

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

GISLAINE BARONI

**CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, EPILEPTOLÓGICAS E PSIQUIÁTRICAS
ASSOCIADAS À COEXISTÊNCIA DE EPILEPSIA E CRISES NÃO EPILÉPTICAS
PSICOGÊNICAS**

**PORTO ALEGRE
2016**

GISLAINE BARONI

**CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, EPILEPTOLÓGICAS E PSIQUIÁTRICAS
ASSOCIADAS À COEXISTÊNCIA DE EPILEPSIA E CRISES NÃO EPILÉPTICAS
PSICOGÊNICAS**

Dissertação de mestrado apresentada ao curso de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde, Área de Concentração em Neurociências, da Universidade Católica do Rio Grande do Sul, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Neurociências.

Orientador: Professor Doutor André Luís Fernandes Palmini

**PORTO ALEGRE
2016**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

B265c Baroni, Gislaine

Características demográficas, epileptológicas e psiquiátricas associadas à coexistência de epilepsia e crises não epiléticas psicogênicas / Gislaine Baroni. – Porto Alegre, 2016.
82 f.

Diss. (Mestrado em Medicina e Ciências da Saúde) – Área de concentração em Neurociências - Faculdade de Medicina, PUCRS.

Orientador: Professor Dr. André Luís Fernandes Palmiini.

1. Neurociências. 2. Epilepsia. 3. Comorbilidade. 4. Transtornos Mentais. 5. Eletroencefalografia. I. Palmiini, André Luís Fernandes.
II. Título.

CDD 616.853
CDU 616.853:616.89
NLM WL 385

**Ficha Catalográfica elaborada por Vanessa Pinent
CRB 10/1297**

GISLAINE BARONI

**CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, EPILEPTOLÓGICAS E PSIQUIÁTRICAS
ASSOCIADAS À COEXISTÊNCIA DE EPILEPSIA E CRISES NÃO EPILÉPTICAS
PSICOGÊNICAS**

Dissertação de mestrado apresentada ao curso de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde, Área de Concentração em Neurociências, da Universidade Católica do Rio Grande do Sul, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Neurociências.

Aprovada em: ____ de _____ de _____.

BANCA EXAMINADORA:

Dra. Mirna Wetters Portugal

Dra. Kette D R Valente

Dr. César Brito

PORTO ALEGRE

2016

À minha família,
Marcelo, pela cumplicidade no viver e no sonhar,
Duda, minha filha, o mais intenso e definitivo dos meus afetos,
e à imensa alegria de dividir minha vida com eles...

AGRADECIMENTOS

Meu agradecimento especial à Norma Escosteguy, meu modelo de psiquiatra e de ser humano, pela generosidade em partilhar seu imenso conhecimento, pela amizade e encorajamento determinantes na decisão de fazer o mestrado.

Ao meu orientador André Palmi, pelo privilégio de conviver com sua inteligência, pelo incentivo, pela confiança e oportunidade de estudar este tema.

À Regina Margis e William Alves Martins, minha eterna gratidão pelas valiosas contribuições na concretização dos artigos, pela solidariedade e amizade nos momentos mais difíceis.

À toda a Equipe do programa da Cirurgia da Epilepsia do hospital São Lucas da PUC, pela acolhida e convivência amigável. A Maria Dal Pozzo e Yuri Dornelles Magalhães, pelas inúmeras contribuições durante a coleta dos dados.

Aos pacientes que participaram deste estudo, a minha gratidão.

Às minhas colegas, Camila e Sheila, pelas trocas e os divertidos almoços que tornaram mais leve o retorno à sala de aula.

A construção, execução e finalização desta pesquisa e os artigos dela oriundos, contaram com a colaboração de profissionais nas suas áreas. MUITO OBRIGADA: Ceres Oliveira, Dione Detânico Buseti, Marcos Secco, Vanessa Pinent, Marly MacFarlane. Agradeço as sugestões valiosas dos colegas Giovani Salum e Marco Antonio Caldieraro.

À Carla Bica, cuja competência mudou a qualidade da minha vida.

À Ana Lucia Baron, pela amizade consolidada ao longo do tempo e por tudo que representou nos meus primeiros anos em Porto Alegre.

Às minhas amigas Andrea, Ana Soledade, Dione e Líria, pela imensidão do carinho e das afinidades, por estarem incondicionalmente ao meu lado e tornarem mais leve, alegre e interessante a minha existência.

Aos meus pais, pelo ensinamento, dos valores que regem a minha vida: o amor, a gratidão, o estudo e o trabalho. Especialmente à minha mãe, pela coragem de mudar os rumos, por nunca me impedir de sonhar e pelo seu jeito determinado de ser, que tornou possíveis os caminhos.

À Lina, pelo comprometimento, disponibilidade e carinho dedicados a mim e a minha família, especialmente nos cuidados com a Duda, que possibilitam a

constância da minha vida profissional e o suporte necessário para realização deste trabalho.

Ao meu marido Marcelo, pela afinidade das paixões à nossa família e ao trabalho. Pela presença, incentivo, apoio, incontáveis abraços e acima de tudo, por ter oferecido o melhor de si, frente às turbulências desse período, permitindo amá-lo ainda mais.

À Duda, pelo privilégio de tê-la como filha e de sentir tão imenso amor, despertado não somente pela maternidade, mas pelo encantamento diário com sua forma de pensar, questionar e pelo seu jeito corajoso de ser. Obrigada, por todas as colaborações, por lidar tão bem com os longos períodos em que eu apenas “estava” em casa e por me ensinar tanto.

“Somos o que fazemos, mas somos, principalmente, o que fazemos para mudar o que somos”.

Eduardo Galeano

RESUMO

Título: Características Demográficas, Epileptológicas e Psiquiátricas Associadas à Coexistência de Epilepsia e Crises Não Epilépticas Psicogênicas

Introdução: Crise não epiléptica psicogênica (CNEP) é o principal diagnóstico diferencial em pacientes com epilepsia (CE), porém sua presença não exclui CE e vice-versa. Essa coexistência, cujo diagnóstico e tratamento são complexos, é uma comorbidade frequente, principalmente em pacientes com epilepsia considerada refratária ao tratamento. A suspeição e a confirmação desta coexistência reduzem os riscos envolvidos na omissão de qualquer um dos diagnósticos, reduzindo o impacto na vida pessoal e os custos em saúde.

Objetivo: Investigar características demográficas, epidemiológicas e psiquiátricas sugestivas da coexistência de CE e CNEP que possam contribuir para a suspeição precoce.

Material e métodos: Foram avaliados prospectivamente, pacientes acima de 16 anos, sequencialmente internados para monitorização através do vídeo-eletroencefalograma (V-EEG) de longa duração no período de março de 2014 a novembro de 2015, quanto às características demográficas, epileptológicas e psiquiátricas. Após a conclusão da investigação epileptológica, foi possível estabelecer um diagnóstico de certeza em 86 pacientes, divididos em 3 grupos: CE única, CNPE única, coexistência de CE e CNEP.

Resultados: CNEP, foi diagnosticada em 29%(n=25) dos pacientes incluídos, e a coexistência foi encontrada em 52% destes (n=13). O relato de mais de um tipo de crise obtido através da anamnese, epilepsia de lobo temporal com descargas bilaterais ou multifocais e alterações inespecíficas da substância branca à RM, somado ao maior número de diagnósticos de transtornos psiquiátricos, incluindo transtorno somatoforme, TAB e história prévia de psicose, bem como elevados níveis de ansiedade e depressão durante a avaliação foram características sugestivas da associação de CE e CNEP comparado aos outros dois grupos.

Conclusões: A alta prevalência da coexistência encontrada reforça a necessidade de investigar CNEP, principalmente em pacientes com CE confirmada, e naqueles considerados refratários ao tratamento com drogas antiepilépticas. Os achados eletroencefalográficos de alterações ictais e interictais temporais ou multifocais bilaterais foram relacionados à coexistência, e diferem de estudos anteriores. O

conjunto da anamnese, focada nos principais aspectos epileptológicos, e a avaliação psiquiátrica, pode contribuir para a suspeição da coexistência. O relato de diferentes tipos de apresentação clínica das crises, somado ao diagnóstico de maior número de comorbidades psiquiátricas num mesmo indivíduo, destacando-se transtorno afetivo bipolar, transtorno de estresse pós-traumático e história progressiva de transtorno psicótico, associado a níveis mais elevados de ansiedade e depressão durante a internação são sugestivos da associação de CE e CNEP.

Palavras-chave: Epilepsia. Crise não epilética psicogênica. Comorbidade. Transtornos psiquiátricos. Vídeo-eletroencefalograma.

ABSTRACT

Title: Demographic, Epileptological and Psychiatric Features of Co-existing Psychogenic Non-epileptic Seizures and Epilepsy.

Introduction: Psychogenic non-epileptic seizures (PNES) comprise the most important differential diagnosis in patients with suspected epileptic seizures (ES), but a clear diagnosis of either one does not preclude at all the other. This co-existence, which has a complex diagnosis and management, is a frequently overlooked comorbidity, especially in patients with refractory epilepsy.

A timely and proper diagnosis of this association reduces risks related to omission of one, improving quality of life and optimizing resources in health care.

Objective: To investigate demographic, epidemiologic and psychiatric features suggestive of co-existing ES and PNES that may contribute to precocious suspicion of the association.

