



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”  
FACULDADE DE MEDICINA**

**Lunizia Mattos Mariano**

**Uso da lamotrigina no controle de impulso e na  
cognição social de pacientes com  
epilepsia do lobo temporal**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestra em Mestrado Profissional Associado à Residência Médica.

Orientador: Prof. Dr. Arthur Oscar Schelp  
Coorientador: Prof. Dr. Luiz Eduardo Gomes García Betting

**Botucatu  
2023**

Lunizia Mattos Mariano

Uso da lamotrigina no controle de impulso e na  
cognição social de pacientes com  
epilepsia do lobo temporal

Dissertação apresentada à Faculdade de  
Medicina, Universidade Estadual Paulista  
“Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de  
Botucatu, para obtenção do título de  
Mestra em Mestrado Profissional  
Associado à Residência Médica.

Orientador: Prof. Dr. Arthur Oscar Schelp  
Coorientador: Prof. Dr. Luiz Eduardo Gomes Gárcia Betting

Botucatu  
2023

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: MARIA CAROLINA A. CRUZ E SANTOS-CRB 8/10188

Mariano, Lunizia Mattos.

Uso da lamotrigina no controle de impulso e na cognição social de pacientes com epilepsia do lobo temporal / Lunizia Mattos Mariano. - Botucatu, 2023

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Arthur Oscar Schelp

Coorientador: Luiz Eduardo Gomes Gárcia Betting

Capes: 40100006

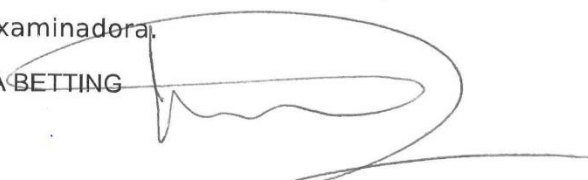
1. Epilepsia do Lobo Temporal. 2. Percepção social. 3. Lamotrigina.

Palavras-chave: Epilepsia do lobo temporal mesial; Impulsividade; Lamotrigina.

**ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE Mestrado de LUNIZIA MATTOS MARIANO SOUSA, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA, DA FACULDADE DE MEDICINA - CÂMPUS DE BOTUCATU.**

Aos 28 dias do mês de setembro do ano de 2023, às 14:30 horas, no(a) Sala 2 de Reuniões do Prédio da Administração da FMB/Unesp, realizou-se a defesa de DISSERTAÇÃO DE Mestrado de LUNIZIA MATTOS MARIANO SOUSA, intitulada **Uso de Lamotrigina no Controle de Impulso e na Cognição Social de pacientes com Epilepsia do Lobo Temporal**. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Prof. Dr. LUIZ EDUARDO GOMES GARCIA BETTING (Co-orientador(a) - Participação Presencial) do(a) Depto. de Neurologia, Psicologia e Psiquiatria / FM/Botucatu - Unesp, Prof. Dr. RODRIGO BAZAN (Participação Presencial) do(a) Depto. de Neurologia, Psicologia e Psiquiatria / FM/Botucatu - Unesp, Profa. Dra. KÁREN FERNANDA ALVES (Participação Virtual) do(a) Hospital 22 de outubro - Mogi Mirim/SP. Após a exposição pela mestrandia e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final: APROVADA. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Prof. Dr. LUIZ EDUARDO GOMES GARCIA BETTING



---

*Aos meus pais, **Luiza** e **João**, pelo amor incondicional e por me incentivarem a ser uma melhor versão de mim mesma, sempre.*

---

## AGRADECIMENTOS

Aos meus orientadores, **Professor Arthur Oscar Schelp** e **Luiz Eduardo Gomes Gárcia Betting**, pela dedicação na orientação deste trabalho e por sempre acreditarem em mim.

Aos **pacientes do Ambulatório de Epilepsia do HC-FMB**, pela oportunidade para aprender a ser uma epileptologista e uma pessoa melhor.

 **Elisabete, Eliane, Alessandra** e **Rosineide**, por serem maravilhosas técnicas de eletroencefalograma (EEG) e por sempre me ajudarem nos encaixes de exames.

Aos meus colegas de trabalho, **Lucas** e **Yasmim**, pela cooperação.

Aos meus irmãos, **Jhonathan**, inspiração para a minha pesquisa, e **João**, que sempre me apoiaram, perdoadando a minha ausência por vários anos.

Ao **Guilherme**, pela parceria.

---

## RESUMO

Mariano LM. Uso da lamotrigina no controle de impulso e na cognição social de pacientes com epilepsia do lobo temporal [mestrado]. Botucatu, SP: Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”; 2023.

**Introdução:** A epilepsia do lobo temporal (ELT) é um tipo de epilepsia focal em que as crises iniciam em uma ou várias áreas do lobo temporal. Cerca de 60% dos pacientes com ELT não adquirem controle das crises mesmo após o tratamento otimizado com diferentes classes de medicações anticrise. Além disso, os indivíduos com Epilepsia do Lobo Temporal Mesial (ELTM) sofrem com estigmas associados aos transtornos psicológicos, o que afeta a qualidade de vida e funcionalidade dessas pessoas. **Objetivos:** Estudar a ação da lamotrigina na cognição e comportamento de pacientes com ELT. **Métodos:** Foram empregados na amostra de 66 pacientes com ELT o questionário de triagem Exame Internacional de Transtorno de Personalidade (do inglês *International Personality Disorder Examination* – IPDE) baseado na Classificação Internacional das Doenças (CID 10), é composto por 59 questões, apto para triagem de transtorno de personalidade (sendo a personalidade impulsiva a de interesse desse estudo) e o Inventário Neuropsicológico (do inglês *Bear-Fedio*) – BFI, um teste de negativo/positivo com 100 quesitos formulado para analisar os tipos de padrões de comportamento social, retratando 18 tipos de comportamentos comuns à ELT, a fim de obter dados sobre os demais tipos de personalidades prevalentes na população com ELT do ambulatório de epilepsia da UNESP, a fim de analisá-los futuramente além de se objetivar a evitar o viés de seleção. O poder do estudo foi de 80% com erro  $\alpha$  de 0,05. O teste do Qui-quadrado foi aplicado para estudar a relação entre diferentes variáveis demográficas com a presença de transtorno de personalidade impulsiva do IPDE e os quesitos de ódio/vingança e euforia do BFI. **Resultados:** A amostra de 66 pacientes foi composta por 23 homens e 43 mulheres, sendo a média de idade do estudo corrente de 49 anos nos dois grupos, com uma mediana de 51 anos, sendo o mais novo com 18 e o mais velho de 80 anos. A localização da alteração do eletroencefalograma e/ou ressonância magnética encéfalo à esquerda, respectivamente, 10 e 15 pacientes, num total de 25 pacientes, ou seja, 83% da amostra total em uso de lamotrigina apresentaram lesão temporal à esquerda, o que de teria maior relação com a irritabilidade intimamente relacionado ao transtorno de impulsividade. Foram obtidos 48 pacientes com critérios positivos para impulsividade de acordo com o questionário IPDE representando 80% da amostra de pacientes com ELT. Já em relação ao BFI, pelos critérios de raiva/agressividade e euforia, respectivamente, 26 e 44 pacientes positivos, correspondendo a 46% positivos para a presença de raiva e agressividade e 76% positivos para o critério de euforia na amostra total. Enquanto esses critérios foram positivos para, respectivamente, 40% e 70%, em uso de lamotrigina. Porém não foi alcançada significância estatística ao se estudar o controle de impulso nos pacientes em uso de lamotrigina quando comparados com os grupos em uso de outras medicações anticrise. **Conclusão:** O estudo atual não conseguiu demonstrar se lamotrigina seria superior às outras medicações anticrise no controle da impulsividade, de acordo com a avaliação dos questionários IPDE e BFI.

**Palavras-chave:** epilepsia do lobo temporal mesial; impulsividade; lamotrigina.

---

## ABSTRACT

Mariano LM. Use of lamotrigine in impulse control and social cognition in patients with temporal lobe epilepsy [thesis]. Botucatu, SP: Faculty of Medicine of Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”; 2023.

**Introduction:** Temporal lobe epilepsy (TLE) is a type of focal epilepsy in which seizures begin in one or more areas of the temporal lobe. Around 60% of patients with TLE do not gain seizure control even after optimized treatment with different classes of anti-seizure medications. Furthermore, individuals with MTLE suffer from stigma associated with psychological disorders, which affects their quality of life and functionality. **Objectives:** To study the action of lamotrigine on the cognition and behavior of patients with TLE. **Methods:** The International Personality Disorder Examination (IPDE) screening questionnaire was used in the sample of 66 patients with TLE, based on The International Classification of Diseases (ICD10), consisting of 59 questions, suitable for personality disorder screening (impulsive personality being the one of interest in this study) and the Neuropsychological Inventory (from the English Bear-Fedio) – BFI, a negative/positive test with 100 questions formulated to analyze the types of social behavior patterns, portraying 18 types of behaviors common to TLE, in order to obtain data on the other types of personalities prevalent in the population with TLE at the UNESP epilepsy outpatient clinic, in order to analyze them in the future, in addition to aiming to avoid selection bias. The power of the study was 80% with an  $\alpha$  error of 0.05. The chi-square test was applied to study the relationship between different demographic variables with the presence of impulsive personality disorder from the IPDE and the hatred/vengeance and euphoria items from the BFI. **Results:** the sample of 66 patients was composed of 23 men and 43 women, with the average age in the current study being 49 years in both groups, with a median of 51 years, the youngest being 18 and the oldest being 80. Years. The location of the change in the EEG and/or brain MRI on the left, respectively, 10 and 15 patients, in a total of 25 patients, that is, 83% of the total sample using lamotrigine presented a temporal lesion on the left, which would have been greater relationship with irritability closely related to impulsivity disorder. 48 patients with positive criteria for impulsivity were obtained according to the IPDE questionnaire, representing 80% of the sample of patients with TLE. Regarding the BFI, according to the criteria of anger/aggressiveness and euphoria, respectively, 26 and 44 positive patients, corresponding to 46% positive for the presence of anger and aggressiveness and 76% positive for the euphoria criterion in the total sample. While these criteria were positive for, respectively, 40% and 70%, using lamotrigine. However, statistical significance was not achieved when studying impulse control in patients using lamotrigine when compared with groups using other anti-seizure medications. **Conclusion:** The current study was unable to demonstrate whether lamotrigine would be superior to other anti-seizure medications in controlling impulsivity, according to the evaluation of the IPDE and BFI questionnaires.

