deveria ser sempre investigada em pacientes com epilepsia, especialmente naqueles em que as crises são refratárias.⁵ No entanto, nos serviços especializados, frente ao grande número de pacientes atendidos, a consultas de duração limitada, o foco no controle das crises, entre outros fatores, a avaliação de transtornos psiquiátricos, incluindo, depressão, é frequentemente negligenciada. Portanto, ferramentas que auxiliem o clínico no rastreamento da depressão podem minimizar o subdiagnóstico e proporcionar um melhor atendimento aos pacientes.⁶⁻⁸

Instrumentos de rastreamento de depressão utilizados na clínica psiquiátrica têm sido utilizados na epilepsia.^{8,4,9} Contudo, muitas vezes as queixas cognitivas e somáticas podem estar relacionadas à própria epilepsia ou ao seu tratamento fazendo com que estas variáveis confundam o diagnóstico da depressão nesta condição neurológica. O Inventário de Depressão em Transtornos Neurológicos para a Epilepsia (IDTN-E) é uma ferramenta especificamente elaborada para a epilepsia¹⁰ e foi recentemente validado para a população brasileira.⁶ O presente estudo tem como finalidade avaliar o uso do IDTN-E em pacientes de um centro terciário de atendimento à epilepsia de difícil controle e divulgar o uso deste instrumento no Brasil.

MÉTODOS

O presente estudo foi realizado na Clínica de Epilepsia do Serviço de Neurologia do Hospital das Clínicas da UFMG que é centro de referência no tratamento da epilepsia no estado de Minas Gerais e atende cerca de 1.000 pacientes. O diagnóstico de epilepsia segundo a ILAE^{11,12} foi estabelecido por epileptologista experiente e os pacientes que aceitaram o convite para participação no estudo receberam informações e esclarecimentos sobre a pesquisa e assinaram ao termo de consentimento livre e esclarecido.

Neste estudo foram excluídos os indivíduos menores de 18 anos, indivíduos com diagnóstico de outras doenças do sistema nervoso central, tais como demência, acidente vascular encefálico e *delirium*; portadores de doenças clínicas descompensadas, aqueles submetidos a neurocirurgias prévias e aqueles com dificuldades na leitura ou na compreensão dos testes realizados de acordo com avaliação do examinador. Alguns indivíduos não possuíam educação formal ou eram analfabetos e para estes pacientes o inventário foi lido e, em geral, bem compreendido dadas a simplicidade e a objetividade do instrumento. Optamos pela flexibilidade à entrevista, também adotada por outros estudos,⁴ diante da baixa escolaridade geralmente encontrada na população atendida pelo sistema público de saúde no Brasil.

Avaliação psicopatológica e clínica

Os sujeitos da pesquisa foram examinados por psiquiatra treinado na aplicação de entrevistas e escalas clínicas. Foram coletados dados sobre as características socio-demográficas do participante (idade, sexo, escolaridade, estado civil, profissão), diagnóstico, semiologia e calendário das crises, tempo de diagnóstico e medicamentos em uso.

A entrevista clínica estruturada MINI-Plus foi utilizada como o padrão-ouro neste trabalho para o diagnóstico de episódio depressivo maior atual. O MINI é uma ferramenta diagnóstica breve utilizada para identificar transtornos psiquiátricos do eixo I do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – Fourth Edition* (DSM-IV) e da Classificação Estatística Internacional de Doenças e de Problemas Relacionados à Saúde (CID-10)^{13,14} e tem sido utilizada em pesquisas de avaliação neuropsiquiátrica na epilepsia.^{4,15}

O Inventário de Depressão em Transtornos Neurológicos para a Epilepsia (IDTN-E)¹⁰ é um breve inventário (6 itens) e foi desenvolvido para rastreamento rápido (cerca de 3 minutos) de episódios depressivos na epilepsia. O IDTN-E tem a vantagem de minimizar a influência de fatores associados à epilepsia que podem ser confundidos com sintomas depressivos, como queixas de memória, muito frequentes especialmente na epilepsia do lobo temporal,¹⁶ e efeitos adversos das drogas antiepilépticas (DAEs), como alterações no sono, fadiga e prejuízos sobre a concentração.¹⁰ O IDTN-E demonstrou consistência

interna de 0,85 e confiabilidade teste-reteste de 0,78. Um escore maior ou igual a 15, segundo seus idealizadores, demonstrou especificidade de 0,90 e sensibilidade de 0,81 para o diagnóstico de depressão maior.¹⁰

Análise estatística

O escore ótimo de maior sensibilidade ou especificidade do IDTN-E para diagnóstico de depressão foi calculado através da *receiver operating characteristic curve* (curva ROC) com o programa MedCalc 8.0. As demais análises foram realizadas utilizando-se o programa estatístico SPSS versão 15.0 para Windows.

RESULTADOS

A amostra do estudo foi composta por 142 pacientes e as características sociodemográficas e clínicas estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1. Características sociodemográficas e clínicas da população estudada.

| Característica | Pacientes (n=142) | |
|---|-------------------|----------------------------------|
| | n ou Média (DP) | Proporção (%) ou Mediana (faixa) |
| Gênero | | |
| Feminino | 77 | 54,2% |
| Idade (anos) | 39,1 (10,1) | 39,5 (18-61) |
| Nível educacional (anos de estudo) | 7,7 (3,4) | 8 (0-15) |
| Estado civil | | |
| Solteiro | 63 | 44,4% |
| Casado/união estável | 61 | 43,0% |
| Separado/divorciado | 16 | 11,3% |
| Viúvo | 2 | 1,4% |
| Estado ocupacional | | |
| Empregado | 62 | 43,7% |
| Desempregado | 31 | 21,8% |
| Aposentado (por idade ou tempo de serviço) | 5 | 3,5% |
| Aposentado/afastado (por motivo de doença) | 44 | 31,0% |
| Tipo de crise | | |
| Parcial | 84 | 59,1% |
| Parcial com generalização secundária | 42 | 29,6% |
| Generalizada | 16 | 11,3% |
| Frequência das crises (crises por mês) | 5,8 (10,3) | 2 (0-60) |
| Idade de início (anos) | 9,3 (8,8) | 8 (0-51) |
| Tempo de doença (anos) | 28,6 (12,5) | 28 (1-54) |
| Número de DAE | | |
| Monoterapia | 19 | 13,4% |
| Politerapia | 123 | 86,6% |
| Episódio depressivo maior atual (MINI Plus) | 40 | 28,2% |

n = número de pacientes; DP = desvio-padrão; DAE = Droga Antiepiléptica.

De modo geral, a população foi composta por indivíduos jovens (média de 39 anos), apresentando crises parciais, crises de início geralmente na infância, longo tempo de evolução e difícil controle de crises mesmo com o uso de mais de uma DAE pela grande maioria dos indivíduos. Uma parte significativa da amostra (28,2%) encontrava-se deprimida no momento da entrevista e a maioria dos indivíduos (56,3%) estava inativa do ponto de vista laboral.

A análise da curva ROC indica que o ponto de corte em 15 (> 15) do IDTN-E representa a melhor dicotomização entre deprimidos e não deprimidos (sensibilidade de 70,0%, especificidade de 87,3%, valor preditivo positivo de 68,3% e valor preditivo negativo de 88,1%), conforme descrito na Tabela 2. A área sob a curva foi de 0,869 (intervalo de confiança de 95%: 0,802-0,919) indicando adequada propriedade discriminativa do instrumento, conforme apresentado pela Figura 1.

Tabela 2 – ROC e estatística da eficiência diagnóstica do IDTN-E para o diagnóstico de depressão maior baseado no MINI Plus.

| IDTN-E (pontuação) | Sensibilidade (95% IC) | Especificidade (95% IC) | VPP | VPN |
|--------------------|------------------------|-------------------------|-------------|-------------|
| >10 | 100,0(91,1-100,0) | 45,1(35,2-55,3) | 41,7 | 100,0 |
| >11 | 97,5(86,8-99,6) | 52,9(42,8-62,9) | 44,8 | 98,2 |
| >12 | 92,5(79,6-98,3) | 58,8(48,6-68,5) | 46,8 | 95,2 |
| >13 | 82,5(67,2-92,6) | 69,6(59,7-78,3) | 51,6 | 91,0 |
| >14 | 77,5(61,5-89,1) | 78,4(69,2-86,0) | 58,5 | 89,9 |
| >15 | 70,0(53,5-83,4) | 87,3(79,2-93,0) | 68,3 | 88,1 |
| >16 | 55,0(38,5-70,7) | 90,2(82,7-95,2) | 68,7 | 83,6 |
| >17 | 42,5(27,1-59,1) | 95,1(88,9-98,4) | 77,3 | 80,8 |
| >18 | 35,0(20,6-51,7) | 95,1(88,9-98,4) | 73,7 | 78,9 |
| >19 | 22,5(10,9-38,5) | 98,0(93,1-99,7) | 81,8 | 76,3 |
| >20 | 17,5(7,4-32,8) | 99,0(94,6-99,8) | 87,5 | 75,4 |

IDTN-E: Inventário de Depressão em Transtornos Neurológicos para a Epilepsia; IC: Intervalo de Confiança; VPP: Valor Preditivo Positivo; VPN: Valor Preditivo Negativo.

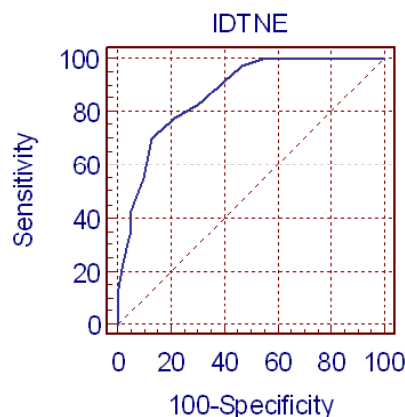


Figura 1. Receiver operating characteristic curve (curva ROC) do Inventário de Depressão em Transtornos Neurológicos para a Epilepsia (IDTN-E), com o ponto de corte ótimo assinalado (>15).

DISCUSSÃO

O objetivo do presente estudo foi o de avaliar o desempenho da versão brasileira do Inventário de Depressão em Transtornos Neurológicos para a Epilepsia (IDTN-E) em um grupo de pacientes com epilepsia atendidos em um serviço especializado, avaliando sua sensibilidade e especificidade nessa população. A clareza, objetividade, a praticidade e a eficácia do IDTN-E foram confirmadas neste trabalho. No mesmo ponto de corte, em 15 (>15) pontos, proposto pelo estudo original¹⁰ e pelo estudo de validação do instrumento na população brasileira,⁶ encontrou-se um equilíbrio adequado entre sensibilidade e especificidade com o IDTN-E. Ainda, o valor preditivo negativo é indicativo de que, ao fornecer um resultado negativo, o instrumento seja capaz de excluir corretamente a depressão em aproximadamente 90% dos casos. Contudo, neste ponto de corte encontramos uma sensibilidade inferior ao estudo de validação do instrumento no Brasil (70,0%, contra 81,5% do estudo anterior),⁶ por outro lado, uma maior especificidade (87,3% no estudo atual, contra 83,1%). Portanto, pontos de corte ainda menores podem ser empregados a fim de uma maior sensibilidade no instrumento, o que é desejável em ferramentas de rastreamento.

O presente estudo, entretanto, foi conduzido em um centro especializado, o que impede uma generalização dos resultados para a população geral. A elevada prevalência de depressão nesta população é outra variável que deve ser levada em consideração na interpretação dos resultados aqui descritos. Indivíduos com epilepsia de difícil controle geralmente apresentam maior comprometimento do estado geral, o que pode elevar o ponto de corte na escala, exigindo uma pontuação mais elevada a fim de uma maior especificidade. Ainda são escassos os estudos populacionais com instrumentos de rastreamento da depressão na epilepsia⁴ e este trabalho pode incentivar novas investigações sobre aplicabilidade do IDTN-E em pessoas com epilepsia na comunidade. Por outro lado, o estudo descrito conta com um número representativo de indivíduos entrevistados (n=142), com diferentes tipos de crises epiléticas, provavelmente refletindo a realidade de muitos centros de tratamento da epilepsia no Brasil. Outro ponto positivo deste trabalho é a utilização de instrumentos validados e padronizados, o que permite maior acurácia na interpretação dos resultados.⁹

Diversos estudos apontam para o impacto negativo da depressão sobre os diversos aspectos da qualidade de vida na epilepsia.¹⁷⁻¹⁹ A presença da depressão está associada também ao suicídio na epilepsia,^{20,21} e este risco parece aumentado no início da manifestação das crises epiléticas,²² demonstrando a necessidade do diagnóstico e do tratamento precoce. Ademais, pacientes deprimidos tendem a relatar

maiores efeitos adversos às DAEs²³ e utilizar com mais frequência os recursos de saúde, aumentando os custos do tratamento da epilepsia.¹⁸ Mesmo com o alerta de diversos estudos para os impactos negativos da depressão, o seu tratamento na epilepsia é ainda deficitário,^{7,24,3} exigindo estratégias mais efetivas. O contato entre neurologista e psiquiatras é paradoxalmente limitado,²⁵ tornando o uso de instrumentos de rastreamento bastante úteis para clínicos não habituados ao exame psiquiátrico, principalmente se o atendimento é realizado em serviços onde é grande o volume de pacientes.⁷

O tratamento da depressão, por sua vez, deve ser criterioso, já que o uso indiscriminado de antidepressivos pode desencadear, por exemplo, episódios maníacos em pacientes bipolares. Outro ponto a favor de uma avaliação completa do exame do estado mental é justificado pela possibilidade de ocorrência de outros transtornos do humor, como o Transtorno Disfórico Interictal,²⁶ ou transtornos ansiosos e psicóticos,^{3,27,28} que necessitam manejo específico. Por fim, a positividade no rastreamento ao uso do IDTN-E não é diagnóstica de depressão, mas deve aumentar consideravelmente a suspeita, selecionando os pacientes que devem ser submetidos a um exame psiquiátrico mais detalhado.

CONCLUSÃO

A facilidade e simplicidade na aplicação da versão brasileira do IDTN-E faz desta uma importante ferramenta para rastreamento da depressão e que contempla as particularidades clínicas da epilepsia. O ponto de corte em >15 no IDTN-E parece ser o que permite uma maior soma de especificidade e sensibilidade. Por outro lado, valores inferiores podem também ser utilizados caso se deseje uma maior sensibilidade ao rastreamento da depressão na epilepsia.

AGRADECIMENTOS

Este projeto é financiado pelo Edital Fapemig/Fapesp Neurociências: Epilepsia. GNMO foi bolsista CAPES em estágio de doutorado sanduíche no Institute of Psychiatry, King's College, Londres.

REFERÊNCIAS

1. Araújo Filho GM, Mazetto L, Silva JM, Caboclo LOSEF, Yacubian EMT. Psychiatric comorbidity in patients with two prototypes of focal versus generalized epilepsy syndromes. *Seizure* 2011 June;20(5):383-6.
2. Tellez-Zenteno JF, Patten SB, Jetté N, Williams J, Wiebe S. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis. *Epilepsia* 2007 Dec.;48(12):2336-44.
3. Oliveira GNM, Kummer A, Salgado JV, Portela EJ, Sousa-Pereira SR, David AS, et al. Psychiatric disorders in temporal lobe epilepsy: an overview from a tertiary service in Brazil. *Seizure* 2010 Oct.;19(8):479-84.

4. Stefanello S, Marín-Léon L, Fernandes PT, Li LM, Botega NJ. Depression and anxiety in a community sample with epilepsy in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 2011;69(2B):342-348.
5. Kanner AM. Epilepsy and mood disorders. *Epilepsia* 2007;48(s9):20-22.
6. de Oliveira GNM, Kummer A, Salgado JV, Portela EJ, Sousa-Pereira SR, David AS, et al. Brazilian version of the Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy (NDDI-E). *Epilepsy & Behavior* 2010 Nov;19(3):328-31.
7. Friedman DE, Kung DH, Laowattana S, Kass JS, Hrachovy RA, Levin HS. Identifying depression in epilepsy in a busy clinical setting is enhanced with systematic screening. *Seizure* 2009 July;18(6):429-33.
8. Jones JE, Hermann BP, Woodard JL, Barry JJ, Gilliam F, Kanner AM, et al. Screening for major depression in epilepsy with common self-report depression inventories. *Epilepsia* 2005 May;46(5):731-5.
9. Krishnamoorthy ES. The Evaluation of Behavioral Disturbances in Epilepsy. *Epilepsia* 2006;47(s2):3-8.
10. Gilliam FG, Barry JJ, Hermann BP, Meador KJ, Vahle V, Kanner AM. Rapid detection of major depression in epilepsy: a multicentre study. *Lancet Neurol* 2006 May;5(5):399-405.
11. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989 Aug.;30(4):389-99.
12. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for Revised Clinical and Electroencephalographic Classification of Epileptic Seizures. *Epilepsia* 1981;22(4):489-501.
13. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998;59 (Suppl 20):22-33;quiz 34-57.
14. Amorim P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validation of a short structured diagnostic psychiatric interview. *Rev Bras Psiquiatr* 2000;22(3):106-15.
15. Jones JE, Hermann BP, Barry JJ, Gilliam FG, Kanner AM, Meador KJ. Rates and risk factors for suicide, suicidal ideation, and suicide attempts in chronic epilepsy. *Epilepsy Behav* 2003 Oct.;4(Suppl 3):S31-8.
16. Oliveira GNM, Kummer A, Salgado JV, Marchetti RL, Teixeira AL. Neuropsychiatric Disorders of Temporal Lobe Epilepsy. *Rev Bras Neurol* 2009;45(1):15-23.
17. Boylan LS, Flint LA, Labovitz DL, Jackson SC, Starner K, Devinsky O. Depression but not seizure frequency predicts quality of life in treatment-resistant epilepsy. *Neurology* 2004 Jan. 27;62(2):258-61.
18. Cramer JA, Blum D, Fanning K, Reed M. The impact of comorbid depression on health resource utilization in a community sample of people with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2004 June;5(3):337-42.
19. Johnson EK, Jones JE, Seidenberg M, Hermann BP. The relative impact of anxiety, depression, and clinical seizure features on health-related quality of life in epilepsy. *Epilepsia* 2004 May;45(5):544-50.
20. Espinosa AG, Machado RA, González SB, González MEG, Montoto AP, Sotomayor GT. Wisconsin Card Sorting Test performance and impulsivity in patients with temporal lobe epilepsy: Suicidal risk and suicide attempts. *Epilepsy & Behavior* 2010 Jan.;17(1):39-45.
21. Stefanello S, Marín-Léon L, Fernandes PT, Min LL, Botega NJ. Suicidal thoughts in epilepsy: A community-based study in Brazil. *Epilepsy & Behavior* 2010 Apr.;17(4):483-8.
22. Bell GS, Gaitatzis A, Bell CL, Johnson AL, Sander JW. Suicide in people with epilepsy: how great is the risk? *Epilepsia* 2009 Aug.;50(8):1933-1942.
23. Kanner AM, Gilliam FG, Hermann B, Meador KJ. Differential effect of mood and anxiety disorders on the quality of life and perception of adverse events to antiepileptic drugs in patients with epilepsy. In: Abstracts from the 2007 Annual Meeting of the American Epilepsy Society. *Epilepsia* 2007;48(s6):1-118.
24. Kanner AM, Kozak AM, Frey M. The Use of Sertraline in Patients with Epilepsy: Is It Safe? *Epilepsy Behav* 2000 Apr.;1(2):100-5.
25. Kanner AM. When did neurologists and psychiatrists stop talking to each other? *Epilepsy Behav* 2003 Dec.;4(6):597-601.
26. Araújo Filho GM A, de Oliveira GNM, Oliva CH, Mazetto L, Kummer A, Alonso NB, et al. Translation and cross-cultural adaptation of the Interictal Dysphoric Disorder Inventory (IDDI). *J Epilepsy Clin Neurophysiol* 2010;16(4):155-61.
27. Araújo Filho GM, Silva JM, Mazetto L, Marchetti RL, Yacubian EMT. Psychoses of epilepsy: A study comparing the clinical features of patients with focal versus generalized epilepsies. *Epilepsy & Behavior* 2011 Apr.;20(4):655-8.
28. Araújo Filho GM, Pellegrino RV, Yacubian EMT. Psychiatric disorders in epilepsy: a proposal for classification by the ILAE commission on neuropsychiatry. *J Epilepsy Clin Neurophysiol* 2008;14(3):119-23.

Autor para correspondência:
 Antonio Lucio Teixeira
 Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina – UFMG
 Av. Alfredo Balena, 190 – Santa Efigênia
 CEP 30130-100, Belo Horizonte, MG, Brasil
 E-mail: <altexr@gmail.com>

ANEXO

INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO EM TRANSTORNOS NEUROLÓGICOS PARA A EPILEPSIA (IDTN-E)

O questionário abaixo foi elaborado para auxiliar no rastreamento de depressão em pessoas com epilepsia. Para cada um dos enunciados da tabela, por favor, circule o número que melhor descreve a maneira como você tem se sentido nas duas últimas semanas, incluindo o dia de hoje.

| | Sempre ou Frequentemente | Algumas Vezes | Raramente | Nunca |
|--|--------------------------|---------------|-----------|-------|
| TUDO É UM GRANDE ESFORÇO PARA MIM. | 4 | 3 | 2 | 1 |
| NADA DO QUE EU FAÇO É CERTO. | 4 | 3 | 2 | 1 |
| EU ME SINTO CULPADO (A). | 4 | 3 | 2 | 1 |
| EU PREFERIRIA ESTAR MORTO (A). | 4 | 3 | 2 | 1 |
| EU ME SINTO FRUSTRADO (A). | 4 | 3 | 2 | 1 |
| EU TENHO DIFICULDADES EM ENCONTRAR PRAZER. | 4 | 3 | 2 | 1 |

Artigo 7: Inventário de Depressão de Beck (BDI) e da Escala de Avaliação para Depressão de Hamilton (HAM-D) no diagnóstico de depressão associada à epilepsia

Guilherme Nogueira M. de Oliveira, Gerardo Maria de Araújo Filho, Arthur Kummer, João Vinícius Salgado, Eduardo Jardel Portela, Sílvio Roberto Sousa-Pereira, Antônio Lúcio Teixeira

J Bras Psiquiatr. 2011; 60(2): 131-134.

Inventário de Depressão de Beck (BDI) e Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton (HAM-D) em pacientes com epilepsia

Beck Depression Inventory (BDI) and Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) in patients with epilepsy

Guilherme Nogueira M. de Oliveira^{1,2}, Gerardo Maria de Araujo Filho^{3,4}, Arthur Kummer¹, João Vinícius Salgado¹, Eduardo Jardel Portela^{2,5}, Sílvio Roberto Sousa-Pereira⁵, Antônio Lucio Teixeira¹

RESUMO

Objetivo: Determinar os pontos de melhor sensibilidade e especificidade do Inventário de Depressão de Beck (BDI) e da Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton (HAM-D) no diagnóstico de depressão associada à epilepsia. **Métodos:** Setenta e três pacientes de um centro de referência no tratamento da epilepsia foram submetidos à avaliação neuropsiquiátrica. Foram colhidos dados clínicos e sociodemográficos, sendo utilizados os seguintes instrumentos: entrevista clínica estruturada (MINI-PLUS) para diagnóstico psiquiátrico conforme o DSM-IV, HAM-D e BDI. **Resultados:** No momento da entrevista, 27,4% dos pacientes estavam deprimidos e 37% preenchiam critérios para diagnóstico de depressão maior ao longo da vida. A análise da curva ROC indicou que o ponto de corte em 16 (> 16) para o BDI (sensibilidade de 94,4%, especificidade de 90,6%) e em 16 (> 16) para a HAM-D (sensibilidade de 95%, especificidade de 75,5%) representou dicotomização ótima entre deprimidos e não deprimidos. Ambos os instrumentos apresentaram um valor preditivo negativo superior a 95%. **Conclusão:** A frequência de depressão maior é elevada em pacientes com epilepsia. BDI e a HAM-D podem auxiliar o clínico na identificação da depressão associada à epilepsia, diminuindo seu subdiagnóstico.

Palavras-chave

Epilepsia, depressão, diagnóstico, Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton, Inventário de Depressão de Beck.

ABSTRACT

Objective: To determine cutoff points of highest sensitivity and specificity on the Beck Depression Inventory (BDI) and Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) for depression diagnosis in epilepsy. **Methods:** Seventy-three patients from a referral center for the treatment of epilepsy underwent neuropsychiatric evaluation. We collected clinical and socio-demographic data, and applied the following instruments: Structured Clinical Interview (MINI-PLUS) for psychiatric diagnosis according to DSM-IV, HAM-D and BDI. **Results:** At assessment, 27.4% of the patients were depressed and 37% met diagnostic criteria for lifetime major depression. The ROC curve analysis indicated that a score > 16 on the BDI (94.4% sensitivity, 90.6% specificity) and > 16 on

Recebido em
15/3/2011
Aprovado em
15/4/2011

- 1 Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Serviço de Neurologia, Hospital das Clínicas, Unidade de Neuropsiquiatria.
- 2 Hospital Felício Rocho, Núcleo Avançado de Tratamento das Epilepsias (NATE), Belo Horizonte.
- 3 Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), Departamento de Neurologia e Neurocirurgia.
- 4 Universidade Federal do Estado de São Paulo, Laboratório Interdisciplinar de Neurociências Clínicas (LiNC-Unifesp).
- 5 Universidade Federal de Minas Gerais, Ambulatório de Epilepsias (UFMG).