Material and methods: In this prospective study, all patients older than 16 year admitted to epilepsy surgery program for investigation of seizures with prolonged video-electroencephalogram (V-EEG), from March 2014 to November 2015 were evaluated about demographic, epileptological and psychiatric characteristics. After evaluation, a total of 86 patients received a definitive diagnosis, within the following groups: ES only, PNES only and co-existing ES and PNES.

Results: PNES was found in 29% of patients (n=25), with co-existence with ES was revealed in 52 % of these (n=13). Features associated to co-existence was more than one seizure type, temporal lone epilepsy with multifocal or bi-temporal epileptic discharges, and nonspecific white matter hyperintensities on MRI, along with a higher number of psychiatric diagnoses, somatoform disorders, generalized anxiety disorders, and a previous history of psychosis. Also, depression and anxiety levels during evaluation were associated to co-existing PNES and ES.

Conclusion: The high prevalence of this co-existence reinforces a need to properly investigate PNES, especially in patients with confirmed ES who become refractory to medical treatment with antiepileptic drugs. The finding of temporal lobe epilepsy with bi-temporal or multifocal spikes associated to this co-existence differs from other studies and deserves to be further evaluated. A thorough anamnesis, focused on semiology of seizures and psychiatric issues contribute to heighten suspicion of the co-existence. Clinical features that suggest a more careful look include multiple

seizure types, along with a high number of psychiatric diagnoses in a same patient, especially bipolar affective disorder, post-traumatic stress disorder and a previous history of psychosis, associated to higher levels of anxiety and depression during hospitalization are all highly suggestive of co-existing ES and PNES. This co-existing is common, frequently unsuspected and should not be undermined as a cause of refractory epilepsy and significant suffering for patients and caregivers.

Keywords: Epilepsy. Psychogenic non-epileptic seizures. Comorbidity. Psychiatric disorder. Video-electroencephalogram.

ABREVIATURAS E SIGLAS

APA – *American Psychiatric Association*

BDI – Inventário de Depressão de Beck

BAI - Inventário de Ansiedade de Beck

CC – Crise convulsiva

CE – Crise epiléptica

CEr – Crise epiléptica refratária

CNEP – Crise não epiléptica psicogênica

DSM – Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais

EEG – Eletroencefalograma

Mini – *Mini International Neuropsychiatric Interview*

RM - Ressonância Magnética

TAB – Transtorno Afetivo Bipolar

TEPT – Transtorno de Estresse Pós-traumático

TPB – Transtorno de Personalidade Borderline

V-EEG – Vídeo-eletroencefalograma

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	REVISÃO DA LITERATURA	16
2.1	CRISES	16
2.1.1	Epilepsia	16
2.1.2	Epilepsia Refratária.....	17
2.1.3	Crise Não Epiléptica Psicogênica.....	17
2.2	FATORES ETIOLÓGICOS	18
2.2.1	Etiologia da Epilepsia	18
2.2.2	Etiologia da Crise Não Epiléptica Psicogênica	18
2.3	DIAGNÓSTICO	20
2.3.1	Características Epileptológicas	20
2.3.2	Características Psiquiátricas e Sociais.....	22
2.3.3	Vídeo-Eletroencefalograma.....	23
2.4	A COEXISTÊNCIA DE CE E CNEP	24
3	JUSTIFICATIVA.....	26
4	OBJETIVOS.....	27
4.1	OBJETIVO GERAL.....	27
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	27
5	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	28
6	RESULTADOS.....	29
6.1	ARTIGO 1 – REVISÃO SISTEMÁTICA	29
6.2	ARTIGO 2 – ARTIGO ORIGINAL.....	35
7	CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	59
	REFERÊNCIAS.....	64
	ANEXO A - Aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa.....	71
	ANEXO B - Termo de Consentimento Informado Livre e Esclarecido.....	73
	ANEXO C - Protocolo de Avaliação Neuropsiquiátrica	75
	ANEXO D – M.I.N.I. Plus	81
	ANEXO E- Inventário de Depressão de Beck.....	82
	ANEXO F- Inventário de Ansiedade de Beck	83

APRESENTAÇÃO

Este trabalho – Características Demográficas, Epileptológicas e Psiquiátricas Associadas à Coexistência de CE e CNEP – faz parte de uma linha de pesquisa sobre diagnóstico de CNEP. Ele é constituído de duas etapas: a primeira configura-se de um artigo de revisão sistemática da literatura para investigar quais variáveis (com possível associação a quadros mistos) eram mais frequentemente estudadas em artigos originais nos quais o diagnóstico foi confirmado através da V-EEG. Foram selecionadas as variáveis demográficas, as epileptológicas e as psiquiátricas. Com base nessa revisão, foi realizado um estudo original e prospectivo que analisa as características ali encontradas, acrescidas de fatores sociais, em três grupos de pacientes definidos através da V-EEG: a) o que apresentava somente CE, b) aquele que diagnosticado unicamente CNEP e c) um grupo misto com a presença de CNEP e de CE cujo objetivo era identificar características que pudessem ser associadas à CNEP concomitantemente à CE.

1 INTRODUÇÃO

Crises não epiléticas psicogênicas (CNEP) são um importante diagnóstico diferencial de epilepsia (CE), porém a confirmação diagnóstica de uma não exclui obrigatoriamente a presença da outra. A coexistência de CNEP e CE torna ainda mais desafiador o atendimento de pacientes com crises convulsivas (CCs).

CNEPs, um dos dez aspectos chaves no atendimento de indivíduos com CE (KERR, *et al.*, 2011), representam 20% das avaliações ambulatoriais e até 50% dos pacientes investigados em unidades de monitoramento por Vídeo-eletroencefalograma (V-EEG) (BENBADIS; AGRAWAL; TATUM, 2001). Um estudo populacional recente avaliou a apresentação das primeiras crises numa população de 367.566 pacientes, durante três anos, cujos diagnósticos de CNEP foram confirmados por V-EEG, indicando uma incidência de 4,9 / 100.000 / ano (DUNCAN; RAZVI; MULHERN, 2011).

A coexistência de CNEP e CE varia amplamente, desde 5,3 até 60% dos pacientes com diagnóstico confirmado de CNEP em diferentes amostras (ARNOLD; PRITIVERA, 1996; MARCHETTI; KURCGANT, 2008; SIGURDARDOTTIR; OLAFSSON, 1998). Essa amplitude deve-se principalmente aos diferentes delineamentos e à diversidade de critérios exigidos para o diagnóstico de CNEP (MARTIN *et al.*, 1998; LA FRANCE *et al.*, 2013).

Tanto em psiquiatria quanto em neurologia, o “padrão clínico” apresentado é determinante na suspeição diagnóstica. A CNEP – diferente de CE – não possui um marcador clínico ou biológico específico. Na prática, não é incomum que, diante de alterações eletroencefalográficas (EEG), faça-se um diagnóstico único de CE sem uma extensa consideração sindrômica dos fenômenos biopsicossociais associados (MARI; DI BOAVENTURA; VANACORE, 2006; TIMARY; FOUCHET; SYLIN, 2002). A investigação oportuna é um dos fatores mais importantes relacionados a um bom prognóstico (SELWA; GEYER; NIKAKHTAR, 2000; CARTON; THOMPSON; DUNCAN, 2003).

A confirmação de CNEP é dependente da V-EEG, padrão-ouro do diagnóstico. Este exame está disponível em poucos centros; no Brasil, atualmente, apenas nas regiões Sul e Sudeste (VALENTE; RZEZAK; LAFRANCE, 2015). A acurácia do exame depende do registro de um evento típico devido ao risco de falso

positivo e falso negativo. A associação de variáveis clínicas eleva seu valor preditivo (GORDON; MARCHETTI, 2014).

Para La France e cols. (2013), o diagnóstico diferencial de crises é feito através da combinação de V-EEG e da história relatada pelo paciente e seu acompanhante. Contudo, pacientes com crises refratárias também são atendidos em situações de emergência e em locais onde não há disponibilidade de V-EEG. Nessas circunstâncias, o diagnóstico eminentemente clínico é influenciado pela experiência do profissional envolvido no atendimento (DE PAOLA, 2016).

Além de diferenciar o tipo de crise, é necessário pensar na coexistência de CE e CNEP diante da refratariedade ao tratamento e em situações nas quais ocorreram mudanças no padrão de apresentação das crises, pois os pacientes com EEG compatível com CE podem apresentar também repetidas e prolongadas crises de CNEP que, se não identificadas ou confundidas com *status epilepticus*, podem induzir procedimentos invasivos desnecessários (LESLEY; PRIVATERA, 1996). Também um diagnóstico único de CNEP pode ser danoso em pacientes que apresentam CE concomitante, com graves repercussões secundárias à retirada das drogas antiepiléticas (DAE) e à orientação de não procurar serviços de emergência, podendo levar a óbito em situações extremas (WYLER *et al.*, 1993).

A identificação de variáveis clínicas associadas à CNEP – coexistindo ou não com CE – é importante para suspeição da sua existência e um precoce encaminhamento à V-EEG, além de contribuir para a acurácia do exame. Este é o objetivo central do trabalho aqui apresentado. As alterações psiquiátricas identificadas, além de contribuírem para suspeição diagnóstica, propiciam o estabelecimento de intervenções adequadas, minimizando a estigmatização, os custos pessoais, a sobrecarga dos cuidadores e os custos em saúde (LA FRANCE; BENBADIS, 2006).