**Keywords:** temporal lobe epilepsy; impulsivity; lamotrigine.

---

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1 -</b>	Dados dos pacientes em politerapia .....	<b>31</b>
<b>Tabela 2 -</b>	Dados dos pacientes em monoterapia lamotrigina e carbamazepina ..	<b>32</b>

---

## LISTA SIGLAS E ACRÔNIMOS

<b>BFI</b>	<i>Bear-Fedio Personality Inventory</i>
<b>DSM</b>	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
<b>EEG</b>	Eletroencefalograma
<b>ELT</b>	Epilepsia do Lobo Temporal
<b>ELTM</b>	Epilepsia do Lobo Temporal Mesial
<b>ELTN</b>	Epilepsia do Lobo Temporal Neocortical
<b>GABA</b>	<i>Gamma-Amino Butyric Acid</i>
<b>IPDE</b>	<i>International Personality Disorder Examination</i>
<b>TDAH</b>	Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade/Impulsividade
<b>ToM</b>	<i>The effects of theory of mind</i>

---

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>10</b>
<b>1.1</b>	<b>Conceito de epilepsia do lobo temporal</b> .....	<b>11</b>
<b>1.2</b>	<b>Diagnóstico etiológico e clínico da epilepsia do lobo temporal</b> .....	<b>12</b>
<i>1.2.1</i>	<i>Quadro clínico</i> .....	<i>12</i>
<i>1.2.2</i>	<i>Neurofisiologia</i> .....	<i>13</i>
<b>1.3</b>	<b>Implicações da epilepsia do lobo temporal nos transtornos de personalidade</b> .....	<b>13</b>
<b>1.4</b>	<b>A relação entre a epilepsia do lobo temporal na cognição social</b> .....	<b>16</b>
<b>1.5</b>	<b>ELTM relacionada com os diferentes aspectos da cognição</b> .....	<b>17</b>
<b>1.6</b>	<b>Papel especial da lamotrigina (versus carbamazepina, topiramato e valproato) no controle de impulso</b> .....	<b>20</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>24</b>
<b>2.1</b>	<b>Objetivo geral</b> .....	<b>25</b>
<b>2.2</b>	<b>Objetivos específicos</b> .....	<b>25</b>
<b>3</b>	<b>MÉTODOS</b> .....	<b>26</b>
<b>3.1</b>	<b>Critérios de inclusão</b> .....	<b>27</b>
<b>3.2</b>	<b>Critérios de exclusão</b> .....	<b>27</b>
<b>3.3</b>	<b>Instrumentos</b> .....	<b>27</b>
<b>3.4</b>	<b>Análise estatística</b> .....	<b>28</b>
<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>30</b>
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>33</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>38</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>40</b>
	<b>ANEXO A – EXAME INTERNACIONAL DE TRANSTORNO DE PERSONALIDADE</b> .....	<b>47</b>
	<b>ANEXO B – INVENTÁRIO NEUROPSICOLÓGICO</b> .....	<b>50</b>

# **1 INTRODUÇÃO**

---

## 1 INTRODUÇÃO

### 1.1 Conceito de epilepsia do lobo temporal

A epilepsia do lobo temporal (ELT) é um tipo de epilepsia focal em que as crises iniciam em uma ou várias áreas do lobo temporal. A ELT pode ser dividida em dois tipos, de acordo com a classificação de síndromes epiléticas (Scheffer et al., 2017), a mais prevalente é a epilepsia do lobo temporal mesial (ELTM), acometendo as partes mesiais temporais, tais como o hipocampo, córtex entorrinal, amígdala e giro parahipocampal. Já o segundo tipo é a ELT lateral ou neocortical (ELTN), em que as crises se iniciam no neocórtex temporal (giros temporais superior, medial e inferior, regiões temporo-occipital e temporo-parietais áreas sensoriais associativas de audição, funções visuais e de linguagem) (Pascual, 2007; Scheffer et al., 2017).

Cerca de 60% dos pacientes acometidos pela ELT não adquirem controle das crises mesmo após o tratamento otimizado com diferentes classes de medicações anticrise. Para essas pessoas, a cirurgia de epilepsia pode ser um tratamento alternativo e eficaz. Os casos são selecionados após ampla gama de estudos pré-cirúrgicos que incluem história clínica e exame neurológico, estudos neurofisiológicos complexos (eletroencefalograma e vídeo-eletroencefalografia), estudos de neuroimagem e avaliação neuropsicológica (Pascual, 2007).

De acordo com Wiebe et al. (2001) e Engel et al. (2012), o tratamento cirúrgico para ELTM é superior à terapia médica prolongada para esses casos selecionados. Em alguns casos, mesmo com o tratamento cirúrgico as crises persistem visto que o processo fisiopatológico da epilepsia do lobo temporal pode favorecer a preservação da epileptogênese após a retirada da área primária (Pascual, 2007; Coan e Cendes, 2013).

Indivíduos com ELTM sofrem com estigmas associados aos transtornos psicológicos, relacionados a alteração funcional temporal, o que afeta a qualidade de vida e funcionalidade dessas. Com isso, este trabalho objetiva verificar a eficácia do uso de também usados como psicotrópicos, em especial, a lamotrigina, no controle de impulso que também se encontra prejudicado em diversos transtornos do humor (Baishya et al., 2020).

## 1.2 Diagnóstico etiológico e clínico da epilepsia do lobo temporal

### 1.2.1 Quadro clínico

O estudo de Maizuliana et al. (2020) revelou diferença clínicas, semiológicas, eletroencefalográficas neuropsicológicas entre os dois subtipos principais de ELT. Um dos achados foi que pacientes com ELTN tem início do quadro mais tardiamente em comparação àqueles com ELTM. Foldvary et al. (1997) descobriram que 90% de seus pacientes com ELTM tinham menos de 16 anos no início da epilepsia e a frequência de crises febris foi significativamente maior do que nos pacientes com ELTN na proporção de 1:10. Além disso, os grupos neocortical e mesial diferiram na duração das crises e história familiar de epilepsia (Maizuliana et al., 2020).

Em relação a semiologia das crises, as crises focais perceptivas estavam presentes em 76,5% dos pacientes com ELTN e em 85% dos ELTM. Crises focais perceptivas com mal-estar epigástrico ascendente, crises focais disperceptivas com automatismos orogestuais, pós-ictal e a postura distônica foram mais frequentes nos pacientes com ELTM. Apresentação de outros sinais motores tais como: movimentos clônicos, tônicos, versivos e a generalização secundária; não demonstraram diferença nos dois subtipos (Burgerman et al., 1995; Foldvary et al., 1997; Maizuliana et al., 2020).

Por meio de estudos anatomopatológicos do córtex cerebral (após lobectomia temporal parcial) foram identificadas lesões responsáveis pelas crises epiléticas. Dentre elas, a esclerose hipocampal como causa mais frequente de epilepsia farmacorresistente na ELTM. Entre 5 e 20% dos casos a esclerose mesial temporal está ligada a outras lesões estruturais, ou seja, correspondendo a uma patologia dupla, até 20% dos pacientes com ELT não apresentam lesões estruturais detectáveis nas ressonâncias magnéticas modernas (Pascual, 2007; Coan e Cendes, 2013).

Outras etiologias da ELT são: tumores de baixo grau, principalmente, o ganglioglioma; malformações corticais; lesões traumáticas; infecciosas e vasculares. Do ponto de vista clínico, existe uma terceira etiologia de ELT que não apresenta lesões à neuroimagem e podendo vir a ter uma origem hereditária (Pascual, 2007).

### 1.2.2 Neurofisiologia

Para se adquirir os sinais eletroencefalográficos clássicos de ELT durante a atividade ictal na região temporal mesial por meio do eletroencefalograma (EEG) de superfície deve-se ter uma gravação de aproximadamente meia hora com eletrodos instalados no couro cabeludo (usuais mais eletrodos adicionais anterotemporais adicionais (T1, T2) são recomendados. O registro deve ser realizado com o paciente acordado e durante o sono para se facilitar o registro de atividade epileptiforme intercrítica. Anormalidades epileptiformes (ondas agudas e espículas) e não epileptiformes interictais foram mais comumente observadas na ELTM do que na ELTN (Foldvary et al., 1997).

Durante as crises, a lateralização está presente em 80% dos exames de pacientes com ELT, porém o seu início pode ter uma amplitude mais difusa com irregularidade de apresentação (Pascual, 2007). Pacientes com ELTN mostram uma frequência média mais baixa de atividade ictal rítmica e com distribuição hemisférica. Por outro lado, pacientes com ELTM apresentam atividade rítmica lateralizada sobre a região temporal do mesmo lado da lesão (Maizuliana et al., 2020).

