

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas**

Impacto do uso de Benzodiazepínicos no Nível de Ansiedade em Pacientes
com Epilepsia do Lobo Temporal

Autor: Angélica Dal Pizzol
Orientador: Marino Muxfeldt Bianchin

Dissertação de Mestrado

Porto Alegre, 2011

CIP - Catalogação na Publicação

Dal Pizzol, Angélica

Impacto do uso de Benzodiazepínicos no Nível de
Ansiedade em Pacientes com Epilepsia do Lobo
Temporal / Angélica Dal Pizzol. -- 2011.
54 f.

Orientador: Marino Muxfeldt Bianchin.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto
Alegre, BR-RS, 2011.

1. Transtorno de Ansiedade. 2. Epilepsia. 3.
Benzodiazepínicos. 4. Co-morbidades psiquiátricas. I.
Muxfeldt Bianchin, Marino, orient. II. Título.

Agradecimentos

Aos meus pais Valter Dal Pizzol e Neiva Roman Dal Pizzol pela paciência, carinho e educação.

Ao meus irmãos Tiago Dal Pizzol e Eduardo Dal Pizzol pelo carinho.

Ao meu namorado Fabiano Nagel pela paciência e compressão de todos os momentos.

Ao Prof Marino Muxfeldt Bianchin pelo estímulo na pesquisa e pelos ensinamentos ao longo da residência de Neurologia e da pós graduação.

Aos amigos e preceptores, Dra Sheila Martins, Dra Rosane Brondani, Dra Andréia Almeida Garcia, Dr Carlos de Mello Rieder pela dedicação, paciência, sabedoria, amizade e carinho.

Ao Dr José Augusto Bragatti e a Dra Carolina Machado Torres pelos ensinamentos em epilepsia e pelo apoio ao longo desta pesquisa.

A Prof Márcia Chaves pelos ensinamentos de liderança e organização.

Aos acadêmicos Kelin Cristine Martin, Carlo Matiello e Ana Cláudia de Souza pelo auxílio ao longo desta pesquisa e pela responsabilidade desses futuros médicos.

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) por patrocinarem as bolsa de iniciação a pesquisa.

Ao Programa de Pós Graduação em Ciências Médicas pela infraestrutura.

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul, ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre, por ter me proporcionado a realização deste projeto.

“A vida é uma peça de teatro que não nos permite ensaios. Por isso, cante, chore, dance, ria e viva intensamente, antes que a cortina se feche e a peça termine sem aplausos.”

Charles Chaplin

Lista de Abreviaturas

ILAE - Liga Internacional Contra Epilepsia

EMT - Esclerose Mesial Temporal

ELT- Epilepsia do Lobo Temporal

EEG- eletroencefalograma

SNC - Sistema Nervoso Central

RNM - Ressonância Nuclear Magnética

DSM-IV-TR - Manual Diagnóstico e Estatístico das Desordens Mentais, quarta edição

SCID-I - Entrevista Clínica Estruturada para desordens do eixo I do DSM-IV-TR

TP - Transtorno de pânico (com e sem agorafobia)

FE - Fobia Específica

TAS - Transtorno de Ansiedade Social

TAG - Transtorno de Ansiedade Generalizada

TOC - Transtorno Obsessivo-compulsivo

TEA - Transtorno de Estresse Agudo

TEPT - Transtorno de Estresse Pós-traumático

TACM - Transtorno de Ansiedade devido a Condição Médica

TAIS - Transtorno de Ansiedade induzido por substância

GABA - Ácido gama-amino-butírico

BAI - Inventário de Ansiedade de Beck

NICE - Instituto Nacional de Saúde e Excelência Clínica

APA - Associação Americana de Psiquiatria

OR - *Odds Ratio*

IC - Intervalo de Confiança

FDA - *Food and Drug Administration*

Índice

1. Resumo _____	07
Palavras Chave _____	08
2. Abstract _____	09
Key Words _____	10
3. Introdução _____	11
4. Classificação das Síndromes Epilépticas _____	12
5. Revisão da Literatura _____	16
5.1 Epilepsia do Lobo Temporal _____	16
5.2 Epilepsia do Lobo Temporal e Transtornos Psiquiátricos _____	17
5.3 Transtorno de Ansiedade _____	18
5.4 Transtorno de Ansiedade e Epilepsia _____	21
5.5 Benzodiazepínico no tratamento da epilepsia _____	22
5.6 Benzodiazepínicos no tratamento da ansiedade _____	23
5.7 Benzodiazepínico no tratamento das ansiedade e da epilepsia _____	25
5.8 Métodos de Avaliação dos Transtornos de Ansiedade _____	26
6. Objetivos _____	27
7. Justificativa _____	27
8. Referências da revisão da literatura _____	28
9. Artigo Científico _____	36
10. Considerações Finais _____	53

Resumo

Nesse trabalho estudamos o impacto do uso de benzodiazepínicos prescritos como co-adjuvantes para o controle de crise nos níveis de ansiedade em pacientes com epilepsia do lobo temporal. Estudo de corte transversal com 99 epiléticos. Avaliamos o nível de ansiedade desses pacientes por meio do Inventário de Ansiedade de Beck (BAI) e da Escala de Ansiedade de Hamilton. Dos 99 pacientes, 15 (15.15%) usavam benzodiazepínico (Clobazam/Clonazepam) e 84 (84.84%) não usavam benzodiazepínico para o controle das crises. Em nossa amostra os pacientes que usavam benzodiazepínico eram mais jovens e iniciaram com as crises mais cedo. Além disso, o uso de benzodiazepínico foi mais comum em pacientes com epilepsia refratária (OR=5.6; 95% CI; 1.97-11.06; $p=0.047$). Esses dados demonstram que o benzodiazepínico foi utilizado para controle de crise em pacientes com epilepsia refratária do lobo temporal.

Nesse estudo observamos que ser mulher, ter transtorno de ansiedade ou de humor detectado pela entrevista clínica estruturada para desordens do eixo I do DSM-IV-TR (SCID) está associado com altos níveis de ansiedade tanto na escala de BAI quanto na de Hamilton. No BAI foi detectado altos níveis de ansiedade em pacientes com crises não controladas (OR=4.67; 95% CI 1.97-11.06; $p<0.001$). Na escala de ansiedade de Hamilton encontramos altos níveis de ansiedade em pacientes com história familiar psiquiátrica. Não houve diferença estatisticamente significativa nos níveis de ansiedade de pacientes que usavam e que não usavam benzodiazepínico cronicamente para o controle da epilepsia, diferente do que esperávamos. É plausível que o uso crônico de benzodiazepínicos possa induzir tolerância ao efeito ansiolítico desses fármacos em epilepsia. Estudos adicionais são necessários para definir melhores estratégias para o tratamento de transtornos de ansiedade em epilepsia.

Palavras-Chave:

Transtorno de ansiedade

Epilepsia

Benzodiazepínicos

Co-morbidades Psiquiátricas

Abstract

In this study we evaluate the anxiety levels in patients with temporal lobe epilepsy whether using or not a benzodiazepine for seizure control. We performed a cross-sectional study with 99 patients diagnosed with temporal lobe epilepsy that whether were using or not a benzodiazepine (clobazam or clonazepam) for seizure control. We evaluated the anxiety level of patients using as tools the Beck Anxiety Inventory (BAI) and the Hamilton Anxiety Scale (HAMA). Of the 99 patients, 15 (15.15%) used a benzodiazepine (Clobazam/Clonazepam) and 84 (84.84%) did not use a benzodiazepine for seizure control. In our sample, patients using a benzodiazepine were younger and had seizures early in life. Additionally, the use of a benzodiazepine was more frequent in patients with refractory epilepsy (OR =5.6, 95% CI 1.97-11.06; p=0.047). These data demonstrate the a benzodiazepine was utilized for seizure control in patients with temporal lobe refractory epilepsy.

We identified that female sex patients with anxiety disorder or mood disorders detected by SCID demonstrate high anxiety levels measured both with BAI as well as with HAMA. High anxiety levels were detected with the use of BAI in patients with uncontrolled seizures (OR=4.67; 95% CI 1.97-11.06; p<0.001). With the use of Hamiltom we identified high anxiety levels in patients with a positive psychiatric family history. There was no statically significant difference in anxiety levels among patients utilizing or not not a benzodiazepine for seizure control, differently from what we expected. It is plausible that chronic use of benzodiazepines can induce tolerance to the anxiolytic effect of these drugs in epilepsy. Additional studies are needed to define better strategies for treatment of anxiety disorders in epilepsy.