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 CRISES

Os fenômenos denominados crises são ataques repentinos, autolimitados que acometem pessoas aparentemente em bom estado de saúde, representando tanto uma manifestação aguda quanto o agravamento de um estado crônico (DALGALARONDO, 2008). Em neurologia, as crises convulsivas (CC) são divididas em epiléticas e não epiléticas.

O diagnóstico de uma desordem epilética implica a continuidade da disfunção neurológica responsável pela geração das crises, mesmo quando as manifestações clínicas de excessiva e/ou sincronizada atividade anormal dos neurônios, geralmente autolimitadas, não estão ocorrendo. As demais alterações paroxísticas da consciência, comportamento e sensopercepção, sem descargas cerebrais ictais correspondentes, são denominadas crises não epiléticas (CNE), divididas em fisiogênicas (CNEFs) e psicogênicas, as CNEPs (WORLD FEDERATION OF NEUROLOGY, 2005). Enquanto as CNEFs representam diferentes condições clínicas (as mais frequentes são a síncope, a hipoglicemia, a enxaqueca, os transtornos do sono, os ataques isquêmicos transitórios e outros distúrbios do movimento) em geral com curso definido, bom arsenal diagnóstico e facilidade de identificação (WORLD FEDERATION OF NEUROLOGY, 2005), as crises psicogênicas são atribuídas a causas emocionais subjacentes manifestadas através de diferentes transtornos psiquiátricos.

2.1.1 Epilepsia

A CE é caracterizada por sinais e ou sintomas transitórios devido a uma atividade neuronal anormalmente excessiva ou sincrônica e pelas suas consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais (WORLD FEDERATION OF NEUROLOGY, 2005). O diagnóstico de CE é atualmente definido com base na apresentação de uma única crise não provocada, além da probabilidade de recorrência, após duas convulsões semelhantes. O termo não provocado refere-se ao fato de que CC recorrentes, em alterações sistêmicas ou neurológicas agudas, não são classificadas como epilepsia (FISHER *et al.*, 2014).

2.1.2 Epilepsia Refratária

Em 2010, a ILAE definiu a crise epiléptica refratária (CEr) como a falha de dois antiepilépticos escolhidos apropriadamente e bem tolerados em monoterapia ou em associação medicamentosa (KWAN *et al.*, 2010). Essa definição visa a ajudar o encaminhamento (em tempo hábil e apropriado) de pacientes que possam se beneficiar da diferenciação diagnóstica através de V-EEG e da cirurgia da epilepsia.

2.1.3 Crise Não Epiléptica Psicogênica

Definida como alteração súbita e transitória na esfera motora, sensorial, autonômica, cognitiva ou comportamental – mas sem alterações eletroencefalográficas correspondentes (LESSER, 1996) geralmente é desencadeada por situações de estresse psicossocial e depende de um julgamento clínico para determinar se os fatores psicológicos são responsáveis pelos sintomas e para diferenciá-la de fenômenos produzidos intencionalmente (CID 10, 1993).

Os estudos diferem quanto ao conceito psiquiátrico de CNEP. Quando as entrevistas estruturadas do DSM são utilizadas, os transtornos somatoformes ora são considerados um sinônimo de CNEP, ora uma comorbidade psiquiátrica. Um estudo comparou dois grupos: um com CNEP única e outro com a associação de CNEP e CE. Pelo menos um transtorno psiquiátrico foi identificado em toda amostra quando CNEP foi considerada um transtorno somatoforme. Mas, ao considerá-la uma síndrome nuclear e ao investigar comorbidades atuais ou passadas, entre elas o transtorno somatoforme, 88,37% dos pacientes receberam um ou mais diagnósticos de Eixo I, sendo os transtornos somatoformes, os afetivos (TAB) e o do estresse pós-traumático (TEPT) os mais frequentes (D'ALESSIO *et al.*, 2006).

Outro estudo avaliou três grupos de pacientes: CE única, CNEP única e a combinação de CNEP e CE, sem definir CNEP como um transtorno somatoforme. Pelo menos um transtorno psiquiátrico foi diagnosticado em 52% do grupo CE única, e em 100% dos 33 pacientes com CNEP associada ou não à CE (TURNER, *et al.*, 2011).

Independente de qual seja o referencial teórico assumido, conflitos emocionais ou sintomas psiquiátricos são necessários para o diagnóstico de CNEP, e alta prevalência deles é extensamente confirmada na literatura (SENEVIRATNE; BRIGGS; LOWENSTERN; D'SOUZA, 2011; JONES *et al.*, 2010).

2.2 FATORES ETIOLÓGICOS

2.2.1 Etiologia da Epilepsia

O modelo médico de epilepsia sugere que as crises acontecem aleatoriamente ou em resposta a eventos fisiológicos precisos, associadas com mudanças na excitação e na inibição das populações de neurônios. Uma CC ocorre como forma de manifestação de várias situações clínicas. As síndromes definidas como epiléticas apresentam uma grande variedade de etiologias: idiopáticas, alterações genéticas, metabólicas, traumatismos cerebrais, entre outros.

As causas de CE sofrem variações no tempo, no espaço e entre as populações. As etiologias também diferem entre crianças e adultos. O início da doença na infância e na adolescência sugere causa de origem genética; na vida adulta pressupõe alterações estruturais adquiridas. A identificação depende de um conjunto de técnicas: EEG, neuroimagem, bioquímica molecular e genética.

Apesar da origem biológica, o desencadeamento de CE pode ser influenciado por situações psicossociais, como, por exemplo, em pacientes com estresse, nos quais a geração voluntária de CE pode tornar-se uma forma de resposta (FENWICK, 1992).

2.2.2 Etiologia da Crise Não Epilética Psicogênica

As CNEPs, cuja manifestação do comprometimento psicogênico se dá através de sintomas físicos, são melhor entendidas como um processo no qual, na maioria das vezes, não é possível uma simples distinção entre o psicogênico ou o orgânico. Nem todas as reações às vivências podem ser relacionadas exclusivamente às consequências causais dos mecanismos cerebrais (QUILL, 1985), pois a mente, considerada a atividade do cérebro e seus conteúdos intrínsecos (sentimentos e esforços), também são fatores causais primários (GABARD, 2009).

Um modelo focado em pacientes adultos, desenvolvido por Reuber, explica que não existe um único mecanismo ou mesmo um fator que seja suficiente para explicar a CNEP em todos os pacientes, sendo melhor compreendida com base num modelo biopsicossocial, de etiologia multifatorial e vulnerabilidade genética. Este

modelo é constituído de um conjunto de fatores didaticamente dividido em predisponentes, precipitantes e perpetuadores (REUBER, 2009).

São considerados fatores predisponentes: a vulnerabilidade biológica e genética, as experiências traumáticas na infância, a disfunção familiar, as características de personalidade e os transtornos psiquiátricos, a percepção de doença e os fatores cognitivos. O determinante genético mais conhecido para desenvolvimento de CNEP é o gênero feminino, três vezes mais propenso a desenvolvê-la, porém esta prevalência não é explicada por um único fator, como as altas taxas de abuso vivido pelas mulheres, nem pela maior vulnerabilidade genética a alguns transtornos psiquiátricos (BODDE *et al.*, 2009; BORA *et al.*, 2011; REUBER, 2003).

A exposição a dois ou três tipos diferentes de traumas e um ambiente familiar disfuncional é mais frequente em pacientes com CNEP do que naqueles com CE e na população em geral (BODDE *et al.*, 2013). Além das vivências de estresse precoce, definidas como “qualquer evento demandante do ambiente interno ou externo que exceda as fontes de adaptação do indivíduo ao sistema social”, com alterações fisiológicas, biológicas, físicas e emocionais e divididas em negligência emocional, negligência física, abuso emocional, abuso físico e abuso sexual (BERNSTEIN *et al.*, 2003), outras situações ambientais ocorridas durante a infância e adolescência podem ter repercussões na vida adulta. As mais frequentes: perda parental, separação dos pais, doenças, violência familiar e maus tratos (MYERS *et al.*, 2013; SALMON *et al.*, 2003).

Um estudo naturalístico, realizado através de uma entrevista de triagem ambulatorial por um único psicoterapeuta, em 59 pacientes com sintomas neurológicos funcionais, confirmou a heterogeneidade dessa população: trauma (78,0%), disfunção familiar (62,7%) e luto (62,7%) foram os fatores predisponentes/precipitantes mais frequentes, enquanto disfunção familiar e TAB foram responsáveis pela perpetuação dos sintomas. Ao analisarem separadamente os pacientes com CNEP, a história de trauma foi o achado mais frequente (REUBER *et al.*, 2007). Mas, nem todos os estudos confirmam a relação com experiências traumáticas, principalmente com abuso sexual (ARNOLD; PRIVATERA, 1996; JEDRZEJCZAK; OWCZAREK; MAJKOWSKI, 1999).