### 1.3 Implicações da epilepsia do lobo temporal nos transtornos de personalidade

Alterações estruturais do hipocampo estão relacionadas a transtornos neuropsiquiátricos nos pacientes com ELTM, principalmente depressão e psicose. Foi verificada a maior prevalência de transtornos de personalidade em pacientes com ELT em comparação com epilepsias extratemporais e generalizadas. O que se deve a ligação do sistema límbico com a ELTM, ou seja, o principal regulador da emoção e comportamento. Transtornos de personalidade definidos de acordo com o CID-10 como padrões de comportamentos inflexíveis e inconstantes, também frequentes nessa população, porém menos descritos na literatura. Tendo sido estudados por Baishya et al. (2020), numa pesquisa que envolveu 120 pessoas, sendo que 60 desses com ELTM (com base nas informações clínicas, da ressonância magnética do encéfalo e do EEG), verificando uma maior prevalência de transtornos de personalidade em pacientes com ELT em comparação com epilepsias extra temporais

e generalizadas. Devido a ligação do sistema límbico com a ELTM, ou seja, o principal regulador da emoção e do comportamento. Além disso, de todos os casos que apresentavam ELTM, 70% estavam em uso de várias medicações anticrises, 40% tinham esclerose temporal mesial à direita e 60% a esquerda. Demonstrando as características mais prevalentes desses pacientes foram ansiedade, dependência e sintomas dependentes em comparação com o grupo controle, com destaque para o tipo “obsessivo-compulsivo”. A prevalência desses transtornos foi maior nos pacientes com tempo de doença maior que 10 anos e nos com uso de mais de dois tipos de medicações anticrise. Sexualidade e o lado da lesão não influíram nessas características. Irritabilidade foi intimamente relacionada ao transtorno de impulsividade que foi mais pronunciada em indivíduos com ELT à esquerda (Baishya et al., 2020).

Rodin e Schmaltz (1984) utilizando o inventário *Bear-Fedio* mostraram aumento progressivo nos escores de traços de distúrbios de personalidades associadas a gravidade dos sintomas psiquiátricos, fatores intelectuais, e níveis de medicações anticrise, especialmente os da carbamazepina, defendiam que o questionário refletia uma psicopatologia geral em vez de uma síndrome específica. Estes achados não apresentaram diferenças em relação a lateralização da ELT.

Pascual (2007), estudou os EEGs de 97 pacientes com ELT submetidos a uma avaliação psiquiátrica e à classificação do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (do inglês *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) DSM-IV. Verificou que 53,6% dos pacientes apresentavam transtornos mentais, sendo 78,9% dessa amostra transtornos de humor, 38,5% eram ansiosos, 11,5% psicóticos e 11,5% adictos ao álcool e às drogas. A presença de descargas epileptiformes interictais à esquerda triplicou a chance de transtornos de humor (Pascual, 2007; Lourenço et al., 2020).

Como a ELT pode apresentar-se sob a forma de movimentação involuntária associada ao descontrole comportamental inconsciente, as alterações psiquiátricas desses pacientes acabam por ser frequentemente são ignoradas (Rini e Ochoa, 2020).

As pessoas com ELT durante o período interictal podem demonstrar a impulsividade por meio da hipergrafia, ou seja, o ato compulsivo de escrever, relacionado a exacerbação de emoções. A hipergrafia em associação à ELT, foi descrita pela primeira vez por Waxman e Geschwind (1974), podendo estar associada

a depressão, ansiedade e hipersensibilidade no intervalo entre as crises. Também de acordo com Waxman e Geschwind (1974), a compulsão pela escrita está ligada a um foco de atividade epiléptica flutuante no lobo temporal, alterando a função límbica. Por outro lado, Hermann, Seidenberg e Jones (2008) relacionaram a hipergrafia com uma etiologia multifatorial. Já o estudo de Okamura et al. (1993) verificou as diferenças clínicas dos pacientes com ou sem esse impulso para desvendar sua origem. Hermann, Seidenberg e Jones (2008) observaram que os pacientes com essa característica tinham mais transtornos psiquiátricos e dificuldade de ajustamento emocional do que aqueles sem hipergrafia.

Os pacientes com ELTM apresentam também tendência a adição aos jogos de azar, o que de acordo DSM-V se enquadra em um distúrbio de controle de impulso. A adição a jogos de azar também pode ser enquadrada nos espectros de transtorno obsessivo-compulsivo, de acordo com Hollander e Wong (1995) e Blaszczyński (1999). Na população geral sua prevalência epidemiológica é de 0,6-1,1% e também está presente em outras doenças neurológicas, tais como a doença de Parkinson, síndrome das pernas inquietas, demência frontotemporal e a doença de Huntington. Esse tipo de vício interfere prejudicialmente na qualidade de vida dos pacientes e de seus familiares. Sua fisiopatologia está ligada à desregulação do metabolismo da dopamina seguindo o padrão das outras quatro síndromes neurológicas citadas acima (Mula et al., 2008).

O transtorno explosivo intermitente (TEI) também conhecido como síndrome de descontrole episódico (SDE) é uma condição descrita no DSM-V. Pode acometer todas as faixas etárias e são descritos como ataques de raiva irreprimíveis desencadeados por insultos ínfimos com duração variáveis de minutos a uma hora. Após a sua ocorrência os pacientes podem apresentar cansaço extremo levando-os à sonolência excessiva, podendo ser antecipados por sensações de medo, parestesia de parte do corpo ou de aumento da sensibilidade auditiva. Frequentemente são acompanhados de amnésia em relação ao ocorrido podendo ser semelhante a um quadro pós-ictal (Mctague e Appleton, 2010). Portanto, deve ser solicitado um eletroencefalograma, devido a possibilidade de crise epiléptica associada (Mctague e Appleton, 2010).

#### 1.4 A relação entre a epilepsia do lobo temporal na cognição social

Vários estudos têm demonstrado que pacientes com ELT também apresentam alterações relacionadas a interação social. Em um estudo utilizando realidade virtual com 10 pacientes os autores demonstraram perda da moderação na interação com seus pares saudáveis (Rini e Ochoa, 2020).

Em outro estudo, Wang et al. (2015) investigaram 77 casos de ELT resistentes às medicações anticrise e candidatos à cirurgia comparados com 30 representantes indivíduos saudáveis. Este estudo utilizou a Teoria dos Efeitos da Mente (ToM, do inglês *The effects of theory of mind*) que leva em consideração a Lista de Verificação de 90 Sintomas Revisada (SCL-90-R, do inglês *Symptom-Checklist-90-Revised*), Escala de Funcionamento Social e Ocupacional para epilepsia (SOFSE, do *Social and Occupational Functioning Scale for Epilepsy*) e testes neuropsicológicos. Os autores associaram a ELT à dificuldade do controle da cognição social. Esta alteração poderia indicar uma alteração subcortical única associada a esse tipo de epilepsia contribuindo para suas alterações comportamentais. A substância branca, de acordo com Roger et al. (2018), tem uma função especial, visto que desempenha o papel de ligação na função cognitiva que pode estar alterado nos pacientes com epilepsia em geral. Wang et al. (2015) defendem a ideia de que avaliações neuropsicológicas e de neuroimagem seriadas poderiam esclarecer melhor os mecanismos da ELT, pode ser para a abordagem terapêutica desses pacientes bem como para a melhoria de sua qualidade de vida em sociedade.

Como demonstrado pela meta-análise de Bora e Meletti (2016), que revisou 31 estudos que investigaram a impulsividade também recorrendo ao Método da Teoria da Mente (ToM) evidências crescentes de que as habilidades cognitivas sociais são prejudicadas na ELT. Esta meta-análise incluiu 1.356 pacientes com ELT (351 pós-cirurgia) comparados a 859 controles saudáveis. A metodologia ToM é voltada para ponderar a habilidade de reconhecer e entender pensamentos, crenças, desejos e intenções das outras pessoas, ou seja, verificar a dificuldade em “colocar-se no lugar do outro” utilizando o reconhecimento de emoção facial. A idade de início precoce das crises foi associada ao maior comprometimento da ToM. A ELT do lado direito foi associada aos déficits mais graves no reconhecimento de medo, de tristeza e de repulsa.

Em outro estudo, Englot, Morgan e Chang (2020) verificaram por meio de ressonâncias de encéfalo seriadas que pacientes com ELT apresentavam diminuição do volume cortical não somente do lobo temporal como também das regiões talâmicas, frontais, parietais e occipitais. Esta redução de volume poderia indicar uma alteração subcortical única contribuindo para os mecanismos da ELT e, conseqüentemente, de suas possíveis alterações comportamentais.

### **1.5 ELTM relacionada com os diferentes aspectos da cognição**

A ELTM é um distúrbio neurológico no qual os pacientes apresentam crises epiléticas frequentes contribuindo para amplos déficits neurocognitivos e, conseqüentemente, pior qualidade de vida. Embora as crises na ELTM se originem focalmente no hipocampo ou amígdala, os pacientes com ELTM demonstram déficits cognitivos que se estendem além da função do lobo temporal. Foram observados, declínio na função executiva demonstrado pela redução da velocidade de processamento cognitivo e da atenção, bem como diminuições difusas no metabolismo neocortical e da conectividade funcional. Além disso, as crises epiléticas podem alterar a vigilância, devido a interrupção das atividades subcorticais. Essa região desempenha um papel crítico na mediação neural generalizada envolvida na cognição do indivíduo (Englot, Morgan e Chang, 2020).