Key Words:

Anxiety Disorders

Epilepsy

Benzodiazepine

Psychiatric Comorbidities

3. Introdução

Epilepsia é uma doença crônica, caracterizada por ataques epiléticos recorrentes. A doença afeta pessoas de todas as idades, raças e níveis sócio-econômicos. Tem uma prevalência variável, sendo mais comum nos países em desenvolvimento.¹⁻⁷ Estima-se entre 0,5 a 1,5% a prevalência de epilepsia na população mundial.⁸

A epilepsia é caracterizada por episódios paroxísticos, espontâneos e recorrentes de disfunção cerebral que se expressam através de um grande número de fenômenos clínicos, entre eles níveis de consciência alterados, movimentos involuntários, fenômenos sensoriais anormais, alterações autonômicas e distúrbios transitórios do comportamento. A definição de epilepsia envolve uma grande variedade de sinais e sintomas resultantes de diferentes tipos de processos patológicos encefálicos. Durante as crises epiléticas, há um número excessivo de descargas elétricas produzidas pelos neurônios cerebrais.^{7,9-15}

O substrato fisiopatológico comum a todos os tipos de crises epiléticas é um desequilíbrio entre as influências excitatórias e inibitórias sobre um determinado circuito neuronal, no sentido do favorecimento das forças excitatórias (hiperexcitabilidade). A variabilidade das manifestações clínicas das crises epiléticas deve-se às diferentes regiões envolvidas por esta hiperexcitabilidade. Assim, as epilepsias e crises epiléticas são divididas em generalizadas (hiperexcitabilidade neuronal desencadeada em ambos os hemisférios simultaneamente) e focais (hiperexcitabilidade neuronal localizada).^{16,17}

Um dos tipos mais comuns de epilepsia focal no adulto é a epilepsia do lobo temporal e particularmente a originada na região mesial do lobo temporal associada à esclerose hipocampal (EMT).⁹ Ela corresponde a 30-40% de todas as epilepsias. Nessa forma de epilepsia, ocorre uma reorganização neural nos circuitos mesiais do lobo temporal e os pacientes passam a desenvolver crises epiléticas características. Muitos

desses pacientes podem desenvolver epilepsia tratável com esquemas terapêuticos disponíveis. Quando o tratamento medicamentoso não é suficiente recorre-se ao tratamento cirúrgico, com resultados nem sempre satisfatórios.^{9, 18-24}

As características fisiopatológicas das crises não são as únicas considerações no cuidado e no manejo de pacientes com epilepsia, o tratamento e diagnóstico de comorbidades psiquiátricas é de extrema importância. O diagnóstico de epilepsia ainda apresenta um estigma social que pode afetar todos os aspectos da vida do paciente, incluindo trabalho, educação, qualidade de vida e relações interpessoais.

O tratamento da epilepsia requer uma abordagem multidisciplinar, incluindo a atuação de diversos profissionais da área da saúde. Dentre eles destaca-se o papel do neurologista, do psiquiatra e do psicólogo. Não basta apenas tratarmos a crise, temos que tratar as doenças associadas (ansiedade, depressão, psicose) e o grupo familiar como um todo para que esses pacientes tenham uma melhor qualidade de vida.

4. Classificação das Síndrome Epilépticas

A classificação das síndromes epilépticas é um tema em constante discussão e atualização. A mais nova classificação publicada é a de 2010 pela Liga Internacional Contra Epilepsia (ILAE). A nova classificação sugere que não seja separada a entidade de crises neonatais. Além disso, na nova classificação foi reconhecido as crises de ausência mioclônicas, mioclonia palpebral, mioclonia atônica e espasmos epilépticos. A distinção entre crise parcial simples ou complexa foi eliminada. A nova classificação das crises está descrita abaixo (Tabela 1).²⁵

Tabela 1. Classificação das Crises Epilépticas (ILAE-2010)

Crise Generalizada

-Tônico-clônico

-Ausência

Típica

Atípica

Ausência com características especiais

Ausência Mioclônica

Mioclonia Palpebral

-Mioclônica

Mioclônica

Mioclonia Atonica

Mioclonia Tônica

-Clônica

-Tônica

-Atonica

Crise Focal

Desconhecida

-Espasmos Epilepticos

Adaptado de Berg et al ²⁵

A nova classificação propõe que cada síndrome e cada paciente seja caracterizado nos mais diversos aspectos que incluem idade de começo, antecedentes cognitivos e de desenvolvimento, exame, exame sensorial e motor, achados eletroencefalográficos, fatores desencadeantes e padrão de ocorrência de crise em relação ao sono. Abaixo encontra-se a descrição das síndromes eletroclínicas (tabela 2).²

Tabela 2. Síndromes Eletroclínicas e outras epilepsias (ILAE - 2010)

Síndrome Eletroclínica conforme a idade de começo

-Período Neonatal

Epilepsia Neonatal Familiar Benigna

Encefalopatia Mioclônica Precoce

Síndrome de Ohtahara

- Infância

Epilepsia da Infância com crise focal migrando

Síndrome de West

Epilepsia Mioclônica da Infância

Epilepsia Infantil Benigna

Epilepsia Infantil Familiar Benigna

Síndrome de Dravet

Encefalopatia Mioclônica em desordens não progressivas

- Infância Tardia

Crise Febril (FS+)

Síndrome Panayiotopoulos

Epilepsia com crise atônica mioclônica

Epilepsia Benigana com pontas centrotemporal

Epilepsia do Lobo Frontal Noturna Autossômica Dominante

Epilepsia Occipital de inicio tardio na infância

Epilepsia com ausências mioclônicas

Síndrome de Lennox-Gastaut

Encefalopatia epileptica com ondas-pontas contínuas durante o sono

Síndrome de Landau-Kleffner

Epilepsia de Ausência da Infância

- Adolescencia - Adulto

Epilepsia de Ausência Juvenil

Epilepsia Mioclônica Juvenil

Epilepsia com crise tonico clonica generalizada apenas

Epilepsia Mioclonus Progressiva

Epilepsia Autossômica Dominante com características auditivas

Outras epilepsias do lobo temporal familiares

Tabela 2. Síndromes Eletroclínicas e outras epilepsias (ILAE - 2010)

- Relacionada com a idade menos específica

Epilepsia focal familiar com foco variável (infância-adulto)

Epilepsia Reflexa

Constelação Diferentes

- *Epilepsia do Lobo Temporal com esclerose hipocampal*

- *Síndrome de Rasmussen*

- *Hamartoma Hipotalâmico com crise gelástica*

- *Hemiconvulsão-hemiplegia-epilepsia*

- *Epilepsias que não enquadram-se em outras categorias diagnósticas que podem ser distinguidas pela ausência ou presença de condição metabólica ou estrutural conhecida e com base no aparecimento da crise (focal X generalizada)*

Epilepsia atribuída a e organizada por causa estrutural metabólica

Angioma

- *Insulto Perinatal*

- *AVC*

- *Etc*

Epilepsia de Causa Desconhecida

Condições com crise convulsiva que são tradicionalmente não diagnosticada como uma forma de epilepsia por si

- *Epilepsia Neonatal Benigna*

- *Epilepsia Febril*

Adaptado de Berg et al ²⁵

5. Revisão da Literatura

5.1 Epilepsia do Lobo Temporal

A ELT representa a maioria dos pacientes com epilepsia focal, sintomática ou criptogênica. Os tipos de crises na ELT incluem crises parciais com perda de consciência, sem perda de consciência e secundariamente generalizadas. As crises na ELT geralmente originam-se na região amigdaló-hipocámpal, na porção mesial (mais próxima à linha média) do lobo temporal. Portanto, a epilepsia focal mais comum é a chamada epilepsia temporal mesial.²⁶⁻²⁸

Na epilepsia temporal mesial (ETM), o início da crise em mais de 90% dos pacientes é marcada por uma aura, mais frequentemente uma sensação epigástrica de caráter ascendente. Outros sintomas autonômicos, psíquicos e sensitivos (ex.: sensações olfatórias) também podem ocorrer. As crises parciais complexas da ETM geralmente envolvem parada motora ou automatismos (oroalimentares ou gestuais), logo no seu início. Manifestações ictais com valor lateralizatório incluem postura distônica de membro superior (contralateral ao foco), giro precoce da cabeça (ipsilateral), e versão tardia da cabeça, na transição para a generalização secundária (contralateral). Vocalizações inteligíveis durante a crise sugerem início no hemisfério não-dominante. As crises de lobo temporal duram geralmente 2 minutos, e são comumente seguidas por um estado confusional pós-ictal. Afasia pós-ictal sugere crise no hemisfério dominante. A ETM é a epilepsia focal refratária a tratamento medicamentoso mais comum, e também uma das mais tratáveis cirurgicamente.²⁹

As lesões estruturais mais frequentemente associadas à ELT são a esclerose hipocámpal, tumores benignos (gangliogliomas, tumores neuroepiteliais disembrionoplásticos, neurocitomas), malformações vasculares (ex.: cavernomas) e malformações do desenvolvimento cortical (ex.: displasias corticais focais). A coexistência

entre esclerose hipocampal e uma lesão extratemporal é chamada dupla patologia, condição que confere um grau de dificuldade maior para o diagnóstico, e está associada a pior prognóstico.³⁰

Considerando-se a importância dos circuitos límbicos nas doenças neuropsiquiátricas, não é surpresa a observação de que diversos pacientes com ELT apresentam transtornos psiquiátricos, tais como depressão e ansiedade.³¹

5.2 Epilepsia do Lobo Temporal e Transtornos Psiquiátricos

A associação entre epilepsia e co-morbidades psiquiátricas está bem estabelecida na literatura há bastante tempo. A prevalência dessa associação varia entre 20 e 50%, podendo chegar a 80% em populações selecionadas, como pacientes com epilepsia do lobo temporal e pacientes refratários, candidatos a tratamento cirúrgico. Estes índices são superiores àqueles encontrados na população geral (10 a 20%).^{32,33}

É importante salientar que existe uma relação causa-efeito bidirecional entre epilepsia e transtornos mentais, ou seja, não só a condição epiléptica pode preceder a instalação dos sintomas psiquiátricos num determinado paciente, mas também o diagnóstico de transtornos afetivos e comportamentais podem ocorrer previamente a uma primeira crise epiléptica de um paciente. Esta bidirecionalidade sugere que alterações estruturais e funcionais de uma doença aumentam o risco para o desenvolvimento da outra.³⁴