Sabe-se que a frequência, a severidade e a duração dos eventos traumáticos exercem um papel crucial no desenvolvimento neuropsicológico (FINK *et al.*, 1995;

BOWER; SIVERS, 1998; HEIM *et al.*, 2001). Além disso, quando um fator parece desempenhar um papel predominante em um paciente com CNEP, outras vulnerabilidades como deficiências neuropsicológicas e doenças físicas precisam ser consideradas (FARGO *et al.*, 2004). Entre as doenças físicas, a CE pode contribuir para o desenvolvimento de CNEP, não apenas através de mecanismos biológicos, mas também pela observação e vivência que constituem uma oportunidade de aprendizagem do modelo (BODDE, 2009). Além da epilepsia, também traumatismos cranianos, fibromialgia, intoxicação por DAE, efeito secundário a anestésicos e até cirurgia da epilepsia são descritos como precipitantes (LANCMAN *et al.*, 1993; BENBADIS, 2005; KRUMHOLZ; NIEDERMEYER, 1983).

Em síntese, CNEP é um transtorno resultante do envolvimento de múltiplos mecanismos e de uma complexa interação entre vulnerabilidades e defesas adaptativas (KANNER *et al.*, 1999).

2.3 DIAGNÓSTICO

A CE tem um marcador biológico importante, o EEG interictal, utilizado rotineiramente para o diagnóstico de CE. Apesar disso, ele não é conclusivo em todos os pacientes com CC (LOBELLO *et al.*, 2006). Por outro lado, CNEP, além de não possuir um marcador biológico específico, é diagnosticada a partir da exclusão de CE, com base nos múltiplos mecanismos envolvidos e dados oriundos de uma avaliação multidisciplinar (ASADI-POOYA & MICHAEL, 2015).

Quando o exato diagnóstico da CC permanece indefinido, quando o paciente não responde ao tratamento com diferentes DAEs e os achados da V-EEG são inconclusivos, é necessária uma boa anamnese com investigação das características epileptológicas, sintomas psiquiátricos, antecedentes traumáticos e contexto de vida atual (BOWMAN & MARKAND, 1999).

2.3.1 Características Epileptológicas

Diversos autores têm tentado identificar características demográficas e biológicas que diferenciem CE e CNEP (D'ALESSIO *et al.*, 2006; DEVINSKY; GAZZOLA; LAFRANCE, *et al.*, 2011; DHIMAN, *et al.*, 2013; DUNCAN & OTO, 2008). Um consenso de especialistas, baseado numa vasta revisão da literatura avaliou as evidências disponíveis para o diagnóstico de CNEP. Tanto a observação do evento

quanto os dados da história têm risco importante de falso positivo e falso negativo, quando utilizados individualmente. O padrão ouro no diagnóstico é o registro de uma crise típica através da V-EEG, associada à história do paciente (LA FRANCE *et al.*, 2013).

O julgamento dos sinais semiológicos apresentados durante a crise depende da experiência do avaliador no atendimento de eventos epiléticos (DE PAOLA *et al.*, 2015). Uma revisão da literatura evidenciou que CC de longa duração, curso flutuante, assincronia de movimentos, movimentos pélvicos, movimento lado-a-lado da cabeça ou do corpo, olhos fechados durante o episódio, choro ictal, recuperação da memória e ausência de confusão pós-ictal são sinais que distinguem CNEP de CE. Essa semiologia pode contribuir para a distinção, desde que identificada em conjunto no mesmo paciente (AVBERSEK; SISODIYA, 2010), pois nenhum sinal individualmente é considerado patognomônico de CNEP (WISEMAN; REUBER, 2015).

Entre os fatores epileptológicos, passíveis de identificação através da anamnese, a idade de início das crises é considerada importante na diferenciação de CE e CNEP, uma vez que epilepsia tem uma curva de idade bimodal, com maior incidência em crianças e idosos, ao contrário de CNEP, na qual a curva é unimodal inversa: 29 a 70% dos casos ocorrem durante a segunda e a quarta décadas de vida (DEVINSK; GAZZOLA; LA FRANCE, 2011). Ao considerar a idade de início das crises, as manifestações clínicas não diferiram entre os pacientes menores de 18 anos e aqueles entre 18 e 55 anos, mas diferenças nos fatores potencialmente predisponentes como a história pessoal de CE, baixo rendimento escolar e ambiente familiar disfuncional foram mais frequentes quando as crises iniciaram mais cedo, enquanto outras comorbidades físicas foram mais frequentes em pacientes adultos (VALENTE 2007; ASADI-POOYA; EMAMI, 2013- B).

A maior frequência e o tempo de duração prolongado das crises também foram descritos como auxiliares na suspeição de CNEP (DEVINSK; GAZZOLA; LA FRANCE, 2011; DHIMAN *et al.*, 2013). O tempo decorrido, desde o início das crises até o diagnóstico final, tende a ser mais longo em pacientes com CNEP. Um estudo realizado no Reino Unido encontrou atraso de três anos no diagnóstico de CNEP (MEIERKORD *et al.*, 1991), mas períodos maiores como 7,4 anos já foram relatados (DHIMAN *et al.*, 2013). Um dos possíveis motivos na demora do diagnóstico de

CNEP é a resposta favorável ao uso de DAE, observada em alguns pacientes com CNEP única (ALESSI; VALENTE, 2014).

2.3.2 Características Psiquiátricas e Sociais

O estresse psicoemocional pode gerar ou ampliar os sintomas somáticos, e variáveis, como a percepção, a interpretação e o gênero podem modular a intensidade da resposta (TAYLOR; JANSON; SCHOENY, 2001). Em epilepsia, há vasta evidência de associação tanto de estresse agudo como desencadeante das crises, quanto de estresse crônico na maior frequência das crises, além de aumento no risco de desenvolver a doença quando indivíduos são submetidos precocemente a situações de traumáticas (JOLIEN *et al.*, 2014).

Sintomas e transtornos psiquiátricos são mais frequentes nos pacientes com CE única, CNEP única ou com a coexistência de ambas, do que na população em geral. Mais de 50% dos pacientes com CE foram diagnosticados com algum transtorno psiquiátrico em um estudo realizado por Turner e cols. (2011). Além do transtorno depressivo, um dos mais frequentes em pacientes com CE (KANNER, 2012), alterações comportamentais e emocionais, como a disforia, são temporalmente relacionados à crise epiléptica e ou à localização do foco epileptológico (ARAÚJO FILHO, 2008).

Os pacientes com CNEP associada ou não à CE apresentam maior número de diagnósticos psiquiátricos quando comparados àqueles com CE única (GALIMBERTI *et al.*, 2003). Pelo menos um transtorno psiquiátrico foi diagnosticado em mais de 90% dos pacientes com CNEP (TURNER *et al.*, 2011; D'ALESSIO *et al.*, 2006; GALIMBERTI *et al.*, 2003). Nesses pacientes, os diagnósticos mais frequentes são transtornos somatoformes (22-84%) e outros transtornos dissociativos (22-91%), seguidos por transtorno depressivo (57-85%), de ansiedade (11-50%) e TEPT (35-49%) (BROWN *et al.*, 2011). Os transtornos de personalidade do *cluster* B também são descritos como sendo mais frequentes em pacientes com CNEP (DIREK *et al.*, 2012). Não apenas os transtornos somatoformes, mas também sintomas físicos, não explicados clinicamente, sem configurar um transtorno, são rotineiramente encontrados em pacientes com CCs (KROENKE *et al.*, 1997).

No que se refere a aspectos psicossociais, deve-se destacar que comparados com a população em geral e com os pacientes com CE, a ocorrência de duas ou três diferentes experiências traumáticas num mesmo indivíduo é mais elevada em

pacientes com CNEP (MYERS et al., 2013; BODDE et al., 2013). Porém, nem todos os estudos confirmam esta associação (ARNOLD; PRIVATERA, 1996; JEDRZEJCZAK; OWCZAREK; MAJKOWSKI, 1999). Duncan e Oto (2008), através de uma análise multivariada estudaram a relação entre sintomas clínicos e diversos fatores antecedentes em pacientes com CNEP. Concluíram que a apresentação clínica é associada ao tipo específico de antecedente ou às características individuais, como a combinação de queixas somáticas, automutilação e a possibilidade de um abuso sexual não revelado ou da associação entre dificuldade intelectual com uma história negativa de traumas.

2.3.3 Vídeo-Eletroencefalograma

A V-EEG, o padrão-ouro para o diagnóstico de CNEP (SYED, LAFRANCE, KAHRIMAN, 2011; LAFRANCE; BAKER; DUNCAN; GOLDSTEIN, 2013) é uma monitorização eletroencefalográfica prolongada, contínua e simultânea à gravação de vídeo, possibilitando o registro ictal de crises convulsivas de qualquer natureza (ALSAADI; THIEMAN; SHATZEL; FARIAS, 2004; CASCINO, 2002). É um exame indicado para a caracterização da síndrome epiléptica na avaliação pré-cirúrgica da CE, diagnóstico diferencial de CE e outras CCs além da confirmação diagnóstica de CNEP (GHOUGASSIAN *et al.*, 2004).

Os estudos demonstram que o primeiro evento é gravado em até 48 horas de monitorização, sem diferença significativa no tempo entre pacientes com CNEP e aqueles com CE (LOBELLO *et al.*, 2006; PARRA; KANNER; IRIARTE, 1998). Apesar da vantagem de ser um exame não invasivo, tem limitações importantes quanto ao uso: o alto custo, a necessidade de internações prolongadas, a dependência de que ocorra uma crise de CNEP durante o monitoramento e a disponibilidade do exame apenas em centros de referência (LOBELLO *et al.*, 2006).