Diante disso, estudo de Hermann, Seidenberg e Jones (2008), correlacionou a incapacidade intelectual à epilepsia do lobo temporal analisando 111 indivíduos com ELT comparados com 83 pessoas saudáveis, de 33 a 39 anos, de 57% e 61% do sexo feminino, avaliados por meio de testes neuropsicológicos incluindo uma bateria breve envolvendo a avaliação da linguagem, memória, executiva, visuoespacial e velocidade motora. Os autores observaram comprometimento da linguagem, da memória e da função executiva além de reduções na volumetria cortical cerebral e volume dos hipocampos (Samson et al., 2020).

Stretton e Thompson (2012) realizaram estudo neuropsicológico semelhante utilizando a Classificação de Cartas de Wisconsin e a neuroimagem. Os autores verificaram alterações executivas e de memória de trabalho na ELTM. Além disso, o local das lesões do lobo temporal medial tem um papel crucial na função cognitiva podendo ajudar a guiar um possível procedimento cirúrgico.

Elger et al. (1997) mostraram que os pacientes com esclerose hipocampal tiveram desempenho pior para recordação do que os demais pacientes com ELT corroborando com o papel do hipocampo na conexão funcional necessária para a memória de trabalho. Além disso, o quociente de inteligência foi menor nos pacientes com ELTM, o que pode refletir uma atividade epileptogênica mais ampla para além do hipocampo.

Baxendale (2008) e Bell et al. (2011) demonstraram que existe um risco de declínio na função cognitiva entre pacientes que se submetem à cirurgia de epilepsia para ELT. Estudos apontam que testes neuropsicológicos após a cirurgia para ELT mudam dos descritos anteriormente dependendo do tipo de abordagem e da extensão da remoção cirúrgica (Jones-Gotman et al., 1997; Clusmann et al., 2002; Bell et al., 2011; Boucher et al., 2015; Helmstaedter e Witt, 2017; Holm et al., 2018).

Por outro lado, o estudo de Maizuliana et al. (2020), avaliou a pontuação de memória de pacientes com ELT por meio da Escala Wechsler de Inteligência para Adultos aplicada no pré e pós-operatório do tratamento cirúrgico da ELT. O estudo mostrou diferença significativa indicando mudança positiva no pós-cirúrgico. Achado semelhante foi observado por vários outros autores (Wieser, 2004; Black et al., 2010; Oyegbile et al., 2011; He et al., 2014; Karunakaran et al., 2018; Maizuliana et al., 2020).

Uma outra preocupação frequente dos pacientes com ELT na idade adulta é a deterioração da memória ao longo do tempo. Em vista disso, o artigo de Samson et al. (2020) descreveu os elementos que influenciam a memória episódica de pacientes com ELT e os correlacionou com as consequências da longevidade. Ainda, por meio do Teste Comportamental de Memória Rivermead (do inglês, *Rivermead Behavioral Memory Test* (RBMT) um estudo ressaltou a deficiência dos pacientes com ELT em encontrar objetos pessoais, em recordar nomes de pessoas desconhecidas e de compromissos. Da mesma forma estes indivíduos têm mais dificuldade para orientação quanto ao local e ao tempo, quando comparados a pessoas saudáveis da mesma faixa etária, o que pode estar relacionado a lesão hipocampal.

Mormann, Elger e Lehnertz (2006) avaliaram o envelhecimento de 63 pacientes com ELT crônica refratária à esclerose hipocampal esquerda e ao envelhecimento em um estudo transversal em envolvendo 63 pacientes. Sendo verificado que esses pacientes apresentam inúmeras desvantagens em relação às

peças híidas, porém o aumento da idade não se relacionou à piora da memória episódica em relação aos controles. Com isso, a dificuldade apresentada em relação a memória episódica com o aumento da idade foi entendida como efeito aditivo da doença e da senescência. Ademais, a memória semântica não se alterou, ou seja, os pacientes com ELT foram capazes de reter novos conteúdos. Passada uma década, esses autores expandiram o estudo, incluindo 1.156 pacientes com ELT e os comparando a 1.000 controles. Mais uma vez, o passar do tempo não produziu assimetria entre os dois grupos de estudos, refutando a máxima de que os pacientes com ELT teriam uma decadência da memória em relação aos indivíduos saudáveis.

Parece que, independentemente da idade do paciente, a esclerose hipocampal foi associada à maior alteração da memória em relação a outros tipos de doenças. Baxendale (2008) demonstrou em um estudo com 382 pacientes com ELTM e esclerose hipocampal unilateral que esse grupo apresenta a memória declarativa estável até pelo menos a 6ª década de vida. Este achado corrobora a ideia dos estudos acima citados de que a memória dos pacientes com ELT não se deteriora mais rapidamente em relação ao restante da população. Estes estudos sugerem também que as alterações da memória semântica estão relacionadas às alterações do neurodesenvolvimento. Desta forma, um insulto primário progressivo seria a principal hipótese etiológica. Já a segunda hipótese defende que a partir da instalação da epilepsia esses pacientes se desviam da curva normal de aprendizado. Com o passar do tempo este desvio pode ser visto como uma deterioração cognitiva maior em relação aos controles (Baxendale, 2008; Baishya et al., 2020).

Finalmente, Hermann, Seidenberg e Jones (2008) demonstraram também que alguns pacientes com ELT apresentam maior exposição a possíveis agravos à saúde associados a seu estilo de vida (como exemplo, menor socialização, pouca atividade física e maior atividade inflamatória). Logo, estes fatores estariam associados ao maior risco de desenvolver doenças vasculares contribuindo para o declínio cognitivo desses doentes. Estes estudos mostram a importância de se demarcar outras formas de medidas de memória para realização de acompanhamento mais preciso da cognição dos pacientes da juventude à velhice. O objetivo seria uma melhor caracterização dessas possíveis alterações ao longo da vida e promover medidas profiláticas antes da instalação de alterações cognitivas.

## 1.6 Papel especial da lamotrigina (versus carbamazepina, topiramato e valproato) no controle de impulso

Algumas medicações anticrises epiléticas tem efeito adjuvante como estabilizadores do humor, a lamotrigina é um exemplo de medicação que apresenta este efeito. Seu mecanismo de ação ocorre por meio do bloqueio dos canais de sódio voltagem dependente levando à redução da atividade dos neurotransmissores excitatórios glutamato e aspartato, gerando estabilidade da membrana pré-sináptica. Já a ação da lamotrigina no transtorno afetivo bipolar, parece estar relacionada aos mesmos mecanismos de ação da epilepsia, porém alguns estudos propõem o papel do ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA, do inglês *Gamma-Amino Butyric Acid*) como agente na origem e no tratamento dessa alteração psiquiátrica (Malik, Arif e Hirsch, 2006).

Apesar de aparentar serem transtornos diferentes o transtorno bipolar e a epilepsia se assemelham pelo tratamento pode4r ser realizado com medicações anticrise, tais como, a já citada lamotrigina, carbamazepina e valproato. Além disso, pacientes com ELT conforme demonstrado frequentemente tem alterações cognitivas e dificuldades de controle de impulso, também presentes na bipolaridade e nos episódios de mania. Esta característica contribui para a efetividade do tratamento com as medicações anticrise para as duas comorbidades (Tremblay e Winstanley, 2016).

Além de ser observada na ELT, a impulsividade também é uma característica presente no déficit de atenção, na hiperatividade e no transtorno do jogo. Medicações como o ácido valproico e a carbamazepina, apesar de melhorar a impulsividade, são conhecidos por prejudicar o desempenho cognitivo dos pacientes com bipolaridade e epilepsia. Já as medicações anticrise mais atuais tal como lamotrigina, possuem menos efeitos adversos sobre a cognição e são toleradas por todas as faixas etárias (Tremblay e Winstanley, 2016).

Especialmente os pacientes com transtorno bipolar depressivo apresentaram melhora da cognição com o uso da lamotrigina (Malik, Arif e Hirsch, 2006). Os pacientes com transtorno bipolar depressivo e ELT demonstraram um mau desempenho no *Iowa Gambling Task* (IGT), um teste neuropsicológico consagrado usado para avaliar a impulsividade. Em um estudo Tremblay e Winstanley (2016) demonstraram que as medicações anticrise tiveram efeitos diferentes na realização dos comandos. Mais especificamente, o estudo observou que a carbamazepina

sozinha afetou as respostas prematuras e a latência de escolha. Porém, foi atribuída a carbamazepina uma piora cognitiva importante, inclusive na evocação, na concentração e na velocidade de ação em comparação com as outras medicações anticrise. A lamotrigina também demonstrou efeito no controle de impulso, sem efeitos adversos sobre cognição (Tremblay e Winstanley, 2016). É também o único medicamento anticrise dentre os demais testados que não atua como gabaérgica, ou seja, não atua como agente depressor do sistema nervoso central (Tremblay e Winstanley, 2016).

Já em relação a agressão impulsiva é tipicamente descrita como uma resposta emocionalmente carregada caracterizada por uma perda de controle comportamental (Stanford et al., 2009). Esta resposta é precedida por um estado fisiológico agitado ou altamente excitado, levantando a hipótese de que essa resposta agressiva seja “semelhante a uma crise” resultante da hiperexcitabilidade neuronal. Portanto, sua farmacoterapia é feita com agentes conhecidos por reduzir excitabilidade neuronal como as medicações anticrises. O objetivo é reduzir tanto a intensidade como a frequência desta forma de comportamento agressivo (Malik, Arif e Hirsch, 2006; Verrotti et al., 2018).

Os estudos focados na impulsividade abordando pacientes com bipolaridade tenderam a focar nos bloqueadores dos canais de sódio e naqueles com mecanismos relacionados ao GABA. A lamotrigina possui menos efeitos adversos gerais e sobre a cognição comparado a outras medicações como carbamazepina, valproato, fenitoína e principalmente o fenobarbital. Sendo assim, a lamotrigina foi melhor tolerada por todas as faixas etárias incluindo idosos (Verrotti et al., 2018; Marson et al., 2021).