São crescentes as evidências que, na epilepsia e nos transtornos psiquiátricos, uma alteração da interação entre neurônios serotoninérgicos e noradrenérgicos com sistemas glutamatérgicos está associada a circuitos neuronais anormais e hiperexcitabilidade. Esta hiperexcitabilidade pode evocar tanto atividade de crise quanto alterações emocionais.³⁵

Os transtornos de humor afetam entre 24 e 72% das pessoas com epilepsia. A depressão, transtorno psiquiátrico mais comum e mais estudado na epilepsia do lobo temporal, afeta uma média de 30% destes pacientes. Já os transtornos de ansiedade são responsáveis por 10-25% dos pacientes com epilepsia na comunidade.³⁶ Em um estudo transversal realizado em pacientes com epilepsia do lobo temporal no sul do Brasil, a prevalência de transtornos de ansiedade foi de 30,7% dos pacientes, sendo a segunda co-morbidade psiquiátrica mais associada a epilepsia.³⁷ A associação de transtornos psiquiátricos mais frequente nestes pacientes é as desordens do humor e de ansiedade.³⁷

O transtorno psiquiátrico mais estudado associado a epilepsia são os transtornos de humor, os transtornos de ansiedade são menos estudados, menos reconhecidos pelos neurologistas e subtratados ou tratados de maneira inadequada. Diagnosticar e tratar as co-morbidades psiquiátricas associada a epilepsia resulta em melhor qualidade de vida para os pacientes epiléticos e para suas famílias.

5.3 Transtornos de Ansiedade

Perspectivas psicodinamicas originadas da teoria freudiana descrevem que os sintomas de ansiedade estão relacionados a uma obstrução dos impulsos da libido e a conflitos psíquicos.³⁸ Teorias mais modernas descrevem a ansiedade como uma reação as ameaças reais ou imaginárias, como uma resposta condicionada.³⁹

O DSM-IV-TR (Manual Diagnóstico e Estatístico das Desordens Mentais, quarta edição) classifica os transtornos de ansiedade em³⁸:

- Transtorno de Pânico (com e sem agorafobia) (TP);
- Fobia Específica (FE);
- Transtorno de Ansiedade Social (TAS);
- Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG);
- Transtorno Obsessivo-compulsivo (TOC)

- Transtorno de Estresse Agudo (TEA)
- Transtorno de Estresse Pós-traumático (TEPT)
- Transtorno de Ansiedade devido a condição médica (TACM)
- Transtorno de Ansiedade induzido por substância (TAIS)

Cada transtorno é caracterizado por sintomas específicos. O transtorno do pânico caracteriza-se por ataques de pânico recorrentes e inesperados, seguidos por pelo menos um mês de preocupação persistente acerca de um outro ataque de pânico. O transtorno pode ser com agorafobia ou sem. A agorafobia pode desenvolver-se a qualquer momento, seu início geralmente situa-se dentro do primeiro ano da ocorrência de Ataques de Pânico recorrentes. A característica essencial da agorafobia é uma ansiedade acerca de estar em locais ou situações das quais escapar poderia ser difícil ou embaraçoso ou nas quais o auxílio pode não estar disponível na eventualidade de ter um ataque de pânico ou sintomas tipo pânico.³⁸ Pelo menos 10-15% dos indivíduos identificam o temor como parte da aura epiléptica, os sintomas variam desde um ligeiro desconforto até a sensação de horror intenso, o temor antes de uma crise epiléptica pode ser interpretado como um ataque de pânico. O temor ictal é geralmente estereotipado, de natureza paroxística, com início rápido e duração mais curta que os ataques de pânico.^{40,41}

As fobias caracterizam-se por medo de uma situação específica. O medo é persistente, desproporcional e irracional usualmente desencadeado pela presença ou antecipação de uma situação ou objeto específico (por exemplo: medo de cachorro, altura, sangue). A exposição ao fator desencadeante imediatamente provoca uma resposta de ansiedade. O indivíduo reconhece que o medo é excessivo e irracional, mas passa a evitar as situações desencadeantes ou a executá-las com extremo sofrimento, interferindo de forma significativa no funcionamento da pessoa.³⁸ Fobias nas crises epilépticas referem-se ao medo de ter uma crise em local inadequado com pessoas desconhecidas.

O TAG caracteriza-se por uma ansiedade ou preocupação excessiva ocorrendo na maioria dos dias por um período de pelo menos seis meses. O indivíduo considera difícil controlar a preocupação. Esses pacientes relatam sofrimento subjetivo devido a constante preocupação, muitas vezes experimentam prejuízo no funcionamento social ou ocupacional.³⁸

As características essenciais do TOC são obsessões ou compulsões recorrentes suficientemente severas para consumirem tempo ou causarem sofrimento acentuado ou prejuízo significativo. As obsessões são idéias, pensamentos, impulsos ou imagens persistentes, que são vivenciadas como intrusivos e inadequados e causa acentuada ansiedade ou sofrimento. As obsessões mais comuns são pensamentos repetidos a cerca de contaminação (das mãos), dúvidas repetidas, uma necessidade de organizar as coisas em uma determinada ordem. As compulsões são comportamentos repetitivos ou atos mentais cujo o objetivo é prevenir ou reduzir a ansiedade ou sofrimento, ao invés de oferecer prazer ou gratificação.³⁸

O TEPT é o desenvolvimento de sintomas característicos após a exposição a um extremo estressor traumático, envolvendo a experiência pessoal direta de um evento real ou ameaçador que envolve morte, sério ferimento ou outra ameaça a própria integridade física; ter testemunhado um evento que envolve morte, ferimento ou ameaça a integridade física de outra pessoa; ou o conhecimento sobre morte violenta ou inesperada, ferimento experimentados por um membro da família ou outra pessoa em estreita associação com o indivíduo. A resposta ao evento deve envolver medo intenso, impotência ou horror. O indivíduo revive persistentemente o evento traumático, esquiva persistente de estímulos associados com o trauma, embotamento da responsividade geral e sintomas persistentes de excitação aumentada. Os sintomas devem estar presente durante mais de um mês e ocasionarem comprometimento funcional.³⁸

O TEA tem duração de no mínimo 2 dias e no máximo 4 semanas e ocorre dentro de 4 semanas a partir do evento traumático.³⁸

Outro tipo de transtorno de ansiedade pode ser secundário a condições médicas (feocromocitoma) ou ao uso de substâncias (café, álcool).³⁸

5.4 Transtorno de Ansiedade e Epilepsia

Transtornos de ansiedade tem sido associado com piora na qualidade de vida, pior controle de crise e epilepsia de início mais precoce.⁴²⁻⁴⁴ A prevalência dos transtornos psiquiátricos parece aumentar de acordo com a severidade da doença neurológica.

Os fatores de risco relacionados a epilepsia associados com os transtornos de ansiedade são: epilepsia do lobo temporal, crises do lobo temporal direito, depressão, efeitos colaterais de medicações anti-epilépticas, baixo nível educacional, doença crônica, sexo feminino, desemprego, tratamento cirúrgica da epilepsia com redução de frequência de crise menor que 75%.⁴⁵⁻⁴⁶

Os transtornos de ansiedade em pacientes epilépticos podem ser secundários a um transtorno de ansiedade primária ou a um transtorno de ansiedade secundária à própria doença.^{39, 45} As crises convulsivas podem representar um trauma para os pacientes epilépticos e conseqüentemente desenvolver um transtorno de ansiedade. Assim como, um transtorno de ansiedade primária pode estar relacionada com mecanismos fisiológicos comum a epilepsia.

A amígdala e o hipocampo e outras estruturas límbicas são regiões cerebrais que desempenham papéis em comum na neurobiologia da epilepsia e da ansiedade. A amígdala é determinante na experiência do medo e na resposta autonômica e endócrina, enquanto o hipocampo é importante na reexperiência do medo. A ativação de circuitos de medo é a maior hipótese para explicar os sintomas das desordens de ansiedade. A

redução desse circuitos pode diminuir as manifestações clínicas de ansiedade. Esse mecanismo tem uma série de similaridade com os típicos neurônios epiléticos, explicando o efeito das drogas antiepiléticas (como benzodiazepínicos) no tratamento dos transtornos de ansiedade.³⁹

GABA é um neurotransmissor primário inibitório do cérebro e, juntamente com a noradrenalina e a serotonina, é um dos vários neurotransmissores que parece estar envolvido na patogênese da ansiedade. Evidências recentes mostram que o receptor do tipo A do ácido gama-amino-butírico (GABA-A) regula a excitabilidade nas reações de medo, como pânico, ansiedade e resposta aguda ao estresse. Portanto, as drogas que estimulam os receptores GABA-A como benzodiazepínicos e barbitúricos tem efeito ansiolítico e antiepilético.^{39,47}

5.5 Benzodiazepínico no tratamento da epilepsia

Os benzodiazepínicos foram reconhecidos no tratamento da epilepsia logo após o seu desenvolvimento na década de 60. Em 1965 Gastaut publicou um artigo a respeito da eficácia do diazepam no tratamento do status epilético. Seis anos após publicou outro artigo a respeito do efeito do clonazepam na epilepsia.⁴⁸ O efeito antiepilético do clobazam foi descrito pela primeira vez em 1973.