Alguns problemas podem dificultar o diagnóstico: artefatos de movimentos podem ser confundidos com descargas epileptiformes, e a possibilidade de um primeiro e /ou único evento de CNEP ocorrer durante a monitorização com V-EEG já foi descrita (KAPUR; PILLAI; HENRY, 1995). Marchetti (2010) sugere tanto prolongar a monitorização em pacientes com CNEP e história compatível de CE, como confirmar com familiar de que o evento registrado na V-EEG é típico, contribuindo dessa forma para a confiabilidade do exame.

2.4 A COEXISTÊNCIA DE CE E CNEP

CE e CNEP se expressam através de CC e podem coexistir num mesmo indivíduo, tornando mais desafiador o diagnóstico. CNEP, cuja principal manifestação mimetiza “*crise convulsiva*”, é diagnosticada com maior frequência em pacientes supostamente refratários ao tratamento da CE (LA FRANCE *et al.*, 2013). Alguns pesquisadores propõem ser mais comum encontrar CNEP associada à CE do que CNEP isoladamente (BUCHANAN; SNARS, 1993; JEDRZEJCZAK; OWCZAREK; MAJKOWSKI, 1999).

A concomitância de CE e CNEP varia de 5 a 60%, dependendo do local de estudo e do critério exigido para a confirmação do diagnóstico de CNEP (ARNOLD; PRITIVERA, 1996; MARCHETTI; KURCGANT, 2008; SIGURDARDOTTIR; OLAFSSON, 1998).

O grupo que apresenta ambas as manifestações é mais propenso a ter disfunção neuropsicológica e baixo coeficiente de inteligência (QI) (DUNCAN; OTO, 2008). Pacientes com anormalidades cerebrais, principalmente CE, têm maior risco de desenvolver CNEP. Os mecanismos pelos quais a CE predispõe a CNEP ainda não são claros, sendo proposto que isto ocorra não apenas através de fatores biológicos, mas também pela observação de CE que constitui uma oportunidade para a aprendizagem do modelo (REUBER, 2009).

Estudos demonstraram que a semiologia das crises é semelhante em 30-40% dos casos em que ambas as condições coexistem, tornando ainda mais complexa sua identificação (REUBER *et al.*, 2003; DEVINSKY *et al.*, 1996). O tempo para ser realizado o diagnóstico da coexistência é maior do que nos pacientes com apenas CNEP (MARI *et al.*, 2006).

Nos pacientes com CCs de difícil controle, deve ser considerada a coexistência de CE e CNEP. Um EEG normal, não exclui CE e um EEG típico de uma das síndromes epiléticas não exclui CNEP (MARI *et al.*, 2006). A omissão de qualquer um dos diagnósticos em pacientes com ambas as crises pode ser danosa (MARCHETTI *et al.*, 2009).

Alguns dados são considerados sinalizadores da coexistência: CEr ao tratamento, alta frequência das crises, frequência ainda maior das crises após aumento das DAEs, mudança no padrão das crises ou múltiplos tipos de crises,

ocorrência de uma crise durante o atendimento com preservação parcial da consciência (GORDON; MARCHETTI, 2014).

Muitos estudos têm investigado CNEP individualmente, mas poucos têm focado nos pacientes em que ambas ocorrem. Nos últimos 15 anos, pouco mais de 50 estudos originais incluíram pacientes que apresentavam ambas as condições. Esse número torna-se ainda menor quando a confirmação do diagnóstico de CNEP por V-EEG é exigida.

Uma revisão epidemiológica realizada por Asadi-Pooya e Sperling (2015) identificou que há uma escassez de dados em CNEP e relaciona esta dificuldade à falta de padronização nos critérios diagnósticos. Ainda salienta o limitado número de estudos de alta qualidade e sugere o desenvolvimento de normas claras para orientação diagnóstica, assim como a necessidade de estudos populacionais.

3 JUSTIFICATIVA

Em psiquiatria e neurologia, o padrão clínico apresentado é determinante da suspeição diagnóstica. O diagnóstico diferencial entre epilepsia (CE) e outras condições é primordial no cuidado de indivíduos que apresentam eventos suspeitos. As crises não epilépticas psicogênicas (CNEPs), o principal deles, também pode coexistir com CE num mesmo paciente. Esta comorbidade é identificada em cerca de 30% dos pacientes atendidos em centros de referência para o tratamento da CE.

A variabilidade de apresentações das crises num mesmo paciente, a similaridade de CNEP com CE em algumas situações, o comprometimento pessoal, social e profissional, a estigmatização e a alta prevalência de transtornos psiquiátricos, torna este um dos pontos chaves no atendimento de indivíduos com crises convulsivas (CCs). O diagnóstico preciso é um desafio. O reconhecimento de cada uma das condições individualmente ou da sua coexistência, pode oportunizar um adequado tratamento e estabelecer medidas preventivas das complicações inerentes destas doenças crônicas, bem como pode evitar condutas iatrogênicas em caso de omissão de qualquer um dos diagnósticos.

Este estudo é uma coorte prospectiva e com corte transversal. O objetivo é identificar um conjunto de variáveis demográficas, epileptológicas e psiquiátricas associadas à coexistência de CE e CNEP, que contribuam para a suspeição diagnóstica visando o precoce encaminhamento para realização da V-EEG, o padrão-ouro no diagnóstico, auxiliando desta forma na minimização dos riscos da omissão de qualquer um dos diagnósticos individualmente e o uso mais adequado do sistema de saúde.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Investigar características demográficas, epileptológicas, psiquiátricas e sociais sugestivas da coexistência de epilepsia e crises não epiléticas psicogênicas, capazes de auxiliar na suspeição destes quadros, em pacientes diagnosticados através da V-EEG.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estabelecer um perfil dos pacientes que têm maior risco de apresentar a coexistência de epilepsia e crises não epiléticas psicogênicas.
- Avaliar se é possível distinguir clinicamente pacientes que apresentam somente crises não epilética psicogênica daqueles que apresentam a coexistência de CE e CNEP.
- Comparar os principais transtornos psiquiátricos encontrados nos três grupos de pacientes.

5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O presente estudo foi aprovado pelo comitê de ética da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS) (Anexo 1). O consentimento livre e esclarecido (Anexo 2) foi obtido com todos os pacientes, e incentivos monetários não foram oferecidos. Todos os pacientes receberam orientações quanto aos objetivos deste trabalho. As questões éticas e o sigilo foram reforçados verbalmente.

A entrevista neuropsiquiátrica foi dividida em dois momentos: um inicial, com a presença do acompanhante e a coleta dos dados a respeito da história e semiologia das CCs, e um segundo momento, no qual o paciente foi entrevistado individualmente.

Entrevistas como estas que abordam vivências traumáticas são potencialmente estressantes. Todos os pacientes foram entrevistados por uma psiquiatra experiente. Suporte emocional e atendimento psiquiátrico foram oportunizados, durante a internação, a todos os pacientes que necessitaram.

6 RESULTADOS

6.1 ARTIGO 1 – VARIABLES ASSOCIATED WITH CO-EXISTING EPILEPTIC AND PSYCHOGENIC NONEPILEPTIC SEIZURES: A SYSTEMATIC REVIEW

Seizure 37 (2016) 35–40



Contents lists available at ScienceDirect

Seizure

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



Review

Variables associated with co-existing epileptic and psychogenic nonepileptic seizures: a systematic review



Gislaine Baroni^{a,b,d,*}, Vitoria Piccinini^{b,d}, William Alves Martins^{b,d}, Luciano de Paola^g, Eliseu Paglioli^{c,d,e}, Regina Margis^h, André Palmimi^{a,b,d,f}

^a Medicine and Health Sciences Post-Graduate Program, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, Brazil

^b Neurology, Hospital São Lucas, PUCRS, Brazil

^c Neurosurgery Hospital São Lucas, PUCRS, Brazil

^d Porto Alegre Epilepsy Surgery Program Service, Hospital São Lucas, PUCRS, Brazil

^e Surgery Department, Medical School, PUCRS, Brazil

^f Internal Medicine Department, Medical School, PUCRS, Brazil

^g Epilepsy and Electroencephalography (EEG) Service, Hospital de Clínicas, Federal University of Paraná, Brazil

^h Post-Graduate Program in Psychiatry, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 1 November 2015

Received in revised form 5 February 2016

Accepted 6 February 2016

Keywords:

Epileptic seizures
Psychogenic nonepileptic seizures
Differential diagnosis
Associated variables
Psychiatric comorbidities
Somatoform disorders

ABSTRACT

Purpose: Epileptic seizures (ES) have many mimickers, perhaps the most relevant being psychogenic nonepileptic seizures (PNES). The picture is even more challenging when PNES are associated with ES in a given patient. The aim of this research paper was to delineate the demographic, epileptological and psychiatric profile of that specific population.

Methods: A systematic review was carried out from 2000 to 2015 for articles in English, French, Italian, Spanish and Portuguese in PUBMED and EMBASE. Cohort or case-control studies reporting prospective or retrospective original data comparing patients with co-existing ES and PNES with those who had PNES only and ES only have been included. In retained studies, the presence of PNES was confirmed by video-electroencephalography (V-EEG). Forty-eight abstracts were identified.