Outra vantagem da lamotrigina é ausência de efeito indutor. Medicações indutoras enzimáticas como a carbamazepina, fenobarbital e a fenitoína atuam no metabolismo exógeno de outras medicações, da vitamina D, do metabolismo ósseo, do metabolismo de esteroides gonadais e do metabolismo do colesterol e de outros marcadores de risco vascular. Conseqüentemente, o uso crônico de indutores pode levar ao aumento da incidência de doenças cardiovasculares e de fraturas ósseas sabidamente de risco mais elevado nos idosos. Um estudo randomizado e controlado mostrou que o levetiracetam foi única medicação anticrise que no tratamento de impulsividade e de agressão podendo até a piora dos sintomas psiquiátricos (Mintzer e Mattson, 2009; Stanford et al., 2009; Fricke-Galindo et al., 2018).

Epilepsia de início na infância ocorre em 3,2–5,5/1.000 de crianças e aproximadamente 1/3 desses pacientes também apresentam transtorno de déficit de atenção e hiperatividade/impulsividade (TDAH). A possível relação entre epilepsia e TDAH ainda não está clara e sintomas como desatenção, hiperatividade, distúrbios comportamentais são frequentemente considerados como efeitos adversos das medicações anticrise. Com isso, foi verificado que o fenobarbital é a medicação relatada que mais induz sintomas de TDAH, seguido por topiramato e ácido valproico. A fenitoína parece exercer efeitos modestos, enquanto para o levetiracetam existem dados contraditórios. A lacosamida induz alguns efeitos benéficos no comportamento, seguida pela carbamazepina e lamotrigina que exercem efeitos favoráveis sobre a atenção e o comportamento. O metilfenidato é eficaz na maioria das crianças e adolescentes com sintomas de TDAH e epilepsia comórbida, sem aumento significativo no risco de crises, embora os dados ainda sejam limitados com poucos ensaios controlados (Verrotti et al., 2018).

A eficácia da lamotrigina como medicação para pacientes com crises focais foi analisada por um ensaio clínico que a comparou com o valproato, também utilizado como estabilizador do humor e anticrise. Esse estudo demonstrou que a lamotrigina pode ser usada como medicação de escolha para esses pacientes tendo como efeito adicional o controle de impulso. A lamotrigina não prejudicou a cognição como visto na prática clínica com o valproato. Em relação a funcionalidade dos pacientes, a lamotrigina também apresentou menos efeitos colaterais sobre a cognição do que o topiramato outra medicação anticrise usada para o tratamento das crises focais (Malik, Arif e Hirsch, 2006; Fricke-Galindo et al., 2018; Marson et al., 2021).

Em um estudo de Malik, Arif e Hirsch (2006), foi verificado que dos 826 indivíduos em monoterapia com lamotrigina apenas 5,7% apresentaram alteração da cognição e apenas 1,9% necessitaram de alteração de dose. É verificado na prática clínica, a lamotrigina tem uma das taxas mais baixas de efeitos colaterais cognitivos. O banco de dados Columbia com 1.286 pacientes utilizando medicações anticrise demonstrou que a lamotrigina teve a menor correlação com transtornos neuropsiquiátricos quando comparada a outros antiepilépticos. Ainda, esses dados apoiaram seu uso na população idosa, que comumente apresenta alguma queda de sua funcionalidade e maior efeito colateral no metabolismo da maioria das medicações

anticrise. A respeito disso, a lamotrigina quando comparada com a carbamazepina apresentou os mesmos efeitos sob o controle das crises com maior segurança.

## **2 OBJETIVOS**

---

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Estudar a ação da lamotrigina na cognição e comportamento de pacientes com ELT.

### **2.2 Objetivos específicos**

Confirmar ou refutar que a lamotrigina teria um efeito positivo no controle de impulso e cognição social comparando com pacientes em uso de outras medicações.

## **3 MÉTODOS**

---

## 3 MÉTODOS

### 3.1 Critérios de inclusão

Os casos selecionados foram aqueles com ELT confirmados por meio da semiologia clínica, dados eletrofisiológicos do eletroencefalograma e achados de ressonância magnética. Os pacientes estavam em seguimento no ambulatório de epilepsia da Faculdade de Medicina de Botucatu, em uso de lamotrigina ou de outras medicações anticrise em mono ou politerapia. Os dados clínicos foram obtidos por meio da revisão dos prontuários médicos após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, parecer n. 5.589.374, CAAE 60682222.4.0000.5411. Foram incluídos apenas pacientes com idade maior de 18 anos e menor que 80 anos, pois os inventários de transtornos de personalidade são projetados para serem aplicados em pacientes com mais de 18 anos e para descartar fatores de confusão relacionados ao envelhecimento do cérebro. Um grupo controle de pacientes com ELT em uso de outras medicações como carbamazepina, topiramato e valproato, a fim de se comparar o seu com o efeito da lamotrigina sobre a impulsividade. Foram coletados os consentimentos informados de Termo de consentimento livre e esclarecido foi obtido de todos os sujeitos do estudo.

### 3.2 Critérios de exclusão

Pacientes com sintomas psicóticos e com déficit cognitivo grave foram excluídos.

### 3.3 Instrumentos

Foram utilizados o questionário de triagem Exame Internacional de Transtorno de Personalidade (do inglês *International Personality Disorder Examination* – IPDE) (Anexo A) baseado na Classificação Internacional das Doenças (CID 10) ainda não utilizado em trabalhos em português e o Inventário Neuropsicológico (do inglês *Bear-Fedio Personality Inventory* – BFI) (Anexo B), formulado para analisar os tipos de padrões de comportamento social e validado para a língua portuguesa por meio do

trabalho de Oliveira et al. (2009). Esses questionários foram criados para serem autoaplicados, porém neste estudo foram aplicados por uma das pesquisadoras, que os empregou em 66 pacientes com ELT pessoalmente ou por meio de ligação telefônica em aproximadamente 1/3 da amostra.

O Exame Internacional de Transtorno de Personalidade (IPDE) é composto por 59 questões para triagem de traços de transtorno de personalidade incluído: paranoide; esquizoide; dissocial; limítrofe; histriônico; anancástico; ansioso; dependente e impulsiva. A personalidade impulsiva foi de interesse especial neste estudo e foi verificada por meio das seguintes questões: 11) Você nunca foi preso?; 30) Você não segue um plano se não obtiver resultados imediatos?; 43) Muitas coisas me parecem perigosas que não incomodam a maioria das pessoas?; 50) Eu me resguardo mesmo quando há outras pessoas por perto?; 58) Você está mais interessado em seus próprios pensamentos do que no que acontece ao seu redor?

O teste BFI é um teste de negativo/positivo com 100 quesitos retratando 18 tipos de comportamentos comuns à ELT com o objetivo de obter dados sobre os demais tipos de personalidades prevalentes na população com ELT. Foram selecionadas as seguintes questões sobre raiva e agressividade: 56) Eu tenho tendência a quebrar coisas ou machucar pessoas quando fico enfurecido?; 68) Seus sentimentos de ódio podem ser muito intensos?; 82) Você gostaria de “fazer picadinho” de algumas pessoas?; 87) O pensamento de vingança queima dentro de você?; 96) Quando você pensa em algumas das coisas que as pessoas fizeram com você, isso te faz ficar absolutamente furioso?). Para investigar a euforia: 2) Às vezes tenho sensações intensas de alegria?; 31) Com frequência eu fico tão bem humorado que faço coisas bobas?; 59) Algumas vezes eu me sinto tão bem que as ideias vêm à minha mente mais rápido do que posso acompanhar?; 69) Eu estou sujeito a grandes variações no humor?; 79) Algumas vezes, sem nenhuma razão ou mesmo quando as coisas estão dando errado, eu me sinto extremamente feliz e “no topo do mundo”?

### 3.4 Análise estatística

Características demográficas de pacientes com e sem lamotrigina, presença de transtornos de personalidade detectadas pelo IPDE e pontuações de BFI foram analisados. O teste do Qui-quadrado foi aplicado para comparação das variáveis

demográficas, resultados do IPDE (personalidade impulsiva) e BFI (raiva/agressividade e euforia).

## **4 RESULTADOS**

---

## 4 RESULTADOS

Foram investigados um total de 66 pacientes, 30 estavam em uso de lamotrigina, 25 carbamazepina, 5 valproato e 6 topiramato. A Tabela 1 resume os principais dados demográficos, características da epilepsia e do tratamento destes pacientes. A análise estatística não mostrou diferenças entre o IPDE e o BFI para os grupos lamotrigina, carbamazepina, valproato e topiramato.