Endereço para correspondência: Antônio Lucio Teixeira
Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina
Av. Prof. Alfredo Balena, 190, Santa Efigênia – 30130-100 – Belo Horizonte, MG
E-mail: altextr@gmail.com

Keywords

Epilepsy, depression, diagnosis, Hamilton Depression Rating Scale, Beck Depression Inventory.

the HAM-D (95% sensitivity, 75.5% specificity) revealed great dichotomy between depressed and nondepressed patients. Both instruments showed a negative predictive value exceeding 95%.

Conclusion: *The frequency of major depression is elevated in patients with epilepsy. BDI and HAM-D can help physicians in the identification of depression in epilepsy, reducing its under-diagnosis.*

INTRODUÇÃO

A depressão é a comorbidade psiquiátrica mais comum nas síndromes epiléticas, com prevalência ao longo da vida de 17% em indivíduos com epilepsia na comunidade¹. No entanto, a depressão frequentemente não é diagnosticada e muitos pacientes permanecem sem tratamento adequado^{2,3}.

Escalas e inventários de depressão são utilizados para quantificar sintomas depressivos e podem auxiliar no diagnóstico a partir de pontos de corte específicos^{4,5}. O Inventário de Depressão de Beck (BDI)⁴ e a Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D)⁵ têm sido utilizados na avaliação de sintomas depressivos na epilepsia^{3,6}, mas ainda não há publicações brasileiras que tenham descrito os pontos de corte desses instrumentos em indivíduos nessa população. Portanto, realizamos um estudo transversal para avaliar a aplicação desses instrumentos em um grupo de pacientes com epilepsia.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo transversal em pacientes com epilepsia do lobo temporal (ELT) acompanhados no Ambulatório de Epilepsias do Serviço de Neurologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), que é referência no estado para o tratamento de epilepsia. Foram excluídos os pacientes menores de 18 anos; submetidos a neurocirurgias prévias e com outras doenças neurológicas (*delirium*, demência e acidente vascular encefálico).

Avaliação neuropsiquiátrica

O *Mini International Neuropsychiatric Interview* (MINI-Plus)⁷ foi utilizado neste trabalho para definir o diagnóstico de episódio depressivo maior atual segundo os critérios do DSM-IV. Na caracterização dos sintomas depressivos, foi utilizado o BDI, que possui 21 itens, com pontuação total de 0 a 63⁴. A HAM-D é o instrumento de avaliação de sintomas depressivos mais utilizado no mundo⁵. Neste estudo, optou-se pela versão da HAM-D com 24 itens, cujo escore máximo é 76, visto que essa versão atenua o peso dos sintomas somáticos, aumentando sua especificidade.

Análise estatística

Foi investigada a existência de correlação entre os instrumentos para avaliar gravidade de sintomas depressivos (BDI e

HAM-D) por meio do coeficiente de correlação de Spearman. O escore ótimo de maior sensibilidade ou especificidade do BDI e da HAM-D para diagnóstico de depressão foi calculado por meio da *receiver operating characteristic curve* (curva ROC).

Todas as análises foram realizadas utilizando-se o programa estatístico SPSS versão 15.0 para Windows. O programa MedCalc 8.0 foi utilizado para análise da curva ROC. Um valor de *p* bilateral menor que 0,05 foi adotado como nível de significância estatística para todos os testes.

RESULTADOS

Setenta e três pacientes de ambos os gêneros (53% do sexo feminino) com ELT foram submetidos à avaliação neuropsiquiátrica. A população estudada foi composta por pacientes com idade média (desvio-padrão – DP) de 42,2 (10,0) anos, com crises epiléticas iniciadas na infância, média (DP) de 8,5 (9,8) anos de idade, de longo tempo de evolução, média (DP) de 33,7 (12,2) anos, e com frequência média (DP) de 4,8 (7,6) crises ao mês. A escolaridade média (DP) foi de 6,9 (3,5) anos de estudo.

Mais de um terço dos pacientes (37%) recebeu o diagnóstico de transtorno depressivo maior durante a vida, e 27,4% dos pacientes estavam deprimidos no momento da avaliação. Informações mais detalhadas sobre as características clínicas, sociodemográficas e frequência de transtornos psiquiátricos dessa amostra estão descritas em outra publicação².

A análise da curva ROC indica que o ponto de corte do BDI em 16 (> 16) representa dicotomização ótima entre deprimidos (episódio depressivo maior atual) e não deprimidos (sensibilidade de 94,4%, especificidade de 90,6%, valor preditivo positivo de 79,1% e valor preditivo negativo de 97,7%). A área sob a curva foi de 0,963 (intervalo de confiança de 95%: 0,888-0,993), indicando boa propriedade discriminativa do instrumento, conforme demonstrado pela figura 1.

O ponto de corte da HAM-D em 16 (> 16), mediante a análise da curva ROC, permite a melhor discriminação entre deprimidos (episódio depressivo maior atual) e não deprimidos (sensibilidade de 95%, especificidade de 75,5%, valor preditivo positivo de 59,4% e valor preditivo negativo de 97,6%). A área sob a curva foi de 0,907 (intervalo de confiança de 95%: 0,816-0,962), indicando adequada propriedade discriminativa do instrumento, conforme apresentado pela figura 2. Houve correlação positiva entre os instrumentos BDI e HAM-D (ρ de Spearman = 0,835; $p < 0,001$).

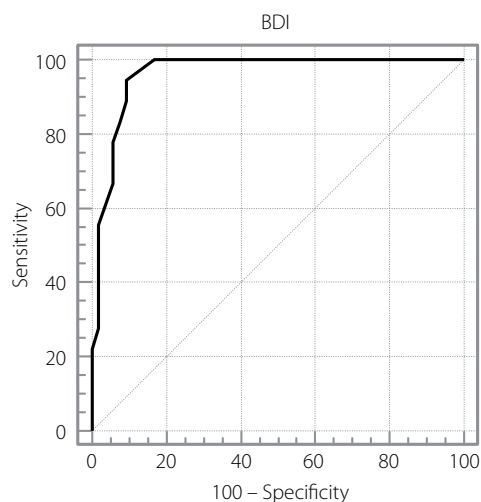


Figura 1. Receiver operating characteristic curve (curva ROC) do BDI, com o ponto de corte ótimo assinalado (> 16).

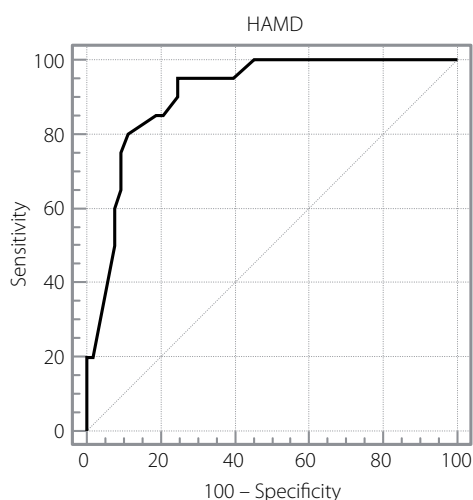


Figura 2. Receiver operating characteristic curve (curva ROC) da HAM-D, com o ponto de corte ótimo assinalado (> 16).

DISCUSSÃO

O presente estudo contribuiu para facilitar o reconhecimento de depressão nas epilepsias, demonstrando a aplicabilidade clínica de instrumentos de avaliação de sintomas depressivos (BDI e HAM-D) na ELT.

O BDI foi o instrumento com maior sensibilidade e valor preditivo positivo no rastreamento da depressão em comparação à HAM-D. No entanto, pacientes com prejuízo cognitivo ou baixa escolaridade apresentam dificuldades no preenchimento de inventários como o BDI. Nesses casos, a HAM-D pode ser aplicada por entrevistador experiente no exame psiquiátrico e familiarizado com a entrevista de pacientes deprimidos⁵. No entanto, o fato de a HAM-D ser examinador-dependente pode limitar seu uso na prática clínica. Nesse contexto, é oportuno destacar a recente validação para o português de um instrumento de triagem da depres-

são na epilepsia, o Inventário de Depressão em Transtornos Neurológicos para a Epilepsia (IDTN-E)⁸. Esse instrumento foi desenvolvido especificamente para a depressão na epilepsia e leva apenas 3 minutos^{9,10}, podendo ser útil na triagem de depressão na qual não se tenha disponível um profissional capacitado na aplicação da HAM-D ou caso o paciente apresente dificuldades no preenchimento do BDI.

Estudos prévios foram realizados com esses e outros instrumentos de avaliação psicopatológica^{3,6,8,11}. Por exemplo, Botega *et al.* aplicaram a Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HAD) em 56 pacientes com epilepsia e observaram que uma pontuação > 7 na subescala que avalia depressão (HAD-D) proporcionou sensibilidade de 85,7% e especificidade de 72,4% no reconhecimento dos quadros depressivos de acordo com o DSM-III-R¹¹. Jones *et al.* estudaram as propriedades psicométricas do BDI-II em 174 pessoas com epilepsia, encontrando uma estrutura homogênea revelada pela elevada consistência interna (alpha de Cronbach de 0,94)³. Apenas cinco itens apresentaram correlação item-total < 0,60, e as correlações item-total variaram de 0,45 (pensamentos suicidas) a 0,78 (menos-valia). Esse estudo utilizou duas entrevistas psiquiátricas estruturadas, o MINI e a Entrevista Clínica Estrutura para DSM-IV (SCID), para o diagnóstico da depressão. Na análise da curva ROC, esses autores sugerem pontuações no BDI-II > 11 (ao utilizarem o MINI) e > 15 (ao utilizarem o SCID) no rastreamento da depressão na epilepsia, demonstrando que diferentes pontos de corte podem ser obtidos se o objetivo for maior sensibilidade ou especificidade do instrumento³.

Os pontos de corte sugeridos pelo presente estudo (BDI > 16 e HAM-D > 16) para discriminação entre indivíduos deprimidos e eutímicos são dados originais na literatura brasileira em relação ao diagnóstico de depressão na epilepsia. Esses pontos de corte são superiores àqueles propostos para a população geral³⁻⁵. Isso pode ser, ao menos em parte, atribuído ao fato de os sintomas depressivos em pacientes com epilepsia serem frequentemente confundidos com os efeitos adversos das drogas antiepilépticas e queixas cognitivas associadas à própria epilepsia, elevando os pontos de corte para uma maior especificidade¹².

O presente estudo descreve a observação transversal de sintomas depressivos em indivíduos com ELT atendidos em um serviço de atenção terciária. Como a presente população é composta por pacientes em sua maioria com crises de difícil controle, esses dados podem ser importantes para serviços especializados, como em programas de cirurgia da ELT. De fato, parece haver uma associação entre o acometimento de estruturas temporais e os quadros depressivos. Essa ideia é reforçada por recente estudo espanhol que avaliou mais de 300 pacientes com crises parciais complexas. Os autores verificaram que os pacientes com ELT apresentaram maior frequência de depressão no último ano (14,6%) em comparação àqueles com foco extratemporal (6,5%)¹³.

Por outro lado, como a amostra do presente trabalho representa uma subpopulação de pacientes com epilepsia grave, isso provavelmente limita a generalização dos dados para outros tipos de epilepsia e mesmo para pacientes com crises epiléticas na comunidade. Isso porque a sensibilidade dos instrumentos pode ser elevada em populações com transtornos prevalentes, como é o caso da depressão nessa amostra de pacientes com ELT. Além disso, apesar de utilizados na prática clínica e em pesquisas, a HAM-D e o BDI não foram desenvolvidos originalmente como instrumentos de rastreamento ou diagnóstico, mas sim como ferramentas de quantificação de sintomas depressivos em pacientes com depressão^{4,5}. Portanto, é importante ressaltar que instrumentos de rastreamento não substituem o exame psiquiátrico. Nesse sentido, o trabalho de psiquiatras e neurologistas deve ser integrado para que o diagnóstico e o tratamento da depressão sejam corretamente instituídos, observando-se as particularidades da epilepsia¹⁴.

Os transtornos mentais na epilepsia devem ser observados de maneira longitudinal, atentando-se para a correlação temporal entre eles e as crises epiléticas^{15,12}. Isso porque alterações de humor no período perictal são muito comuns e autolimitadas, com resposta pobre ao uso de fármacos antidepressivos¹⁶. Todos os pacientes aqui avaliados apresentavam-se deprimidos no período interictal. Portanto, é recomendado que, juntamente à aplicação dos instrumentos, sejam também colhidos dados sobre a duração dos sintomas e sua associação com eventos ictais.

CONCLUSÃO

O BDI e a HAM-D mostraram desempenho satisfatório e podem ser utilizados em pesquisas e também na prática clínica na identificação dos indivíduos com depressão na epilepsia.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Dr. Renato Marchetti, pelas precisas observações na interpretação dos resultados deste trabalho. Guilherme Nogueira M. de Oliveira foi bolsista da Coordenação

de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e o trabalho foi financiado em parte pelo Edital Fapemig/Fapesp Neurociências – Epilepsia.

REFERÊNCIAS

1. Tellez-Zenteno JF, Patten SB, Jetté N, Williams J, Wiebe S. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis. *Epilepsia*. 2007;48(12):2336-44.
2. De Oliveira GNM, Kummer A, Salgado JV, Portela EJ, Sousa-Pereira SR, David AS, et al. Psychiatric disorders in temporal lobe epilepsy: an overview from a tertiary service in Brazil. *Seizure*. 2010;19(8):479-84.
3. Jones JE, Hermann BP, Woodard JL, Barry JJ, Gilliam F, Kanner AM, et al. Screening for major depression in epilepsy with common self-report depression inventories. *Epilepsia*. 2005;46(5):731-5.
4. Gorestein C, Andrade L. Beck Depression Inventory: psychometric properties of the Portuguese version. *Rev Psiquiatr*. 1998;25:245-50.
5. Moreno RA, Moreno DH. Hamilton (HAM-D) and Montgomery & Asberg (MADRS) rating scales. *Rev Psiquiatr*. 1998;25(5):262-72.
6. Krishnamoorthy ES. The evaluation of behavioral disturbances in epilepsy. *Epilepsia*. 2006;47(5):2:3-8.
7. Amorim P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validation of a short structured diagnostic psychiatric interview. *Rev Bras Psiquiatr*. 2000;22(3):106-15.
8. De Oliveira GNM, Kummer A, Salgado JV, Portela EJ, Sousa-Pereira SR, David AS, et al. Brazilian version of the Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy (NDDI-E). *Epilepsy Behav*. 2010;19(3):328-31.
9. Gilliam FG, Barry JJ, Hermann BP, Meador KJ, Vahle V, Kanner AM. Rapid detection of major depression in epilepsy: a multicentre study. *Lancet Neurol*. 2006;5(5):399-405.
10. Friedman DE, Kung DH, Laowattana S, Kass JS, Hrachovy RA, Levin HS. Identifying depression in epilepsy in a busy clinical setting is enhanced with systematic screening. *Seizure*. 2009;18(6):429-33.
11. Botega NJ, Pondé MP, Medeiros P, Lima MG, Guerreiro CAM. Validação da escala hospitalar de ansiedade e depressão (HAD) em pacientes epiléticos ambulatoriais. *J Bras Psiquiatr*. 1998;47(6):285-9.
12. Araújo Filho GM, Pellegrino RV, Yacubian EMT. Psychiatric disorders in epilepsy: a proposal for classification by the ILAE commission on neuropsychiatry. *J Epilepsy Clin Neurophysiol*. 2008;14(3):119-23.
13. Sanchez-Gistau V, Pintor L, Sugranyes G, Baillés E, Carreño M, Donaire A, et al. Prevalence of interictal psychiatric disorders in patients with refractory temporal and extratemporal lobe epilepsy in Spain: a comparative study. *Epilepsia*. 2010;51(7):1309-13.
14. Kanner AM. When did neurologists and psychiatrists stop talking to each other? *Epilepsy Behav*. 2003;4(6):597-601.
15. Kanner AM. Depression and epilepsy: a new perspective on two closely related disorders. *Epilepsy Curr*. 2006;6(5):141-6.
16. Mellers JDC. Epilepsy. In: Lishman's Organic psychiatry: a textbook of neuropsychiatry. Wiley-Blackwell; 2009.

Artigo 8: Tradução e Adaptação Transcultural do Interictal Dysphoric Disorder Inventory (IDDI) para o Brasil

Gerardo Maria de Araújo Filho, Guilherme Nogueira M. de Oliveira, Carlos Henrique Oliva, Lenon Mazetto, Arthur M. Kummer, Neide Barreira Alonso, Antônio Lucio Teixeira, Elza Marcia Targas Yacubian

J Epilepsy Clin Neurophysiol. 2010; 16 (4): 155-161.

Tradução e Adaptação Transcultural do *Interictal Dysphoric Disorder Inventory (IDDI)* para o Brasil

Gerardo Maria de Araujo Filho^{a,b}, Guilherme Nogueira M. de Oliveira^c, Carlos Henrique Oliva^b,
Lenon Mazetto^{a,b}, Arthur M. Kummer^c, Neide Barreira Alonso^a, Antônio Lucio Teixeira^c,
Elza Marcia Targas Yacubian^a

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

RESUMO

Introdução: O transtorno disfórico interictal (TDI) se constitui em uma síndrome comportamental descrita principalmente em pacientes com epilepsia. A apresentação pleomórfica e inespecífica dos seus sintomas, no entanto, dificulta seu diagnóstico. O *Interictal Dysphoric Disorder Inventory (IDDI)* é um instrumento recentemente criado com a finalidade de facilitar o diagnóstico do TDI entre os pacientes com epilepsia. **Objetivo:** Tradução e adaptação cultural do *Interictal Dysphoric Disorder Inventory (IDDI)*. **Métodos:** Vinte e um pacientes em acompanhamento regular no ambulatório de Epilepsia do Departamento de Neurologia e Neurocirurgia da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP responderam ao questionário. A versão original foi obtida com um dos autores da escala (Marco Mula) que concedeu a versão original em inglês para a tradução. Dois professores de inglês nativos fizeram a retrotradução. As versões em português e a retrotraduzida foram comparadas à original e após consenso foi obtida a versão final. **Resultados:** Dos pacientes entrevistados, 17 (81%) eram do sexo feminino, com média de idade de 32,3 anos. Sete completaram o ensino fundamental, enquanto quatro completaram o ensino médio e dois, o ensino superior. Após a aplicação dos 21 questionários apenas a questão D do Apêndice não foi compreendida por três pacientes, tendo sido reescrita. **Conclusão:** o IDDI demonstrou-se uma escala de fácil aplicação na população brasileira, constituindo-se de grande utilidade para a avaliação do TDI em pacientes com epilepsia.

Unitermos: Transtorno disfórico interictal, transtornos psiquiátricos, epilepsia.

ABSTRACT

Translation and cross-cultural adaptation of the Interictal Dysphoric Disorder Inventory (IDDI)

Introduction: Interictal dysphoric disorder (IDD) is a behavioral syndrome described mainly in epileptic patients. The pleomorphic and unspecific nature of its symptoms makes difficult its recognition. The *Interictal Dysphoric Disorder Inventory (IDDI)* is an instrument specifically created to evaluate IDD symptoms and to facilitate its diagnosis. **Purpose:** Translation and cross-cultural adaptation of the *Interictal Dysphoric Disorder Inventory (IDDI)*. **Methods:** Twenty-one patients regularly accompanied in the outpatient epilepsy clinic of Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP answered the questionnaire. The original version in English for translation was obtained with one of the authors (Marco Mula). Later, two independent native English-speaking teachers fluent in Portuguese translated this consensus version back into English. Comparison of the back-translation with the original English version showed only a few discrepancies and the English and Portuguese versions were considered conceptually equivalents. **Results:** Seventeen female (81%) and four male (19%) answered the questionnaire. The mean age was of 32.3 years and seven had primary school, four had completed secondary and two, higher education. After patients had answered the 21 questionnaires, only three of them did not understand question D of the Appendix section, which had to be rewritten. **Conclusion:** Brazilian patients easily understood the questions of IDDI. We believe that after finishing validation of its psychometric properties this instrument will be very helpful to evaluate the IDD in Brazilian people with epilepsy.

Keywords: Interictal dysphoric disorder, psychiatric disorders, epilepsy.

^a Departamento de Neurologia e Neurocirurgia, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, Brasil.

^b Departamento de Psiquiatria, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, Brasil.

^c Unidade de Neuropsiquiatria, Serviço de Neurologia, Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, Brasil.
Received Oct. 22, 2010; accepted Nov. 11, 2010.

INTRODUÇÃO

A associação complexa existente entre epilepsia e transtornos psiquiátricos está entre os mais frequentes e importantes aspectos da epileptologia. Estudos na literatura têm enfatizado cada vez mais essa relação, comprovando o crescente interesse pelo tema. Sintomas e transtornos psiquiátricos estão associados a praticamente todas as síndromes epiléticas e contribuem para uma maior dificuldade no manejo desses pacientes e por comprometimento da qualidade de vida.¹⁻³ Inúmeras alterações comportamentais podem ocorrer em pacientes com epilepsia, variando desde quadros depressivos e ansiosos até quadros psicóticos potencialmente graves.⁽⁴⁻⁶⁾

Estudos na literatura têm evidenciado, entretanto, a presença de sintomas intermitentes de caráter somático ou afetivo que se apresentam entre pacientes com epilepsia crônica.⁷ Manifestam-se de maneira pleomórfica, incluindo principalmente oito sintomas: humor deprimido ou eufórico, irritabilidade, inércia, insônia, ansiedade, medo, dores atípicas.⁷ Ocorrem em intervalos variados e são flutuantes, podendo durar desde horas até três dias, nunca preenchendo critérios temporais ou de intensidade suficientes para o diagnóstico de um transtorno de ansiedade ou de humor descritos pelo DSM-IV ou pela CID-10.^{8,9} As características clínicas descritas têm sido atualmente reunidas em uma entidade nosológica denominada “Transtorno Disfórico Interictal-TDI” (*Interictal Dysphoric Disorder-IDD*).^{10,11} O TDI é caracterizado pelos oito sintomas-chave já descritos, que são divididos em três dimensões: sintomas depressivos (humor depressivo, anergia, dor, insônia), afetivos (medo, ansiedade) e sintomas denominados “específicos” (irritabilidade paroxística e humor eufórico). A presença de pelo menos três dos sintomas produzindo considerável disfunção social e ocupacional aos pacientes com epilepsia é suficiente para o estabelecimento do referido diagnóstico.^{7,11}

Apesar de o TDI constituir-se em uma entidade nosológica válida,^{12,13} a ausência de instrumentos para a realização do seu diagnóstico têm sido um desafio para os clínicos e epileptologistas.¹⁴ A elaboração do *Interictal Dysphoric Disorder Inventory* (IDDI) facilitou o estabelecimento da prevalência desse transtorno entre os pacientes com epilepsia, possibilitando a realização do diagnóstico e a elaboração de estratégias terapêuticas e acarretando em melhora da qualidade de vida dos pacientes.^{12,13} No presente trabalho realizamos a tradução e adaptação cultural do IDDI com o objetivo de facilitar o acesso de pesquisadores, clínicos e demais epileptologistas brasileiros à pesquisa e avaliação do diagnóstico de TDI.

MÉTODOS

Instrumento

O IDDI é um questionário de 38 itens. Os oito sintomas-chave são avaliados em 32 itens através da presença, frequência, gravidade e prejuízo global nos últimos 12 meses. A temporalidade entre os sintomas e os eventos epiléticos, bem como a relação à terapia medicamentosa são avaliados em seis perguntas adicionais presentes no apêndice. Além do diagnóstico, o instrumento permite obter pontuação total ou pontuação específica de cada sintoma e sua respectiva gravidade. O diagnóstico de TDI é definido pela presença de no mínimo três sintomas com intensidade de moderada ou grave.^{12,13}

Tradução, retrotradução e versão final

Primeiramente, a versão original em inglês foi obtida através de contato com um dos autores do questionário (Dr. Marco Mula, Departamento de Neurologia, *Amadeo Avogadro University*, Novara, Itália), que autorizou a tradução e a validação para o português. Posteriormente dois tradutores com conhecimento em inglês, epilepsia e psiquiatria fizeram traduções independentes do IDDI para o português. Após reunião de consenso entre os membros da equipe uma versão foi escolhida para ser retrotraduzida por dois professores de inglês nativos com conhecimento em português. As versões traduzidas e retrotraduzidas foram comparadas à original sendo uniformizadas ao máximo até chegar à versão final para a população brasileira.

Adaptação transcultural

Vinte e um pacientes com diagnóstico clínico e eletroencefalográfico de epilepsia e em acompanhamento regular no ambulatório de Epilepsia do Departamento de Neurologia e Neurocirurgia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), após consentimento informado, foram submetidos à versão brasileira do IDDI. Pacientes que apresentavam diagnóstico de transtornos mentais de eixo I através da aplicação dos critérios diagnósticos do DSM-IV não foram incluídos no estudo. As dificuldades apresentadas para o entendimento foram citadas aos autores pelos participantes do estudo, tendo sido analisadas quanto à manutenção do sentido e do objetivo das questões do instrumento.