Alguns benzodiazepínicos são mais efetivos que os outros no manejo da epilepsia. Diazepam e lorazepam são usados no manejo agudo da epilepsia, enquanto clobazam e clonazepam são utilizados no manejo crônico da epilepsia.⁴⁹ A vantagem do uso de benzodiazepínicos é que eles são eficazes para diversos tipos de epilepsia, incluindo epilepsia mesial temporal e epilepsia catamenial. Entretanto, apresentam efeitos colaterais com sedação e tolerância. Em um estudo realizado por Schmidt *et al* foi observado 56% de tolerância ao efeito antiepilético e 40% dos pacientes apresentaram sedação leve.⁵⁰

Usualmente o clobazam e clonazepam são utilizados em associação com outros anticonvulsivantes. Ambas as medicações não são consideradas ainda primeira linha de tratamento para a epilepsia.⁵¹ Não existem estudos na literatura demonstrando a eficácia do clonazepam em monoterapia. Um estudo publicado por um grupo canadense demonstrou que clobazam tem eficácia equivalente a carbamazepina e fenitoína em crianças com epilepsia.⁵²

5.6 Benzodiazepínico no tratamento da ansiedade

Como a associação entre transtorno de ansiedade e epilepsia ocorre em aproximadamente 30% dos casos³⁷, utilizar benzodiazepínico como primeira escolha em pacientes com essas co-morbidades associadas parece uma opção razoável para o controle de ambas as doenças.

O clobazam, medicação conhecida há mais de três décadas, é um fármaco do grupo dos benzodiazepínicos com propriedades anticonvulsivante e ansiolítica. Foi desenvolvido inicialmente como um agente ansiolítico.⁵³⁻⁵⁵ Seu efeito antiepiléptico foi descoberto devido a sua ação no receptor GABA e também nos canais de sódio e cálcio.⁵⁵

O clobazam tem uma meia vida de 18 horas e o seu metabólito ativo N-dimetilclobazam de aproximadamente 50 horas. Atinge seu pico de concentração sérica entre uma a quatro horas. Sua metabolização é hepática e sua excreção é renal.^{53,55} É usado em todos os países da Europa, no Canadá, no Chile, na Argentina, no Brasil, na Índia, na Nova Zelândia. Nos Estados Unidos da América foi aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) em outubro de 2011 como coadjuvante no tratamento de crises associadas com a Síndrome de Lennox-Gastaut.⁵⁵

O efeito ansiolítico da droga foi demonstrado com uma dose de 20-80 mg por dia. Do grupo dos benzodiazepínicos é a droga que apresenta dez vezes menos efeitos

sedativos. Os efeitos colaterais incluem sedação, tontura, ataxia, visão borrada e diplopia. A tolerância tem sido considerada um problema com o uso crônico dessa droga.^{54,55}

Koeppen no ano de 1979 realizou uma revisão da literatura de estudos com o uso de clobazam, clobazam comparado com placebo e com diazepam em 45 estudos duplo cego. Na maioria dos estudos analisados o clobazam demonstrou ser seguro e eficaz com agente ansiolítico. A dose da medicação usada nos estudos variou de 10-90 mg por dia e o tempo de uso de 1-5 semanas⁵⁶. Segundo Ban e Amin em um estudo publicado em 1979 clobazam na dosagem de 10-60 mg reduziu significativamente os escores da escala de ansiedade de Hamilton, esses pacientes foram acompanhados apenas por seis semanas.⁵⁷

O clonazepam benzodiazepínico derivado do nitrazepam é utilizado no controle de crises convulsivas e transtornos psiquiátricos como ansiedade. Nos transtornos psiquiátricos pode ser utilizado em monoterapia ou politerapia.⁵⁸ Na epilepsia seu uso é comprovado apenas em associação com outras drogas.⁵⁹ A concentração plasmática é atingida em 2-3 horas após a administração oral. Sua eliminação é realizada pela urina e bile. A meia vida de eliminação é de 18-40 horas.⁶⁰ É comercializado na Europa, na Ásia, na América, na Oceania e nos Estados Unidos da América.

Até meados da década de 1980, o tratamento dos distúrbios de ansiedade consistia primariamente do uso de benzodiazepínicos; entretanto com a dependência desenvolvida por essas drogas, outras opções terapêuticas começaram a ser investigadas. Com o tempo os benzodiazepínicos tornaram-se uma opção de uso a curto prazo e o uso de antidepressivos tornaram-se a escolha para pacientes que necessitem de tratamento a longo prazo.⁶¹

Os guidelines atuais para o tratamento de TP e TAG recomendam os inibidores de recaptação da serotonina com primeira escolha.⁶²⁻⁶⁴ O Guideline do Instituto Nacional de Saúde e Excelência Clínica (NICE) questionam a veracidade dos estudos com

benzodiazepínicos que não foram controlados com placebo e com base no resultado dos estudos controlados com placebo eles não recomendam o uso de benzodiazepínicos além de duas a quatro semanas.⁶⁵

As diretrizes da associação americana de psiquiatria (APA) considera que os benzodiazepínicos são bem tolerados e que seu uso para o tratamento inicial de TP é recomendado por estudos controlados.⁶⁶ Uma vantagem dos benzodiazepínicos é que eles aliviam os sintomas de ansiedade mais rápido do que os antidepressivos, o que faz com que essas drogas possam ser preferidas naqueles pacientes em que seja necessário o controle rápido dos sintomas de ansiedade.⁶⁷ Porém, os benzodiazepínicos desenvolvem dependência e tolerância. Esses efeitos colaterais não ocorrem em todos os pacientes que usam esses fármacos.

Conforme uma revisão realizada por Hoffman existe evidência de trabalhos randomizados, placebo controlados e meta-análises para o uso de inibidores da recaptação da serotonina como primeira escolha no tratamento dos transtornos de ansiedade. O mesmo autor recomenda a associação de antidepressivo e benzodiazepínico no início do tratamento para aqueles pacientes que seja necessário o controle rápido dos sintomas ansiosos.⁶⁷

5.7 Benzodiazepínico no tratamento da Ansiedade em Epilepsia

A associação entre epilepsia e transtorno psiquiátricos está bem estabelecida na literatura, entretanto os transtornos psiquiátricos são pouco reconhecidas e subtratadas nas clínicas de epilepsia. Acredita-se que o controle dos transtornos psiquiátricos nesses pacientes auxiliam no controle das crises.

No estudo realizado por Stefanello et al dos 26 pacientes com distúrbio de ansiedade, quatro (15.4%) estavam usando benzodiazepínico para o tratamento das crises. Dos 46 pacientes sem transtorno de ansiedade 02 estavam usando

benzodiazepínicos (4.4%).⁴² Esses dados vão de acordo com a população do nosso estudo.

Dispomos de diversas medicações que auxiliam tanto no tratamento de doenças psiquiátricas como da epilepsia. Exemplo disso, é a carbamazepina e o ácido valpróico para o tratamento de transtorno afetivo bipolar e da epilepsia. Os benzodiazepínicos mesmo não sendo a primeira escolha para tratamento da ansiedade a longo prazo, poderiam ser a primeira escolha para o tratamento da ansiedade em pacientes com epilepsia refratária, minimizando assim a politerapia.

Tanto quanto sabemos, não há estudos na literatura vigente avaliando a eficácia dos benzodiazepínicos utilizados cronicamente para tratamento da epilepsia no controle dos níveis de ansiedade dos pacientes epiléticos.

5.8 Métodos de Avaliação dos Transtornos de Ansiedade

Não existe instrumentos específicos validados para avaliação de transtornos de ansiedade em pacientes com epilepsia. Diversos instrumentos tem sido utilizado para avaliar os sintomas de ansiedade em pacientes com epilepsia. O desenvolvimento desses instrumentos foi baseado no DSM-IV-TR.

Dentre as diversas escalas traduzidas e validadas para a língua portuguesa, as mais utilizadas são o inventário de Ansiedade de Beck (BAI)⁶⁸ e a escala de ansiedade de Hamilton.

O Inventário de Ansiedade de Beck (BAI) é uma escala genérica, auto aplicável, com vinte e uma questões de múltipla escolha, utilizado para medir a severidade da ansiedade.⁶⁸⁻⁷⁰ Pode ter resultado máximo de 63 e as categorias são:

- 0-7: grau mínimo de ansiedade
- 8-15: ansiedade leve
- 16-25: ansiedade moderada

- 26-63: ansiedade severa

A escala de ansiedade de Hamilton foi desenvolvida por Max Hamilton em 1959, é uma escala genérica, composta por 14 itens de múltipla escolha. A escala é aplicada por meio de uma entrevista.⁷¹ Sete dos 14 itens estão relacionados ao humor ansioso e o restante a sintomas físicos de ansiedade. Quanto maior o escore obtido, maior o nível de ansiedade. O resultado varia de zero a 56.⁷²

A entrevista clínica estruturada para o DSM-IV-TR (SCID) é um instrumento diagnóstico utilizado para determinar transtorno do eixo I e II. Deve ser aplicada por profissional da saúde treinado.

6. Objetivos

O objetivo do nosso estudo foi avaliar o impacto do uso de benzodiazepínicos utilizados cronicamente para controle de epilepsia nos níveis de ansiedade em pacientes com epilepsia do lobo temporal.

7. Justificativa do Estudo

A melhora na qualidade de vida dos epiléticos não depende apenas do tratamento adequado das crises, é necessário, também, o controle dos transtornos psiquiátricos. Muito já foi estudado sobre a melhor terapêutica em pacientes epiléticos com depressão, entretanto não há estudos na literatura vigente a respeito do tratamento do transtorno de ansiedade associado à ELT.