**Tabela 1** - Dados dos pacientes em politerapia

	Lamotrigina	Carbamazepina	Valproato	Topiramato
<b>Tamanho Amostral (n)</b>	30	25	5	6
<b>Idade (anos)</b> <b>Média±desvio-padrão</b> <b>(mínimo-máximo)</b>	54±14,31 (18-80)	53±14,32 (28-72)	33±10,78 (18-51)	48±10,91 (35-67)
<b>Sexo</b>	21 mulheres 9 homens	16 mulheres 9 homens	1 mulher 4 homens	5 mulheres 1 homem
<b>EEG</b> <b>(Atividade</b> <b>Epileptiforme)</b>	40% direita 33% esquerda 27% normal	44% direita 28% esquerda 28% normal	60% direita 60% esquerda 20% normal	42% direita 42% esquerda 16% normal
<b>RM</b> <b>(Atrofia Hipocampal)</b>	53% direita 50% esquerda 3% bilateral	36% direita 44% esquerda 20% normal	40% direita 80% esquerda 40% bilateral 20% normal	42% direita 42% esquerda 16% normal
<b>Dose média da</b> <b>medicação principal</b> <b>(mg)</b>	200±143,97 50-600	600±351,18 400-1800	1000±102,06 750-1000	100±91,74 50-300
<b>Politerapia</b>	26% (62% CBZ; 50% CLB; 12,5% LEV)	40% (24% CLB; 8% TPM; 8% VPA; 4% LTG)	60% (20% OCBZ; 40% CBZ)	100% (66% CBZ; 66% CLB; 16% OCBZ; 16% LTG)
<b>Controle das crises</b>	64% controlados	44% controlados	60% controlados	60% controlados
<b>IPDE</b>	83% positivos	76% positivos	80% positivos	66% positivos
<b>BFI raiva e</b> <b>agressividade</b>	40% positivos	44% positivos	40% positivos	66% positivos
<b>BFI euforia</b>	70% positivos	76% positivos	60% positivos	66% positivos

**BFI=** Bear-Fedio Personality Inventory; **CBZ=** Carbamazepina; **CLB=** Clobazam; **EEG=** Eletroencefalograma; **IPDE=** International Personality Disorder Examination; **LEV=** Levetiracetam; **LTG=** Lamotrigina; **OCBZ=** Oxcarbamazepina; **RM=** Ressonância Magnética; **TPM=** Topiramato; **VPA=** Valproato.

Em monoterapia com lamotrigina tivemos 21 pacientes, 9 com carbamazepina, com valproato 2 pacientes e nenhum paciente em uso exclusivo de topiramato. Com isso, foram selecionados dois grupos, ou seja, aqueles em uso exclusivo de lamotrigina ou carbamazepina, respectivamente 21 e 9 indivíduos, melhor demonstrado pela Tabela 2.

**Tabela 2** - Dados dos pacientes em monoterapia lamotrigina e carbamazepina

	Lamotrigina	Carbamazepina
<b>Tamanho Amostral (n)</b>	21	9
<b>Idade (anos)</b> <b>Média±desvio-padrão</b> <b>(mínimo-máximo)</b>	54±14,30 (18-80)	53±14,30 (28-72)
<b>Sexo</b>	14 mulheres 7 homens	6 mulheres 3 homens
<b>EEG</b> <b>(Atividade Epileptiforme)</b>	14% direita 35% esquerda 51% normal	33% direita 22% esquerda 44% normal
<b>RM</b> <b>(Atrofia Hipocampal)</b>	35% direita 42% esquerda 21% normal	22% direita 22% esquerda 55% normal
<b>Dose média da medicação principal (mg)</b>	200±143,97 50-600	600±351,18 400-1800
<b>Controle das crises</b>	64% controlados	44% controlados
<b>IPDE</b>	76% positivos	88% positivos
<b>BFI raiva e agressividade</b>	33% positivos	54% positivos
<b>BFI euforia</b>	61% positivos	88% positivos

**BFI**= Bear-Fedio Personality Inventory; **EEG**= Eletroencefalograma; **IPDE**= International Personality Disorder Examination; **RM**=Ressonância Magnética.

## **5 DISCUSSÃO**

---

## 5 DISCUSSÃO

A lamotrigina por ser uma medicação anticrise mais nova possui menos efeitos adversos sobre a cognição e ausência de efeito indutor hepático. Com o envelhecimento da população, refletido neste estudo, medicações com potenciais prejuízos cognitivos e interações devem ser evitadas em populações mais idosos. Risco de queda é outro potencial efeito adverso de medicações sedativas e que precisa ser sempre considerado (Mintzer e Mattson, 2009; Stanford et al., 2009; Fricke-Galindo et al., 2018).

Pacientes com ELT apresentam alteração dos diversos aspectos da cognição, o que dificulta seu desempenho e funcionalidade. Strzelczyk e Schubert (2022) realizaram uma revisão direcionada aos medicamentos anticrise comumente usados no tratamento de encefalopatias epiléticas do desenvolvimento. Estas doenças se assemelham à ELT pelo perfil de difícil controle das crises e por apresentarem alterações de comportamento, humor e cognição necessitando a combinação de diversas terapêuticas. Este estudo abordou medicações como: valproato; clobazam; topiramato; canabidiol; fenfluramina; levetiracetam; brivaracetam; zonisamida; perampanel; etosuximida; estiripentol; lamotrigina; rufinamida; vigabatrina; lacosamida e everolimo. Os autores observaram que levetiracetam, perampanel e, em menor grau, brivaracetam estão associados a eventos psicocomportamentais adversos incluindo agressividade e irritabilidade. Já a população em uso de topiramato apresentou pontuações significativamente piores em comparação com a lamotrigina para fluência verbal, dígito verbal, memória de trabalho não-verbal e períodos de bloqueio visual de Corsi. Foi observada também tendência para pontuações piores para memória de trabalho verbal, compreensão verbal, rotação mental, velocidade de antecipação visual e capacidade de planejamento.

Estudos anteriores que avaliaram especificamente o efeito do topiramato sobre a cognição em pacientes com epilepsia com comorbidades cognitivas também sugeriram que essa medicação está associada à piora da cognição. Além disso, um estudo pós-comercialização de topiramato com 596 adultos com epilepsia verificou piora do comportamento incluindo irritabilidade, agressividade e depressão.

O bom perfil de fármaco anticrise da lamotrigina está de acordo as recentes revisões sistemáticas de estudos utilizando a lamotrigina em epilepsias focais e

generalizadas resistentes a medicamentos. É importante ressaltar que a lamotrigina também atua como um estabilizador de humor e é indicada para depressão em pacientes com transtorno bipolar. Pacientes com transtorno bipolar depressivo apresentaram melhora da cognição com a lamotrigina segundo Tremblay e Winstanley (2016). O tratamento da ELT neste sentido se assemelha com o tratamento do transtorno bipolar por poder ser realizado com medicações anticrise tais como lamotrigina, topiramato, carbamazepina e valproato. Apesar de medicações como o valproato, o topiramato e a carbamazepina, serem consagradas por melhorar a impulsividade, são conhecidos por prejudicar o desempenho cognitivo dos pacientes com bipolaridade e/ou epilepsia.

Apesar da impulsividade não ser uma queixa direta comum dos pacientes, durante a aplicação dos questionários esse transtorno foi identificado em 83% da amostra total de acordo com o questionário IPDE formulado para identificar perfis de transtornos de personalidade. Já em relação ao BFI pelos critérios de impulsividade representados pela presença de raiva/ agressividade e de euforia, respectivamente, obtivemos 46% e 76% positivos, demonstrando grande prevalência dessa característica na população com ELT. Além disso, ao perguntarmos ativamente por meio da aplicação dos questionários a dificuldade de controle de impulso foi indicada por grande parte dos pacientes com ELT e de seus familiares como algo prejudicial em suas decisões diárias e nas suas relações interpessoais. Esses dados interferem na cognição social desses pacientes possivelmente contribuindo negativamente para qualidade de suas vidas (Wieser, 2004; Black et al., 2010; Oyegbile et al., 2011; He et al., 2014; Tremblay e Winstanley, 2016; Karunakaran et al., 2018; Strzelczyk e Schubert-Bast, 2022).

A lamotrigina não acarreta o efeito de indução enzimática tais como a carbamazepina, fenobarbital e a fenitoina. O efeito indutor interfere no metabolismo endógeno de diversas substâncias incluindo a vitamina D e por consequência o metabolismo ósseo, metabolismo de esteroides gonadais, metabolismo do colesterol e de outros marcadores de risco vascular. Deste modo, o uso de medicações indutoras está relacionado a maior risco de eventos cardiovasculares, osteoporose e de fraturas ósseas, sabidamente mais elevado com o próprio envelhecimento. Medicações indutoras também interferem no metabolismo exógeno de medicações como

anticoagulantes, bloqueadores de canais de cálcio e estatinas (usadas por pacientes com epilepsia pós-AVC por exemplo).

Larsson et al. (2022), por meio da coorte de base populacional de 2.577 pacientes com epilepsia pós-AVC que receberam monoterapia anticrise, demonstraram que os pacientes em uso de lamotrigina tiveram um risco cardiovascular menor comparados com aqueles tratados com carbamazepina. Além disso, o uso de carbamazepina e a fenitoína foram associadas a anormalidades lipídicas e aumento dos níveis de proteína C-reativa. O valproato foi associado ao ganho de peso, síndrome metabólica e anormalidades endócrinas relacionadas. Carbamazepina, fenitoína e o valproato também foram associados ao aumento da espessura média-intimal da carótida (um marcador substituto para acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio). Portanto, os indivíduos em monoterapia com lamotrigina tiveram mortalidade significativamente menor em comparação com aqueles tratados com carbamazepina. Pacientes em uso de valproato também apresentaram um risco maior de morte cardiovascular e por todas as causas em comparação com aqueles que receberam carbamazepina ou lamotrigina.

Bunschoten et al. (2022) por meio de revisão sistemática a respeito do risco de morte súbita ou anormalidades no eletrocardiograma investigou 26 estudos com o total de 24.962 participantes (2.326 em uso de lamotrigina). Os autores verificaram que 12 estudos não mostraram risco significativo de SUDEP (do inglês, *Sudden Unexpected Death in Epilepsy*) para usuários de lamotrigina apesar do alerta da *Food and Drug Administration* sobre um potencial arritmogênico da lamotrigina baseado em estudos in vitro. Apenas um estudo relatou morte súbita cardíaca e três trabalhos com uma definição indeterminada de morte súbita não encontraram um risco elevado de morte em usuários de lamotrigina em comparação aos controles. Dois estudos relataram pequenas elevações no intervalo PR ou no intervalo PQ o que os autores do estudo original acreditavam estar relacionado às diferenças cardíacas estruturais e não à lamotrigina (Mintzer e Mattson, 2009; Stanford et al., 2009; Fricke-Galindo et al., 2018; Bunschoten et al., 2022; Larsson et al., 2022).