RESULTADOS

Dos 21 pacientes avaliados, 17 eram do sexo feminino (81%) e quatro do sexo masculino (19%). A média de idade foi de 32,3 anos, com um intervalo entre 18 e 54 anos. Oito pacientes do estudo (38%) apresentavam o ensino fundamental incompleto, enquanto sete (33,3%)

completaram o ensino fundamental, quatro (19%) o ensino médio e dois (9,7%), o ensino superior. A escolaridade média foi de 7,2 anos, com um intervalo de 4 a 14 anos. Quinze pacientes (71,4%) apresentaram o diagnóstico de epilepsia focal, enquanto seis (28,5%) apresentavam o de epilepsia generalizada. As características clínicas e sociodemográficas dos pacientes avaliados encontram-se descritos na Tabela 1.

Tabela 1. Características clínicas e sociodemográficas dos pacientes avaliados.

| Características | Pacientes ²¹ |
|--|-------------------------|
| Gênero (masculino/feminino) | 4 (19%)/17 (81%) |
| Idade (média±DP) | 32,3±10,3 |
| Escolaridade em anos (média±DP) | 7,2±5,8 |
| Tipo de epilepsia (focal/generalizada) | 15 (71,4%)/6 (28,5%) |

DP: desvio-padrão.

Durante a fase de adaptação do IDDI, um paciente entendeu a pergunta 1.1 (“Você sente falta de energia de tempos em tempos?”) como “energia eletrostática”, tendo o mesmo entendido após breve explicação. A única modificação ocorrida na versão brasileira após as entrevistas foi na pergunta D do Apêndice (“A ocorrência destes sintomas tem alguma relação com as crises?”), na qual três pacientes (14,2%) a entenderam como uma associação de causa e consequência, enquanto se desejava saber sobre a associação temporal entre os eventos. A referida questão foi então modificada para “A ocorrência destes sintomas tem alguma relação temporal com as crises?”, acrescentando-se a palavra “temporal” conforme demonstrado na Tabela 2.

Tabela 2. Modificação dos autores após entrevistas com os pacientes.

| Questão | Versão original em inglês | Versão final em português |
|--------------|--|---|
| D (Apêndice) | <i>Is the occurrence of these symptoms related to seizures in any way?</i> | A ocorrência destes sintomas tem alguma relação TEMPORAL com as crises? |

Todos os entrevistados responderam afirmativamente à presença de pelo menos um dos sintomas investigados pelo questionário (resposta afirmativa às questões X.1), porém a maioria dos sintomas não preenchia os critérios de intensidade ou frequência para o estabelecimento do diagnóstico (questões X.2, X.3 ou X.4). A descrição dos sintomas relatados encontra-se evidenciada na Tabela 3.

Doze pacientes (57%) entre os 21 entrevistados preencheram os critérios definidos pelo IDDI para o estabelecimento do diagnóstico de TDI (resposta afirmativa a pelo menos três sintomas com presença de intensidade “moderada” ou “grave” e causando incômodo de “moderado” a “grave”). Destes, dez eram do sexo feminino, que

correspondem a 83% do total de pacientes com diagnóstico de TDI e a 58,8% das participantes. Dois eram do sexo masculino, que correspondem 17% dos diagnósticos de TDI e a 50% dos participantes homens.

Tabela 3. Sintomas relatados e presença de critérios de gravidade para o diagnóstico de transtorno disfórico interictal.

| Questão | Respostas afirmativas COM critérios de gravidade para o diagnóstico de TDI | Respostas afirmativas SEM critérios de gravidade para o diagnóstico de TDI |
|----------------|--|--|
| Anergia | 6 | 4 |
| Dor | 9 | 3 |
| Insônia | 8 | 2 |
| Medo/Pânico | 5 | 3 |
| Ansiedade | 6 | 12 |
| Depressão | 10 | 5 |
| Euforia | 4 | 5 |
| Irritabilidade | 12 | 5 |

TDI: transtorno disfórico interictal.

DISCUSSÃO

Os aspectos fenomenológicos dos transtornos psiquiátricos na epilepsia ainda apresentam muita controvérsia na literatura, sendo que a manifestação clínica dos sintomas frequentemente não obedece aos critérios nosográficos padronizados pelo CID-10 e DSM-IV.⁸⁻¹³ Dessa forma, a teoria proposta atualmente pela maioria dos autores é a de que assim como a manifestação de um transtorno psiquiátrico pode ocorrer de forma idêntica entre pacientes com e sem epilepsia, é razoável supor que elementos relacionados ao processo patológico subjacente às síndromes epiléticas podem influenciar a expressão dos sintomas psiquiátricos.¹⁰⁻¹³ No entanto, a possível interação existente entre a epilepsia (uma doença neurológica de base) e o padrão de manifestação clínica de um transtorno psiquiátrico é um universo ainda muito pouco compreendido.¹¹⁻¹⁴

As descrições clínicas de sintomas afetivos em pacientes com epilepsia caracterizados por disforia ou euforia, irritabilidade, medo, ansiedade insônia, dores ou anergia características clínicas descritas têm sido atualmente reunidas no TDI,^{10,11} uma entidade nosológica que vem ganhando consistência nos últimos anos em decorrência de observações de que pacientes com epilepsia sofriam de um transtorno de gravidade suficiente para a introdução de um tratamento específico, porém com baixa sensibilidade e especificidade quando se procura obter diagnóstico com classificações padronizadas. Estudos observaram que 71% dos pacientes com epilepsia refratária e com sintomas psiquiátricos graves o suficiente para um tratamento farmacológico não preenchiam critérios para qualquer diagnóstico do eixo I pelo DSM-IV.¹⁵

O desenvolvimento do IDDI tem facilitado o acesso de pesquisadores, clínicos e demais epileptologistas ao

diagnóstico e à pesquisa e avaliação do diagnóstico de TDI, permitindo avanços no conhecimento e reconhecimento desta entidade. Esse instrumento foi desenvolvido por pesquisadores com experiência na área de epilepsia e transtornos mentais, a partir de outros instrumentos já existentes e com validade comprovada, como o *Beck Depression Inventory* (BDI) e o *Mood Disorder Questionnaire* (MDQ).¹² No estudo de Mula et al. (2008) foi realizada uma comparação entre um grupo de pacientes com o diagnóstico de epilepsia (n=117) com um grupo de pacientes com diagnóstico de migrânea, utilizando-se o BDI, o MDQ e o IDDI. Os resultados demonstraram que o TDI representa um construto diagnóstico robusto e homogêneo e que o IDDI consiste em um instrumento que apresenta as propriedades psicométricas (confiabilidade e validade) necessárias para a realização do diagnóstico.¹²

O presente estudo realizou a tradução e a adaptação transcultural do IDDI para a população brasileira. O processo de tradução foi realizado por conhecedores da língua inglesa assim como a retrotradução foi realizada por professores de inglês de língua nativa. O objetivo da adaptação cultural, por sua vez, é observar se os pacientes apresentam dificuldades para responderem ao questionário por não entendimento das palavras (semântica) ou pela diferença cultural e baixa escolaridade. A versão brasileira do IDDI foi bem compreendida e aceita pela maioria dos pacientes, e apenas uma questão necessitou ser modificada em relação à versão inicial em português (questão D do Apêndice). O processo de tradução e adaptação transcultural do IDDI para o Brasil manteve a equivalência semântica, conceitual, de conteúdo e técnica do questionário, observando-se as particularidades culturais tanto da língua portuguesa como de nossa população.

CONCLUSÃO

A versão brasileira do IDDI demonstrou-se facilmente inteligível aos pacientes entrevistados, com fácil entendimento pelos mesmos. O referido instrumento será possivelmente de grande utilidade para avaliar o diagnóstico de TDI em pacientes brasileiros com epilepsia.

REFERÊNCIAS

- Gaitatzis A, Trimble MR, Sander JW. The psychiatric comorbidity of epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2004;110:207-20.
- Krishnamoorthy ES. Psychiatric issues in epilepsy. *Curr Opin Neurol* 2001;14:217-24.
- De Araujo Filho GM, Rosa VR, Lin K, Caboclo LO, et al. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a study comparing patients with mesial temporal sclerosis and juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav* 2008;13:196-201.
- Schmitz EB, Moriarty J, Costa DC, Ring HA, Ell PJ, Trimble MR. Psychiatric profiles and patterns of cerebral blood flow in focal epilepsy: interactions between depression, obsessionality, and perfusion related to the laterality of the epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62:458-63.
- Manchanda R, Schaefer B, McLachlan R, Blume WT. Interictal psychiatric morbidity and focus of epilepsy in treatment-refractory patients admitted to an epilepsy unit. *Am J Psychiatry* 1992;149: 1096-8.
- Fiordelli E, Beghi E, Bogliun G, Crespi V. Epilepsy and psychiatric disturbance. *Br J Psychiatry* 1993;163:446-50.
- 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.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual for mental disorders DSM-IV (Text Revision). 4th ed. Washington; 2000.
- World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders. Clinical descriptions and diagnostic guidelines. 10th ed. Geneva; 1993.
- Blumer D. Dysphoric disorders and paroxysmal affects: recognition and treatment of epilepsy-related psychiatric disorders. *Harv Rev Psychiatry*. 2000;8:8-17.
- Blumer D, Montouris G, Davies K. The interictal dysphoric disorder: recognition, pathogenesis, and treatment of the major psychiatric disorder of epilepsy. *Epilepsy Behav* 2004;5:826-40.
- Mula M, Jauch R, Cavanna A, et al. Clinical and psychopathological definition of the interictal dysphoric disorder of epilepsy. *Epilepsia* 2008;49:650-6.
- Mula M, Jauch R, Cavanna A, et al. Interictal dysphoric disorder and periictal dysphoric symptoms in patients with epilepsy. *Epilepsia* 2010;51:1139-45.
- Krishnamoorthy ES. Neuropsychiatric disorders in epilepsy – epidemiology and classification. In: Trimble MR and Schmitz B (eds). *The neuropsychiatry of epilepsy*. Cambridge: Cambridge University Press; 2002. p. 5-17.
- Kanner AM, Kozac AM, Frey M. The use of sertraline in patients with epilepsy: is it safe? *Epilepsy Behav* 2000;1:100-5.

Endereço para correspondência:

Gerardo Maria de Araujo Filho
Departamento de Neurologia e Neurocirurgia – UNIFESP
Rua: Botucatu, 740 – Vila Clementino
CEP 04023-900, São Paulo, SP, Brasil
Fax: (11)5549-3819
E-mail: <filho.gerardo@gmail.com>

ANEXO 1

INVENTÁRIO DO TRANSTORNO DISFÓRICO INTERICTAL (IDDI)

(Mula and Schmitz 2005, modificado de Krishnamoorthy e Trimble)

CÓDIGO DO PACIENTE _____ DATA DA AVALIAÇÃO: _____

Algumas pessoas com epilepsia sentem mudanças de humor, emoções ou sensações de tempos em tempos. Gostaríamos de perguntar a respeito de algumas destas mudanças que você tenha sentido nos últimos 12 meses. Por favor, assinale as alternativas corretas:

1. Anergia:

| | |
|--|--|
| 1.1 Você sente falta de energia de tempos em tempos? | <input type="checkbox"/> Não (0) <input type="checkbox"/> Sim (0) |
|--|--|

Perguntas adicionais sobre anergia:

| | |
|---|--|
| 1.2 Com que frequência essa falta de energia ocorre? | <input type="checkbox"/> Nunca (0) <input type="checkbox"/> Raramente (1) <input type="checkbox"/> Algumas vezes (2) <input type="checkbox"/> Frequentemente (3) |
| 1.3 Geralmente, qual a intensidade desta falta de energia? | <input type="checkbox"/> Ausente (0) <input type="checkbox"/> Leve (1) <input type="checkbox"/> Moderada (2) <input type="checkbox"/> Grave (3) |
| 1.4 Quando ela ocorre, quanto você se sente limitado pela falta de energia? | <input type="checkbox"/> Nem um pouco (0) <input type="checkbox"/> Levemente (1) <input type="checkbox"/> Moderadamente (2) <input type="checkbox"/> Gravemente (3) |

2. Dor:

| | |
|---|--|
| 2.1 Você sofre de muitas dores de tempos em tempos (ex.: dor de cabeça, dor de estômago, dor de barriga, dor nas costas)? | <input type="checkbox"/> Não (0) <input type="checkbox"/> Sim (0) |
|---|--|

Perguntas adicionais sobre dor:

| | |
|--|--|
| 2.2 Com que frequência a dor ocorre? | <input type="checkbox"/> Nunca (0) <input type="checkbox"/> Raramente (1) <input type="checkbox"/> Algumas vezes (2) <input type="checkbox"/> Frequentemente (3) |
| 2.3 Geralmente, qual a intensidade dessa dor? | <input type="checkbox"/> Não existe (0) <input type="checkbox"/> Leve (1) <input type="checkbox"/> Moderada (2) <input type="checkbox"/> Grave (3) |
| 2.4 Quando ela ocorre, o quanto você se sente limitado por essa dor? | <input type="checkbox"/> Nem um pouco (0) <input type="checkbox"/> Levemente (1) <input type="checkbox"/> Moderadamente (2) <input type="checkbox"/> Gravemente (3) |

3. Insônia:

| | |
|--|--|
| 3.1 Você tem problemas com o seu sono de tempos em tempos? | <input type="checkbox"/> Não (0) <input type="checkbox"/> Sim (0) |
|--|--|

Perguntas adicionais sobre insônia:

| | |
|--|--|
| 3.2 Com que frequência esses problemas ocorrem? | <input type="checkbox"/> Nunca (0) <input type="checkbox"/> Raramente (1) <input type="checkbox"/> Algumas vezes (2) <input type="checkbox"/> Frequentemente (3) |
| 3.3 Geralmente, qual a gravidade da insônia? | <input type="checkbox"/> Não existe (0) <input type="checkbox"/> Leve (1) <input type="checkbox"/> Moderada (2) <input type="checkbox"/> Grave (3) |
| 3.4 Quando ocorre, o quanto você se sente limitado pela insônia? | <input type="checkbox"/> Nem um pouco (0) <input type="checkbox"/> Levemente (1) <input type="checkbox"/> Moderadamente (2) <input type="checkbox"/> Gravemente (3) |

4. Medo/Pânico:

| | |
|--|--|
| 4.1 Você tem sensação de medo ou pânico de tempos em tempos? | <input type="checkbox"/> Não (0) <input type="checkbox"/> Sim (0) |
|--|--|

Perguntas adicionais sobre medo ou pânico:

| | |
|---|--|
| 4.2 Com que frequência estas sensações de medo ou pânico ocorrem? | <input type="checkbox"/> Nunca (0) <input type="checkbox"/> Raramente (1) <input type="checkbox"/> Algumas vezes (2) <input type="checkbox"/> Frequentemente (3) |
| 4.3 Geralmente, qual a intensidade dessas sensações de medo ou pânico? | <input type="checkbox"/> Não existe (0) <input type="checkbox"/> Leve (1) <input type="checkbox"/> Moderada (2) <input type="checkbox"/> Grave (3) |
| 4.4 Quando ela ocorre, o quanto você se sente limitado por essas sensações de medo ou pânico? | <input type="checkbox"/> Nem um pouco (0) <input type="checkbox"/> Levemente (1) <input type="checkbox"/> Moderadamente (2) <input type="checkbox"/> Gravemente (3) |

5. Ansiedade:

| | |
|---|--|
| 5.1 Você tem preocupações frequentes, sensações de opressão, agitação ou ansiedade de tempos em tempos? | <input type="checkbox"/> Não (0) <input type="checkbox"/> Sim (0) |
|---|--|

Perguntas adicionais sobre ansiedade:

| | |
|--|--|
| 5.2 Com que frequência a ansiedade ocorre? | <input type="checkbox"/> Nunca (0) <input type="checkbox"/> Raramente (1) <input type="checkbox"/> Algumas vezes (2) <input type="checkbox"/> Frequentemente (3) |
| 5.3 Geralmente, qual a intensidade dessa ansiedade? | <input type="checkbox"/> Não existe (0) <input type="checkbox"/> Leve (1) <input type="checkbox"/> Moderada (2) <input type="checkbox"/> Grave (3) |
| 5.4 Quando ela ocorre, o quanto você se sente limitado por essa ansiedade? | <input type="checkbox"/> Nem um pouco (0) <input type="checkbox"/> Levemente (1) <input type="checkbox"/> Moderadamente (2) <input type="checkbox"/> Gravemente (3) |

6. Depressão:

| | |
|---|--|
| 6.1 Você se sente "para baixo", deprimido ou encontra dificuldade em sentir prazer na maioria das atividades de tempos em tempos? | <input type="checkbox"/> Não (0) <input type="checkbox"/> Sim (0) |
|---|--|

Perguntas adicionais sobre humor deprimido:

| | |
|---|--|
| 6.2 Com que frequência isso ocorre? | <input type="checkbox"/> Nunca (0) <input type="checkbox"/> Raramente (1) <input type="checkbox"/> Algumas vezes (2) <input type="checkbox"/> Frequentemente (3) |
| 6.3 Geralmente, qual a intensidade disso? | <input type="checkbox"/> Não existe (0) <input type="checkbox"/> Leve (1) <input type="checkbox"/> Moderado (2) <input type="checkbox"/> Grave (3) |
| 6.4 Quando isso ocorre, o quanto você se sente limitado por isso? | <input type="checkbox"/> Nem um pouco (0) <input type="checkbox"/> Levemente (1) <input type="checkbox"/> Moderadamente (2) <input type="checkbox"/> Gravemente (3) |

7. Euforia:

| | |
|--|--|
| 7.1 Você se sente animado, muito feliz, cheio de energia sem bons motivos de tempos em tempos? | <input type="checkbox"/> Não (0) <input type="checkbox"/> Sim (0) |
|--|--|

Perguntas adicionais sobre humor eufórico:

| | |
|---|--|
| 7.2 Com que frequência isso ocorre? | <input type="checkbox"/> Nunca (0) <input type="checkbox"/> Raramente (1) <input type="checkbox"/> Algumas vezes (2) <input type="checkbox"/> Frequentemente (3) |
| 7.3 Geralmente, qual a intensidade disso? | <input type="checkbox"/> Não existe (0) <input type="checkbox"/> Leve (1) <input type="checkbox"/> Moderada (2) <input type="checkbox"/> Grave (3) |
| 7.4 Quando isso ocorre, o quanto você se sente limitado por isso? | <input type="checkbox"/> Nem um pouco (0) <input type="checkbox"/> Levemente (1) <input type="checkbox"/> Moderadamente (2) <input type="checkbox"/> Gravemente (3) |

8. Irritabilidade:

| | |
|--|--|
| 8.1 Você se sente irritado, de mau humor ou se descontrola facilmente por pequenas coisas de tempos em tempos? | <input type="checkbox"/> Não (0) <input type="checkbox"/> Sim (0) |
| Perguntas adicionais sobre irritabilidade: | |
| 8.2 Com que frequência essa irritabilidade ocorre? | <input type="checkbox"/> Nunca (0) <input type="checkbox"/> Raramente (1) <input type="checkbox"/> Algumas vezes (2) <input type="checkbox"/> Frequentemente (3) |
| 8.3 Geralmente, qual a intensidade dessa irritabilidade? | <input type="checkbox"/> Não existe (0) <input type="checkbox"/> Leve (1) <input type="checkbox"/> Moderada (2) <input type="checkbox"/> Grave (3) |
| 8.4 Quando ela ocorre, o quanto você se sente limitado por essa irritabilidade? | <input type="checkbox"/> Nem um pouco (0) <input type="checkbox"/> Levemente (1) <input type="checkbox"/> Moderadamente (2) <input type="checkbox"/> Gravemente (3) |

APÊNDICE

Perguntas a respeito das relações temporais das queixas mencionadas acima:

| | |
|--|--|
| A. Os sintomas acima ocorrem temporalmente independentes um do outro? | <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim |
| B. Com que frequência esses sintomas ocorrem? | _____ vezes por dia _____ vezes por semana _____ vezes por mês |
| C. Quanto tempo esses sintomas duram? | <input type="checkbox"/> Algumas horas <input type="checkbox"/> Um dia <input type="checkbox"/> Alguns dias/menos de uma semana <input type="checkbox"/> Uma semana ou mais <input type="checkbox"/> Os períodos de tempo variam <input type="checkbox"/> Crônico |
| D. A ocorrência destes sintomas tem alguma relação temporal com as crises? | <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim |
| E. Se sim. Qual é a relação temporal entre estes sintomas e as suas crises? | <input type="checkbox"/> Antes da crise <input type="checkbox"/> Depois da crise <input type="checkbox"/> Durante a crise <input type="checkbox"/> Durante os períodos que você está livre das crises |
| F. A ocorrência destes sintomas é mais perceptível quando o seu tratamento é mudado? | <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim |

PONTUAÇÃO DO IDDI:

Diagnóstico definitivo do TDI: pelo menos três sintomas de intensidade “moderada” ou “grave” e causando incômodo de “moderado” a “grave”.

PONTUAÇÃO DOS SINTOMAS:

Pontuação total do IDDI: (respostas Sim 1.1 _ 2.1 _ 3.1 _ 4.1 _ 5.1 _ 6.1 _ 7.1 _ 8.1)/8

Pontuação de sintomas de labilidade depressiva do ITDI: (respostas Sim 1.1 _ 2.1 _ 3.1 _ 6.1)/4

Pontuação de sintomas de labilidade afetiva do ITDI: (respostas Sim 4.1 _ 5.1)/2

Pontuação de sintomas específicos do IDDI: (respostas Sim 7.1 _ 8.1)/2

PONTUAÇÃO DA GRAVIDADE:

Gravidade total: soma total de pontos de frequência (X.2 para cada item), gravidade (X.3 para cada item) e prejuízo (X.4 para cada item)

Gravidade dos sintomas de labilidade depressiva: soma da pontuação de frequência, gravidade e prejuízo de 1, 2, 3 e 6

Gravidade dos sintomas de labilidade afetiva: soma da pontuação de frequência, gravidade e prejuízo de 4 e 5

Gravidade dos sintomas específicos: soma da pontuação de frequência, gravidade e prejuízo de 7 e 8

Artigo 9: Adaptação transcultural do inventário neurocomportamental (NBI) para o Brasil

Guilherme Nogueira M. de Oliveira, Arthur Kummer, João Vinícius Salgado, Eduardo Jardel Portela, Sílvio Roberto Sousa-Pereira, Mirian Fabíola Studart Gurgel Mendes, Renato Luiz Marchetti, Antônio Lúcio Teixeira

J Epilepsy Clin Neurophysiol. 2009;15 (3):123-129.

Adaptação Transcultural do Inventário Neurocomportamental (NBI) para o Brasil

Guilherme Nogueira Mendes de Oliveira*, Arthur Kummer**, João Vinícius Salgado***, Eduardo Jardel Portela****, Sílvio Roberto Sousa-Pereira****, Mirian Fabíola Studart Gurgel Mendes****, Renato Luiz Marchetti*****, Antônio Lúcio Teixeira*****

Núcleo de Neuropsiquiatria do Serviço de Neurologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)

RESUMO

Objetivo: Realizar a adaptação transcultural de instrumento para avaliação das alterações comportamentais tipicamente descritas em portadores de epilepsia do lobo temporal (ELT), o Inventário Neuro-Comportamental (NBI) para a população brasileira. **Métodos:** Inicialmente, foi feita a tradução do instrumento original para o português. Esta versão foi revisada e retrotraduzida para o inglês. A seguir, a versão retrotraduzida foi comparada à versão original em inglês, sendo corrigidas as divergências no texto em português. Em um segundo momento, 15 pacientes do Ambulatório de Epilepsia do Hospital das Clínicas da UFMG portadores de ELT responderam ao inventário. À aplicação do questionário, eventuais dificuldades e os itens mal compreendidos foram analisados pelos autores. **Resultados:** Na versão final para o português, os itens 11, 14, 17, 61 e 75 foram modificados. Sete pacientes (46,7%) eram do sexo feminino, com idade entre 26 e 65 anos. A maioria dos pacientes (93,3%) apresentou uma pontuação total elevada. Os domínios mais comumente alterados foram hiperreligiosidade, detalhismo e crença na predestinação pessoal (73,3% dos pacientes em cada um deles). **Conclusão:** A versão em português do NBI pode ser um instrumento útil para avaliar alterações comportamentais na ELT aplicada ao contexto clínico dos pacientes brasileiros.

Unitermos: epilepsia, epilepsia do lobo temporal, comportamento, NBI, adaptação transcultural.

ABSTRACT

Cross-cultural adaptation of the Neurobehavior Inventory (NBI) for Brazil

Purpose: To perform the cross-cultural adaptation of an instrument designed to measure behavioral changes typically described in temporal lobe epilepsy (TLE), the Neurobehavior Inventory (NBI), for Brazilian population. **Methods:** At first the original instrument was translated to Portuguese-Brazilian language. This version was revised and translated back into English. Later, both English versions were compared and the divergences were corrected in the Portuguese text. The second step consisted of the application of the inventory to 15 TLE patients from the Epilepsy Program, Federal University of Minas Gerais. The authors analyzed eventual difficulties and misunderstandings in the application of the questionnaire. **Results:** In the final Portuguese version, the questions 11, 14, 17, 61 and 75 were considered difficult to understand and were modified. Seven (46.7%) subjects were women, with 26 to 65 years. Most of the patients (93.3%) had a high total score level.