Results: Nine studies were retained. Most showed that female gender predominated in both groups with PNES. Patients with co-existing ES and PNES take higher number of antiepileptic drugs (AEDs) than PNES alone. Two studies showed association of concomitant ES and PNES with earlier age of seizure onset. Localizing EEG features and ES type were evaluated in only two studies and their association with either group was inconclusive. Somatoform, conversion or cluster B personality disorders were more frequent in subjects with PNES than with ES.

Discussion: Patients with concomitant ES and PNES are highly heterogeneous, challenging differentiation on clinical grounds. A diagnosis of conversion or somatoform, anxiety disorders, and the use of a higher number of AEDs than psychiatric medications may have an association with co-existing ES and PNES.

Further studies are warranted to differentiate patients who only have PNES from those with co-existing ES and PNES.

© 2016 British Epilepsy Association. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Epileptic (ES) and psychogenic nonepileptic seizures (PNES) share a number of features, despite distinct mechanisms and clinical meaning. Both lead to physical, social and occupational impairment, meet with significant stigmatization and are associated with a high prevalence of comorbid psychiatric disorder [1,2]. PNES are the most common cause of nonepileptic ictal events and present as unintentional physical symptoms mediated by psychological factors, usually triggered by stressful situations [3,4]. DSM-V has

* Corresponding author at: Porto Alegre Epilepsy Surgery Program Neurology & Neurosurgery Services Hospital São Lucas da PUCRS Avenida Ipiranga 6690, Room 737 Porto Alegre, RS, Brazil, Zip-Code: 90610-000, Tel./fax: +55 51 3320 3218.

E-mail addresses: gisbaroni@gmail.com (G. Baroni), vitoria.piccinini@gmail.com (V. Piccinini), walvesm.br@gmail.com (W.A. Martins), luciano.depaola@gmail.com (L. de Paola), epaglioli@hotmail.com (E. Paglioli), reginamargis@gmail.com (R. Margis), apalmimi@uol.com.br (A. Palmimi).

PNES as a conversion disorder with functional neurological symptoms and several studies relate PNES to maladaptive behavior, personality traits and major psychiatric comorbidities, particularly depressive, or anxiety and somatoform disorders [4–6]. Thus, PNES are likely to be the result of a complex interaction between psychiatric disorders, coping style and cerebral vulnerability [2,7].

Some patients, however, have both epileptic seizures and PNES. Ictal semiology varies accordingly and a correct differential diagnosis between epilepsy, a psychiatric disorder manifesting PNES or a combination of both is pivotal to their management. Because only ES respond to antiepileptic drugs (AEDs), failing to diagnose PNES or the co-existence of ES and PNES, may lead to unnecessary modifications and/or escalation of AEDs regimens to the point that patients with frequently recurring episodes may be totally sedated. Given such practical relevance, it is somewhat surprising that such association is of uncertain prevalence – reported figures vary widely from 5.3 to 50% of patients with confirmed PNES [8,9] – and the factors associated with the co-occurrence of ES and PNES are far from clear.

To set the stage for future research, we have carried out a systematic review of articles published since the year 2000, which aimed to uncover demographic, epileptological and psychiatric factors suggestive of co-existing ES and PNES in the same patient.

2. Method

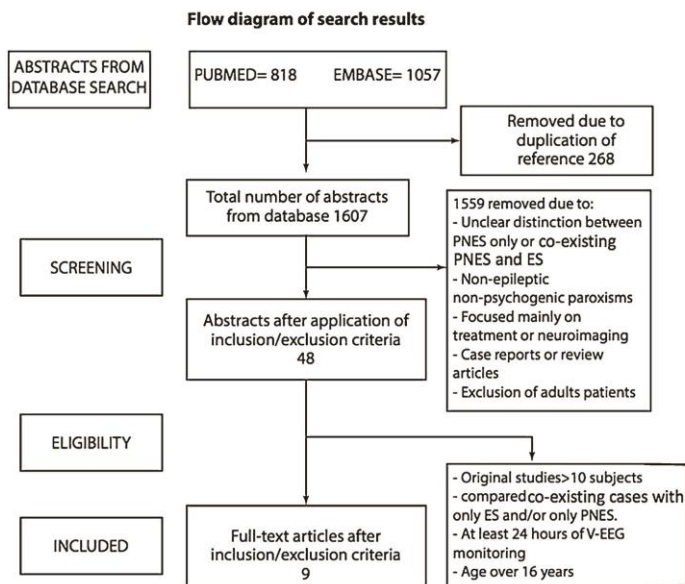
2.1. Search strategy and study selection

A systematic review using the methodology outlined in the Cochrane Handbook for Systematic Reviewers was carried out [10]. Data were reported following the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) [11]. Several synonyms for PNES were initially identified and then a systematic search for articles in English, French, Italian, Spanish and

Portuguese in PUBMED (818 abstracts) and EMBASE (1057) abstracts, from January 2000 to October 2015, was carried out. Search words/terms were pseudoseizure OR pseudoseizures* OR pseudoseizures epilepsy OR psychogenic seizures OR psychogenic non-epileptic OR psychogenic nonepileptic OR psychogenic non-epileptic OR psychogenic nonepileptic seizures OR psychogenic non-epileptic seizures OR psychogenic non-epileptic seizures OR nonepileptic attack disorder AND (epilepsy OR seizures).

The senior author reviewed all abstracts and selected, for further review, those reporting (I) original research (II) related to diagnostic evaluation of (III) adult patients (IV) and the association of ES and PNES. Abstracts thus selected underwent a second round of independent review by the senior author (GB) and the co-author VP to confirm initial findings. When both reviewers agreed that pre-requisites had been met, the abstract was retained. When abstract data were unclear, the full article was assessed for further analysis.

Forty-eight abstracts were identified and then full texts independently reviewed by one certified psychiatrist (GB, senior author) and one certified neurologist (LP). A third reviewer (AP) resolved divergences in data interpretation. Based upon the main goals, these 48 manuscripts were further 'screened' and retained if they (a) reported prospective or retrospective original observational data or were cohort or case-control studies with ten or more subjects; (b) compared patients with co-existing ES and PNES with those with PNES only and ES only; (c) had a confirmation of the diagnosis of PNES by video-electroencephalography (V-EEG) monitoring, with or without induced events. A concomitant diagnosis of ES in these studies was based either upon ictal confirmatory recordings or convergent semiology and interictal epileptic discharges. Nine articles [12–20] met the inclusion criteria. A list of excluded articles can be found as supplementary material (S1). The screening process is described in Fig. 1.



Psychogenic Nonepileptic Seizure (PNES); Epileptic Seizure (ES)

Fig. 1. Psychogenic Nonepileptic Seizure (PNES); Epileptic Seizure (ES).

2.2. Quality of evidence assessment and data collection:

Two independent reviewers (GB and WM) accessed the level of evidence using the Oxford [21] and the Grading of Recommendation Assessment Development and Education (GRADE) [22] criteria for the level of evidence quality. The Oxford criteria is a 5-level-grading system for the scientific literature, with ascending reliability ranging from level 1 through 5 [21]. The GRADE is classified into 4 levels of evidence: A, B, C, and D, with ascending credibility [22]. All reviewed studies had Oxford level 4 evidence for the distinction between mixed seizure types and ES only or PNES only. Three articles met GRADE C and 4 GRADE D level of evidence. Any divergences between the grading of the two reviewers were resolved by a third reviewer. Pediatric studies were excluded.

Data collection was performed independently by GB and WM, and articles were initially divided into three categories: (1) those comparing groups of patients who had associated ES and PNES with those with PNES only [12,14,15,17], (2) those comparing groups of patients who had co-existing ES and PNES with those with ES only [18,19], and (3) those comparing patients with co-existing ES and PNES with those with ES only and PNES only [13,16,20]. Assessed variables included gender, age at evaluation, age at seizure onset, duration of the seizure disorder, time to correct diagnosis, V-EEG localization of the epileptic foci (when applicable), use of AEDs, use of psychiatric medication and comorbidities.

A formal meta-analysis could not be performed due to the extreme heterogeneity of data within the articles. Instead, the studies were analyzed and descriptive and comparative data presented.

3. Results

Nine articles were included and summarized in Table 1. Seven were characterized as observational studies, three prospectives [12–14] and four retrospective [15–18], and the others are case-control studies [19,20].

3.1. Demographic factors

3.1.1. Gender

Female patients indistinctly predominated in both PNES groups, whether or not co-existing with ES [12,13,15–17], except in the study of D'Alessio et al., [14], in which this predominance was in those with PNES only. In all the studies, women accounted for approximately 70% of the sample in the PNES groups, and when compared with patients with ES only, those in the association ES and PNES group had a clear female predominance ($p < 0.001$) [18]. This differed from a more balanced gender distribution in patients with ES. Male gender, therefore, suggested ES only, but gender alone cannot distinguish PNES from co-existing ES and PNES in female patients.

3.1.2. Age at examination

Seven studies evaluated age at examination and a single study found that patients with co-existing ES and PNES were younger than those with PNES only [17]. Additional demographic factors, including education, marital status and race have been considered but not fully evaluated.