Desta forma, a população com epilepsia apresenta maior exposição à possíveis agravos à saúde associados ao seu estilo de vida, tal como menor socialização, pouca atividade física e maior atividade inflamatória. Estas características contribuem para maior risco de desenvolver doenças vasculares o que

---

pode contribuir para o declínio cognitivo desses doentes. A utilização de indutores enzimáticos como medicação de primeira linha deve ser evitada nesta população contribuindo para profilaxia das comorbidades supracitadas (Samson et al., 2020).

De acordo com o estudo de Marson et al. (2021) (randomizado, aberto e controlado, com 990 pacientes entre 2013 a 2017 seguidos por 2 anos) a dose alvo da lamotrigina para tratamento das crises epiléticas foi de 50 mg (manhã) e de 100 mg (noite). Este estudo foi desenhado para comparar levetiracetam, zonisamida e lamotrigina como tratamento de primeira linha para pacientes com epilepsia focal recém-diagnosticada. Os resultados demonstraram que a remissão de 12 meses foi superior com a lamotrigina do que com o levetiracetam. Já a dose de lamotrigina para controle da agressividade, de acordo com o estudo de Stanford et al. (2009) (randomizado, duplo-cego, controlado por placebo), foi de 200 mg/dia após quatro semanas (após titulação da dose de lamotrigina 50 mg/dia durante as primeiras duas semanas até chegar à dose alvo). Ele incluiu 27 mulheres com transtorno de personalidade borderline, de acordo com os critérios do DSM-IV. Tendo como resultado o melhor controle da raiva para os participantes que receberam lamotrigina versus aqueles que receberam placebo. Em um acompanhamento esta redução na agressão ainda estava presente após 18 meses de tratamento. Desta forma, a dose utilizada é semelhante nas duas condições.

## **6 CONCLUSÃO**

---

---

## 6 CONCLUSÃO

Utilizando os questionários IPDE e BFI, o estudo atual não conseguiu demonstrar diferenças no controle de impulso e cognição social em pacientes utilizando lamotrigina comparado com outras medicações.

## **REFERÊNCIAS**

---

## REFERÊNCIAS

- Baishya J, Ravish Rajiv K, Chandran A, Unnithan G, Menon RN, Thomas SV, et al. Personality disorders in temporal lobe epilepsy: What do they signify? *Acta Neurol Scand.* 2020 Sep;142(3):210-5. doi: 10.1111/ane.13259.
- Baxendale S. The impact of epilepsy surgery on cognition and behavior. *Epilepsy Behav.* 2008 May;12(4):592-9. doi: 10.1016/j.yebeh.2007.12.015.
- Bell B, Lin JJ, Seidenberg M, Hermann B. The neurobiology of cognitive disorders in temporal lobe epilepsy. *Nat Rev Neurol.* 2011 Mar;7(3):154-64. doi: 10.1038/nrneurol.2011.3.
- Black RE, Cousens S, Johnson HL, Lawn JE, Rudan I, Bassani DG, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. *Lancet.* 2010 Jun;375(9730):1969-87. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60549-1.
- Blaszczynski A. Pathological gambling and obsessive-compulsive spectrum disorders. *Psychol Rep.* 1999 Feb;84(1):107-13. doi: 10.2466/pr0.1999.84.1.107.
- Bora E, Meletti S. Social cognition in temporal lobe epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Behav.* 2016 Jul;60:50-7. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.04.024.
- Boucher O, Dagenais E, Bouthillier A, Nguyen DK, Rouleau I. Different effects of anterior temporal lobectomy and selective amygdalohippocampectomy on verbal memory performance of patients with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2015 Nov;52(Pt A):230-5. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.09.012.
- Bunschoten JW, Husein N, Devinsky O, French JA, Sander JW, Thijs RD, et al. Sudden death and cardiac arrhythmia with lamotrigine: A rapid systematic review. *Neurology.* 2022 Apr 26;98(17):e1748-60. doi: 10.1212/WNL.0000000000200164.
- Burgerman RS, Sperling MR, French JA, Saykin AJ, O'Connor MJ. Comparison of mesial versus neocortical onset temporal lobe seizures: neurodiagnostic findings and surgical outcome. *Epilepsia.* 1995 Jul;36(7):662-70. doi: 10.1111/j.1528-1157.1995.tb01043.x.
- Clusmann H, Schramm J, Kral T, Helmstaedter C, Ostertun B, Fimmers R, et al. Prognostic factors and outcome after different types of resection for temporal lobe epilepsy. *J Neurosurg.* 2002 Nov;97(5):1131-41. doi: 10.3171/jns.2002.97.5.1131.
- Coan AC, Cendes F. Epilepsy as progressive disorders: what is the evidence that can guide our clinical decisions and how can neuroimaging help? *Epilepsy Behav.* 2013 Mar;26(3):313-21. doi: 10.1016/j.yebeh.2012.09.027.
- Elger CE, Grunwald T, Lehnertz K, Kutas M, Helmstaedter C, Brockhaus A, et al. Human temporal lobe potentials in verbal learning and memory processes. *Neuropsychologia.* 1997 May;35(5):657-67. doi: 10.1016/s0028-3932(96)00110-8.

- Engel J Jr, McDermott MP, Wiebe S, Langfitt JT, Stern JM, Dewar S, et al. Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy: a randomized trial. *JAMA*. 2012 Mar;307(9):922-30. doi: 10.1001/jama.2012.220.
- Englot DJ, Morgan VL, Chang C. Impaired vigilance networks in temporal lobe epilepsy: Mechanisms and clinical implications. *Epilepsia*. 2020 Feb;61(2):189-202. doi: 10.1111/epi.16423.
- Foldvary N, Lee N, Thwaites G, Mascha E, Hammel J, Kim H, et al. Clinical and electrographic manifestations of lesional neocortical temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 1997 Sep;49(3):757-63. doi: 10.1212/wnl.49.3.757.
- Fricke-Galindo I, Jung-Cook H, LLerena A, López-López M. Pharmacogenetics of adverse reactions to antiepileptic drugs. *Neurologia (Engl Ed)*. 2018 Apr;33(3):165-76. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nrl.2015.03.005.
- He XJ, Jian LY, He XL, Tang M, Wu Y, Xu YY, et al. Association of ABCB1, CYP3A4, EPHX1, FAS, SCN1A, MICA, and BAG6 polymorphisms with the risk of carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in Chinese Han patients with epilepsy. *Epilepsia*. 2014 Aug;55(8):1301-6. doi: 10.1111/epi.12655.
- Helmstaedter C, Witt JA. Epilepsy and cognition - A bidirectional relationship? *Seizure*. 2017 Jul;49:83-89. doi: 10.1016/j.seizure.2017.02.017.
- Hermann B, Seidenberg M, Jones J. The neurobehavioural comorbidities of epilepsy: can a natural history be developed? *Lancet Neurol*. 2008 Feb;7(2):151-60. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70018-8.
- Hollander E, Wong CM. Obsessive-compulsive spectrum disorders. *J Clin Psychiatry*. 1995;56 Suppl 4:3-6; discussion 53-5.
- Holm E, Foged MT, Beniczky S, Jespersen B, Brennum J, Pinborg LH. Efficacy of the Danish epilepsy surgery programme. *Acta Neurol Scand*. 2018 Feb;137(2):245-51. doi: 10.1111/ane.12857.
- Jones-Gotman M, Zatorre RJ, Olivier A, Andermann F, Cendes F, Staunton H, et al. Learning and retention of words and designs following excision from medial or lateral temporal-lobe structures. *Neuropsychologia*. 1997 Jul;35(7):963-73. doi: 10.1016/s0028-3932(97)00024-9.
- Karunakaran S, Rollo MJ, Kim K, Johnson JA, Kalamangalam GP, Aazhang B, et al. The interictal mesial temporal lobe epilepsy network. *Epilepsia*. 2018 Jan;59(1):244-58. doi: 10.1111/epi.13959.
- Larsson D, Baftiu A, Johannessen Landmark C, von Euler M, Kumlien E, Åsberg S, et al. Association Between Antiseizure Drug Monotherapy and Mortality for Patients with Poststroke Epilepsy. *JAMA Neurol*. 2022 Feb;79(2):169-75. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.4584.

Lourenço DM, Ribeiro-Rodrigues L, Sebastião AM, Diógenes MJ, Xapelli S. Neural stem cells and cannabinoids in the spotlight as potential therapy for epilepsy. *Int J Mol Sci*. 2020 Oct;21(19):7309. doi: 10.3390/ijms21197309.

Maizuliana H, Usui N, Terada K, Kondo A, Inoue Y. Clinical, semiological, electroencephalographic, and neuropsychological features of "pure" neocortical temporal lobe epilepsy. *Epileptic Disord*. 2020 Feb;22(1):55-65. doi: 10.1684/epd.2020.1132.

Malik S, Arif H, Hirsch LJ. Lamotrigine and its applications in the treatment of epilepsy and other neurological and psychiatric disorders. *Expert Rev Neurother*. 2006 Nov;6(11):1609-27. doi: 10.1586/14737175.6.11.1609.