Nossa meta com esse estudo é avaliar os níveis de ansiedade em epiléticos refratários que usam ou não benzodiazepínico.

8. Referências da revisão da Literatura

1. Krishnamoorthy ES, Satishchandra P, Sander JW. Research in epilepsy: development priorities for developing nations. *Epilepsia* 2003; 44 Suppl 1:5-8.
2. Sander JW. Some aspects of prognosis in the epilepsies: a review. *Epilepsia* 1993; 34 (6):1007-1016.
3. Sander JW, Shorvon SD. Epidemiology of the epilepsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61(5):433-443.
4. Sander JW. The epidemiology of epilepsy revisited. *Curr Opin Neurol* 2003; 16(2): 165-170.
5. Sander JW. The natural history of epilepsy in the era of new antiepileptic drugs and surgical treatment. *Epilepsia* 2003; 44 Suppl 1:17-20.
6. Engel J. Clinical aspects of epilepsy. *Epilepsy Res* 1991; 10(1):9-17.
7. Engel J, Jr., Starkman S. Overview of seizures. *Emerg Med Clin North Am* 1994; 12(4): 895-923.
8. Ropper AH, Brown RH. *Principles of Neurology* 2005. Edition 8, McGraw-Hill, USA.
9. Engel J, Jr. Mesial temporal lobe epilepsy: what have we learned? *Neuroscientist* 2001; 7(4):340-352.
10. Blume WT, Luders HO, Mizrahi E, Tassinari C, van Emde BW, Engel J, Jr. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia* 2001; 42(9):1212-1218.

11. Cahan LD, Sutherling W, McCullough MA, Rausch R, Engel J, Jr., Crandall PH. Review of the 20-year UCLA experience with surgery for epilepsy. *Cleve Clin Q* 1984; 51(2):313-318.
12. Colder BW, Wilson CL, Frysinger RC, Harper RM, Engel J, Jr. Interspike intervals during interictal periods in human temporal lobe epilepsy. *Brain Res* 1996; 719(1-2): 96-103.
13. Engel J, Jr. A practical guide for routine EEG studies in epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 1984; 1(2):109-142.
14. Engel J, Jr. Classification of epileptic disorders. *Epilepsia* 2001; 42(3):316.
15. Engel J, Jr. Classifications of the International League Against Epilepsy: time for reappraisal. *Epilepsia* 1998; 39(9):1014-1017.
16. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for a revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981; 22: 489-501.
17. 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.
18. Cohen I, Navarro V, Le Duigou C, Miles R. Mesial temporal lobe epilepsy: a pathological replay of developmental mechanisms? *Biol Cell* 2003; 95(6):329-333.
19. Engel J, Jr. Introduction to temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 1996; 26(1):141-150.

20. Kobayashi E, Lopes-Cendes I, Guerreiro CA, Sousa SC, Guerreiro MM, Cendes F. Seizure outcome and hippocampal atrophy in familial mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2001; 56(2):166-172.
21. Swanson TH. The pathophysiology of human mesial temporal lobe epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 1995; 12(1):2-22.
22. Walz R, Castro RM, Velasco TR, Alexandre V, Jr., Lopes MH, Leite JP et al. Surgical outcome in mesial temporal sclerosis correlates with prion protein gene variant. *Neurology* 2003; 61(9):1204-1210.
23. Wieser HG, Ortega M, Friedman A, Yonekawa Y. Long-term seizure outcomes following amygdalohippocampectomy. *J Neurosurg* 2003; 98(4):751-763.
24. Williamson PD, Jobst BC. Epilepsy surgery in developing countries. *Epilepsia* 2000; 41 Suppl 4:S45-S50.
25. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010; 51(4):676-685.
26. Elger CE, Schmidt D. Modern management of epilepsy: a practical approach. *Epilepsy Behav* 2008; 12: 501-39.
27. So EL. Value and limitations of seizure semiology in localizing seizure onset. *J Clin Neurophysiol* 2006; 23: 353-357.
28. Jam MM, GIRVIN JP. Seizure semiology: value in identifying seizure origin. *Can J Neurol Sci* 2008; 35: 22-30.

29. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. Effectiveness and Efficiency of Surgery for Temporal Lobe Study Group. A randomized, controlled trial of surgery for temporal lobe epilepsy. *N Eng J Med* 2001; 345: 311-318.
30. Lahl R, Villagran R, Teixeira W. *Neuropathology of Focal Epilepsies: an atlas*. Glasgow: John Libbey 2003.
31. Bertram EH. Temporal lobe epilepsy: where do the seizures really begin? *Epilepsy Behav* 2009; 14: 32-37.
32. Jones JE, Hermann B, Barry JJ, Gilliam F, Kanner AM, Meador KJ. Clinical assessment of axis I psychiatric morbidity in chronic epilepsy: a multicenter investigation. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2005; 17: 172-179.
33. Bijl RV, Ravelli A, Van Zessen G. Prevalence of psychiatric disorder in the general population results of The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Soc Psychiatr Epidemiol* 1998; 33: 587-595
34. 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.
35. Kanner AM. Mood disorder and epilepsy: a neurobiologic perspective of their relationship. *Dialogues Clin Neurosci* 2008; 10: 39-45.
36. Gaitatzis A, Trimble MR, Sander JW. The psychiatric comorbidity of epilepsy. *Acta Neurologica Scandinava* 2004; 110:207-220.
37. Bragatti JA, Torres CM, Londero RG, Martin KC, de Souza AC, Hidalgo MPL, Chaves MLF, Bianchin MM. Prevalence of psychiatric comorbidities in temporal lobe epilepsy in a Southern Brazilian population. *Arq Neuropsiquiatr* 2011;69(2-A):159-165.

38. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Text revision DSM-IV-TR. Fourth Edition. Chapters 19, 20, 21.
39. Hamid H, Ettinger AB, Mula M. Anxiety symptoms in epilepsy: Salient issues for future research. *Epilepsy Behav* 2011; jul 7.
40. Devinsky O; Vazquez B. Behavioral changes associated with epilepsy. *Neurol Clin* 1983; 11(1): 127-49.
41. Thompson SA, Duncan JS, Smith SJ. Partial seizures presenting as panic attacks. *BMJ* 2000; 321 (7267): 1002-3.
42. 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(2-B): 342-348.
43. Kanner AM. Mood disorder and epilepsy: a neurobiologic perspective of their relationship. *Dialogues Clin Neurosci* 2008; 10: 39-45.
44. Piazzini A, Cavenini MP, Maggiori G, Canger R. Depression and anxiety in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2001; 2: 481-489.
45. Mensah SA, Beavis JM, Thapar AK, Kerr MP. A community study of the presence of anxiety disorder in people with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 2007; 11: 118-124.
46. Malmgren K, Sullivan M, Ekstedt G, Kullberg G, Kumlien E. Health-related quality of life after epilepsy surgery: a Swedish multi- centre study. *Epilepsia* 1997; 38:830–8.
47. Beyenburg S, Mitchell A, Schmidt D. Anxiety in patients with epilepsy: Systematic review and suggestions for clinical management. *Epilepsy & Behavior* 2005; 7: 161-171.
48. Brodie MJ. Antiepileptic drug therapy the story so far. *Epilepsy* 2010; 19: 650-55.

49. Riss J, Cloyd J, Gates J, Collins S. Benzodiazepines in epilepsy: pharmacology and pharmacokinetics. *Acta Neurol Scand* 2008; 118: 69-86.
50. Schmidt D, Rohde M, Wolf P, Roeder-Wanner U. Clobazam for refractory focal epilepsy. A controlled trial. *Arch Neurol* 1986; 43(8):824-6.
51. Montenegro MA, Cendes F, Noronha ALA, Mory SB, Carvalho MI, Marques LHN, Guerreiro CAM. Efficacy of Clobazam as Add-On Therapy in Patients with Refractory Partial Epilepsy. *Epilepsia* 2001; 42 (4): 539-542.
52. Canadian Study Group for Childhood Epilepsy. Clobazam has equivalent efficacy to carbamazepine and phenytoin as mono- therapy for childhood epilepsy. *Epilepsia* 1998; 39:952-9.
53. Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Clobazam: A Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Use in Anxiety. *Drugs* 1980; 20 (3): 161-178.
54. Hanks GW. Clobazam: pharmacological and therapeutic profile. *Br J Clin Pharmacol*, 1979; 7 (1):151S-155S.
55. Sankar R. GABA(A) Receptor Physiology and Its Relationship to the Mechanism of Action of the 1,5-Benzodiazepine Clobazam. *CNS Drugs* 2011; 6.
56. Koeppen D. Review of clinical studies on clobazam. *Br J Clin Pharmacol* 1979; 7: 139S-150S.
57. Ban TA, Amin MM. Clobazam: Uncontrolled and standard controlled clinical trials. *Br J Clin Pharmacol* 1979; 7: 135S-138S.