* Médico Psiquiatra. Pós-Graduando em Neurociências pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Colaborador do Grupo de Epilepsia do Serviço de Neurologia do Hospital das Clínicas da UFMG, Belo Horizonte. Professor de Saúde Mental do Centro Universitário de Belo Horizonte – Uni-BH.

** Médico Psiquiatra. Doutor em Neurociências pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Colaborador do Grupo de Epilepsia do Serviço de Neurologia do Hospital das Clínicas da UFMG, Belo Horizonte.

*** Médico Psiquiatra. Doutor em Neurociências pela Universidade Louis Pasteur, Estrasburgo, França e pela Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto. Professor do Instituto de Ciências Biológicas (ICB) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte.

**** Médico Neurologista. Grupo de Epilepsia do Serviço de Neurologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

***** Médico Psiquiatra. Doutor em Psiquiatria pela Universidade de São Paulo. Coordenador do Projeto de Epilepsia e Psiquiatria (PROJEPSI) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IPq-HCFMUSP).

***** Médico Neurologista e Psiquiatra. Doutor em Biologia Celular. Professor da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte.

Religious convictions, interest in details and sense of personal destiny were the most common altered domains (73.3% of the patients in each one of them). **Conclusion:** The Portuguese-Brazilian version of the NBI may be a useful instrument to evaluate TLE behavioral alterations in the Brazilian clinical context.

Key words: epilepsy, temporal lobe epilepsy, behavior, NBI, cross-cultural adaptation.

INTRODUÇÃO

A epilepsia do lobo temporal (ELT) é a forma de epilepsia mais comum no adulto, correspondendo a aproximadamente 40% de todos os casos de epilepsia. Pacientes com ELT apresentam maiores taxas de comorbidades psiquiátricas como depressão e psicose, quando comparados a pacientes com outros tipos de epilepsia.⁷ Apesar de bastante frequentes, os transtornos psiquiátricos são ainda subdiagnosticados e subtratados na maioria dos pacientes com epilepsia.^{7,9}

Há mais de 3.000 anos, escritos babilônicos já correlacionavam sintomas psicóticos e alterações comportamentais, como hipossexualidade e hiperreligiosidade, à epilepsia.¹¹ No entanto, ainda hoje, os debates acerca do comportamento interictal em portadores de ELT são permeados por muita controvérsia.¹²

Em meados do século XX, Gastaut observou que a intensidade emocional, “viscosidade” (ações e fala com ordenação e detalhes excessivos) e hipossexualidade (diminuição no interesse e desejo sexuais), comuns em pacientes com ELT, eram exatamente opostas à placidez, dispersão atencional e hipersexualidade apresentadas por pacientes submetidos à lobectomia temporal bilateral, quadro denominado de síndrome de Klüver-Bucy.^{3,4} Posteriormente, as contribuições de Geschwind foram importantes para descrever outras características frequentes em pacientes com ELT, como o temperamento lábil, a tendência de escrever extensivamente (hipergrafia) e preocupações exacerbadas com questões éticas e religiosas. Assim, esse quadro comportamental interictal passou a ser conhecido por síndrome de Gastaut-Geschwind.^{10,12}

É importante relatar o esforço de pesquisadores na elaboração de ferramentas clínicas capazes de identificarem e quantificarem as características comportamentais mais comuns na ELT. Inicialmente foi desenvolvido o Inventário de Bear e Fedio (IBF) para avaliar 18 traços (cada um composto por 5 itens) de personalidade associados à ELT, além de 10 itens modificados do *Minnesota Multiphasic Personality Inventory* (MMPI).¹² Blummer et al. (1995), após experiências com o IBF, propuseram alterações neste instrumento. Retiraram os 10 itens do MMPI, acrescentaram 5 novas afirmativas sobre bem-estar físico relacionadas a sintomas somáticos depressivos e 5 novas afirmativas sobre medo e desconfiança; revisaram

ainda todos os itens sobre sexualidade a fim de explorar especificamente hipossexualidade, desenvolvendo assim o Inventário Neuro-Comportamental (NBI).³

Outros questionários foram propostos, como a versão da Entrevista Clínica Estruturada do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM) para a epilepsia (SCID-E), mas ainda não existe um único instrumento que avalie de forma ampla, confiável e reprodutível as alterações comportamentais nessa população. Nesse contexto e considerando a dificuldade intrínseca em se objetivar um assunto tão complexo como o comportamento, o NBI pode ser considerado o teste que mais se aproxima de um padrão-ouro.⁸

Portanto, o objetivo deste trabalho é contribuir para o estudo neuropsiquiátrico das epilepsias no contexto brasileiro através da adaptação à nossa realidade do instrumento clínico que provavelmente investiga de maneira mais completa as alterações comportamentais encontradas nesses pacientes, o NBI.

MÉTODOS

Instrumento

O NBI avalia características da personalidade (viscosidade, emoções, consciência, espiritualidade, hipossexualidade e dependência), assim como estados episódicos que podem ter relevância clínica (humor, irritabilidade, paranóia e ansiedade). O inventário é composto por 100 itens que devem ser assinalados como verdadeiros ou falsos. Cada grupo de 5 afirmativas investiga uma dos seguintes domínios (os números entre parênteses correspondem a cada uma das afirmativas incluídas no NBI): tendência à escrita (6,18,53,62,98), hipermoralismo (19,41,49,75,83), convicções religiosas (13,24,48,94,99), raiva e temperamento (20,25,36,43,91), tendência à sistematização ou à ordenação (5,14,21,42,71), hipossexualidade (7,10,52,77,84), medo e insegurança (16,40,57,64,86), sentimentos de culpa (4,55,61,70,80), seriedade (29,45,66,88,100), tristeza (33,38,73,85,92), emotividade (9,23,54,69,89), desconfiança e suspeição (12,17,22,34,63), detalhismo (26,50,58,67,81), interesses cósmicos (37,46,51,72,76), crença na predestinação pessoal (1,11,27,32,97), persistência e repetitividade (35,44,60,78,90), ódio e vingança (56,68,82,87,96), dependência (3,15,28,39,93), euforia (2,31,59,65,79) e

somatização (8,30,47,74,95). Mais de dois itens marcados como verdadeiros em cada um dos domínios ou uma soma total superior a vinte itens verdadeiros são valores considerados elevados.^{3,8}

Tradução, retrotradução e versão final

Primeiramente, Dr. Renato Luiz Marchetti realizou contato com o autor do NBI, Prof. Dietrich Blumer, que autorizou a tradução do inventário para o português.

Para produzir o NBI em português, um dos autores fez a tradução inicial que foi revisada. A versão revisada foi retrotraduzida para o inglês por outro autor. A seguir, a versão retrotraduzida foi comparada à versão original em inglês. Ao compará-las, foram corrigidas eventuais divergências no texto em português para que fosse mantido o significado proposto pelo autor do inventário, chegando-se à versão final em português utilizada na fase de teste.³

Fase de teste

Foram selecionados quinze pacientes portadores de ELT para a fase de teste, em tratamento regular no ambulatório de Epilepsia do Hospital das Clínicas da UFMG, que deram seu livre consentimento para participar do estudo. Foram excluídos os portadores de transtornos mentais do eixo I do DSM à entrevista psiquiátrica padronizada pelo M.I.N.I. Plus 5.0.0.¹ Também foram excluídos os portadores de demência ou declínio cognitivo conforme pontuação no Miniexame do Estado Mental (MEEM).⁵

À medida que os pacientes respondiam ao questionário comentavam sobre eventuais dificuldades no seu entendimento e os itens mal compreendidos foram ana-

lisados pelos autores. O objetivo dessa etapa foi verificar se as questões estavam claramente expressas e condizentes com nossa cultura.

RESULTADOS

Em reunião entre os autores, foram discutidos e modificados os itens: 11, 14, 17, 61 e 75 (Tabela 1), chegando-se à versão final em português apresentada no final deste artigo (Anexo 1). Em relação às modificações, na questão 11, foi substituída a palavra SUPREMO, por não ser de uso frequente e de difícil compreensão por alguns entrevistados. As demais questões sofreram adaptações mais livres já que sua tradução literal não expressava sua real intenção e comprometia o sentido pretendido.

As características clínicas dos 15 pacientes estudados são mostradas na Tabela 2. Sete pacientes (46,7%) eram do sexo feminino, com idade entre 26 e 65 anos. Oito (53,4%) haviam cursado até o ensino fundamental (Tabela 2).

A grande maioria dos pacientes apresentou uma pontuação total elevada, sendo que catorze (93,3%) dos quinze pacientes apresentaram escore final acima de 20 pontos: mediana (min-máx) = 44 (17-82); média (DP) = 45,13 (16,62). Como mostrado na Tabela 3, hiperreligiosidade, detalhismo e crença na predestinação pessoal foram os domínios mais comumente encontrados (73,3%), mas também hipermoralismo (66,7%), seriedade e interesses cósmicos (60%). Por outro lado, foi rara a ocorrência de tristeza e sentimento de ódio e vingança (13,3%), o que possivelmente reflete a exclusão daqueles portadores de transtornos mentais do eixo I do DSM, como depressão maior (Tabela 3).

Tabela 1. Modificações dos autores após propostas dos pacientes.

| Questão | Versão original | Versão final em português |
|---------|--|---|
| 11 | I believe that I serve a SUPREME purpose in life. | Eu acredito que sirvo a um propósito ESPECIAL na vida. |
| 14 | I am more sensitive to distractions than most people. | Eu me distraio mais facilmente do que a maioria das pessoas. |
| 17 | I am open to attack from many sides. | Eu desconfio que possa ser atacado (a) de muitos lados |
| 61 | I have not lived the right kind of life. | Eu não tenho vivido a vida da maneira correta. |
| 75 | I would go out of my way to make sure the law is followed. | Eu faria o que for preciso para ter certeza de que a lei está sendo cumprida. |

Tabela 2. Características demográficas dos pacientes avaliados.

| Características | Pacientes (15) |
|---|----------------|
| Sexo | 8M / 7F |
| Idade (anos) – média (DP) | 44,53 (10,26) |
| Escolaridade (anos) – média (DP) | 7,40 (3,71) |
| MEEM – média (DP) | 27,47 (2,61) |
| Calendário das crises (crises/mês) – média (DP) | 5,04 (5,74) |
| Tempo de diagnóstico (anos) – média (DP) | 35,00 (12,53) |

M - masculino; F - feminino; DP - desvio-padrão; MEEM - miniexame do estado mental.

Tabela 3. Pontuação nos domínios comportamentais avaliados pelo NBI.

| Domínio (itens) | Mediana (min-máx) | Média (DP) | >2itens/domínio (%) |
|---|-------------------|-------------|---------------------|
| Tendência à escrita (6,18,53,62,98) | 1,00 (0-5) | 1,87 (1,45) | 33,3% |
| Hipermoralismo (19,41,49,75,83) | 3,00 (1-5) | 2,93 (1,22) | 66,7% |
| Convicções religiosas (13,24,48,94,99) | 4,00 (0-5) | 3,53 (1,45) | 73,3% |
| Raiva e temperamento (20,25,36,43,91) | 1,00 (0-4) | 1,27 (1,33) | 20% |
| Tendência à sistematização ou à ordenação (5,14,21,42,71) | 3,00 (0-4) | 2,33 (1,44) | 53,3% |
| Hipossexualidade (7,10,52,77,84) | 2,00 (0-5) | 2,40 (1,63) | 40% |
| Medo e insegurança (16,40,57,64,86) | 2,00 (1-4) | 2,33 (,90) | 46,7% |
| Sentimentos de culpa (4,55,61,70,80) | 2,00 (0-4) | 2,13 (1,30) | 46,7% |
| Seriedade (29,45,66,88,100) | 4,00 (2-5) | 3,33 (1,23) | 60% |
| Tristeza (33,38,73,85,92) | ,00 (0-4) | 1,00 (1,30) | 13,3% |
| Emotividade (9,23,54,69,89) | 1,00 (0-5) | 2,00 (1,41) | 40% |
| Desconfiança e suspeição (12,17,22,34,63) | 1,00 (0-4) | 1,33 (1,49) | 20% |
| Detalhismo (26,50,58,67,81) | 3,00 (1-5) | 3,20 (1,20) | 73,3% |
| Interesses cósmicos (37,46,51,72,76) | 3,00 (0-5) | 2,67 (1,54) | 60% |
| Crença na predestinação pessoal (1,11,27,32,97) | 3,00 (0-5) | 3,13 (1,40) | 73,3% |
| Persistência e repetitividade (35,44,60,78,90) | 3,00 (0-5) | 2,47 (1,92) | 53,3% |
| Ódio e vingança (56,68,82,87,96) | 1,00 (0-3) | 1,20 (1,08) | 13,3% |
| Dependência (3,15,28,39,93) | 2,00 (0-4) | 1,93 (1,16) | 26,7% |
| Euforia (2,31,59,65,79) | 2,00 (1-5) | 2,20 (1,08) | 33,3% |
| Somatização (8,30,47,74,95) | 2,00 (0-4) | 1,87 (1,06) | 26,7% |

DISCUSSÃO

De maneira geral a versão brasileira do NBI foi bem compreendida e aceita pela maioria dos pacientes. No entanto, fica claro que este instrumento é dependente da colaboração e preservação cognitiva dos pacientes, o que pode ser complexo em se tratando de casos refratários e crônicos. O questionário pode ser aplicado também ao acompanhante do paciente e, neste caso, as perguntas são modificadas de modo a avaliar a impressão do acompanhante em relação ao comportamento do paciente. Ambos devem ser entrevistados em casos de divergências para esclarecimento das mesmas.³

Os achados demonstram que alterações comportamentais podem ser observadas mesmo nos portadores de ELT em que foram excluídos os transtornos mentais como ansiedade, depressão e psicose. Apesar de uma elevada pontuação total, apenas quatro pacientes apresentaram mais de 9 domínios comportamentais e, destes, somente dois apresentaram 19 e nenhum completou todos os 20 domínios. Apesar de preliminares, esses dados sugerem a obsolescência do termo “personalidade epiléptica”, corroborando a opinião de autores que consideram que tais características são incomuns e se manifestam principalmente nos casos com comprometimento significativo de estruturas

têmpero-límbicas, refratários e de longa evolução.^{3,4,6} Sob essa perspectiva, é importante ressaltar que todos os pacientes incluídos no presente estudo possuíam imagem de ressonância magnética do encéfalo mostrando esclerose hipocampal. Além disso, esses pacientes constituem uma amostra de um centro terciário voltado para o manejo de quadros graves, o que pode ser demonstrado pelo tempo de evolução da doença, média de 35 anos, e pela refratariedade, média de 5 crises ao mês. Os quatro pacientes que obtiveram pontuação elevada em mais de 9 domínios apresentavam um tempo médio de evolução da doença de 41,8 anos.

Finalmente, é relevante contextualizar a pertinência do presente estudo no que tange à recente proposta elaborada pela Comissão de Neuropsiquiatria da ILAE.^{2,9} Segundo essa proposta, os atuais sistemas de classificação dos transtornos mentais (DSM-IV e CID-10) não contemplam as particularidades da epilepsia, sendo necessária a elaboração de estratégias e iniciativas específicas que atentem às peculiaridades psicopatológicas dessa população.

CONCLUSÃO

Embora ainda sejam necessários estudos de validade da versão brasileira do NBI, como o inventário apresenta itens

bastante genéricos, provavelmente aplicáveis à maioria dos indivíduos, tem o potencial de ser utilizada de modo satisfatório em nosso contexto clínico.

REFERÊNCIAS

- Amorim P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. Rev Bras Psiquiatr 2000;22(3):106-15.
- 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(3):119-23.
- Blumer D. Personality disorders in epilepsy. In: Ratey JJ, ed. Neuropsychiatry of personality disorders. Boston: Blackwell Science 1995;230-63.
- Blumer D. Evidence supporting the temporal lobe epilepsy personality syndrome. Neurology 1999;53(5 Suppl 2):S9-12.
- Brucki SM, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PH, Okamoto IH. Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil. Arq Neuropsiquiatr 2003;61(3B):777-81.
- Devinsky O, Najjar S. Evidence against the existence of a temporal lobe epilepsy personality syndrome. Neurology 1999;53(5 Suppl 2):S13-25.
- Gaitatzis A, Trimble MR, Sander JW. The psychiatric comorbidity of epilepsy. Acta Neurol Scand 2004;110(4):207-20.
- Krishnamoorthy ES. The evaluation of behavioral disturbances in epilepsy. Epilepsia 2006;47(Suppl 2):3-8.
- Marchetti RL, Castro APW, Kurcgant D, Cremonese E, Gallucci Neto J. Transtornos mentais associados à epilepsia. Rev Psiquiatr Clin 2005;32(3):170-82.
- Oliveira GNM, Kummer AM, Salgado JV, Marchetti RL, Teixeira AL. Transtornos Neuropsiquiátricos da Epilepsia do Lobo Temporal. Rev Bras Neurol 2009;45(1):15-23.
- Reynolds EH, Kinnier Wilson JV. Psychoses of epilepsy in Babylon: The oldest account of the disorder. Epilepsia 2008;49(9):1488-90.
- Shetty T, Trimble M. The Bear Fedio Inventory: Twenty Years On. J Epilepsy 1997;10(5):254-62.

Endereço para correspondência:
 Antonio Lucio Teixeira
 Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, UFMG
 Av. Alfredo Balena, 190 – Santa Efigênia
 CEP 30130-100, Belo Horizonte, MG, Brasil
 E-mail: altexr@gmail.com

ANEXO 1 INVENTÁRIO NEURO-COMPORTAMENTAL (NBI)

Nas páginas seguintes serão apresentadas afirmativas sobre atitudes e opiniões pessoais. Para cada afirmativa, por favor, indique se a afirmativa lhe parece verdadeira ou falsa, de acordo com seu ponto de vista.

Assinale no espaço em branco de cada afirmativa, na coluna apropriada de “verdadeiro”(V) ou “falso”(F), sem deixar respostas em branco. Não há respostas certas ou erradas no inventário; o mais importante é a honestidade de suas respostas.

| Afirmativas | V | F |
|---|---|---|
| 1. Eu penso que as pessoas aprenderiam muito com a história da minha vida. | | |
| 2. Às vezes tenho sensações intensas de alegria. | | |
| 3. Eu me sinto como um fantoche nas mãos dos outros. | | |
| 4. Eu nunca consigo me perdoar por algumas das coisas que fiz. | | |
| 5. Eu tenho hábito de contar coisas ou memorizar números. | | |
| 6. Faz muito sentido manter um diário detalhado. | | |
| 7. Sexo é menos importante do que a maioria das pessoas acredita. | | |
| 8. Frequentemente eu tenho dificuldades em ter uma boa noite de sono. | | |
| 9. Para mim, sentimentos podem, de repente, tomar o lugar do pensamento. | | |
| 10. Quase nunca eu me preocupo com pensamentos sobre sexo. | | |
| 11. Eu acredito que sirvo a um propósito especial na vida. | | |
| 12. O destino parece agir contra mim. | | |
| 13. Minhas crenças religiosas tornaram-se muito importantes. | | |
| 14. Eu me distraio mais facilmente do que a maioria das pessoas. | | |
| 15. Eu deixei pessoas com raiva por pedi-las que fizessem muito por mim. | | |
| 16. Eu estou muito preocupado (a) em ferir os sentimentos das outras pessoas. | | |
| 17. Eu desconfio que possa ser atacado (a) de muitos lados. | | |
| 18. Eu escrevo poesia, histórias ou biografia. | | |
| 19. Sinto-me pessoalmente furioso (a) ao ver pessoas desobedecendo a lei. | | |

| Afirmativas | V | F |
|--|----------|----------|
| 20. Pequenas coisas me fazem mais raiva do que costumavam fazer. | | |
| 21. Se as coisas não estão absolutamente corretas, isso me incomoda. | | |
| 22. As pessoas tendem a tirar vantagem de mim. | | |
| 23. Quase tudo desencadeia alguma reação emocional em mim. | | |
| 24. A Bíblia tem um significado especial que estou começando a entender. | | |
| 25. Meu temperamento tem me causado problemas. | | |
| 26. Algumas vezes eu fico terrivelmente confuso (a) por causa de pequenos detalhes. | | |
| 27. Forças poderosas estão atuando através de mim. | | |
| 28. Eu pareço depender de outras pessoas para muitas coisas. | | |
| 29. Poucas coisas são realmente divertidas. | | |
| 30. Eu estou frequentemente incomodado (a) por graves dores de cabeça ou outras dores. | | |
| 31. Com frequência eu fico tão bem humorado (a) que faço coisas bobas. | | |
| 32. Eu tenho certeza que há um significado importante por trás de meu sofrimento. | | |
| 33. Eu tenho tido períodos de dias ou semanas em que não consigo agir de jeito nenhum. | | |
| 34. Algumas vezes eu escuto sons ou vejo coisas que não estão realmente lá. | | |
| 35. Algumas vezes eu não consigo deixar de lado uma questão. | | |
| 36. Eu estou perdendo o controle do meu temperamento mais frequentemente. | | |
| 37. Nada é mais importante do que tentar entender as forças que governam este mundo. | | |
| 38. A vida é uma tensão para mim na maior parte do tempo. | | |
| 39. Algumas vezes eu me sinto tão desamparado (a) que quero que as pessoas façam tudo para mim. | | |
| 40. Eu posso ficar com medo de estar sozinho (a). | | |
| 41. Com frequência eu sou o (a) único (a) a defender o que está certo. | | |
| 42. Algumas vezes minha mente fica presa em tantas idéias diferentes que eu não consigo tomar uma decisão ou fazer qualquer coisa. | | |
| 43. Quando eu fico com raiva eu frequentemente "explodo". | | |
| 44. Algumas vezes minha mente fica presa em uma idéia que eu não consigo tomar uma decisão ou fazer qualquer coisa. | | |
| 45. As pessoas não parecem gostar de minhas piadas. | | |
| 46. Eu gasto muito tempo pensando nas origens do mundo e da vida. | | |
| 47. Eu sofro de períodos frequentes de muito cansaço e fadiga. | | |
| 48. Eu tenho tido algumas experiências religiosas muito intensas. | | |
| 49. Quase todos os dias eu fico enfurecido (a) por casos em que a justiça não foi feita. | | |
| 50. É inútil contar às pessoas alguma coisa sem dar a elas todos os detalhes. | | |
| 51. Forças poderosas, fora do meu controle, estão atuando na minha vida. | | |
| 52. Minha atividade sexual tem diminuído. | | |
| 53. Eu escrevo ou copio muitas coisas. | | |
| 54. Emoções controlam minha vida. | | |
| 55. Muitas vezes eu sinto como se tivesse feito alguma coisa errada ou prejudicial. | | |
| 56. Eu tenho tendência a quebrar coisas ou machucar pessoas quando fico enfurecido (a). | | |
| 57. Eu, com frequência, me assusto de forma súbita e sem motivo aparente. | | |
| 58. Antes de tomar uma decisão, eu necessito conhecer cada detalhe. | | |
| 59. Algumas vezes eu me sinto tão bem que as idéias vêm à minha mente mais rápido do que posso acompanhar. | | |
| 60. Uma vez que eu começo a conversar com alguém, tenho dificuldade para interromper a conversa. | | |
| 61. Eu não tenho vivido a vida da maneira correta. | | |
| 62. Eu guardo detalhes especiais sobre minha vida e meus pensamentos. | | |

| Afirmativas | V | F |
|---|----------|----------|
| 63. Às vezes eu acredito em alguma coisa que, de fato, não está acontecendo. | | |
| 64. Eu tendo a evitar multidão. | | |
| 65. Eu tenho tido períodos em que me sinto tão animado (a) que não sinto falta de sono por vários dias. | | |
| 66. As pessoas deveriam pensar mais cuidadosamente sobre a mensagem de muitas piadas ao invés de apenas rir delas. | | |
| 67. Eu preciso de mais detalhes para entender alguma coisa do que a maioria das pessoas. | | |
| 68. Meus sentimentos de ódio podem ser muito intensos. | | |
| 69. Eu estou sujeito (a) a grandes variações no humor. | | |
| 70. Quando eu acidentalmente firo o sentimento de alguém, eu não consigo me perdoar durante muito tempo. | | |
| 71. Eu tendo a ficar preso (a) nos pequenos detalhes de uma situação. | | |
| 72. Finalmente eu estou começando a entender o real significado ou a natureza deste mundo. | | |
| 73. Eu estou realmente "na fossa" a maior parte do tempo. | | |
| 74. Eu me preocupo com frequência com minha saúde física. | | |
| 75. Eu faria o que for preciso para ter certeza de que a lei está sendo cumprida. | | |
| 76. Eu tenho um sentimento maior do que o da maioria das pessoas em relação à ordem e ao propósito da vida. | | |
| 77. Eu consigo facilmente "levar a vida" sem atividade sexual. | | |
| 78. Algumas vezes eu me fixo a uma coisa por tanto tempo que os outros podem perder a paciência comigo. | | |
| 79. Algumas vezes, sem nenhuma razão ou mesmo quando as coisas estão dando errado, eu me sinto extremamente feliz e "no topo do mundo". | | |
| 80. Eu realmente sofro após um erro, mesmo que pequeno. | | |
| 81. As pessoas algumas vezes me dizem que eu tenho problemas em chegar ao ponto da questão por causa de todos os detalhes. | | |
| 82. Eu gostaria de "fazer picadinho" de algumas pessoas. | | |
| 83. Eu detesto pessoas que tentam quebrar as regras. | | |
| 84. Eu tenho dificuldades em ficar sexualmente estimulado (a). | | |
| 85. Eu tenho frequentemente me sentido tão mal que estive perto de acabar com minha vida. | | |
| 86. Eu tenho mais medo de errar do que a maioria das pessoas. | | |
| 87. O pensamento de vingança queima dentro de mim. | | |
| 88. A maioria das piadas não parece engraçada para mim. | | |
| 89. Minhas emoções têm sido tão poderosas que têm causado problemas. | | |
| 90. Algumas vezes um determinado pensamento passa pela minha mente e me incomoda por dias. | | |
| 91. Frequentemente me chamam de "cabeça-quente". | | |
| 92. De repente, posso perder as esperanças no futuro. | | |
| 93. Eu sou felizardo (a) por receber tanta ajuda das pessoas ao meu redor. | | |
| 94. Eu sou muito religioso (a) (mais do que a maioria das pessoas) do meu próprio jeito. | | |
| 95. Sou incomodado (a) por várias sensações estranhas. | | |
| 96. Quando eu penso em algumas das coisas que as pessoas fizeram comigo, isso me faz ficar absolutamente furioso (a). | | |
| 97. Algumas vezes eu penso que uma doença me foi dada para que possa encontrar determinadas pessoas no momento certo. | | |
| 98. Eu gostaria de escrever um livro. | | |
| 99. Religião e Deus são experiências mais pessoais para mim do que para a maioria das pessoas. | | |
| 100. Há muita bobagem no mundo atualmente. | | |

Obrigado por sua honesta e paciente colaboração com o questionário. Por favor, verifique e certifique-se de que todas as perguntas foram respondidas.