3.2. Epileptological factors

3.2.1. Age at seizure onset

Two studies have linked early onset with co-existing ES and PNES: Galimberti et al., [20] found that ES start earlier ($p = 0.0001$)

whilst early onset was a predictor of ES associated with PNES (as opposed to PNES only) and in another study suggesting that seizure onset before age 15 could be a risk factor for either ES only or concomitant ES and PNES [15].

3.2.2. Duration of the seizure disorder or years to diagnosis

Three studies [12,13,20] failed to find an association between the final diagnosis and the duration of the seizure disorder. The others had conflicting results, either finding that shorter [15,17] or longer [14,16] disease duration was associated with a diagnosis of PNES only. Multivariate logistic regression showed that the number of years with events predicted PNES alone, with an escalation of 10% of diagnostic probability for each year before V-EEG diagnostic confirmation [16]. The scant data leads to a confusing picture.

3.2.3. Localization of the irritative and ictal onset zones in the scalp EEG

In a large, controlled study, Reuber and colleagues [18] compared patients with a diagnosis of co-existing ES and PNES and a group with PNES only for physical factors that could be associated with either. There was no predilection of magnetic resonance imaging abnormalities and localization or lateralization of epileptiform EEG abnormalities for one hemisphere in either group [18]. Another study used a case-control strategy to compare ictal and interictal EEG findings in subjects with ES only versus those with association of ES and PNES and has found that the latter tended to have a frontal focus, whereas the former a temporal focus [19].

3.2.4. Antiepileptic drug use

Multivariate logistic regression showed that patients with co-existing ES and PNES are significantly more prone to be treated with more than one AED than patients with PNES only – with an additional odds ratio of 2.55 for each additional AEDs ($p = 0.02$) [15]. A higher number of AEDs in patients with co-existing ES and PNES has also been reported in other studies [12,13,17].

3.3. Psychiatric factors

3.3.1. Psychiatric comorbidity

The extent to which PNES are considered as a diagnosis on its own or a psychiatric comorbidity is debatable. In a study prospectively evaluating patients with DSM IV TR criteria, 52% of those with ES only and 100% of those with PNES had some psychiatric disorder. High prevalence notwithstanding, psychiatric disorders did not contribute to differentiate among the three groups [13]. Many patients with ES only were shown to have anxiety or depressive disorders, whereas dissociative, somatoform or cluster B personality disorders were more frequent in those with PNES. One study found an increased number of psychiatric diagnoses in the combined ES and PNES (mean = 1.47) and PNES only (mean = 1.35) groups, compared with patients with ES only (mean = 1.00) ($p < 0.001$) [20]. Whenever PNES were present, in both ES + PNES and PNES only groups, the most frequent Axis I diagnosis was somatoform disorders followed by anxiety disorders, while on Axis II there was a high incidence of cluster B personality disorders.

In the ES groups, the most frequent diagnoses were mood disorders and cluster C disorders. In the latter, obsessive-compulsive and dependent personality disorders were predominant. Another study has found that at least one DSM IV psychiatric disorder had been diagnosed in patients with PNES [14]. When considering PNES as a nuclear syndrome including both conversion and dissociation, conversion symptoms did not differ between both PNES groups, although dissociative symptoms were more

Table 1
Articles included in our study for review.

Study	Country/ year	Design	Number of patients in each group (%)	Aims
Elliot et al. [16]	USA 2014	Observational retrospective	All = 689 PNES only = 324 (47%) PNES and ES = 84 (12%) ES only = 281 (41%)	To explore/understand of the unique biological -biomedical (gender, number of years with events, history of head injury as well as somatic comorbidities), psychological and social factors (married, history of physical/sexual abuse) associated with a continuous V-EEG confirmed diagnosis of PNES.
Hoepner et al. [15]	Germany 2014	Observational retrospective	All = 114 PNES only = 73 (64%) PNES and ES = 41 (36%)	To analyze clinical data and current medication profiles (AEDs and psychotropic drugs) in a comparatively sample of patients with PNES with and those without additional epileptic seizures.
Asadi-Pooya et al. [12]	Iran 2013	Observational prospective	All = 176 Without ES and family history of ES = 103 (58.5%) With ES but without a family history of ES = 19 (10.8%) With family history of ES but no ES = 54 (30.7%) Excluded patients with both ES and a family history of epilepsy.	To investigate the demographic and clinical manifestations of PNES in patients suffering from PNES alone in comparison with two other groups of patients with PNES: those with concomitant ES and those with a family history of ES. Demographic and clinical factors analyzed: Age, gender, education, age at seizure onset, seizure type and semiology, seizure frequency and associated factors.
Pillai & Haut.19	USA 2012	Retrospective case-control	All = 117 PNES and ES = 39 (33.3%) Controls = 78 (66.6%)	To compare the ictal and interictal EEG characteristics of patients with ES and PNES events and patients ES alone admitted for V-EEG. Examine if specific seizures syndromes were more usually in subjects with ES and PNES.
Turner et al. [13]	Italy 2011	Observational prospective	All = 53 PNES only = 22 (41.5%) PNES and ES = 10 (18.9%) ES only = 21 (39.6%) - Excluded patients with mental retardation. All = 110	To compare the prevalence of psychiatric disorder and cognitive deficits in patients with ES and PNES and patients with ES without PNES.
Mari et al. [17]	Italy 2006	Observational retrospective	PNES only = 85 (87.3%) PNES and ES = 25 (22, 7%)	To define the differential clinical characteristics between patients with PNES and patients with ES and PNES. Variables reviewed: Age, gender, clinical features, antiepileptic therapy, age of onset, time to diagnosis, pathological history.
D'Alessio et al. [14]	Argentina 2006	Observational prospective	All = 43 PNES only = 24 (55.8%) PNES and ES = 19 (44.2%) - Excluded patients with mental retardation.	To describe similarities and differences in epidemiological, psychiatric and semiological variables between patients with PNES only and patients with ES and PNES.
Reuber et al. [18]	Germany 2003	Retrospective case-control	All = 300 PNES only = 210 (70%) PNES and ES = 90 (30%)	To examine which biological or epileptological factors affect the risk of PNES in patients with concurrent epilepsy.
Galimberti et al. [20]	Italy 2003	Observational prospective	All: 138 PNES only = 31 (22.5%) PNES and ES = 38 (27.5%) ES = 69 (50%) - Excluded patients with mental retardation.	To identify a psychological profile of patients with psychogenic nonepileptic seizures (PNES) that is possibly distinct from that of subjects affected by epileptic seizures (ES) alone and to detect the possible differences between the clinical features and psychological profile of patients affected by PNES alone and those of subjects in whom PNES are associated with epileptic seizures (ES/PNES patients).

Psychogenic Nonepileptic Seizure (PNES), Epileptic Seizure (ES) Video-electroencephalography (V-EEG).

frequent in those who had PNES only. When analyzing current or past comorbidities one or more Axis I diagnoses were present in 88% of the sample, particularly somatoform (such as chronic pain and autonomic dysfunction), affective and post-traumatic stress disorders. Clusters B and C personality disorders were also highly prevalent in both groups. However, patients who had only PNES were more severely affected than patients with co-existing ES and PNES, as indexed by the need for psychiatric medication and hospital admission [14].

On the other hand, studies focused on retrospective analyses of medical charts showed similar psychiatric profiles between mixed and PNES only patients, particularly the total number of psychiatric comorbidities and the presence of depressive disorders [15,16]. In fact, the only psychiatric predictor of 'pure PNES' was anxiety disorder [16].

3.3.2. Use of psychiatric medication

The number of psychiatric medications apparently added to the distinction. Patients with both conditions were prescribed less

psychotropic medication compared to those with PNES only [12,14]. In one study, one third of patients used psychiatric medication, and the number tended to increase toward those with PNES only [15]. Moreover, multivariate logistic regression found that the difference between the number of AEDs and psychiatric drugs had a strong predictive value: patients with co-existing ES and PNES use a higher number of AEDs than psychiatric drugs (OR = 6.77; 95% CI = 1.06–43.2; $p = 0.04$) [15].

3.4. Level of evidence

Summary of the level of evidence can be seen in Table 2.

4. Discussion

It was not possible to find any systematic review leading to clinical data that might characterize the association of ES and PNES. Thus, it proved challenging to review the putative distinctive features of patients with co-existing ES and PNES that could distinguish this population both from patients with ES only and, more importantly, from those with PNES only. We did identify papers describing clinical features that could raise suspicion of mixed pictures, yet a traditional meta-analysis was not feasible due to lack of standardization of the data. Our main finding was that available data are insufficient to delineate sets of demographic, epileptological and psychiatric variables that could reliably single out patients with concomitant ES and PNES. However, reports in these last 15 years have provided some suggestive factors that could be starting points for future research.

From a host of demographic factors, only gender suggested an association. Women with ES have an additional risk to also have PNES, confirming the overall higher prevalence of PNES in women [23,24]. However, because such predominance was equally seen in patients with PNES only and in those with co-existing ES and PNES, gender alone does not help to single out the latter in women.

Incidence peaks are distinct in ES and PNES. Whereas that of ES is bimodal, peaking in both children and elders, PNES is more common between the second and fourth decades [3]. This notwithstanding, our review produced only one study in which age was associated with concomitant ES and PNES [15]. Specifically, onset of seizure before age 15 was a risk factor for the co-existing pictures. A study published prior to this review also found earlier age of onset in patients with ES, either alone or combined with PNES [25].