58. Nardi AE, Perna G. Clonazepam in the treatment of psychiatric disorders: an update. *International Clinical Psychopharmacology* 2006; 21 (3): 131-142.
59. Barnett AM. Treatment of Epilepsy With Clonazepam. *S Afr Med J* 1973; 47(37): 1683-6.
60. DeVane CL, Wate MR, Kydiard RB. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and treatment issues of benzodiazepines: alprazolam, adinazolam, and clonazepam. *Psychopharmacol Bull* 1991;27(4):463-73.
61. Sramek JJ, Zaratsky V, Cutler NR. Generalised anxiety disorder: treatment options. *Drugs* 2002;62(11):1635-48.
62. Kapczinski F, Lima MS, Souza JS, Schmitt R. Antidepressants for generalised anxiety disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2003.
63. Allgulander C, Bandelow B, Hollander E, et al. WCA recommendations for the long-term treatment of generalised anxiety disorder. *CNS Spectr* 2003; 8: 53.
64. Lader M. Management of panic disorder. *Expert Rev Neurother* 2005;5(2):259-66.
65. Kendall T, Cape J, Chan M, Taylor C. Management of generalised anxiety disorder in adults: summary of NICE guidance. *BMJ* 2011; 26;342:c7460.
66. Cloos JM, Ferreira V. Current use of benzodiazepines in anxiety disorders. *Current Opinion in Psychiatry* 2008;22:90 – 95.
67. Hoffman EJ, Matthew SJ. Anxiety disorders: a comprehensive review of pharmacotherapies. *Mt Sinai J Med* 2008; 75:248 – 262.

68. Andrade L, Gorenstein C, Vieira Filho AH, Tung TC, Artes R. Psychometric properties of the Portuguese version of the State-Trait Anxiety Inventory applied to college students: factor analysis and relation to the Beck Depression Inventory. *Braz J Med Biol Res* 2001; 34 (3): 367-374.
69. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. The Beck Anxiety Inventory. *J Consult Clin Psychol* 1988; 56: 893-897.
70. Gorenstein C, Andrade L. Validation of a Portuguese version of the Beck Depression Inventory and the State-trait Anxiety Inventory in Brazilian subjects. *Braz Journal of Medical and Biological Research* 1996; 29: 453-457.
71. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 1959; 32: 50-55.
72. Shear MK, Bilt JV, Rucci P et al. Reliability and validity of a structured interview guide for the Hamilton Anxiety Rating Scale (SIGH-A). *Depress Anxiety* 2001; 13: 166-178.

Impact of the Chronic Use of Benzodiazepines Prescribed for Seizure Control on the Anxiety Levels of Patients with Epilepsy

Angélica Dal Pizzol (1,2)

Kelin Cristine Martin (2,3)

Carlo Mognon Mattiello (2,3)

Carolina Machado Torres (1,2,3)

Eduardo Goellner (1,2,3)

José Augusto Bragatti (1,2,3)

Marino Muxfeldt Bianchin (1,2,3)

(1) Post-Graduate Program in Medicine: Medical Science, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil.

(2) Division of Neurology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil.

(3) Basic Research and Advanced Investigations in Neurology, Experimental Research Center, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil.

Address Correspondence to:

Marino M Bianchin

B.R.A.I.N. and Division of Neurology

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Ramiro Barcelos, 2350

Porto Alegre, RS, Brazil, 90035-903

mbianchin@hotmail.com

ABSTRACT

In a cross-sectional study we evaluated the impact of the chronic use of benzodiazepines (BDZ) prescribed for seizure control on the anxiety levels of patients with temporal lobe epilepsy. We assessed the anxiety level of 99 patients with temporal lobe epilepsy with ($n=15$) or without ($n=84$) BDZ for seizure control, using the Beck Anxiety Inventory (BAI) or the Hamilton Anxiety Scale (HAMA). Independent risk factors for high anxiety levels were being a female patient (O.R.=2.93; 95% C.I.=1.05-8.16; $p=0.039$), having uncontrolled seizures (O.R.=4.49; 95% C.I.=1.66-12.11; $p=0.003$) and having a history of a psychiatric disorder (O.R.=4.46; 95% C.I.=1.63-12.21; $p=0.004$). However, there were no statically significant differences in anxiety levels between patients utilizing or not a BDZ prescribe exclusively for seizure control. We concluded that the chronic use of BDZ is not effective for the treatment of anxiety disorders in patients with epilepsy. Additional studies are needed to define better strategies for the treatment of anxiety disorders in epilepsy.

Key Words: Anxiety Disorders, epilepsy, benzodiazepines, psychiatric comorbidities

1. Introduction

Epilepsy is a frequent disease, occurring in 0.5 to 1.5% of the population [1]. The association between epilepsy and psychiatric disorders is well recognized and has been extensively studied. Psychiatric comorbidities in epilepsy occur in 20-80% of epileptic patients [2,3]. This broad range prevalence might due to the different population studied and to the variability of the diagnostic criteria used. In a community-based study, Tellez-Zenteno et al. used the Canadian community health survey-mental health and well-being (CCHS-MHWB) to analyze the prevalence psychiatric comorbidities in epilepsy [4]. These authors reported that individuals with epilepsy were more likely than individuals without epilepsy to report lifetime anxiety disorders or suicidal thoughts [4]. In our patients with temporal lobe epilepsy (TLE) we observed high levels of psychiatric comorbidities and our results are comparable to those reported for European populations [5,6]. Some data suggest that genetic and anatomically common neural networks might merge together leading to the development of psychiatric comorbidities in epilepsy [7-10].

There is much evidence that the presence of psychiatric disorders in patients with epilepsy has a stronger impact on quality of life than other clinical variables, including frequency or severity of seizure [11,12]. For example, depression but not seizure control might predict quality of life in epilepsy [12]. Although anxiety comorbidities are as frequent as mood disorders in epilepsy, risk factors for their development or their impact on patients are much less studied and their treatment still needs to be better defined [13].

Benzodiazepines (BDZ) are frequently used as add-on therapy for seizure control in epilepsy [14-16]. These drugs can also be used for the treatment of anxiety disorders [17-19]. It might be intuitive to some neurologist to consider that BDZ could be used to control seizures and reduce anxiety levels associated with epilepsy in some patients. Thus, we designed this study to evaluate the impact of BDZ chronically used as add-on

therapy for seizure control on anxiety levels in epileptic patients. Our study might be relevant for treatment of anxiety disorders in patients with epilepsy.

2. Methods

2.1 Subjects

This was a cross-sectional study conducted on 99 consecutive patients (62 women and 37 men) with TLE. Patients were selected from the Epilepsy Program of Hospital de Clínicas de Porto Alegre, a tertiary hospital located in the Southern region of Brazil. Porto Alegre is the capital of Rio Grande do Sul State. The city has a population of 1,416,735 distributed in an area of 496.8 km². A large part of the State population consists of Caucasian European Immigrants, e.g. Germans, Italians, and Portuguese [20].

The inclusion criterion for the study was the presence of electroclinical and neuroimaging features of TLE, according to the ILAE classification for epileptic seizures and syndromes. Patients less than 18 years of age, those with generalized epilepsies, extratemporal epilepsies, mental retardation (IQ scores below 70), brain tumor, systemic disease, or penetrating head trauma, and those patients in treatment for depression or anxiety were excluded. Only patients using BDZ strictly as an adjuvant drug for seizure control (e.g. clobazam or clonazepam) were included in the study. Patients using BDZ for a reason other than seizure control were also excluded from the study. After giving written informed consent, all patients were submitted to the Beck Anxiety Inventory (BAI) and Hamilton Anxiety Scale. The BAI scale classifies patients into four levels: minimum, mild, moderate, and severe anxiety levels. In order to facilitate data analysis and presentation, the results of the BAI scale were divided into two major groups, i.e., patients with low anxiety levels (minimum or mild anxiety levels) and patients with high anxiety levels (moderate or severe anxiety levels). The two different scales were used in order to obtain more accurate results. All patients were previously evaluated with the Structured Clinical

Interview for DSM-IV (SCID), for the detection of one or more lifetime diagnoses of the Axis I Diagnostic and Statistical Manual, fourth edition (DSM-IV). Clinical charts were reviewed for EEG and neuroimaging findings. Control of seizures was assessed with an event calendar filled out by the patient and revised during visits. Seizures occurring more than once a year were considered to be uncontrolled. Data regarding current antiepileptic treatments, including BDZ used strictly as adjuvant drugs for seizure control were recorded in a database for later analysis. The study was approved by the Ethics Committee of our institution and obeyed the ethical standards as defined by the Declaration of Helsinki. All persons included in the study gave written informed consent prior to their inclusion in the study.

2.2 Statistical Analysis

The clinical and electroencephalographic variables and anxiety levels were compared between TLE patients taking or not BDZ for seizure control. Categorical variables were compared using Fisher's exact test. Numerical variables were compared using the independent Student t-test, with the Levene test for equality of analysis of variance. All statistical analyses were carried out using the SPSS 16.0 statistical package for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Results are expressed as mean (standard deviation) or percentages (odds ratio; 95% confidence interval). We used a logistic regression model in order to further examine the independent effect of each risk factor in contributing to high anxiety levels in epileptic patients and to control for confounding factors regarding the use or not of BDZ. The level of significance was set at $p < 0.05$.

3. Results

Variables according to the use of BDZ are listed in Table 1. The mean age of the patients was 45.63 (± 13.18) years, mean age of epilepsy onset was 20.98 (± 14.58) years

and mean time of epilepsy was 24.25 (\pm 14.76) years. In our sample, patients taking BDZ had a lower mean age of epilepsy onset. Fifteen patients (15.15%) were using BDZ strictly prescribed as adjuvant drugs for seizure control. Of these, 13 (86%) were using clobazam (a mean dose of 24 mg/day, ranging from 10-40 mg/day) and 2 (14%) were using clonazepam (a mean dose of 2 mg/day, ranging from 2-2 mg/day). As expected, the use of BDZ was more common among patients with refractory epilepsy (O.R. = 5.6; 95% CI 1.97-11.06; $p=0.047$) since BDZ were used in an attempt to control seizure in these patients. No other difference was observed between the two groups of patients.