Artigo 10: NBI: A Descriptive and Critical Analysis
(Manuscrito em Preparação)

ABSTRACT

Purpose: To test the psychometric properties of the Neurobehavior Inventory (NBI) in a group of temporal lobe epilepsy (TLE) patients from a tertiary care center.

Methods: Clinical and sociodemographic data of ninety-six outpatients were collected and a neuropsychiatric evaluation was performed with the following instruments: Mini-Mental State Examination (MMSE), structured clinical interview (MINI-PLUS), Neurobehavior Inventory (NBI) e Hamilton Depression Scale (HAM-D).

Results: Some personality traits evaluated by the NBI showed adequate internal consistency (mean inter-item correlation between 0.2-0.4) and were frequent, such as religiosity (74%) and repetitiveness (60.4%). Principal Component Analysis showed 5 factors, named here as emotionality (Factor 1), viscosity (Factor 2), spirituality (Factor 3), hyposexuality (Factor 4) and hypergraphia (Factor 5). Depressive symptoms on HAM-D showed a strong association with emotionality and viscosity factors. When patients with left mesial temporal sclerosis (LMTS) and right MTS (RMTS) were compared, the former exhibited more sadness ($p = 0.017$), and the later a greater tendency towards sense of personal destiny ($p = 0.028$).

Conclusion: Depression influence NBI scoring, mainly emotionality and viscosity traits. Left temporal pathology may lead to increased tendency towards sad affect whereas right temporal damage propitiates increased beliefs in personal destiny.

KEY WORDS: Temporal Lobe Epilepsy, Mesial Temporal Sclerosis, Gastaut-Geschwind Syndrome, Neurobehavior Inventory, Psychiatric Disorders, Depression.

Introduction

Singular behaviors have traditionally been described in epilepsy, especially in temporal lobe epilepsy (TLE). More than 3000 years ago by the Babylonians reported mystical-religious states in people with epilepsy (1). In the nineteenth century psychiatrists highlighted frequent irritability, anger and rage in people with epilepsy. The concept of larvate epilepsy proposed by Morel, and supported by Falret, represented periodic alternations in the mental state such as aggressive, manic and depressive states of that could indicate a non-convulsive seizure activity (2). Kraepelin called attention to the meticulousness, slowness, persistence, adhesion, perseveration and mental stickiness that resulted in a very circumstantial speech, a trait that came to be designated as viscosity (3). The antithetical behavior with moments of excessive religious and ethical conscience opposed to episodes of irritability and temper tantrums were also pointed out by Kraepelin in the early twentieth century (4). Curiously, Freud described the contradictory personality of Dostoevsky, who possibly had TLE (5) and alternated periods of uncontrolled irritability and violence contrasting with deepened guilty and attempts to follow religious and moral codes (3).

In the second half of the past century many authors revisited the so called “epileptic personality”. Gastaut noted that the emotional intensity, "stickiness" and hyposexuality were exactly opposite to the placidity, dispersion of the attention and hypersexuality presented by primates submitted to bilateral temporal lobectomy, a condition named Klüver-Bucy syndrome (6,7). Later, Geschwind noticed the tendency of patients with TLE to write extensively (hypergraphia) associated with affective lability and exacerbated concerns with ethical and religious issues. Thus, the interictal behavioral framework, characterized by changes in sexual behavior (usually hyposexuality), irritability, viscosity (slow thinking, circumstantial, detailed,

"sticky"), religiosity, hypergraphia and frequent mood swings became known as Gastaut-Geschwind syndrome (8,9). Gastaut-Geschwind syndrome refers to behaviors observed in the interictal period more or less stable. However, some features can also be observed in the perictal period as hyperreligiosity and hypergraphia, mainly associated with postictal mania and psychosis (10,11).

The Neuro-Behavioral Inventory (NBI) (4), an adaptation of the earlier Bear-Fedio Inventory (BFI) (12), came to evaluate such aspects of behavior (viscosity, emotions, moralism, spirituality, and hyposexuality) as well as episodic states that may have clinical relevance (mood instability, irritability, paranoia and anxiety) and has been translated and adapted to Brazilian population (13). The purpose of this study was to evaluate NBI performance in a group of TLE patients and to correlate the behavioral characteristics with psychopathology and clinical variables.

Methods

A cross-sectional study was conducted with 96 TLE patients. All subjects were attended at the Epilepsy Clinic of the Neurology Service, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), which is a regional reference service for refractory epilepsy. This service encompasses around 1000 patients who are referred from general practitioners, general physicians, or general neurologists of the whole state of Minas Gerais. This study was approved by the local ethics committee and is in accordance with the Declaration of Helsinki. The inclusion criteria were: diagnosis of TLE according to the ILAE criteria (14), age more than 18 years and capacity to provide written informed consent for the participation in the study. Patients were excluded if they had severe medical or neurologic diseases other than epilepsy, history of previous neurosurgery, and severe cognitive impairment according to MMSE performance (15).

Sociodemographic (age, gender, ethnicity, marital status, employment situation and educational level) and clinical information (age at onset and duration of the epilepsy, seizure type, seizure frequency, antiepileptic drug regime, MRI and EEG findings) were collected. Data of epileptiform activity on Interictal EEG are displayed for descriptive purposes, as this information has limited lateralizing properties as it can represent propagation from other site or can be normal in patients with epilepsy. As only 51 patients (53.1%) were assessed with VEEG telemetry we decided to use the MTS diagnosis on MRI as a lateralizing reference.

Psychiatric diagnosis was made according to the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) Plus version 5.0.0. (16-18). Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) (19-21) was used to measure depressive symptoms. We used the 24-item HAM-D (total score range: 0-75), which includes helplessness, hopelessness and low self-esteem items (21), in order to reduce the weight of the somatic symptoms, increasing its specificity.

The Brazilian-Portuguese version of the NBI (13) was used to assess the behavioral traits of the Gastaut-Geschwind syndrome. The inventory is composed by 100 true or false items (total score range: 0-100), grouped in 20 subscales (5 items in each subscale). For subscales scores (total score range: 0-5), 3 or more true answers were considered to be indicative of caseness; and a total scale score of 20 or more determined overall caseness, as suggested by the inventory developer (4).

Descriptive analysis of categorical variables and proportions were calculated and presented. Cronbach's coefficient alpha and mean inter-item correlations were computed to ascertain NBI total and subscales internal consistency. Non-parametric correlations (Spearman's rho) were calculated between the NBI subscales scores and the HAM-D.

Principal component analysis was performed in order to identify correlation within the set of traits. Varimax rotation was performed to assist interpretation of extracted Factors. For comparison of categorical variables between groups Fisher’s Exact test was performed and continuous variables were evaluated using the Kruskal-Wallis test.

All tests were performed using SPSS version 15.0 for Windows. A two-sided *p* value lower than 0.05 was considered significant for all tests.

Results

Clinical and sociodemographic characteristics

The sociodemographic and clinical characteristics of the ninety-six outpatients with TLE included in the study are displayed in Table 1.

Table 1: Sociodemographic and clinical characteristics of the study sample

| | Patients (n=96) | |
|--|-----------------|----------------------------------|
| | n or Mean (SD) | Proportion (%) or Median (range) |
| Gender | | |
| Male | 42 | 43.8% |
| Female | 54 | 56.3% |
| Age, years | 40.7 (10.1) | 41 (21-65) |
| Ethnic group | | |
| White | 47 | 49% |
| Black | 10 | 10.4% |
| “Pardo” * | 39 | 40.6% |
| Educational level, years of study | 8.0 (3.7) | 8 (0-15) |

| | | |
|--|-------------|------------|
| Marital status** | | |
| Single | 39 | 40.6% |
| Married/ Stable union | 41 | 42.7% |
| Divorced/ Separate | 12 | 12.5% |
| Widowed | 4 | 4.2% |
| Employment situation | | |
| Employed | 41 | 42.7% |
| Unemployed | 18 | 18.8% |
| Retired (age or time of service purposes) | 6 | 6.3% |
| Retired (due to illness) | 31 | 32.3% |
| Seizure type | | |
| Simple partial | 45 | 46.9% |
| Complex partial | 91 | 94.8% |
| Partial evolving to secondarily generalized | 28 | 29.2% |
| Localization of epileptiform discharges | | |
| Right temporal lobe | 36 | 37.5% |
| Left temporal lobe | 30 | 31.3% |
| Bilateral temporal lobe | 20 | 20.8% |
| No epileptiform discharges | 10 | 10.4% |
| Religion | | |
| Catholic | 54 | 56.3 |
| Protestant | 30 | 31.3 |
| Spiritist | 4 | 4.2 |
| Jehovah's Witnesses | 3 | 3.1 |
| Other | 1 | 1.0 |
| Without religion | 4 | 4.2 |
| Age at onset of epilepsy, years | 10.7 (9.6) | 9.5 (0-49) |
| Duration of epilepsy, years | 30.0 (11.7) | 29 (3-54) |
| Seizure frequency, seizures per month | 6.3 (9.6) | 3 (0-60) |

| | | |
|--|----|-------|
| Seizure-free for 6 months or longer | 8 | 8.3% |
| MRI | | |
| WMTS | 11 | 11.5% |
| RMTS | 40 | 41.7% |
| LMTS | 35 | 36.5% |
| BMTS | 10 | 10.4% |
| AEDs therapy regime (%) | | |
| Monotherapy | 11 | 11.5% |
| Dualtherapy | 58 | 60.4% |
| 3 AEDs | 23 | 24.0% |
| 4AEDs | 4 | 4.1% |

*"Pardo": mixed race or color (mulato, mestizo).

**one patient failed to disclose marital status.

SD = Standard deviation; MRI = Magnetic Resonance Imaging; WMTS = Without MTS; RMTS = Right Mesial Temporal Sclerosis; LMTS = Left Mesial Temporal Sclerosis; BMTS = Bilateral MTS; AEDs = Antiepileptic Drugs.

Most of the patients (88.5%) were on more than one AED. Carbamazepine (62.5%), clobazam (47.9%), lamotrigine (22.9%), clonazepam (21.9%) and topiramate (17.7%), in monotherapy or in association, were the most prescribed AEDs. Other used AEDs were valproate (14.6%), phenitoin (14.6%), phenobarbital (12.5%) and oxcarbazepine (6.3%).

Psychiatric characteristics

TLE patients had a high frequency of lifetime psychiatric disorders (68.8%) (Table 2). Depression (35.4%) was the most common psychiatric disorder; while anxiety disorders as a group (40.6%) were also a representative. Suicide risk was present in almost a third (31.3%) of TLE patients.

Table 2: Psychiatric profile in patients with TLE

| Psychiatric disorder and suicidality | Patients (n=96) | |
|--------------------------------------|-----------------|----------------------------------|
| | n or Mean (SD) | Proportion (%) or Median (range) |
| Any disorder (Current) | 55 | 57.3% |
| Any disorder (Lifetime) | 66 | 68.8% |

| | | |
|-------------------------------------|----|-------|
| Bipolar Disorder (BD) | 8 | 8.3% |
| Major depressive episode (Lifetime) | 34 | 35.4% |
| Major depressive episode (Current) | 27 | 28.1% |
| Anxiety disorders | 39 | 40.6% |
| Obsessive Compulsive Disorder (OCD) | 8 | 8.3% |
| Psychosis | 5 | 5.2% |
| Somatoform disorders | 13 | 13.5% |
| Presence of current suicide risk | 30 | 31.3% |

Behavioral profile

NBI total score showed a high Cronbach's alpha (0.9), however low mean inter-item correlation (0.107). Some subscales showed mean inter-item correlation lower than 0.2, such as fearfulness, sense of personal destiny, dependency and happiness. Seriousness showed mean inter-item correlation lower than 0.1. Total and subscales internal consistencies and frequency of traits in the sample are showed in Table 3.

Table 3: Frequency of personality traits and internal consistency of the NBI

| Domains (items) | Cronbach's Alpha | Elevated scores (%) | Mean (SD) | Median (range) | Mean inter-item correlation |
|---|------------------|---------------------|----------------|----------------|-----------------------------|
| Total score | 0.925 | 97.9 | 52.29 (16.228) | 54 (16-85) | 0.107 |
| Writing Tendency (6,18,53,62,98) | 0.527 | 38.5 | 2.25 (1.392) | 2 (0-5) | 0.181 |
| Sense of Law and Order (19,41,49,75,83) | 0.494 | 74 | 3.24 (1.288) | 3,5 (0-5) | 0.170 |
| Religious Convictions (13,24,48,94,99) | 0.595 | 74 | 3.35 (1.361) | 4 (0-5) | 0.238 |
| Anger and Temper (20,25,36,43,91) | 0.741 | 44.8 | 2.22 (1.736) | 2 (0-5) | 0.364 |
| Orderliness (5,14,21,42,71) | 0.481 | 63.5 | 2.78 (1.363) | 3 (0-5) | 0.161 |
| Feelings About Sex (7,10,52,77,84) | 0.672 | 49 | 2.67 (1.639) | 2 (0-5) | 0.290 |
| Fearfulness (16,40,57,64,86) | 0.465 | 49 | 2.59 (1.342) | 2 (0-5) | 0.150 |
| Feelings of Guilt (4,55,61,70,80) | 0.537 | 60.4 | 2.74 (1.416) | 3 (0-5) | 0.193 |

| | | | | | |
|---|-------|------|--------------|---------|-------|
| Seriousness (29,45,66,88,100) | 0.323 | 76 | 3.45 (1.123) | 3 (1-5) | 0.072 |
| Sadness (33,38,73,85,92) | 0.739 | 38.5 | 2.01 (1.645) | 2 (0-5) | 0.363 |
| Emotions (9,23,54,69,89) | 0.598 | 55.2 | 2.79 (1.514) | 3 (0-5) | 0.225 |
| Suspicion (12,17,22,34,63) | 0.689 | 41.7 | 2.09 (1.610) | 2 (0-5) | 0.307 |
| Interest in Details (26,50,58,67,81) | 0.532 | 75 | 3.43 (1.351) | 4 (1-5) | 0.169 |
| Cosmic Interests (37,46,51,72,76) | 0.555 | 52.1 | 2.58 (1.491) | 3 (0-5) | 0.200 |
| Sense of Personal Destiny (1,11,27,32,97) | 0.438 | 63.5 | 2.91 (1.290) | 3 (0-5) | 0.131 |
| Persistence and Repetitiveness (35,44,60,78,90) | 0.698 | 60.4 | 2.90 (1.651) | 3 (0-5) | 0.316 |
| Hatred and Revenge (56,68,82,87,96) | 0.668 | 24 | 1.49 (1.436) | 1 (0-5) | 0.291 |
| Dependency (3,15,28,39,93) | 0.514 | 40.6 | 2.31 (1.300) | 2 (0-5) | 0.145 |
| Happiness (2,31,59,65,79) | 0.475 | 29.2 | 1.89 (1.280) | 2 (0-5) | 0.154 |
| Physical Well-Being (8,30,47,74,95) | 0.601 | 55.2 | 2.60 (1.483) | 3 (0-5) | 0.225 |

Factor Analysis

NBI's 20 subscales were subjected to principal components analysis (PCA). Correlation values lower than 0.3 were suppressed. Factorability of the correlation matrix is supported by Bartlett's Test of Sphericity below 0.001 and Kaiser-Meyer-Olkin Measure of Sampling Adequacy of 0.869.

PCA revealed the presence of five components with eigenvalues over 1, explaining 35%, 10%, 6.8%, 6% and 5% of the variance respectively. Varimax rotation solution is presented in Table 4.

Table 4: Principal component Factor Analysis

| | Component | | | | |
|-------------------|-----------|---|---|------|---|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Feelings of Guilt | ,758 | | | | |
| Sadness | ,747 | | | ,334 | |
| Suspicion | ,732 | | | | |
| Emotions | ,727 | | | | |

| | | | |
|--------------------------------|------|------|-------|
| Anger and Temper | ,721 | | ,338 |
| Dependency | ,677 | ,308 | |
| Hatred and Revenge | ,673 | | |
| Physical Well-Being | ,632 | | ,468 |
| Sense of Law and Order | ,574 | ,320 | |
| Fearfulness | ,566 | | ,475 |
| Interest in Details | | ,791 | |
| Orderliness | ,486 | ,564 | |
| Persistence and Repetitiveness | ,536 | ,557 | |
| Religious Convictions | | | ,834 |
| Sense of Personal Destiny | | ,620 | ,383 |
| Cosmic Interests | | ,534 | ,609 |
| Happiness | | ,600 | -,378 |
| Feelings About Sex | | | ,724 |
| Seriousness | | | ,638 |
| Writing Tendency | | | ,880 |

Items were grouped corresponding to some features of the Gastaut-Geschwind syndrome, described here as: emotionality (Factor 1), viscosity (Factor 2), spirituality (Factor 3), hyposexuality (Factor 4) and hypergraphia (Factor 5).

Hyposexuality is associated with some traits of emotionality factor, such as sadness, revealing possibly a secondarily association with depression. Analogously, hypergraphia was associated with sense of personal destiny, pointing through possible correlation with spirituality factor. It is also plausible that hyposexuality and hypergraphia are isolated components of the syndrome.

Viscosity may be a prevalent condition throughout TLE as 70% of the patients had at least 2 subscale elevated scores for this factor, and only 15% of the patients did not show elevated scores on orderliness, interest in details or repetitiveness. Moreover, this frequency can be even higher as many patients are unaware of their repetitiveness or circumstantiality (4). By the same token, spirituality may also be a common feature. When spirituality principal

components (religious convictions, cosmic interests and sense of personal destiny) were analysed together, only 22.9% of the patients didn't show any of these traits.

Impact of depression and other psychiatric disorders on behavioral aspects of the NBI

As depression was the most frequent disorder, we analyzed the influence of depressive symptoms (HAM-D) on NBI traits, shown on Figure 1.

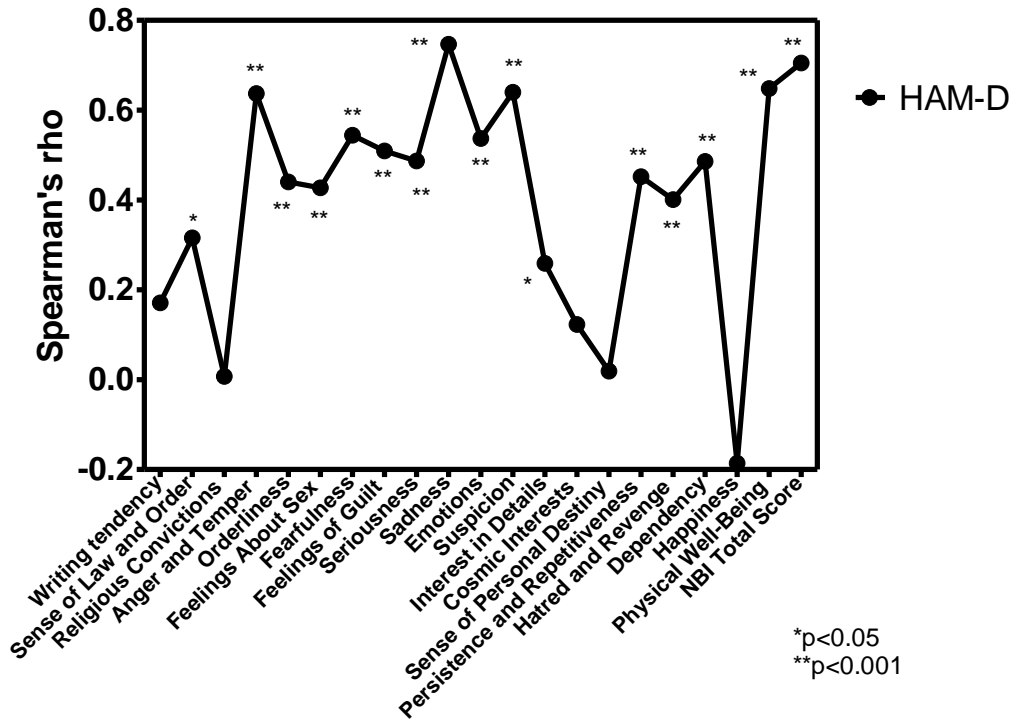


Figure 1: Correlation of behavioral traits with depressive symptoms according to the HAM-D

Figure 1 stresses the strong correlation between depression and many of the NBI subscales, principally the ones related to the emotionality and hyposexuality factors. Of note,

neither spirituality nor hypergraphia traits were associated with depressive symptoms on HAM-D.

Viscosity traits were also strongly correlated with depressive symptoms. Interestingly, when comparing patients with and without Obsessive Compulsive Disorder (OCD) there were no significant differences regarding viscosity traits (orderliness, interest in details or persistence and repetitiveness) separately or the viscosity adjusted total score ($p > 0.05$), but there was tendency towards to hypergraphia ($p = 0.052$), as of the 8 patients with OCD 6 (75%) were positive for writing tendencies trait against 31 (35.2%) of the 88 in the non-OCD group.

Psychopathology regarding laterality

Patients were divided in four groups regarding laterality of MTS: 40 patients with right MTS (RMTS), 35 with left MTS (LMTS), 10 with bitemporal MTS (BMTS) and 11 without MTS (WMTS). Groups were statistically different according secondary generalization of partial seizures ($p = 0.012$), underrepresented in the RMTS group, and according to the duration of epilepsy ($p = 0.011$), as the WMTS group had a lower mean time since onset of uncontrolled seizures. There were no other significant differences on sociodemographic and clinical variables as displayed in Table 5.

Table 5: Clinical and demographic data between groups according to mesial temporal sclerosis

| | | Total (n=96) | | | | |
|-----------------------------|------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-------------------|
| | | RMTS (n=40) | LMTS (n=35) | BMTS (n=10) | WMTS (n=11) | p-value |
| Sex | | | | | | n.s. ^a |
| | Female; n (%) | 22 (55%) | 24 (68.6%) | 4 (40%) | 4 (36.4%) | |
| Mean age, years (SD) | | 40.4 (9.8) | 42.6 (9.2) | 39.4 (11.2) | 37.3 (12.8) | n.s. ^a |
| Ethnic group | | | | | | n.s. ^a |
| | "Pardo" *; n (%) | 15 (37.5%) | 12 (34.3%) | 7 (70%) | 5 (45.5%) | |

| | | | | | | |
|---|---|-------------|-------------|-------------|-------------|------------------------------|
| Marital status** | | | | | | p = 0.055^a |
| | Single; n (%) | 17 (42.5%) | 9 (25.7%) | 8 (80%) | 5 (45.5%) | |
| Educational level, years of study | | | | | | |
| Employment status | | | | | | n.s. ^a |
| | Employed; n (%) | 21 (52.5%) | 13 (37.1%) | 4 (40%) | 3 (27.3%) | |
| Seizure type | | | | | | |
| | Simple partial | 22 (55%) | 12 (34.3%) | 5 (50%) | 6 (54.5%) | n.s. ^a |
| | Complex partial | 38 (95%) | 32 (91.4%) | 10 (100%) | 11 (100%) | n.s. ^a |
| | Partial evolving to secondarily generalized | 5 (12.5%) | 14 (40%) | 5 (50%) | 4 (36.4%) | p = 0.012^a |
| Mean age at seizures onset, years (SD) | | 11.3 (9.6) | 8.7 (8.4) | 7.4 (6.0) | 17.6 (13.1) | p = 0.053^b |
| Mean time since seizures onset, years (SD) | | 29.1 (9.4) | 33.9 (11.5) | 32.0 (11.0) | 19.6 (15.1) | p = 0.011^b |
| Mean frequency, seizures/month (SD) | | 7.9 (12.2) | 5.3 (7.2) | 3.1 (5.3) | 6.0 (9.0) | n.s. ^b |
| Seizure free for the last 6 months; n (%) | | 2 (5%) | 3 (8.6%) | 2 (20%) | 1 (9.1%) | n.s. ^a |
| Currently taking antidepressants; n (%) | | 8 (20%) | 8 (22.9%) | 0 | 2 (18.2%) | n.s. ^a |
| HAM-D | | 12.7 (10.5) | 17.5 (11.8) | 17.7 (10.5) | 14.5 (13.1) | n.s. ^b |

**"Pardo": mixed race or color (mulato, mestizo).

**one patient failed to disclose marital status.

^a Fisher's Exact test.