Marson A, Burnside G, Appleton R, Smith D, Leach JP, Sills G, et al. The SANAD II study of the effectiveness and cost-effectiveness of levetiracetam, zonisamide, or lamotrigine for newly diagnosed focal epilepsy: an open-label, non-inferiority, multicentre, phase 4, randomised controlled trial. *Lancet*. 2021 Apr;397(10282):1363-74. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00247-6. Erratum in: *Lancet*. 2021 May 15;397(10287):1808.

McTague A, Appleton R. Episodic dyscontrol syndrome. *Arch Dis Child*. 2010 Oct;95(10):841-2. doi: 10.1136/adc.2009.171850.

Mintzer S, Mattson RT. Should enzyme-inducing antiepileptic drugs be considered first-line agents? *Epilepsia*. 2009 Sep;50 Suppl 8:42-50. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02235.x.

Mormann F, Elger CE, Lehnertz K. Performance of a seizure warning algorithm based on the dynamics of intracranial EEG. *Epilepsy Res*. 2006 Oct;71(2-3):241-2. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2006.06.011.

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 Apr;49(4):650-6. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01434.x.

Okamura T, Fukai M, Yamadori A, Hidari M, Asaba H, Sakai T. A clinical study of hypergraphia in epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993 May;56(5):556-9. doi: 10.1136/jnnp.56.5.556.

Oliveira GNM de, Kummer A, Salgado JV, Portela EJ, Sousa-Pereira SR, Mendes MFSG, et al. Adaptação transcultural do inventário neurocomportamental (NBI) para o Brasil. *J epilepsy clin neurophysiol*. 2009 Sep;15(3):123-9.

Oyegbile TO, Bayless K, Dabbs K, Jones J, Rutecki P, Pierson R, et al. The nature and extent of cerebellar atrophy in chronic temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2011 Apr;52(4):698-706. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02937.x.

Pascual MR. Temporal lobe epilepsy: clinical semiology and neurophysiological studies. *Semin Ultrasound CT MR*. 2007 Dec;28(6):416-23. doi: 10.1053/j.sult.2007.09.004.

- Rini JF, Ochoa J. Behavioral implications of temporal lobe epilepsy on social contingency. *Epilepsy Behav.* 2020 Sep;110:107101. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.107101.
- Rodin E, Schmaltz S. The Bear-Fedio personality inventory and temporal lobe epilepsy. *Neurology.* 1984 May;34(5):591-6. doi: 10.1212/wnl.34.5.591.
- Roger E, Petit L, Perrone-Bertolotti M, Job AS, Minotti L, Kahane P, Baciau M. The link between structural connectivity and neurocognition illustrated by focal epilepsy. *Epileptic Disord.* 2018 Apr;20(2):88-98. doi: 10.1684/epd.2018.0958.
- Samson S, Moncomble C, Méré M, Vasseur R, Dupont S. Getting older with chronic temporal lobe epilepsy: What memory profile? *Rev Neurol (Paris).* 2020 Jun;176(6):439-43. doi: 10.1016/j.neurol.2020.04.011.
- Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017 Apr;58(4):512-21. doi: 10.1111/epi.13709.
- Stanford MS, Anderson NE, Lake SL, Baldrige RM. Pharmacologic treatment of impulsive aggression with antiepileptic drugs. *Curr Treat Options Neurol.* 2009 Sep;11(5):383-90. doi: 10.1007/s11940-009-0043-3.
- Stretton J, Thompson PJ. Frontal lobe function in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res.* 2012 Jan;98(1):1-13. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2011.10.009.
- Strzelczyk A, Schubert-Bast S. Psychobehavioural and cognitive adverse events of anti-seizure medications for the treatment of developmental and epileptic encephalopathies. *CNS Drugs.* 2022 Oct;36(10):1079-111. doi: 10.1007/s40263-022-00955-9.
- Tremblay M, Winstanley CA. Anticonvulsant medications attenuate amphetamine-induced deficits in behavioral inhibition but not decision making under risk on a rat gambling task. *Behav Brain Res.* 2016 Nov;314:143-51. doi: 10.1016/j.bbr.2016.08.016.
- Verrotti A, Moavero R, Panzarino G, Di Paolantonio C, Rizzo R, Curatolo P. The Challenge of Pharmacotherapy in Children and Adolescents with Epilepsy-ADHD Comorbidity. *Clin Drug Investig.* 2018 Jan;38(1):1-8. doi: 10.1007/s40261-017-0585-1.
- Wang WH, Shih YH, Yu HY, Yen DJ, Lin YY, Kwan SY, et al. Theory of mind and social functioning in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia.* 2015 Jul;56(7):1117-23. doi: 10.1111/epi.13023.
- Waxman SG, Geschwind N. Hypergraphia in temporal lobe epilepsy. *Neurology.* 1974 Jul;24(7):629-36. doi: 10.1212/wnl.24.7.629.
- Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M; Effectiveness and efficiency of surgery for temporal lobe epilepsy study group. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med.* 2001 Aug;345(5):311-8. doi: 10.1056/NEJM200108023450501.

Wieser HG; ILAE Commission on Neurosurgery of Epilepsy. ILAE Commission Report. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia*. 2004 Jun;45(6):695-714. doi: 10.1111/j.0013-9580.2004.09004.x.

**ANEXOS**

---

## ANEXO A – EXAME INTERNACIONAL DE TRANSTORNO DE PERSONALIDADE

### 131 ICD-10 criteria and corresponding IPDE items

- (3) incapacity to maintain enduring relationships, though with no difficulty in establishing them **20**
- (4) very low tolerance to frustration and a low threshold for discharge of aggression, including violence **15, 60**
- (5) incapacity to experience guilt, or to profit from adverse experience, particularly punishment **62, 64**
- (6) marked proneness to blame others, or to offer plausible rationalizations for the behaviour that has brought the individual into conflict with society **63**

#### **F60.3 Emotionally unstable personality disorder**

##### *F60.30 Impulsive type*

At least three of the following must be present, one of which must be (2):

- (1) marked tendency to act unexpectedly and without consideration of the consequences **58**
- (2) marked tendency to quarrelsome behaviour and to conflicts with others, especially when impulsive acts are thwarted or criticized **30**
- (3) liability to outbursts of anger or violence, with inability to control the resulting behavioural explosions **43**
- (4) difficulty in maintaining any course of action that offers no immediate reward **11**
- (5) unstable and capricious mood **50**

##### *F60.31 Borderline type*

At least three of the symptoms mentioned in Impulsive type (F60.30) must be present, with at least two of the following in addition:

- (1) disturbances in and uncertainty about self-image, aims, and internal preferences (including sexual) **5, 6, 7, 25, 56**
- (2) liability to become involved in intense and unstable relationships, often leading to emotional crises **26**
- (3) excessive efforts to avoid abandonment **48**
- (4) recurrent threats or acts of self-harm **59**
- (5) chronic feelings of emptiness **45**

#### **F60.4 Histrionic personality disorders**

At least four of the following must be present:

- (1) self-dramatization, theatricality, or exaggerated expression of emotions **40**
- (2) suggestibility (the individual is easily influenced by others or by circumstances) **12**
- (3) shallow and labile affectivity **49**
- (4) continual seeking for excitement and activities in which the individual is the centre of attention **16, 41**

## 132 ICD-10 criteria and corresponding IPDE items

- (5) inappropriate seductiveness in appearance or behaviour **54**
- (6) over-concern with physical attractiveness **17**

**F60.5 Anankastic personality disorder**

*Note:* This disorder is often referred to as obsessive-compulsive personality disorder.

At least four of the following must be present:

- (1) feelings of excessive doubt and caution **9**
- (2) preoccupation with details, rules, lists, order, organization, or schedule **3**
- (3) perfectionism that interferes with task completion **2**
- (4) excessive conscientiousness and scrupulousness **14**
- (5) undue preoccupation with productivity to the exclusion of pleasure and interpersonal relationships **1**
- (6) excessive pedantry and adherence to social conventions **65**
- (7) rigidity and stubbornness **28**
- (8) unreasonable insistence by the individual that others submit to exactly his or her way of doing things, or unreasonable reluctance to allow others to do things **27**

**F60.6 Anxious [avoidant] personality disorder**

At least four of the following must be present:

- (1) persistent and pervasive feelings of tension and apprehension **52**
- (2) belief that one is socially inept, personally unappealing, or inferior to others **13**
- (3) excessive preoccupation with being criticized or rejected in social situations **24**
- (4) unwillingness to become involved with people unless certain of being liked **23**
- (5) restrictions in lifestyle because of need for physical security **51**
- (6) avoidance of social or occupational activities that involve significant interpersonal contact, because of fear of criticism, disapproval, or rejection **4, 21**

**F60.7 Dependent personality disorder**

At least four of the following must be present:

- (1) encouraging or allowing others to make most of one's important life decisions **10**
- (2) subordination of one's own needs to those of others on whom one is dependent, and undue compliance with their wishes **33**
- (3) unwillingness to make even reasonable demands on the people one depends on **32**
- (4) feeling uncomfortable or helpless when alone, because of exaggerated fears of inability to care for oneself **46**

---

**133** ICD-10 criteria and corresponding IPDE items

---

- (5) preoccupation with fears of being left to care for oneself **47**
- (6) limited capacity to make everyday decisions without an excessive amount of advice and reassurance from others **8**

**F60.9** **Personality disorder unspecified**

The IPDE assigns this diagnosis (definite) when someone fulfills 10 or more criteria from the various personality disorders, but does not meet the requirements for the diagnosis (definite) of any specific disorder. It assigns this diagnosis (probable) when someone fulfills 9 criteria from the various personality disorders, but does not meet the requirements for the diagnosis (definite or probable) of any specific disorder.

## ANEXO B – INVENTÁRIO NEUROPSICOLÓGICO

### 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 tento 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 tento 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.		