Table 2 shows variables according to anxiety levels. In order to facilitate evaluation, anxiety levels are expressed as BAI low anxiety (minimal or mild anxiety levels) or BAI high anxiety (moderate or severe anxiety levels). Hamilton results (Total Hamilton Score, Hamilton Physic Subscale, and Somatic Subscale) are reported as mean (\pm S.D.). Overall, we observed that being a woman or having anxiety or mood disorders as detected previously by SCID was associated with higher anxiety in BAI or Hamilton Total scores. BAI detected high levels of anxiety also in patients with uncontrolled seizures and Hamilton scores showed higher anxiety levels in patients with a family history of psychiatric disorders. No other differences were observed (Table 2). Moreover, there were no differences when mean age of patients or mean age of seizures onset were compared between group of BAI low anxiety and BAI high anxiety levels. Also, there was no correlation between mean age of patients or mean age of seizures onset regarding the results of the Hamilton Rating Scale Anxiety data not shown).

Table 3 shows the Hamilton Scale and BAI results for patients using BDZ as an adjuvant drug for seizure control. An analysis of subgroups of patients with or without psychiatric disorders as detected by SCID showed similar findings (data not showed). Table 4 shows independent predictors of high anxiety in our patients. We forced into the model the use of BDZ in order to control its effects, but again failed to observe a positive

effect of the chronic use of BDZ in decreasing anxiety levels in patients with TLE. As a conclusion, and contrary to what some believe, in our study we did not observe that the chronic use of BDZ for seizure control could also reduce anxiety levels in patients with TLE.

4. Discussion

Our results showed that the chronic use of BDZ (clobazam or clonazepam) when added for seizure control did not decrease the anxiety levels of patients with TLE. This effect was observed in the group of patients as a whole and also in those patients with or without psychiatric comorbidities previously detected by SCID. Thus, in spite of some biological plausibility and some expectations, our findings suggest that the chronic use of BDZs prescribed as-add on therapy for seizure control might not be clinically effective for the control of anxiety symptoms in epilepsy.

The studies of anxiety disorders in epilepsy have been neglected and treatments for this comorbidity in epileptic patients remain poorly explored [8,13]. Moreover, because there is a well known association between mood and anxiety disorders, most studies and clinical observations might not be sufficiently discriminatory to evaluate the real impact of these treatments on anxiety symptoms in epilepsy. When specific treatments for anxiety comorbidities in epilepsy are proposed, they are mostly based on psychiatric experience [8,9]. In psychiatric patients, pharmacological treatments for anxiety disorders are based mainly on selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), tricyclic antidepressants (TCAs) or BDZ. Besides being first line in anxiety disorders therapy, the use of SSRIs and TCAs are also effective for mood disorders, a comorbidity that is often associated with anxiety disorders in epilepsy. BDZ are not considered first line for treatment of anxiety disorders due to tolerance or addiction. On the other hand, BDZ (e.g. clobazam and clonazepam) might be used as chronic add-on therapy for seizure control [14,18]. Thus, at least for

some patients, BDZs would be perhaps natural candidates for the treatment of anxiety symptoms as well. However, in spite of some clinical and biological plausibility, our results do not support this idea. In fact, we observed that anxiety levels were similar when epileptic patients using chronically BDZ as add-on therapy for seizure control were compared to the respective control group.

In our study, independent variables associated with anxiety disorders in TLE were being a female or having anxiety or mood disorders as detected previously by SCID. These patients had higher anxiety scores when tested with BAI as well as Hamilton. BAI detected high levels of anxiety also in patients with uncontrolled seizures and Hamilton showed higher anxiety levels in patients with a family history of psychiatric disorders. The neurobiology of anxiety comorbidities in epilepsy remains not fully understood. Some authors relate anxiety as a reaction to real or imaginary threats, a view in line with learning and cognitive-behavioral theories suggesting that anxiety is a conditioned response to stressful stimuli [8, 21,22]. In this venue, it was interesting that in our study we observed high levels of anxiety in patients with uncontrolled seizures. It is plausible that anxiety in epilepsy is provoked or at least potentiated by fear of seizures, a view in line with the learning and cognitive-behavioral theories. Nevertheless, this finding is also in line with a other neurobiological hypothesis [8]. It is possible that insufficiency of neural substrates in regulating overexcitability and other mechanisms that render patients prone to refractory seizures also predispose patients to anxiety disorders. We also observed that female sex or having mood disorders was independently associated with higher anxiety levels in patients with epilepsy. Other authors have reported similar findings [23,25]. Finally it was interesting to observe that patients with a family history of psychiatric disorders (e.g. mood or anxiety disorders) showed higher anxiety levels on the Hamilton Rating Scale. This observation might suggest that genetic and molecular mechanisms might be involved in anxiety comorbidity in patients with epilepsy. Anxiety disorders in epilepsy are probably of

multifactorial etiology and it is possible that several factors merge together leading to the neuropsychiatric symptoms. Some of these factors were pointed out by our study.

We recognize that our study has limitations. It is a cross-sectional study and not a prospective study specifically designed for the evaluation of the impact and variability of effect of BDZ over the time. Moreover, our study was not designed for evaluate short-term effect of BDZ on anxiety symptoms. Although all patients underwent formal psychiatric evaluation with SCIDs, we did not analyze the impact of BDZ on specific sub-types of anxiety comorbidities in patients. Also, in order to detect small effects of BDZ the number of patients included in our study should have been higher. Finally the doses of BDZ were not maximum, but the maximum tolerated dosage for chronic use in these patients. However, on the other hand, our study has some merits that deserve recognition as well. We evaluated patients chronically taking BDZ with maximum tolerated doses. We used two different scales to evaluate anxiety symptoms and we controlled the results for confounding variables, with congruent results for both scales. Studies evaluating the impact of the long-term use of BDZ on anxiety symptoms in epilepsy are clearly needed and, as far as we know, this is one of the first studies addressing the chronic effects of BDZ on the anxiety levels of patients with epilepsy. Thus, we believe that our results might help develop better treatment strategies for anxiety comorbidities in epilepsy in the near future.

5. Conclusion

In conclusion, we did not observe a difference in anxiety levels between patients using or not a BDZ for seizure control, a finding contrary to some of our expectations. In our view, it is plausible that chronic use of BDZ could induce tolerance to the anxiolytic effect of these drugs when given to patients with epilepsy patients. In our view, additional studies are needed to define specific strategies for the treatment of anxiety disorders in epilepsy. Nevertheless, we hope our study might help neurologists and psychiatrists in the

decision-making process regarding the treatment of anxiety disorders in epilepsy in the near future.

Acknowledgments

This study was fully supported by Brazilian Government research grant agencies. Dr. Bianchin is supported by CNPq (#306644/2010-0 and #483108/2010-3) and FAPERGS/PRONEM.

Disclosure of conflicts of interest

None of the authors have any conflict of interest to disclose.

Table1. Demographic and epilepsy characteristics in patients with BDZ and without BDZ

	All Patients <i>n (%)</i>	With BDZ <i>n (%)</i>	Without BDZ <i>n (%)</i>	<i>p</i>
Mean Age of Patients (mean, S.D.)*	99 (100)	38.4 (11.3)	46.9 (13.1)	0.02*
Mean Age of epilepsy onset (mean, S.D.)*	99 (100)	9.8 (5.5)	22.9 (14.8)	0.001*
Mean Time of epilepsy (mean,S.D.)*	99 (100)	28.0 (14.4)	23.6 (14.8)	0.29
Female	62 (62.6)	8 (53.3%)	54 (64.3%)	0.56
Years os Study: > 8 years	53 (53.53)	10 (66.7%)	43 (51.2%)	0.40
Married	49 (49.5)	4 (26.7%)	45 (53.6%)	0.09
History of alcohol /drugs Abuse	03 (96.0)	03 (20%)	0 (0.0%)	1.00
History of tobacco abuse	13 (13.3)	02 (13.3%)	11 (13.9%)	0.70
Positive family history of epilepsy	40 (40.4)	05 (33.3%)	35 (41.7%)	0.77
Positive family history of psychiatric disorders	57 (57.6)	09 (60.0%)	48 (57.1%)	1.00
Poor Seizure Control	54 (54.5)	12 (80.0%)	42 (50.0%)	0.047*
Lateralized EEG focus	51(51.5)	6(40.0%)	45 (53.6%)	0.62
Presence of anxiety disorders (SCID)	30 (30.3)	04 (26.7%)	26 (31.0%)	1.0
Presence Mood disorders	42 (42.4)	6 (40.0%)	36 (42.8%)	1.0
Monotherapy	62 (62.6)	7 (46.7%)	55 (65.5%)	0.25

*:Significant; S.D.:standard deviation; BNZ: benzediazepine; EEG: eletroencephalography