^b Kruskal-Wallis test.

WMTS = Without MTS; RMTS = Right Mesial Temporal Sclerosis; LMTS = Left Mesial Temporal Sclerosis; BMTS = Bilateral MTS; SD = Standard deviation; AEDs = Antiepileptic Drugs.

When NBI behavioral traits were compared, there were no significant differences across all groups, but a tendency towards sadness in the LMTS ($p = 0.071$) and sense of personal destiny in the RMTS ($p = 0.060$), as displayed on Table 6. Table 6 also shows comparison between adjusted scores of the factors extracted from PCA. An adjusted score was attributed to every factor: sum of factor weighted subscale score (each subscale total score multiplied by the factor correlation value) divided by the total number of subscales in each the factor. Of note, hypergraphia "factor" is represented by writing tendency subscale.

In order to measure the syndrome frequency, factors extracted from PCA were categorized with a split on median (caseness was defined if factor score was over the median), except for writing tendency which was categorized before as a factor of a single subscale. Twelve patients (12.5%) were negative for all factors, whereas six patients (6.3%) were positive for all 5 factors, twenty-five (26%) for 3 factors, twenty-three (24%) for 2 factors, fifteen (15.6%) for 1 and also for 4 factors. From another point of view, analyzing how many subscales

had elevated scores (>2 points) in each patient, we found a mean (SD) of 10.7 (4.8) elevated subscales and none of the patients fulfilled the 20 positive traits, median (range) of 11 (0-19) elevated subscales per patient.

Table 6: Self-ratings of the NBI regarding mesial temporal sclerosis

| | Total (n=96) | | | | p-value |
|---|----------------|----------------|----------------|----------------|------------------------------|
| | RMTS (n=40) | LMTS (n=35) | BMTS (n=10) | WMTS (n=11) | |
| Total score; mean (SD) | 50.6 (17.3) | 54.1 (15.7) | 55 (18.6) | 50.3 (12.2) | n.s. ^b |
| Writing Tendency (6,18,53,62,98) | 14 (35%) | 13 (37.1%) | 6 (60%) | 4 (36.4%) | n.s. ^a |
| Sense of Law and Order (19,41,49,75,83) | 29 (72.5%) | 29 (82.9%) | 5 (50%) | 8 (72.7%) | n.s. ^a |
| Religious Convictions (13,24,48,94,99) | 31 (77.5%) | 26 (74.3%) | 8 (80%) | 6 (54.5%) | n.s. ^a |
| Anger and Temper (20,25,36,43,91) | 17 (42.5%) | 18 (51.4%) | 5 (50%) | 3 (27.3%) | n.s. ^a |
| Orderliness (5,14,21,42,71) | 24 (60%) | 25 (71.4%) | 4 (40%) | 8 (72.7%) | n.s. ^a |
| Feelings About Sex (7,10,52,77,84) | 18 (45%) | 18 (51.4%) | 7 (70%) | 4 (36.4%) | n.s. ^a |
| Fearfulness (16,40,57,64,86) | 22 (55%) | 14 (40%) | 6 (60%) | 5 (45.5%) | n.s. ^a |
| Feelings of Guilt (4,55,61,70,80) | 20 (50%) | 25 (71.4%) | 7 (70%) | 6 (54.5%) | n.s. ^a |
| Seriousness (29,45,66,88,100) | 30 (75%) | 26 (74.3%) | 8 (80%) | 9 (81.8%) | n.s. ^a |
| Sadness (33,38,73,85,92) | 10 (25%) | 19 (54.3%) | 4 (40%) | 4 (36.4%) | p = 0.071^a |
| Emotions (9,23,54,69,89) | 23 (57.5%) | 17 (48.6%) | 6 (60%) | 7 (63.6%) | n.s. ^a |
| Suspicion (12,17,22,34,63) | 12 (30%) | 16 (45.7%) | 6 (60%) | 6 (54.5%) | n.s. ^a |
| Interest in Details (26,50,58,67,81) | 28 (70%) | 26 (74.3%) | 8 (80%) | 10 (90.9%) | n.s. ^a |
| Cosmic Interests (37,46,51,72,76) | 22 (55%) | 20 (57.1%) | 4 (40%) | 4 (36.4%) | n.s. ^a |
| Sense of Personal Destiny (1,11,27,32,97) | 31 (77.5%) | 18 (51.4%) | 7 (70%) | 5 (45.5%) | p = 0.060^a |
| Persistence and Repetitiveness (35,44,60,78,90) | 22 (55%) | 23 (65.7%) | 7 (70%) | 6 (54.5%) | n.s. ^a |
| Hatred and Revenge (56,68,82,87,96) | 9 (22.5%) | 10 (28.6%) | 3 (30%) | 1 (9.1%) | n.s. ^a |
| Dependency (3,15,28,39,93) | 14 (35%) | 15 (42.9%) | 6 (60%) | 4 (36.4%) | n.s. ^a |
| Happiness (2,31,59,65,79) | 12 (30%) | 10 (28.6%) | 3 (30%) | 3 (27.3%) | n.s. ^a |
| Physical Well-Being (8,30,47,74,95) | 20 (50%) | 22 (62.9%) | 4 (40%) | 7 (63.6%) | n.s. ^a |
| Emotive Factor; mean (SD) | 1.51 (0.75) | 1.76 (0.72) | 1.70 (0.94) | 1.55 (0.66) | n.s. ^b |

| | | | | | |
|---------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------------|
| Viscosity Factor; mean (SD) | 1.87 (0.84) | 2.01 (0.66) | 2.01 (0.90) | 2.13 (0.46) | n.s. ^b |
| Spirituality Factor; mean (SD) | 1.91 (0.67) | 1.77 (0.60) | 1.84 (0.67) | 1.68 (0.64) | n.s. ^b |
| Hiposexuality Factor; mean (SD) | 2.05 (0.73) | 2.09 (0.88) | 2.24 (0.55) | 1.90 (0.74) | n.s. ^b |

^a Fisher's Exact test.

^b Kruskal-Wallis test.

WMTS = Without MTS; RMTS = Right Mesial Temporal Sclerosis; LMTS = Left Mesial Temporal Sclerosis; BMTS = Bilateral MTS; SD = Standard deviation; AEDs = Antiepileptic Drugs.

When patients with LMTS and RMTS were compared separately, LMTS group scored significantly higher on Sadness ($p = 0.017$) and lower on Sense of Personal Destiny ($p = 0.028$). No other significant differences were observed on this analysis.

Discussion

In our sample the majority of patients had high scores on the NBI (97% had scores over 20) which indicates a high frequency of symptoms, a high sensitivity of the instrument or a low total cutoff point on 20. Different subscales cutoff scores have been proposed (22,23), and the cut score on > 2 to subscales can be reviewed depending on the study purposes. The present findings suggest that the syndrome with all 20 traits evaluated by the NBI is rare, as none of the patients were positive for all subscales. When the traits were grouped in PCA, the presence of all five factors in the same patient was still infrequent, around 6%. An important finding is that the frequency of many traits was similar to the ones reported on the translation of the NBI into Brazilian-Portuguese that was applied to 15 patients (13), showing the stability of the scale across this population. As expected, items related to emotionality, as sadness and anger, were more frequently reported in the present study as patients with psychiatric disorders were excluded from the aforementioned translation study.

Nowadays, personality experts seem to be more interested on single psychological constructs of limited domain rather than on the development of global measures of personality. Personality studies usually focuses on assessment of variation across individuals. Therefore, measures of relationship (correlation coefficients) are used instead of mean differences (analysis of variance). When a large number of characteristics are attempting to be measured it is important to specify accurately each trait separately in groups of highly correlated items (24). According to Briggs & Cheek (24) an optimal level of homogeneity is reached when the mean inter-item correlation is within the 0.2 to 0.4 range. If inter-item correlation is lower than 0.1, it is unlikely that the total score represents the items complexity, and if it is higher than 0.5, the items on the scale tend to be redundant. From this point of view, it is appropriate to suggest that future research may revise some items with low internal consistency, such as Seriousness.

Based on the assumption that a “single scale ought to measure a single construct” it is important to take into account that “any tests that measures more than one common factor to a substantial degree yields scores that are psychologically ambiguous and very difficult to interpret” (24). Thus, the mean pairwise correlation among the 100 items fo 0.107 (range from - 0.369 to 0.626) leads to the conclusion that there is a weak correlation between items as many presented a negative correlation. So we face a paradox as internal reliability was adequate but many of the items are unrelated. An alpha of 0.93 indicate that this sample of items probably correlate around 93% with another sample of items drawn from the same population. However, a mean inter-item correlation of 0.107 indicates that the items are very disparate. NBI probably measures a construct that is broad and polymorphous. One argument supporting this hypothesis is that there are 20 subscales within NBI. We may then suppose that NBI total score has a limited and imprecise application.

It is suggested that the characteristics of the Gastaut-Geschwind syndrome are manifested primarily in patients with TLE. Bear et al. reported higher sadness, emotionality (emotional intensity), religious and philosophical interests in 10 patients with TLE compared to 10 patients with generalized and focal non-temporal epilepsy (25). Recently, a study using the BFI stressed that the only different trait comparing a TLE group with a psychogenic non-epileptic seizures (PNES) group was regarding hypergraphia, more frequent in the TLE group (23). Mungas argues that a large percentage of the variation of traits evaluated by the BFI could be explained by the presence of mental disorders and general psychopathology. Hence, the inventory would be nonspecific and unable to distinguish TLE patients with the proposed syndrome from psychiatric patients (26). In this direction, the present study points out the major impact of depression on various aspects of the Gastaut-Geschwind syndrome, such as the “episodic traits”. For example, sexual interests were influenced by depression and the analysis of hypossexuality must consider the high frequency of depression among these patients. Some of these symptoms may be better described by standard psychiatric evaluation with symptoms scales as the BDI, BPRS or even specific mood scales as the Interictal Dysphoric Disorder Inventory (IDDI) (27-29). On the other hand, many personality traits may be misdiagnosed as OCD, depression, and bipolar disorder. In the present study viscosity traits were not significantly higher on the OCD group, reinforcing that this particular characteristic may be independent from OCD. Thus, the analysis of epilepsy specific psychopathology must also consider standard psychiatric evaluation.

Lesions in the non-dominant temporal lobe were associated with depression initially by Flor-Henry (30). Subsequently, other studies have been devoted to this issue and linked depression to an epileptic focus on the right, while others do not show this association (30-32). For instance, Victoroff et al. found that left temporal hypometabolism was associated with

depression in patients with partial seizures. However, patients with hypometabolism in right temporal lobe also had a history of depression. These authors state that the onset of seizures in left temporal lobe and degree of hypometabolism in the temporal lobes were independent risk factors associated with depression (31). Inactivation on the left hemisphere by injection of amobarbital to the left carotid artery can induce crying, pessimistic statements, guilt, complaints and worries about the future (32). Bear and Fedio (12) also pointed out that a patient with right TLE minimized their depressive complaints on self-reports while patients with left TLE tended to exacerbate them. Altshuler et al. described that patients with left TLE scored higher on self-ratings for depression (33). Van Elst et al. investigated the characteristics of the Geschwind syndrome with NBI in a group of nine patients with TLE and bilateral hippocampal atrophy compared to the group of 14 patients with TLE, but with normal hippocampal volumes (34). The group with bilateral hippocampal atrophy showed significant reduction in left amygdala ($p < 0.01$), which may explain the tendency of this group to show affective aspects such as emotionality, fear, guilt and sadness. Hence, the findings of the present study are in line with studies that link damage to the left temporal lobe to negative thoughts such as sadness, an important symptom of depressive disorders.

Bear and Fedio described 27 outpatients with TLE (15 with a right focus and 12 with left focus) that showed a differences on behavioral profile according to laterality of epileptic focus and also when compared with patients with groups of neurological disease and normal controls (35). These authors highlight a double dissociation at the principal component factor analysis in which the first factor was characterized by traits of emotionality (anger, aggression, sadness), most frequently found in patients with right TLE, and an ideational/ruminative factor (religion, seriousness and personal destiny), more common in left TLE (35). Our data goes on the opposite

direction of the Bear and Fedio study regarding sense of personal destiny, which was associated with RMTS in the present study (12). It must be highlighted that our study was based on self-rating profiles, whereas in the Bear and Fedio study this difference was observed on rater reports. Other explanation for this difference may be based on methodological issues, once we used MTS on MRI to determine laterality, while the Bear and Fedio used Interictal EEG. Other difference is the number of patients used in each study (12). Cultural differences across countries may have also played a role and the fact that sense of personal destiny subscale had a low internal consistency (mean inter-item correlation of 0.131) can indicate that this is a fragile construct. Regardless these methodological distinctions, other studies showed the involvement of the right temporal lobe in religious experiences. Smaller right hippocampus volume was observed in patients with epilepsy with high religiosity on the NBI (22). Accordingly, a recent study showed a possible lateralizing value of a manual automatism usually made by a group of Christians, the Sign of the Cross, which was present in the ictal period of four patients, all with unilateral right mesial TLE (36). Some authors also report ictal religious experiences linked to epileptic focus on the non-dominant hemisphere (37-39). As personal destiny was associated to spirituality factor and more frequent in RMTS in the present study, we can hypothesize that this supports the involvement of right temporal structures in subjective spiritual perception.

One important limitation of this study is the absence of a caregiver rating evaluation. The majority of the patients came from the countryside without a close relative (or the relative had a low level of education) which impaired the rating evaluation. The next-of-kin impressions are needed as individuals with cognitive impairment or even some degree of psychopathology have impairments in insight (4). However, self-rating instruments have benefits as many caregivers are unaware of the spiritual and religious beliefs of the patients (4). Other limitation is the

absence of VEEG telemetry to the whole sample. On the other hand, the study is strengthened by a representative sample of TLE patients evaluated by a multidimensional structured psychiatric evaluation.

The fact that instruments like the BFI and NBI do not demonstrate an overall epileptic personality syndrome does not invalidate the observations made in these patients over decades pointing to some common behavioral characteristics. The present study demonstrated that NBI has valid factors to evaluate specific traits described in epilepsy, but many subscales are still unsatisfactory to research purposes. Also, new adaptations on the instrument must compare TLE, epilepsy groups with other control groups, and this is one perspective of the present study. The instrument has a clear clinical value to assess some aspects of behavior that the patient may not report spontaneously. Though sometimes maladaptive, some behavioral traits must not be confounded with psychopathology and therefore must be distinguished from personality disorders. It is relevant to address this issue as it can orientate specific treatment programs, directed to psychiatric comorbidities, such as depression, but also cognitive rehabilitation of dysfunctional behaviors.

Conclusion

Behavioral traits of the Gastaut-Geschwind syndrome evaluated with the NBI are frequent, but the presence of all traits in the same patient is uncommon, and possibly the syndrome as a whole is a rare event. Depression has a major impact on NBI scoring, principally, episodic items such as emotionality, guilt and sadness. Left temporal pathology may lead to negative affect characterized by sadness whereas right temporal damage can prompt increased beliefs in personal destiny. Future adaptations on the NBI can bring new insights to the behavioral aspects of TLE.

Conflicts of interest

None

Acknowledgements

We are thankful to Mery Natali Silva Abreu for statistical support.

Funding

This work was partly funded by the Brazilian funding agencies CAPES and Fapemig.

References

1. Reynolds EH, Wilson JVK. Psychoses of epilepsy in Babylon: The oldest account of the disorder. *Epilepsia*. 2008;49(9):1488-1490.
2. Berrios GE. Epilepsy and Insanity During the Early 19th Century: A Conceptual History. *Archives of Neurology*. 1984 9;41(9):978-981.
3. Blumer D. Evidence supporting the temporal lobe epilepsy personality syndrome. *Neurology*. 1999;53(5 Suppl 2):S9-12.
4. Blumer D. Personality disorders in epilepsy. In: *Neuropsychiatry of personality disorders*. Boston: Blackwell Science; 1995. p. 230-63.
5. Seneviratne U. Fyodor Dostoevsky and his falling sickness: a critical analysis of seizure semiology. *Epilepsy Behav*. 2010 Aug;18(4):424-430.
6. Gastaut H. Interpretation of the symptoms of psychomotor epilepsy in relation to physiologic data on rhinencephalic function. *Epilepsia*. 1954 Nov;3:84-88.
7. Kluver H, Bucy PC. Preliminary analysis of functions of the temporal lobes in monkeys. *Arch Neurol Psychiatry*. 1939 Dec 1;42(6):979-1000.
8. Waxman SG, Geschwind N. The interictal behavior syndrome of temporal lobe epilepsy. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1975 Dec;32(12):1580-1586.
9. Trimble M, Freeman A. An investigation of religiosity and the Gastaut-Geschwind syndrome in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2006 Nov;9(3):407-414.
10. Trimble MR. *The soul in the brain: the cerebral basis of language, art and belief*. Baltimore: The Johns Hopkins University Press; 2007.
11. Nishida T, Kudo T, Inoue Y, Nakamura F, Yoshimura M, Matsuda K, et al. Postictal mania versus postictal psychosis: differences in clinical features, epileptogenic zone, and brain functional changes during postictal period. *Epilepsia*. 2006 Dec;47(12):2104-2114.

12. Bear DM, Fedio P. Quantitative analysis of interictal behavior in temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol.* 1977 Aug;34(8):454-467.
13. Oliveira GNM, Kummer A, Salgado JV, Portela EJ, Sousa-Pereira SR, Mendes MFSG, et al. Crosscultural adaptation of the neurobehavior inventory (NBI) for Brazil. *J. epilepsy clin. neurophysiol.* 2009 9;15:123-129.
14. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia.* 1989 Aug;30(4):389-399.
15. Brucki SM, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PH, Okamoto IH. Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr.* 2003;61(3B):777-781.
16. Amorim P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validation of a short structured diagnostic psychiatric interview. *Rev Bras Psiquiatr.* 2000;22(3):106-15.
17. Jones JE. Are Anxiety and Depression Two Sides of the Same Coin? In: *Psychiatric Controversies in Epilepsy.* Elsevier Inc.; 2008. p. 89-109.
18. Mula M, Schmitz B, Jauch R, Cavanna A, Cantello R, Monaco F, et al. On the prevalence of bipolar disorder in epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2008 Nov;13(4):658-661.
19. Krishnamoorthy ES. The Evaluation of Behavioral Disturbances in Epilepsy. *Epilepsia.* 2006;47(s2):3-8.
20. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1960 Feb;23(1):56-62.
21. Moreno RA, Moreno DH. Hamilton (HAM-D) and Montgomery & Asberg (MADRS) rating scales. *Rev Psiquiatr Clín.* 1998;25(5):262-72.
22. Wuerfel J, Krishnamoorthy E, Brown R, Lemieux L, Koepp M, v Tebartz, et al. Religiosity is associated with hippocampal but not amygdala volumes in patients with refractory epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004 Apr;75(4):640-642.
23. Tremont G, Smith MM, Bauer L, Alosco ML, Davis JD, Blum AS, et al. Comparison of Personality Characteristics on the Bear-Fedio Inventory Between Patients With Epilepsy and Those With Non-Epileptic Seizures. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2012 12;24(1):47.
24. Briggs SR, Cheek JM. The role of factor analysis in the development and evaluation of personality scales. *Journal of Personality.* 1986;54(1):106-148.
25. Bear D, Levin K, Blumer D, Chetham D, Ryder J. Interictal behaviour in hospitalised temporal lobe epileptics: relationship to idiopathic psychiatric syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1982 Jun;45(6):481-488.
26. Mungas D. Interictal behavior abnormality in temporal lobe epilepsy. A specific syndrome or nonspecific psychopathology? *Arch. Gen. Psychiatry.* 1982 Jan;39(1):108-111.
27. Araújo Filho GM A, de Oliveira GNM, Oliva CH, Mazetto L, Kummer A, Alonso NB, et al. Translation and cross-cultural adaptation of the Interictal Dysphoric Disorder Inventory (IDDI). *J Epilepsy Clin Neurophysiol.* 2010;16(4):155-161.
28. Mula M, Jauch R, Cavanna A, Gaus V, Kretz R, Collimedaglia L, et al. Interictal dysphoric disorder and periictal dysphoric symptoms in patients with epilepsy. *Epilepsia.* 2010 Jul;51(7):1139-1145.
29. Mula M, Jauch R, Cavanna A, Collimedaglia L, Barbagli D, Gaus V, et al. Clinical and psychopathological definition of the interictal dysphoric disorder of epilepsy. *Epilepsia.* 2008;49(4):650-656.
30. Flor-Henry P. Schizophrenic-Like Reactions and Affective Psychoses Associated with Temporal Lobe Epilepsy: Etiological Factors. *Am J Psychiatry.* 1969;126(3):400-404.
31. Victoroff JI, Benson DF, Grafton ST, Engel J, Mazziotta JC. Depression in Complex Partial Seizures Electroencephalography and Cerebral Metabolic Correlates. *Arch Neurol.* 1994 Fevereiro 1;51(2):155-163.
32. Hecht D. Depression and the hyperactive right-hemisphere. *Neuroscience Research.* 2010 Oct;68(2):77-87.
33. Altshuler LL, Devinsky O, Post RM, Theodore W. Depression, anxiety, and temporal lobe epilepsy. Laterality of focus and

symptoms. *Arch Neurol*. 1990 Mar;47(3):284-288.

34. van Elst LT, Krishnamoorthy ES, Bäumer D, Selai C, von Gunten A, Gene-Cos N, et al. Psychopathological profile in patients with severe bilateral hippocampal atrophy and temporal lobe epilepsy: evidence in support of the Geschwind syndrome? *Epilepsy Behav*. 2003 Jun;4(3):291-297.
35. Reynolds EH. Interictal behaviour in temporal lobe epilepsy. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983 Mar 19;286(6369):918-919.
36. Lin K, Marx C, Caboclo LOSF, Centeno RS, Sakamoto AC, Yacubian EMT. Sign of the Cross (Signum Crucis): observation of an uncommon ictal manifestation of mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2009 Feb;14(2):400-403.
37. Åsheim Hansen B, Brodtkorb E. Partial epilepsy with "ecstatic" seizures. *Epilepsy & Behavior*. 2003 Dec;4(6):667-673.
38. Ozkara C, Sary H, Hanoğlu L, Yeni N, Aydoğdu I, Ozyurt E. Ictal kissing and religious speech in a patient with right temporal lobe epilepsy. *Epileptic Disord*. 2004 Dec;6(4):241-245.
39. Carrazana E, Cheng J. St Theresa's dart and a case of religious ecstatic epilepsy. *Cogn Behav Neurol*. 2011 Sep;24(3):152-155.

RESULTADOS ADICIONAIS: RELATO DE CASOS ILUSTRATIVOS

Relato de casos ilustrativos:

Síndrome de Gastaut-Geschwind fato ou ficção?

(Manuscrito em preparação)

Entre junho/2008 e abril/2011 foram entrevistados 189 pacientes, sendo que 137 (72,5%) foram diagnosticados com epilepsia do lobo temporal (ELT), 19 (10%) com epilepsias parciais idiopáticas/criptogênicas, 16 (8,5%) extratemporais e 17 (9%) generalizadas. Os relatos aqui descritos representam casos ilustrativos em que várias características descritas na síndrome de Gastaut-Geschwind aparecem com intensidade marcante observadas à entrevista psiquiátrica. Os pacientes com epilepsias generalizadas ou extra-temporais apresentaram alguns traços de comportamento, como crenças religiosas, viscosidade e alterações no humor. Contudo, acentuado hipermoralismo, hipergrafia e hiperreligiosidade puderam ser constatados apenas em pacientes com ELT, conforme descrito na Tabela 1, abaixo.