Table 2. Anxiety Levels according with patient characteristics

	Beck Anxiety Inventory (n,%)				Hamilton Anxiety Rating (mean, S.D.)					
	Patients n (%)	Low Anxiety	High Anxiety	p	Psychic Subscale	p	Somatic Subscale	p	Total Score	p
Women	62 (62.2%)	29 (29.3%)	33 (33.3%)	0.08	12.5 (6.8)	0.02*	8.9 (5.6)	0.23	21.4 (11.8)	0.05
< 8 years of study	46 (46.4%)	23 (23.2%)	23 (23.2%)	0.54	11.4 (7.2)	0.84	8.5 (5.5)	0.89	19.9 (11.9)	0.84
No Drugs/Alcohol Abuse	96 (96.9%)	52 (52.5%)	44 (44.4%)	0.59	11.4 (6.7)	0.44	8.5 (5.3)	0.62	15.0 (11.3)	0.46
No Tobacco Abuse	69 (69.6%)	36 (36.4%)	33 (33.3%)	0.76	11.6 (6.7)	0.42	8.2 (5.2)	0.83	19.8 (11.3)	0.57
Married	49 (49.4%)	30 (30.3%)	19 (19.1%)	0.16	10.1 (6.3)	0.09	7.5 (4.5)	0.08	17.6 (9.8)	0.07
No Family History of Epilepsy	59 (59.5%)	31 (31.3%)	28 (28.3%)	0.80	11.9 (6.7)	0.23	8.7 (5.4)	0.56	20.6 (11.3)	0.30
No Family Psychiatric Disorders	42 (42.4%)	24 (24.2%)	18 (18.2%)	0.54	9.6 (6.58)	0.03*	7.6 (5.1)	0.16	17.1 (11.2)	0.05
Seizure Controlled	45 (45.4%)	33 (33.33%)	12 (12.12%)	0.001*	10.3 (6.9)	0.17	7.7 (5.4)	0.22	18.0 (11.7)	0.17
Lateralized EEG focus	51 (51.5%)	25 (12.1%)	26 (12.1%)	0.35	12.0 (6.6)	0.23	8.3 (5.1)	0.74	20.3 (11.1)	0.60
No Anxiety disorders	69 (69.6%)	43 (43.4%)	26 (26.3%)	0.009*	9.6 (6.5)	<0.001*	7.2 (4.8)	<0.001*	16.8 (10.6)	<0.001*
No Mood Disorders	57 (57.5%)	39 (39.4%)	18 (18.2%)	0.001*	8.1 (5.8)	<0.001*	6.4 (4.6)	<0.001*	14.4 (9.8)	<0.001*
Monotherapy	62 (62.6%)	35 (35.3%)	27 (27.3%)	0.53	11.2 (6.7)	0.85	8.1 (5.0)	0.44	19.2 (11.5)	0.61

S.D.: standard deviation; EEG: electroencephalography; *:significant

Table 3. Anxiety level of patients using or not BDZ

	With BDZ	Without BDZ	<i>p</i>
Total Sample (n=99)	15	84	
Hamilton Scale for Anxiety			
Total Score (mean, S.D.)*	20.7 (12.4)	19.5 (11.2)	0.70
Psychic Subscale (mean, S.D.)*	11.9 (6.9)	11.2 (6.7)	0.69
Somatic Subscale (mean, S.D.)*	8.8 (6.2)	8.4 (5.1)	0.77
Categoric BAI			
High Anxiety!	09 (60%)	37 (44%)	
Low Anxiety!	06 (40%)	47 (56%)	0.28

* Student's test; ! Fisher's exact test; S.D.=standard deviation; BAI =Beck Anxiety Inventory; BDZ=benzediazepine

Table 4. Logistic regression for High Anxiety in Beck Anxiety Inventory

Variable	Crude Odds Ratio			Adjusted Odds Ratio		
	Odds Ratio	95% CI	<i>p</i>	Odds Ratio	95% CI	<i>p</i>
Female	0.47	(0.20-1.10)	0.081	2.93	(1.05-8.16)	0.039*
Status Marital	0.54	(0.24-1.20)	0.12	2.04	(0.77-5.36)	0.14
Uncontrolled seizure	4.67	(1.97-11.06)	<0.001*	4.49	(1.66-12.11)	0.003*
Positive SCID	4.35	(1.79-10.54)	0.001*	4.46	(1.63-12.21)	0.004*
BDZ	1.90	(0.62-5.83)	0.25	0.60	(0.15-2.29)	0.45

SCID: Structures Clinical Interview for DSM; BDZ: benzodiazepine; CI: confidence interval; * significant

References

1. Ropper AH, Brown RH. Principles of Neurology, 2005. Edition 8, McGraw-Hill, USA.
2. Jones JE, Hermann B, Barry JJ, Gilliam F, Kanner AM, Meador KJ. Clinical assessment of axis I psychiatric morbidity in chronic epilepsy: a multicenter investigation. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2005; 17: 172-179.
3. Bijl RV, Ravelli A, Van Zessen G. Prevalence of psychiatric disorder in the general population results of The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Soc Psychiatr Epidemiol* 1998; 33: 587-595.
4. Tellez-Zenteno JF, Patten SB, Jetté N, Williams J, Wiebe S. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis. *Epilepsia* 2007; 48: 2336-2344.
5. Bragatti JA, Torres CM, Londero RG, et al. Prevalence of psychiatric comorbidities in temporal lobe epilepsy: the value of structured psychiatric interviews. *Epileptic Disord* 2010;12(4):283-91.
6. Bragatti JA, Torres CM, Londero RG, et al. Prevalence of psychiatric comorbidities in temporal lobe epilepsy in a Southern Brazilian population. *Arq Neuropsiquiatr* 2011;69 (2-A):159-165.
7. Bragatti JA, Torres CM, Assmann JB, et al. Left-sided EEG focus and positive psychiatric family history are independent risk factors for affective disorders in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 2009;87(2-3):169-76.
8. Hamid H, Ettinger AB, Mula M. Anxiety symptoms in epilepsy: Salient issues for future research. *Epilepsy Behav* 2011; 22(1): 63-8.
9. Rogawski MA, Löscher W. The neurobiology of antiepileptic drugs for the treatment of nonepileptic conditions. *Nat Med* 2004;10:685–92.
10. Kanner AM. Mood disorder and epilepsy: a neurobiologic perspective of their relationship. *Dialogues Clin Neurosci* 2008; 10: 39-45.

11. Lehrner J, Kalchmayr R, Serles W, Olbrich A, Patariaia E, Aull S, Bacher J, Leutmezer F, Gröppel G, Deecke L, Baumgartner C. Health-related quality of life (HRQOL), activity of daily living (ADL) and depressive mood disorder in temporal lobe epilepsy patients. *Seizure* 1999; 8(2):88-92.
12. 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(2):258-61.
13. Kanner AM. Anxiety Disorders in Epilepsy: The Forgotten Psychiatric Comorbidity. *Epilepsy Curr* 2011; 11(3):90-1.
14. Canadian Study Group for Childhood Epilepsy. Clobazam has equivalent efficacy to carbamazepine and phenytoin as mono- therapy for childhood epilepsy. *Epilepsia* 1998;39:952–9.
15. Riss J, Cloyd J, Gates J, Collins S. Benzodiazepines in epilepsy: pharmacology and pharmacokinetics. *Acta Neurol Scand* 2008; 118: 69-86.
16. Brodie MJ. Antiepileptic drug therapy the story so far. *Epilepsy*, 2010; 19: 650-55.
17. Kaufman KR. Antiepileptic drugs in the treatment of psychiatric disorders. *Epilepsy Behav* 2011; 21(1):1-11.
18. Montenegro MA, Cendes F, Noronha ALA, Mory SB, Carvalho MI, Marques LHN, Guerreiro CAM. Efficacy of Clobazam as Add-On Therapy in Patients with Refractory Partial Epilepsy. *Epilepsia* 2001; 42 (4): 539-542.
19. Beyenburg S, Mitchell AJ, Schmidt D, et al. Anxiety in patients with epilepsy: Systematic review and suggestions for clinical management. *Epilepsy Behav* 2005; 7 (2): 161-171.
20. IBGE Cidades, 2009 IBGE Cidades. Available from: <http://www.ibge.gov.br/cidadesat/default.php>. Accessed August, 2009.
21. Ledoux JE. Emotion circuits in the brain. *Annu Rev Neurosci* 2000;23:155–84.

22. De Bianchedi ET, Scalouzub De Boschan L, et al. Theories on anxiety in Freud and Melanie Klein: their metapsychological status. *Int J Psychoanal* 1988;69(Pt 3):359–68.
23. Mensah SA, Beavis JM, Thapar AK, Kerr MP. A community study of the presence of anxiety disorder in people with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 2007; 11: 118-124.
24. Malmgren K, Sullivan M, Ekstedt G, Kullberg G, Kumlien E. Health-related quality of life after epilepsy surgery: a Swedish multi- centre study. *Epilepsia* 1997;38:830–8.

Considerações Finais

O presente estudo teve como objetivo avaliar o impacto do uso de benzodiazepínicos utilizados cronicamente para controle de epilepsia do lobo temporal nos níveis de ansiedade desses pacientes.

Concluimos, diferente do que era esperado, que não houve diferença estatisticamente significativa nos níveis de ansiedade em pacientes que usam benzodiazepínico cronicamente para o controle da epilepsia. É possível que pacientes que utilizem benzodiazepínicos cronicamente desenvolvam tolerância ao efeito ansiolítico destes fármacos. Estudos adicionais são necessário para estabelecer os tratamentos mais eficazes para o tratamento dos transtornos de ansiedade em epilepsia.