Os casos relatados apresentam características bastante pronunciadas, com grande repercussão na vida do indivíduo. Contudo, a síndrome completa caracterizada por alterações no humor, hipermoralismo, hipergrafia, hiperreligiosidade, hipossexualidade e viscosidade pôde ser observada apenas nos pacientes 3 e 10. A grande maioria dos pacientes apresentava traços de viscosidade e hiperreligiosidade, já nítida hipossexualidade e hipermoralismo não foi uma unanimidade. De nota, é representativo o número de casos de pacientes que “nunca namoraram” (2, 5 e 9), que demonstra a gravidade da hipossexualidade, geralmente relacionada a preceitos religiosos, morais e seriedade: “a pessoa tem que estar boa pra namorar”, “Deus é que sabe a hora”. A hipergrafia geralmente apresentava conteúdo relacionado à doença, com descrição de crises, geralmente dirigidas ao médico e evidenciando prolixidade, detalhismo e repetitividade. É interessante observar que hiperreligiosidade marcante (pacientes 2, 6, 8, 9, 10, 11 e 12), como um “fervor espiritual”, foi identificada predominantemente em pacientes com ELT bitemporal ou à direita. Curiosamente, dois destes pacientes com hiperreligiosidade (2 e 12) também apresentavam crises não-epilépticas psicogênicas (CNEP) ao videoeletroencefalograma (VEEG).

Tabela 1 – Aspectos demográficos e clínicos

| Paciente | Sexo | Dominância manual | Idade (anos) | Crises por mês | Tempo de Doença (anos) | EEG | RM | MINI PLUS | Avaliação clínica da Síndrome de Gastaut-Geschwind | NBI Total |
|----------|------|-------------------|--------------|----------------|------------------------|--------------------------|--------|---|--|-----------|
| 1 | M | D | 44 | 24 | 37 | Temporal D (VEEG) | EMTD | Depressão Maior atual, Tentativa de suicídio prévia | Hipergrafia, convicções religiosas, raiva e temperamento, hipossexualidade (diminuição da libido), tristeza, emotividade marcante, interesses cósmicos, crença na predestinação pessoal | 72 |
| 2 | M | D | 30 | 2 | 23 | Temporal D (VEEG) + CNEP | EMTD | - | Hipermoralismo, convicções religiosas, menciona várias vezes: "Glória a Deus, Aleluia!" de maneira estereotipada, "faço repente na hora, dom que Deus me deu", hipossexualidade: "Nunca namorei na vida, Deus é que sabe a hora", seriedade, detalhismo, persistência e repetitividade, dependência. | 49 |
| 3 | M | E | 38 | 1 | 21 | Normal | EMTE | Depressão Maior atual e passada, Transtorno Dismórfico Corporal, Risco de suicídio alto | Hipergrafia (hipergrafia, várias páginas anexas ao prontuário descrevendo crises), hipermoralismo, convicções religiosas (leve), raiva e temperamento, hipossexualidade importante, sentimentos de culpa, seriedade, tristeza, desconfiança e suspeição, detalhismo, ódio e vingança | 66 |
| 4 | F | D | 23 | 0 | 22 | Normal | EMTE | Episódio depressivo passado, Ataques de pânico pobres em sintomas a vida inteira, Agorafobia atual, TAG atual, TDAH na infância e atual, TDPM | Hipergrafia (carta extensa dirigida ao "doutor", prolixa repetindo diversas vezes a palavra "doutor"), convicções religiosas, raiva e temperamento importantes, medo e insegurança, sentimentos de culpa, persistência e repetitividade marcantes | 68 |
| 5 | M | ? | 51 | 0 | 48 | Temporal D | EMTB | Esquizofrenia, Risco de suicídio baixo (C6=4) | Hipermoralismo, convicções religiosas, hipossexualidade (nunca namorou), seriedade, desconfiança e suspeição, persistência e repetitividade | 57 |
| 6 | M | D | 33 | 3 | 23 | Temporal E (VEEG) | EMTB | - | Hiperreligiosidade respondendo usualmente pregando a "força de Deus", detalhismo marcante, persistência e repetitividade | 32 |
| 7 | M | D | 49 | 0 | 47 | Bitemporal | Normal | - | Marcante hipergrafia (escreve detalhadamente as circunstâncias em que aconteceram as crises), hipermoralismo, convicções religiosas, raiva e temperamento, tendência à sistematização ou à ordenação, seriedade, detalhismo acentuado, ódio e vingança | 54 |

EEG: eletroencefalograma; VEEG: vídeo-eletroencefalograma; RM: ressonância magnética; NBI: inventário neurocomportamental; F: feminino; M: masculino; E: esquerdo; D: direito; EMTD: esclerose mesial temporal direita; EMTE: esclerose mesial temporal esquerda; EMTB: esclerose mesial bitemporal; TAG: transtorno de ansiedade generalizada; TDAH: transtorno de déficit de atenção e hiperatividade; TDPM: transtorno disfórico pré-menstrual; CNEP: crises não-epiléticas psicogênicas.

Tabela 1 – Aspectos demográficos e clínicos (continuação)

| Paciente | Sexo | Dominância manual | Idade (anos) | Crises por mês | Tempo de Doença (anos) | EEG | RM | MINI PLUS | Avaliação clínica da Síndrome de Gastaut-Geschwind | NBI Total |
|----------|------|-------------------|--------------|----------------|------------------------|--------------------------|-------------------------------------|--|--|---------------|
| 8 | F | E | 41 | 40 | 41 | Temporal D (VEEG) | EMTD | TDPM atual | Hipergrafia importante, hipermoralismo, convicções religiosas acentuadas | 66 |
| 9 | F | D | 47 | 1 | 32 | Temporal D | EMTB | Episódios depressivos passados, Transtorno esquizoafetivo? | Hipergrafia (escreve em vários papéis recados para médicos), convicções religiosas (escreve nos pés e mãos frases de conteúdo religioso "Jesus é nosso pai é nosso rei é o amor e um cristão"), hipossexualidade importante: "nunca tive vontade de namorar", desconfiança e suspeição (idéias de referência), detalhismo, persistência e repetitividade significativos, dependência | Não realizado |
| 10 | M | D | 46 | 0 | 40 | Temporal D (VEEG) | EMTD | Episódios depressivos passados, Abuso álcool a vida inteira, dependência de substância a vida inteira (canabinóides) | Hipergrafia, hipermoralismo, convicções religiosas presentes (excesso adereços religiosos), raiva e temperamento, hipossexualidade, tristeza, detalhismo | 57 |
| 11 | M | E | 47 | 30 | 43 | Temporal E | EMTD | - | Convicções religiosas marcantes (excesso adereços religiosos), detalhismo, persistência e repetitividade marcantes, dependência | Não realizado |
| 12 | M | D | 48 | 12 | 45 | Temporal D (VEEG) + CNEP | EMTB | Episódios depressivos passados, TAG atual | Hipergrafia (anota detalhadamente sobre crises e passagens de sua biografia), hiperreligiosidade (menciona diversas passagens bíblicas à entrevista), tristeza, emotividade importante, dependência, persistência e repetitividade, seriedade, tendência a sistematização e a ordenação, detalhismo e hipermoralismo marcantes (apelidado "Zé Certim"). | 64 |
| 13 | M | D | 50 | 0 | 33 | Temporal E | EMTE (lobectomia esquerda há 1 ano) | Transtorno de Pânico Psicose ictal? Risco suicídio baixo | Convicções religiosas, crença na predestinação pessoal, persistência e repetitividade, | Não realizado |

EEG: eletroencefalograma; VEEG: vídeo-eletroencefalograma; RM: ressonância magnética; NBI: inventário neurocomportamental; F: feminino; M: masculino; E: esquerdo; D: direito; EMTD: esclerose mesial temporal direita; EMTE: esclerose mesial temporal esquerda; EMTB: esclerose mesial bitemporal; TAG: transtorno de ansiedade generalizada; TDAH: transtorno de déficit de atenção e hiperatividade ; TDPM: transtorno disfórico pré-menstrual; CNEP: crises não-epilépticas psicogênicas.

DISCUSSÃO

O debate acerca da “personalidade epiléptica” frequentemente ressurgiu na literatura (1,2). Alvo de muitas críticas a síndrome completa é raramente observada. Contudo, muitos dos traços descritos de modo anedótico podem ter significados clínicos e neurobiológicos diversos. Ao relato dos casos aqui descritos fica possível enxergar traços comportamentais significativos em pessoas com ELT de difícil controle e longa duração, como a hiperreligiosidade. A análise mais aprofundada de alguns traços marcantes pode servir para melhor compreender as bases neurobiológicas destes comportamentos.

A hipergrafia tem sido ligada a transtornos psiquiátricos como a esquizofrenia e mania, além de raras descrições de infartos corticais e subcorticais (talâmicos) no hemisfério direito. Contudo, estas formas de hipergrafia são distintas das observadas na Síndrome de Gastaut-Geschwind, já que nesta a escrita é mais consciente e não apenas uma perseveração automática e compulsiva dos pacientes com lesões frontais. Já na esquizofrenia a escrita é mais desorganizada e incompreensível dada à forma irregular, repleta de pontuações, metáforas e recursos alegóricos (1).

A lateralidade hemisférica relacionada à hipergrafia ainda não está estabelecida, mas há indícios de que esteja associada ao foco epiléptico no hemisfério não dominante (3). É interessante observar que esta constatação especulativa encontra a expressão oposta em lesões no hemisfério esquerdo caracterizadas por agrafia e afasia (1). O conteúdo da hipergrafia na epilepsia muitas vezes revela conteúdos místicos e religiosos (3). Outras vezes realça o detalhismo e a maneira meticulosa tendendo a repetição exaustiva de temas e palavras, e há inclusive relato de outras variantes da hipergrafia sobre a forma de pintura e desenho (4,5). Um exemplo disso é a clara produção pictórica profusa de Van Gogh durante as fases de possíveis fases hipomaníacas e sua estagnação durante fases depressivas (6). Diga-se de passagem, Vincent Van Gogh também apresentava intensa produção escrita, demonstrada pela contínua correspondência com o irmão Theo.

A religiosidade é associada à epilepsia desde a antiguidade em que escritos babilônicos relatavam esta associação. “A doença sagrada”, como ficou conhecida a epilepsia, ainda hoje em muitos lugares é associada a superstições e ligada a doenças contagiosas, crenças estas que fazem agravar ainda mais o preconceito e estigma que envolve a epilepsia. Através do estudo da epilepsia e outras condições clínicas que

cursam com intensa experiência religiosa, podem ser abertos caminhos no entendimento de fenômenos psíquicos que envolvem a espiritualidade. Não é objetivo deste trabalho fazer observações sobre o ponto de vista teológico ou antropológico. Contudo, para abordar assunto tão complexo não há como deixar de fazer considerações sobre a diversidade que cerca o tema, o que possibilita uma melhor compreensão das limitações e possíveis conclusões a partir dos resultados apresentados neste estudo.

Preferimos analisar aqui não os dogmas ou instituições religiosas, mas ater-nos aos “estados mentais”, através de experiências descritas por pessoas com epilepsia. Neste ponto nos aproximamos da distinção proposta por William James entre religiosidade institucional (organizacional) da espiritualidade (religiosidade pessoal, intrínseca) (7). A primeira marcada por rituais e tradições e a última relacionada aos valores e crenças individuais (1,7,8). Segundo James, no entendimento das origens da experiência religiosa seria importante estudar os indivíduos atacados por um “fervor religioso” e não aqueles que seguem uma crença pré-determinada, de “segunda-mão” (7,9). Esses “gênios” ou líderes religiosos e muitos apresentaram instabilidades mentais ao longo de suas vidas (1,7) podendo citar o transtorno psicótico de Antônio Conselheiro (10) ou a conversão de São Paulo a caminho de Damasco decorrente de uma crise epiléptica (11). Estes estados místicos acentuados relacionados à espiritualidade e há muito descritos na epilepsia são alvo de investigação neste trabalho através da descrição de pacientes com uma religiosidade acentuada. Contudo, não foi observado em nenhum destes pacientes fenômenos de extrema religiosidade associados a auras de “êxtase” ou fenômenos de “conversão” religiosa (1). Os casos aqui descritos exibem acentuada crença espiritual, mas presentes de modo aparentemente mais estável e contínuo.

Entramos aqui num campo difícil de ser delimitado e bastante sujeito a críticas, já a religiosidade parece ser, ao contrário da hipergrafia, um fenômeno em continuum, encontrado em maior ou menor grau nas pessoas. A difícil caminhada por este sinuoso tema requer a noção de que tais fenômenos algumas vezes não se expressam nitidamente na consciência e poderíamos citar aqui as alterações qualitativas de consciência nos estados de transe e possessão. Poderíamos aqui supor alguma relação com o fato de que alguns pacientes com hiperreligiosidade relatados nos Casos Ilustrativos apresentaram CNEP. Talvez seja este um interessante campo a ser explorado.

A afiliação religiosa no Brasil tem de ser vista no contexto da diversidade cultural brasileira e sincretismo religioso o que torna muitas vezes “indefinida e vária”, dada as incorporações de elementos negros e índios (10). É impressionante como o discurso religioso em pleno século XXI continua a repetir e muitas vezes utilizados por políticos que pregam a palavra de Deus, como o ex-presidente Lula ao referir-se ao país como “um presente de Deus”. Existe também no imaginário popular nacional a idéia de que “Deus é brasileiro”. Há não muito tempo o descaso do governo com as regiões mais pobres do Brasil deram voz ao discurso delirante do apóstolo sertanejo, Antônio Conselheiro, que pregava o fim do mundo, misturando “citações latinas a preceitos vulgares da moral cristã e de profecias esdrúxulas...”, e foi seguido por milhares de miseráveis no sertão Baiano, em Canudos (10). É tarefa bastante complexa abordar o tema religioso em uma cultura tão miscigenada como a brasileira, onde reina o sincretismo religioso. Monteiro Lobato muito bem descreve o imaginário religioso do caboclo brasileiro em “Urupês”: “Todos os volumes do Laurousse não bastariam para catalogar-lhes as crendices, e como não ha linhas divisorias entre estas e a religião, confundem-se ambas em maranhada teia, não havendo distinguir onde pára uma e começa outra”. A idéia de um Deus punitivo aparece como fator determinante na personalidade dos “Jécas Tatus”: “A ideia de Deus e dos santos torna-se jéco-centrica. São os santos os graúdos lá de cima, os coroneis celestes, debruçados no azul para espreitar-lhes a vidinha e intervir nela ajudando-os ou castigando-os (...). Daí o fatalismo. Se tudo movem cordeis lá de cima, para que lutar, reagir? Deus quis (12).”

Experiências espirituais são relatadas em várias condições psiquiátricas, mas também podem ocorrer em indivíduos sem que isso signifique um sintoma psicopatológico (8). O compositor e maestro brasileiro, Antônio Carlos (Tom) Jobim, descreve uma experiência mística que o marcou profundamente. Durante uma exaustiva viagem de carro por uma estrada de terra no meio da mata Tom apresentou um estado de alteração da consciência do eu em relação ao meio externo, sendo que seu eu havia sido transportado para todas as coisas, “ele era todas as coisas”. Tom relatava que tal vivência havia sido tão impactante que era difícil descrevê-la em palavras, “incontável”, “Sentiu-se modificado depois dela” – relata sua irmã, autora de sua biografia (13).

Freud em “O futuro de uma ilusão” examinando a gênese das idéias religiosas na cultura argumenta que estas surgiriam não como eventos racionais, mas como satisfação para antigos e poderosos desejos da humanidade em seu desamparo ante à implacável força da natureza (14). William James também aborda o julgamento existencial como

origem das propensões religiosas e que o julgamento espiritual, de valor daria seu significado, sua importância. Perguntas surgem a partir deste ponto, como entender a relevância espiritual destas vivências, como explicar o seu valor? Supor o significado psicológico dos conteúdos religiosos é tarefa difícil.

Trimble e Freeman (2) descrevem que pacientes com ELT e nítida hiperrreligiosidade exibiam também outros elementos da síndrome de Gastaut-Geschwind, como emotividade, interesses filosóficos, raiva, tristeza, dependência e hipergrafia. Além disso, estes pacientes tendiam a apresentar episódios de psicose e exibiam mais descargas bilaterais ao EEG (2). Disfunções frontais à direita têm sido relacionadas a preocupações religiosas e à criatividade, provavelmente envolvendo também estruturas temporais direitas (2). Nessa mesma direção, redução volumétrica do hipocampo direito foi descrita como associada à religiosidade na epilepsia (15). Alguns autores apontam que experiências espirituais ictais estariam associadas a crises focais no hemisfério direito (11,16,17), enquanto que as decorrentes de fenômenos psicóticos pós-ictais surgiriam de localização bilateral (1,18). Os fenômenos interictais exigem a consideração de fatores psicossociais aliados a mecanismos neurobiológicos. O isolamento e estigma, aliados às vivências em relação à doença podem facilitar a aproximação a religiosidade (11). Pudemos destacar que a crença no destino pessoal é um traço associado à dimensão da espiritualidade na análise de componentes principais no Artigo 10. Quando comparados os grupos conforme a lateralidade, o grupo com EMTD apresentou aumentada crença no destino pessoal. Estes achados vêm ao encontro da idéia de que o hemisfério direito estaria ligado a experiências subjetivas, como a percepção corporal, emocional e espiritual (19). Acompanhando esta tendência, o lobo temporal direito estaria ligado às intensas experiências emocionais místicas e de êxtase religioso, enquanto o lobo frontal direito participaria como representante dos elementos como princípios e valores religiosos, éticos e sociais ligados à personalidade (11,20).

É interessante notar que indivíduos com intensa espiritualidade tendiam a marcar falsas as questões 76 (Eu tenho um sentimento maior do que o da maioria das pessoas em relação à ordem e ao propósito da vida) e 94 (Eu sou muito religioso (mais do que a maioria das pessoas) do meu próprio jeito) do NBI. Afirmavam, com grande humildade em relação a “Deus”, que não queriam “ser melhores do que ninguém”. Tal fato demonstra a necessidade de uma reformulação destes itens em uma nova adaptação transcultural, uma vez que esta particularidade não foi observada à adaptação inicial (21). Isso pode ter comprometido a descrição da religiosidade neste estudo, mostrando a

necessidade de outros instrumentos como o INSPIRIT, que foi recentemente adaptado à população brasileira (22).

Parece que o NBI avalia principalmente características da religiosidade intrínseca (23,24), mas está longe de ser um instrumento ideal, capaz de diferenciar a hiperreligiosidade, descrita como uma “febre religiosa aguda”, da religiosidade associada a uma crença com rígidos valores morais, culpa e influência da cultura. Uma proposta interessante seria identificar os indivíduos com nítidas alterações nos traços comportamentais e avaliá-los, já que o NBI mostrou-se muitas vezes pouco específico para identificar os casos tipicamente descritos na literatura e observados na clínica. É relevante também delimitar os critérios para cada traço como, por exemplo, a hipergrafia (3,25). Simultaneamente, parece relevante a avaliação clínica associada aos relatos dos pacientes e acompanhantes, diferenciando comportamentos mais estáveis e clinicamente significativos, daqueles mais flutuantes e condizentes com o contexto sociocultural.

REFERÊNCIAS

1. Trimble MR. The soul in the brain: the cerebral basis of language, art and belief. Baltimore: The Johns Hopkins University Press; 2007.
2. Trimble M, Freeman A. An investigation of religiosity and the Gastaut-Geschwind syndrome in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2006 Nov;9(3):407-414.
3. Roberts J, Robertson M, Trimble M. The lateralising significance of hypergraphia in temporal lobe epilepsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1982 Feb 1;45(2):131 -138.
4. Waxman SG, Geschwind N. The interictal behavior syndrome of temporal lobe epilepsy. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1975 Dec;32(12):1580-1586.
5. Trevisol-Bittencourt PC, Troiano AR. Síndrome de personalidade interictal na epilepsia do lobo temporal não-dominante: relato de caso. *Arq Neuropsiquiatr*. 2000;58(2B):548-555.
6. Blumer D. The illness of Vincent van Gogh. *Am J Psychiatry*. 2002 Apr;159(4):519-526.
7. James W. *Varieties of Religious Experience*. New York: Routledge; 2008.
8. Dalgalarondo P. *Religião, Psicopatologia & Saúde Mental*. Porto Alegre: Artmed; 2008.
9. Trimble M. William James and the religious experience. *CNS Spectr*. 2002 Dec;7(12):850.
10. da Cunha E. *Os Sertões*. São Paulo: Editora Martin Claret; 2003.
11. Valiente-Barroso C, Garcia-Garcia E. Neurological aspects related to altered consciousness

- states associated with spirituality. *Rev Neurol*. 2010 Aug 16;51(4):226-236.
12. Lobato M. *Urupês*. 12^a ed. São Paulo: Editora Brasiliense; 1962.
 13. Jobim H. Antonio Carlos Jobim - um Homem Iluminado. Rio de Janeiro: Nova Fronteira; 1996.
 14. Freud S. *The Future of an Illusion*. London: Penguin; 2008.
 15. Wuerfel J, Krishnamoorthy E, Brown R, Lemieux L, Koepp M, v Tebartz, et al. Religiosity is associated with hippocampal but not amygdala volumes in patients with refractory epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 Apr;75(4):640-642.
 16. Åsheim Hansen B, Brodtkorb E. Partial epilepsy with "ecstatic" seizures. *Epilepsy & Behavior*. 2003 Dec;4(6):667-673.
 17. Ozkara C, Sarý H, Hanođlu L, Yeni N, Aydođdu I, Ozyurt E. Ictal kissing and religious speech in a patient with right temporal lobe epilepsy. *Epileptic Disord*. 2004 Dec;6(4):241-245.
 18. Devinsky O. Postictal Psychosis: Common, Dangerous, and Treatable. *Epilepsy Curr*. 2008 Mar;8(2):31-34.
 19. Devinsky O. Right Cerebral Hemisphere Dominance for a Sense of Corporeal and Emotional Self. *Epilepsy & Behavior*. 2000 Feb;1(1):60-73.
 20. Miller BL, Seeley WW, Mychack P, Rosen HJ, Mena I, Boone K. Neuroanatomy of the self. *Neurology*. 2001;57(5):817 -821.
 21. Oliveira GNM, Kummer A, Salgado JV, Portela EJ, Sousa-Pereira SR, Mendes MFSG, et al. Crosscultural adaptation of the neurobehavior inventory (NBI) for Brazil. *J. epilepsy clin. neurophysiol*. 2009 9;15:123-129.
 22. Veronez IS, Bicalho MAH, Claudino LS, Walz R, Lin K. Cross-cultural translation of the INSPIRIT-R for Brazil and its applicability among epilepsy patients. *Arq. Neuro-Psiquiatr*. 2011;69(2b):310-315.
 23. H Koenig, Parkerson GR, Meador KG. Religion index for psychiatric research. *Am J Psychiatry*. 1997;154:885-886.
 24. Moreira-Almeida A, Peres MF, Aloe F, Lotufo Neto F, Koenig HG. Versão em português da Escala de Religiosidade da Duke: DUREL. *Rev. psiquiatr. clín*. 2008;35(1).
 25. Hermann BP, Whitman S, Arntson P. Hypergraphia in epilepsy: is there a specificity to temporal lobe epilepsy? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1983 Sep;46(9):848-853.

DISCUSSÃO

Ao abordar as alterações neuropsiquiátricas descritas na epilepsia deparamo-nos com um assunto vário e que exige uma aproximação multidimensional. O presente trabalho permitiu estudar diversos métodos para a investigação neuropsiquiátrica nas epilepsias, em destaque a ELT. Ressalta-se que é tarefa complexa estabelecer a real frequência de transtornos psiquiátricos na ELT já que as alterações psiquiátricas sofrem influência direta de diversos fatores como a gravidade das crises, o dano cerebral global, efeitos colaterais das drogas anti-epilépticas (DAEs) e suporte psicossocial (57). Levando em consideração estas particularidades, observamos na população estudada uma elevada frequência de transtornos mentais, principalmente depressão e ansiedade (8).

A depressão parece ser um pano de fundo psicopatológico que permeia frequentemente o estado mental de indivíduos com ELT. A elevada frequência de transtornos do humor é consonante com outros achados da literatura que atribuem especial importância às estruturas temporais na regulação do humor e da associação entre a ELT e os quadros depressivos (58-60). Argumenta-se que mecanismos patogênicos comuns a ambas as condições apontem para uma relação bidirecional entre depressão e epilepsia em que uma condição retroalimentaria a outra (40,41,60,61). Por exemplo, alterações volumétricas e funcionais em estruturas temporais como hipocampo e amígdala são descritas tanto na ELT como em quadros depressivos (62-67). Diante de uma grande variabilidade de fatores de confusão, pode ser difícil a nítida divisão entre lateralidade direita e esquerda (44), mas nossos dados destacam um envolvimento especial de danos a estruturas temporais esquerdas nos sintomas depressivos, como descrito no Artigo 2. A avaliação do NBI, no décimo Artigo, também reforça esta hipótese ao achado de uma maior associação entre o traço “tristeza” e esclerose mesial

temporal esquerda. Outros relatos da literatura apontam para um maior comprometimento funcional à esquerda e depressão (68-72), sendo possível supor que disfunções temporais esquerdas alterem o equilíbrio entre as funções direita e esquerda, favorecendo uma hiperatividade do hemisfério direito, responsável por uma carga afetiva mais depressiva (70).

A depressão exerce um grande impacto negativo sobre a qualidade de vida e pudemos demonstrar que é a principal variável ligada ao risco de suicídio na ELT, mesmo quando consideradas variáveis clínicas e impulsividade, assunto abordado no Artigo 4. Destacamos a importância da avaliação do suicídio no exame neuropsiquiátrico na ELT (73-76,8). Foi elevada a frequência de risco de suicídio (28,8%) e de pacientes que haviam tentado suicídio (21,2%). Especial gravidade pôde ser constatada em 6,1% dos indivíduos que apresentavam alto risco de suicídio e relatavam tentativas prévias. Mecanismos neurofisiológicos comuns como disfunções serotoninérgicas no córtex pré-frontal podem estar subjacentes à depressão, epilepsia e déficits na inibição cognitiva, aumentando o risco de comportamento suicida e impulsivo (41,77,62,78). Risco de suicídio na epilepsia é determinado por uma complexa combinação de diversos fatores, como psicopatologia (especialmente depressão), flexibilidade cognitiva, controle inibitório, traços de personalidade, habilidades de resolução de problemas, estressores psicossociais e a gravidade das crises, entre outros (41,58,79). Dentre os fatores citados, sublinhamos que o tratamento adequado da depressão é uma medida prática a ser sempre buscada na prevenção do suicídio na epilepsia.

No entanto, os Artigos 2 e 5 evidenciam o subdiagnóstico e subtratamento da depressão e outros transtornos mentais em nosso meio, fato também comumente descritos em outros centros de epilepsia no Brasil e no exterior (3,5,36,80,61,81).

Destaca-se aqui a aplicabilidade de instrumentos de rastreamento e avaliação da depressão (IDTN-E, BDI e HAM-D) que podem auxiliar neurologistas, outros clínicos e pesquisadores na identificação deste transtorno na epilepsia. O BDI é um inventário largamente usado em pesquisas, inclusive como indicador do diagnóstico de depressão (16,18,64). Contudo, na literatura nacional ainda não havia pontos de corte especificamente estudados na epilepsia. Identificamos que os pontos de corte deveriam ser superiores aos sugeridos para a população sem epilepsia, tanto para o BDI como para a HAM-D. De fato, vários fatores ligados à epilepsia como queixas de memória, comuns na ELT, prejuízos na concentração, sono e fadiga decorrentes das DAEs podem ser erroneamente diagnosticados como depressão, fazendo com que os pacientes pontuem mais nas referidas escalas. Levando em consideração esses aspectos, a disponibilidade do IDTN-E para a população brasileira auxilia na rotineira avaliação de pessoas com epilepsia, não só por minimizar os fatores de confusão das variáveis clínicas associadas à epilepsia que mimetizam depressão, mas também por sua praticidade. Estes achados são originais e podem contribuir no delineamento de pesquisas futuras e também para aprimorar o diagnóstico e tratamento da depressão na epilepsia.

Quadros afetivos com irritabilidade intermitente são descritos em pacientes com epilepsia no período interictal (19). Tais quadros, conhecidos como transtorno disfórico interictal (TDI), não preenchem critérios para as principais entidades nosológicas do eixo I do DSM, mas causam sérios prejuízos aos indivíduos (18). Este assunto necessita de maiores estudos e sem dúvida o acesso à versão brasileira do IDDI (21) favorecerá investigações futuras. Inclusive, acredita-se que muitos pacientes com o TDI são subdiagnosticados ou diagnosticados com outros transtornos mentais, como o transtorno bipolar (15,18). Apesar da elevada frequência encontrada do transtorno bipolar no

presente estudo, acredita-se que quadros bipolares típicos sejam raros na epilepsia (15). A descrição de uma elevada prevalência do transtorno bipolar talvez atente para o fato da necessidade de instrumentos de avaliação do humor além dos tradicionais métodos utilizados em psiquiatria. Nesta direção o IDDI vem suprir uma lacuna e proporcionará estudos futuros que permitiram uma descrição mais precisa destes quadros que simulam fenotipicamente o transtorno bipolar. Além disso, Blumer descreve uma estreita correlação entre quadros disfóricos e suicídio, apontando para a necessidade especial de se avaliar o TDI na epilepsia (82). A disponibilidade do IDDI também abre o caminho para estudos no Brasil que possam elucidar também o papel da disforia interictal, levando-se em consideração a depressão e impulsividade, no risco de suicídio na epilepsia.

Abrangendo a variedade de quadros psicopatológicos na epilepsia, procuramos estudar a síndrome de Gastaut-Geschwind no Artigo 10. Este é o primeiro trabalho na literatura nacional a analisar detalhadamente o NBI e suas propriedades na descrição das alterações comportamentais na epilepsia. Este é também o trabalho com maior número de indivíduos a abordar o tema na literatura internacional. Constatamos uma elevada frequência de quadros comportamentais como emotividade, viscosidade e hiperreligiosidade. De um modo geral, sintomas depressivos influenciam bastante os traços avaliados no NBI e pode ser que muitos traços ligados a emotividade e viscosidade sofram influência da depressão ao uso do instrumento. Daí a importância de se considerar a interpretação dos resultados destes instrumentos em conjunto com toda a avaliação neuropsiquiátrica. É possível ainda que muitas das características descritas como pertencentes a uma “personalidade epiléptica” sejam na verdade sintomas de tradicionais síndromes psiquiátricas, como depressão e esquizofrenia. Uma proposta interessante seria identificar os indivíduos com nítidas alterações nos traços

comportamentais e avaliá-los, já que o NBI mostrou-se muitas vezes pouco específico para distinguir os casos cujo relato é claramente descrito na literatura e observação clínica (83). De fato o estudo da neurobiologia do comportamento encontra na ELT um modelo bastante propício, dada as alterações patológicas específicas a uma região neuroanatômica. Adaptações neste inventário, baseadas nas deficiências observadas na versão brasileira do instrumento podem aprimorar o estudo das alterações comportamentais na epilepsia, abrindo caminho para o melhor entendimento dos mecanismos neurobiológicos subjacentes.

Vale frisar que esta população, assim como a de muitos outros estudos acerca da ELT, representa um centro terciário, composto majoritariamente por pacientes com epilepsia refratária (8), o que limita a extensão destes dados aqui descritos para toda a população de pessoas com epilepsia. Por outro lado, o presente trabalho retrata o perfil de muitos centros de tratamento da epilepsia no Brasil e contribui na avaliação neuropsiquiátrica de muitos candidatos à cirurgia da epilepsia, por exemplo. Oportunamente, será possível reavaliar pacientes eventualmente submetidos à temporolobectomia, verificando o impacto da cirurgia sobre o estado mental e essa é uma das perspectivas futuras deste trabalho. A avaliação pré e pós-cirúrgica fornece parâmetros para responder às questões sobre lateralidade e neurobiologia dos transtornos mentais e são promissores os estudos que incluam também dados de neuroimagem funcional, avaliação neuropsicológica e VEEG. Pode-se concluir que novas ferramentas de neuroimagem podem proporcionar um melhor entendimento neurofuncional do comportamento humano, mas para isso é imprescindível que as ferramentas clínicas também acompanhem esta evolução e sejam eficazes na delimitação fenotípica dos correspondentes comportamentais.

Extrapolando o reducionismo estatístico, casos ilustrativos foram apresentados, ressaltando a impressão do entrevistador de tema de alta complexidade como religiosidade, espiritualidade e escrita. As entrevistas, muitas delas prolongadas, algumas durando mais de três horas, proporcionaram um contato mais próximo e escuta dos depoimentos dos pacientes. Algumas pessoas, ao serem convidadas afirmavam veementemente que não sentiam nada e não precisavam ser consultadas. Muitas, ao receberem o convite do psiquiatra, respondiam com certa hostilidade afirmando que não eram “doidos”. Alguns destes pacientes, ao serem escutados com mais atenção, revelavam dificuldades no trabalho, família e em relação à doença e não raro preenchiam critérios para diagnóstico de algum transtorno do humor ou ansiedade. Em outros casos, pacientes e familiares viam a entrevista como positiva e agradeciam a oportunidade para “desabafar”, ou entender melhor seu problema. Observa-se simultaneamente a importância de uma rede de apoio a familiares, pacientes e todo admirável esforço de profissionais para a busca ativa de possíveis transtornos mentais.

Concluindo, o presente estudo corrobora a diversidade psicopatológica encontrada na ELT, o que justifica o fascínio pelo seu estudo sob a ótica das neurociências. A análise dos quadros neuropsiquiátricos na epilepsia através de instrumentos validados e padronizados, como o IDTN-E, BDI, HAM-D, NBI e IDDI, permitem a melhor descrição e estudo dos transtornos mentais nesta condição neurológica. Enfim, a busca por intervenções precoces e efetivas é indispensável para um melhor controle dos sintomas psiquiátricos que agravam as crises epiléticas e vice-versa. A utilização dos métodos aqui descritos pode facilitar o diagnóstico de transtornos mentais em sua fase inicial podendo minimizar a morbidade e o impacto na qualidade de vida das pessoas com ELT.

REFERÊNCIAS

1. Ramón y Cajal S. Regras e Conselhos Sobre a Investigação Científica. 3rd ed. São Paulo: Editora Universidade de São Paulo; 1979.
2. Tellez-Zenteno JF, Patten SB, Jetté N, Williams J, Wiebe S. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis. *Epilepsia*. 2007 Dec;48(12):2336-2344.
3. Marchetti RL. Epilepsy in the shadow of Brazilian psychiatry. *Rev Bras Psiquiatr*. 2004;26(1):67-68.
4. Kanner AM, Soto A, Gross-Kanner H. Prevalence and clinical characteristics of postictal psychiatric symptoms in partial epilepsy. *Neurology*. 2004 Mar 9;62(5):708-713.
5. Kanner AM. Psychiatric issues in epilepsy: The complex relation of mood, anxiety disorders, and epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2009;15(1):83-87.
6. Oliveira GNM, Kummer A, Salgado JV, Marchetti RL, Teixeira AL. Neuropsychiatric Disorders of Temporal Lobe Epilepsy. *Rev Bras Neurol*. 2009;45(1):15-23.
7. Adda CC, Castro LHM, de Oliveira GNM, Teixeira AL. Epilepsias. In: *Neurologia Cognitiva e do Comportamento*. Rio de Janeiro: Revinter; 2012.
8. de Oliveira GNM, Kummer A, Salgado JV, Portela EJ, Sousa-Pereira SR, David AS, et al. Psychiatric disorders in temporal lobe epilepsy: an overview from a tertiary service in Brazil. *Seizure*. 2010 Oct;19(8):479-484.
9. de Oliveira GNM, David AS, Teixeira AL. Temporal lobe epilepsy psychopathology. *Newsletter of the Section of Neuropsychiatry Royal College of Psychiatrists*. 2011 Spring;(4):13-15.
10. de Oliveira GNM, Kummer A, Salgado JV, Filho GMDA, David AS, Teixeira AL. Suicidality in temporal lobe epilepsy: measuring the weight of impulsivity and depression. *Epilepsy Behav*. 2011 Dec;22(4):745-749.
11. de Oliveira GNM, Kummer A, Salgado JV, Portela EJ, Sousa-Pereira SR, David AS, et al. Brazilian version of the Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy (NDDI-E). *Epilepsy & Behavior*. 2010 Nov;19(3):328-331.
12. de Oliveira GNM, Araújo Filho GMD, Kummer A, Salgado JV, Portela EJ, Sousa-Pereira SR, et al. Inventário de Depressão em Transtornos Neurológicos para a Epilepsia (IDTN-E): versão brasileira de um instrumento de rastreamento. *J Epilepsy Clin Neurophysiol*. 2011;17(2):49-53.

13. de Oliveira GNM, Araújo Filho GMD, Kummer A, Salgado JV, Portela EJ, Sousa-Pereira SR, et al. Inventário de Depressão de Beck (BDI) e Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton (HAM-D) em pacientes com epilepsia. *J Bras Psiquiatr.* 2011;60(2):131-134.
14. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry.* 1998;59 Suppl 20:22-33;quiz 34-57.
15. Mula M, Schmitz B, Jauch R, Cavanna A, Cantello R, Monaco F, et al. On the prevalence of bipolar disorder in epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2008 Nov;13(4):658-661.
16. Krishnamoorthy ES. The Evaluation of Behavioral Disturbances in Epilepsy. *Epilepsia.* 2006;47(s2):3-8.
17. Araújo Filho GM, Pellegrino RV, Yacubian EMT. Psychiatric disorders in epilepsy: a proposal for classification by the ILAE commission on neuropsychiatry. *J Epilepsy Clin Neurophysiol.* 2008;14(3):119-123.
18. Mula M, Jauch R, Cavanna A, Collimedaglia L, Barbagli D, Gaus V, et al. Clinical and psychopathological definition of the interictal dysphoric disorder of epilepsy. *Epilepsia.* 2008;49(4):650-656.
19. Mula M, Jauch R, Cavanna A, Gaus V, Kretz R, Collimedaglia L, et al. Interictal dysphoric disorder and periictal dysphoric symptoms in patients with epilepsy. *Epilepsia.* 2010 Jul;51(7):1139-1145.
20. Krishnamoorthy E, Trimble M, Blumer D. The classification of neuropsychiatric disorders in epilepsy: A proposal by the ILAE Commission on Psychobiology of Epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2007;10(3):349-353.
21. Araújo Filho GM A, de Oliveira GNM, Oliva CH, Mazetto L, Kummer A, Alonso NB, et al. Translation and cross-cultural adaptation of the Interictal Dysphoric Disorder Inventory (IDDI). *J Epilepsy Clin Neurophysiol.* 2010;16(4):155-161.
22. Oliveira GNM, Kummer A, Salgado JV, Portela EJ, Sousa-Pereira SR, Mendes MFSG, et al. Crosscultural adaptation of the neurobehavior inventory (NBI) for Brazil. *J. epilepsy clin. neurophysiol.* 2009 9;15:123-129.
23. Bertram EH. Temporal lobe epilepsy: Where do the seizures really begin? *Epilepsy Behav.* 2009 Jan;14(1, Supplement 1):32-37.
24. Teixeira AL, Salgado JV. Epilepsia: uma revisão para o psiquiatra. *Psiquiatr Biol.* 2004;12:107-14.
25. Andrade-Valença LPA, Valença MM, Velasco TR, Leite JP. Epilepsia do lobo temporal mesial associada à esclerose hipocampal. *J Epilepsy Clin Neurophysiol.* 2006 3;12(1):31-36.

26. Michelucci R, Pasini E, Nobile C. Lateral temporal lobe epilepsies: Clinical and genetic features. *Epilepsia*. 2009;50(s5):52-54.
27. Mellers JDC. Epilepsy. In: Lishman's Organic Psychiatry: A Textbook of Neuropsychiatry. Wiley-Blackwell; 2009.
28. Kandravicius L, Hallak JEC, Leite JP. Psicose e depressão na epilepsia do lobo temporal. *Psychosis and depression in temporal lobe epilepsy. J Epilepsy Clin Neurophysiol*. 2007 12;13:163-167.
29. Engel J Jr, Williamson PD, Wieser H-G. Mesial temporal lobe epilepsy. In: *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 2417-2426.
30. Engel J. Mesial Temporal Lobe Epilepsy: What Have We Learned? *Neuroscientist*. 2001;7(4):340-352.
31. Henkel A, Noachtar S, Pfänder M, Lüders HO. The localizing value of the abdominal aura and its evolution: a study in focal epilepsies. *Neurology*. 2002 Jan 22;58(2):271-276.
32. Sazgar M, Carlen PL, Wennberg R. Panic attack semiology in right temporal lobe epilepsy. *Epileptic Disord*. 2003 Jun;5(2):93-100.
33. Seneviratne U. Fyodor Dostoevsky and his falling sickness: a critical analysis of seizure semiology. *Epilepsy Behav*. 2010 Aug;18(4):424-430.
34. Kanemoto K, Tadokoro Y, Oshima T. Violence and postictal psychosis: A comparison of postictal psychosis, interictal psychosis, and postictal confusion. *Epilepsy & Behavior*. 2010 Oct;19(2):162-166.
35. Yacubian EMT, Caboclo LOSF. Epilepsy and stigma: An approach to understanding through the life and works of the Brazilian writer Machado de Assis (1839-1908). *Epilepsy & Behavior*. 2011 Mar;20(3):465-470.
36. Gallucci Neto J, Marchetti RL. Epidemiologic aspects and relevance of mental disorders associated with epilepsy. *Rev Bras Psiquiatr*. 2005;27(4):323-328.
37. Gilliam FG, Barry JJ, Hermann BP, Meador KJ, Vahle V, Kanner AM. Rapid detection of major depression in epilepsy: a multicentre study. *Lancet Neurol*. 2006 May;5(5):399-405.
38. Oliveira GNM, Salgado JV, Portela E, Pereira SRS, Teixeira AL. Crises não-epilépticas: clínica e terapêutica. *J. bras. psiquiatr*. 2008;57(1):52-56.
39. Adams SJ, O'Brien TJ, Lloyd J, Kilpatrick CJ, Salzberg MR, Velakoulis D. Neuropsychiatric morbidity in focal epilepsy. *Br J Psychiatry*. 2008 Jun;192(6):464-469.

40. Kanner AM. Depression in Epilepsy: A Neurobiologic Perspective. *Epilepsy Curr.* 2005 Jan;5(1):21-27.
41. Kanner AM. Suicidality and Epilepsy: A Complex Relationship That Remains Misunderstood and Underestimated. *Epilepsy Curr.* 2009 May;9(3):63-66.
42. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia.* 1989 Aug;30(4):389-399.
43. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for Revised Clinical and Electroencephalographic Classification of Epileptic Seizures. *Epilepsia.* 1981;22(4):489-501.
44. Trimble MR. *The soul in the brain: the cerebral basis of language, art and belief.* Baltimore: The Johns Hopkins University Press; 2007.
45. Amorim P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validation of a short structured diagnostic psychiatric interview. *Rev Bras Psiquiatr.* 2000;22(3):106-15.
46. Brucki SM, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PH, Okamoto IH. Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr.* 2003;61(3B):777-781.
47. Bertolucci PH, Brucki SM, Campacci SR, Juliano Y. [The Mini-Mental State Examination in a general population: impact of educational status]. *Arq Neuropsiquiatr.* 1994 Mar;52(1):1-7.
48. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol.* 1959;32(1):50-55.
49. Ito LM, Ramos RT. Clinical Rating Scales: Panic Disorder. *Rev Psiquiatr Clín.* 1998;25(6):294-302.
50. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1960 Feb;23(1):56-62.
51. Moreno RA, Moreno DH. Hamilton (HAM-D) and Montgomery & Asberg (MADRS) rating scales. *Rev Psiquiatr Clín.* 1998;25(5):262-72.
52. Gorestein C, Andrade L. Beck Depression Inventory: Psychometric Properties of the Portuguese Version. *Rev Psiquiatr Clín.* 1998;25:245-50.
53. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1961 Jun;4:561-571.
54. Romano F, Elkis H. Translation and adaptation of the Brief Psychiatric Rating Scale-anchored version (BPRS-A). *J Bras Psiquiatr.* 1996;45(1):43-9.

55. Blumer D. Personality disorders in epilepsy. In: *Neuropsychiatry of personality disorders*. Boston: Blackwell Science; 1995. p. 230-63.
56. Diemen, L V, Szobot, C M, Kessler, F, Pechansky, F. Adaptation and construct validation of the Barratt Impulsiveness Scale (BIS 11) to Brazilian Portuguese for use in adolescents. *Rev. bras. psiquiatr.* 2007;29(2):153-156.
57. Araújo Filho GMD, Rosa VP, Caboclo LOSF, Sakamoto AC, Yacubian EMT. Prevalence of psychiatric disorders in patients with mesial temporal sclerosis. *J Epilepsy Clin Neurophysiol.* 2007;13(1):13-16.
58. Sanchez-Gistau V, Pintor L, Sugranyes G, Baillés E, Carreño M, Donaire A, et al. Prevalence of interictal psychiatric disorders in patients with refractory temporal and extratemporal lobe epilepsy in Spain. A comparative study. *Epilepsia.* 2010 Jul;51(7):1309-1313.
59. Jones JE. Are Anxiety and Depression Two Sides of the Same Coin? In: *Psychiatric Controversies in Epilepsy*. Elsevier Inc.; 2008. p. 89-109.
60. Kanner AM. Depression in epilepsy: a complex relation with unexpected consequences. *Curr. Opin. Neurol.* 2008 Apr;21(2):190-194.
61. Kanner AM. Epilepsy and mood disorders. *Epilepsia.* 2007;48(s9):20-22.
62. Hasler G, Bonwetsch R, Giovacchini G, Toczek MT, Bagic A, Luckenbaugh DA, et al. 5-HT_{1A} receptor binding in temporal lobe epilepsy patients with and without major depression. *Biol Psychiatry.* 2007 Dec 1;62(11):1258-1264.
63. Kanner AM. Epilepsy, suicidal behaviour, and depression: do they share common pathogenic mechanisms? *Lancet Neurol.* 2006 Feb;5(2):107-108.
64. Paparrigopoulos T, Ferentinos P, Brierley B, Shaw P, David AS. Relationship between post-operative depression/anxiety and hippocampal/amygdala volumes in temporal lobectomy for epilepsy. *Epilepsy Res.* 2008;81(1):30-35.
65. Briellmann RS, Hopwood MJ, Jackson GD. Major depression in temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: clinical and imaging correlates. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 2007 Nov;78(11):1226-1230.
66. Sheline YI, Wang PW, Gado MH, Csernansky JG, Vannier MW. Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996 Apr 30;93(9):3908-3913.
67. Lothe A, Didelot A, Hammers A, Costes N, Saoud M, Gilliam F, et al. Comorbidity between temporal lobe epilepsy and depression: a [18F]MPPF PET study. *Brain.* 2008 Oct;131(Pt 10):2765-2782.
68. Victoroff JI, Benson DF, Grafton ST, Engel J, Mazziotta JC. Depression in Complex Partial Seizures Electroencephalography and Cerebral Metabolic Correlates. *Arch Neurol.* 1994 Fevereiro 1;51(2):155-163.

69. Schmitz EB, Moriarty J, Costa DC, Ring HA, Ell PJ, Trimble MR. Psychiatric profiles and patterns of cerebral blood flow in focal epilepsy: interactions between depression, obsessionality, and perfusion related to the laterality of the epilepsy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 1997 May;62(5):458-463.
70. Hecht D. Depression and the hyperactive right-hemisphere. *Neuroscience Research.* 2010 Oct;68(2):77-87.
71. Bear DM, Fedio P. Quantitative analysis of interictal behavior in temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol.* 1977 Aug;34(8):454-467.
72. Altshuler LL, Devinsky O, Post RM, Theodore W. Depression, anxiety, and temporal lobe epilepsy. Laterality of focus and symptoms. *Arch Neurol.* 1990 Mar;47(3):284-288.
73. Stefanello S, Marín-Léon L, Fernandes PT, Min LL, Botega NJ. Suicidal thoughts in epilepsy: A community-based study in Brazil. *Epilepsy & Behavior.* 2010 Apr;17(4):483-488.
74. Espinosa AG, Machado RA, González SB, González MEG, Montoto AP, Sotomayor GT. Wisconsin Card Sorting Test performance and impulsivity in patients with temporal lobe epilepsy: Suicidal risk and suicide attempts. *Epilepsy & Behavior.* 2010 Jan;17(1):39-45.
75. Jones JE, Hermann BP, Barry JJ, Gilliam FG, Kanner AM, Meador KJ. Rates and risk factors for suicide, suicidal ideation, and suicide attempts in chronic epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2003 Oct;4 Suppl 3:S31-38.
76. Christensen J, Vestergaard M, Mortensen PB, Sidenius P, Agerbo E. Epilepsy and risk of suicide: a population-based case-control study. *Lancet Neurol.* 2007 Aug;6(8):693-698.
77. Alper K, Schwartz K, Kolts R, Khan A. Seizure Incidence in Psychopharmacological Clinical Trials: An Analysis of Food and Drug Administration (FDA) Summary Basis of Approval Reports. *Biol Psychiatry.* 2007 8;62(4):345-354.
78. Kanner AM. Depression and Epilepsy: A New Perspective on Two Closely Related Disorders. *Epilepsy Curr.* 2006 Sep;6(5):141-146.
79. Bell GS, Mula M, Sander JW. Suicidality in people taking antiepileptic drugs: What is the evidence? *CNS Drugs.* 2009;23(4):281-292.
80. Kanner A, Palac S. Neuropsychiatric complications of epilepsy. *Current Neurology and Neuroscience Reports.* 2002 Jul 1;2(4):365-372.
81. Friedman DE, Kung DH, Laowattana S, Kass JS, Hrachovy RA, Levin HS. Identifying depression in epilepsy in a busy clinical setting is enhanced with systematic screening. *Seizure.* 2009 Jul;18(6):429-433.

82. Blumer D, Montouris G, Davies K, Wyler A, Phillips B, Hermann B. Suicide in epilepsy: psychopathology, pathogenesis, and prevention. *Epilepsy Behav.* 2002 Jun;3(3):232-241.
83. Mungas D. Interictal behavior abnormality in temporal lobe epilepsy. A specific syndrome or nonspecific psychopathology? *Arch. Gen. Psychiatry.* 1982 Jan;39(1):108-111.