The extreme variability excludes time to diagnosis as a reliable diagnostic clue, as refractoriness is a hallmark of PNES and thus may lead to faster V-EEG referral, the availability of which, however, can vary substantially in resource-limited countries. This does not allow taking this variable into account [12,20].

A recent case-control study by Pillai and Haut [19] has found an association between frontal lobe epilepsy (FLE) and combined ES

and PNES in contrast with patients with a temporal focus, who tended to have ES only. This finding was not independently confirmed [18] and could be related to ascertainment bias, as patients with co-existing ES and PNES were specifically searched over a period of ten years in the epilepsy monitoring unit database, whereas the ES only group consisted of consecutive admissions to the unit over a much shorter period. Furthermore, because comorbid anxiety and depression are more common in temporal lobe epilepsy than in FLE [26], the suggestion of a preferential association between FLE and PNES should be regarded with caution. In fact, our review indicates that it is not currently possible to establish any reliable association between PNES and the topography of epileptic abnormalities.

Another aspect analyzed in some studies was the predictive value of number of AEDs. It emerged that patients with associated ES and PNES tended to use more AEDs [12,13,15,17]. In contrast, although frequent, the use of psychiatric medications less impressive in mixed than in 'pure PNES' patients [12,14]. Furthermore, there are data suggesting a strong predictive value for an additional diagnosis of ES in patients with PNES when the number of AED is higher than that of psychiatric medication [15]. This obviously should not be used diagnostically, but rather be seen as a preliminary finding that could help in the suspicion of combined ES and PNES. Specific studies adjusting for the duration and severity of both the epilepsy and the psychiatric disorders associated with PNES are needed. Moreover, this finding may reflect the specialty to which the patient was initially referred to primary diagnosis of a psychiatric disorder may raise suspicion of a diagnosis of PNES when the patient also presents with ES, thus potentially limiting the introduction of additional AEDs. Likewise, from the neurologist's perspective, recurrent seizures will often lead to AED escalation, even when breakthrough spells actually represent PNES. In short, our review has found a suggestion that the amount of psychiatric medication *per se* is not helpful in the distinction between ES only and co-existing ES and PNES. However, the use of a higher absolute number of AEDs than of psychiatric medications may suggest that, in addition to comorbid psychiatric disorders of ES, such patients also have PNES.

Finally, although psychiatric comorbidities are common in ES [27,28], patients who also have PNES have an even higher burden of psychiatric disabilities. There are multiple potential mechanisms underlying PNES, leading to its conceptualization as a heterogeneous entity [29]. Having epilepsy may actually be a 'risk factor' for PNES, due to psychosocial factors and a high prevalence of psychiatric disorders [23]. Thus, we frame PNES in a continuum ranging from a single psychiatric disorder with a predominance of conversion or dissociative symptoms to a broader neuropsychiatric disorder with a complex interrelation between brain abnormalities related to epilepsy – including the often comorbid mood and anxiety disorders – and the somatic, conversion and dissociative symptoms prominent in PNES.

Because the prevalence of comorbid psychiatric disorders in epilepsy is high – greater than 50% in one study [13], even the impressive finding that at least one psychiatric disorder was present in all patients with PNES [13,14,20] does not define the presence of a psychiatric disorder *per se* as a risk factor for co-existing ES and PNES.

Neurobehavioral comorbidities of epilepsy have been recently reviewed [26]. Although psychiatric symptoms are often associated with temporal lobe epilepsy, these authors point out that they are also seen in other epileptic conditions and that abnormalities in brain structure may increase risk not only for ES, but also for other cognitive and psychiatric disorders. Additional factors are also relevant to understand the relation between vulnerability and co-existing PNES. For instance, learning difficulty, often associated with earlier ES onset also increases the risk for combined ES and

Table 2
Oxford and GRADE level of evidence.

Reference	Study type	Oxford [21] level of evidence	GRADE [22] level of evidence
D'Alessio et al. [14]	Prospective case series	3b	C
Mari et al. [17]	Retrospective case series	4	D
Turner et al. [13]	Prospective cohort	3b	C
Pillai & Haut [19]	Retrospective case-control	4	D
Asadi-Pooya et al. [12]	Prospective cohort	3b	C
Hoepner et al. [15]	Retrospective case series	4	D
Elliot et al. [16]	Retrospective case series	4	D
Reuber et al. [18]	Retrospective case-control	4	D
Galimbert et al. [20]	Prospective case-control	3b	C

PNES [30]. Furthermore, when both entities co-exist, ES almost always precede the onset of PNES [23] raising important issues related to physiopathological mechanisms underlying psychiatric comorbidities of epilepsy. Crucial issues are the determinants of which psychiatric comorbidity will prevail in a given epileptic patient and what is the putative role of localization of epileptic abnormalities and etiology in this presentation. We believe these considerations illustrate a pressing issue in neuropsychiatric interface that may shed light on why patients with a given disorder can develop another. Specifically related to the topic reviewed here, prospective studies analyzing the three distinct groups (ES only, PNES only and combined ES/PNES) from a developmental, neurological and behavioral perspective may advance physiopathological mechanisms.

In conclusion, just a few studies spanning the last 15 years have attempted to seek for variables associated with co-existing ES and PNES and compare these to patients with PNES alone and ES alone. Case ascertainment and the variables explored were highly heterogeneous among studies, precluding the identification of specific sets of demographic, epileptological and psychiatric variables that could solidly suggest an association between ES and PNES. However, taking a more optimistic perspective, this systematic review sets the stage and advances some factors that should be further explored and expanded in future research. Advances in this field will be most welcome, as they could potentially streamline patient selection for costly V-EEG monitoring and better inform neurologists and psychiatrists in the diagnostic conundrum represented by the intricacies between ES, PNES and their association.

Conflict of Interest

Disclosures: Dr. Palmi has received honoraria from Novartis, Abbott, Eli Lilly and Janssen-Cilag for lectures and participation in advisory boards, which do not bear upon this publication. Dra Margis has received honoraria from Sanofi for lectures, which do not bear upon this publication. Drs. Baroni, Piccinini, Martins, De Paola and Paglioli have nothing to disclose.

Authors' individual contributions to the manuscript

Study concept: GB
 Data collection: GB, WM
 Manuscript drafting for content: AP, GB
 Manuscript revision for content: GB, EP, LP, RM, VP
 Study supervision: AP

Statement

We confirm that we have read the Journal's position on issues involved in ethical publication and affirm that this report is consistent with those guidelines.

Acknowledgements

We thank Rosária Maria Prenna Germia, Librarian, for her help within construction of search strategies, and Marcelo Pereira da Rosa for his various contributions, especially for revising written material.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2016.02.003>.

References

- [1] Sigurdardottir KR, Olafsson E. Incidence of psychogenic seizures in adults: a population-based study in Iceland. *Epilepsia* 1998;39:749–52.
- [2] Mökleyby K, Blomhoff S, Malt UF, Dahlström A, Tauböll E, Gjerstad L. Psychiatric comorbidity and hostility in patients with psychogenic nonepileptic seizures compared with somatoform disorders and healthy controls. *Epilepsia* 2002;43:193–8.
- [3] Devinsky O, Gazzola D, LaFrance Jr WC. Differentiating between nonepileptic and epileptic seizures. *Nat Rev Neurol* 2011;7:210–20.
- [4] Rowan A. *Diagnosis of nonepileptic seizures*. In: Gates JR, Rowan AJ, editors. *Non-Epileptic Seizures*. 2nd Ed, Boston: Butterworth-Heinemann; 2000. p. 15–30.
- [5] Kuyk J, Swinkels WA, Spinhoven P. Psychopathologies in patients with nonepileptic seizures with and without comorbid epilepsy: how different are they? *Epilepsy Behav* 2003;4:13–8.
- [6] Fiszman A, Alves-Leon SV, Nunes RG, et al. Traumatic events and posttraumatic stress disorder in patients with psychogenic nonepileptic seizures: a critical review. *Epilepsy Behav* 2004;5:818–25.
- [7] Reuber M. The etiology of psychogenic non-epileptic seizures: toward a biopsychosocial model. *Neurol Clin* 2009;27:909–24.
- [8] Martin RC, Gilliam FG, Kilgore M, et al. Improved health care resource utilization following video-EEG-confirmed diagnosis of nonepileptic psychogenic seizures. *Seizure* 1998;7:385–90.
- [9] LaFrance Jr WC, Baker GA, Duncan R, et al. Minimum requirements for the diagnosis of psychogenic nonepileptic seizures: a staged approach: a report from the International League Against Epilepsy Nonepileptic Seizures Task Force. *Epilepsia* 2013;54:2005–18.
- [10] Higgins JPT GS, et al., *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* 2011 Accessed 02/04/2015, 2015.>
- [11] Panic N, Leoncini E, de Belvis G, et al. Evaluation of the endorsement of the preferred reporting items for systematic reviews and meta-analysis (PRISMA) statement on the quality of published systematic review and meta-analyses. *PLoS One* 2013;8:e83138.
- [12] Asadi-Pooya AA, Emami M. Demographic and clinical manifestations of psychogenic non-epileptic seizures: the impact of co-existing epilepsy in patients or their family members. *Epilepsy Behav* 2013;27:1–3.
- [13] Turner K, Piazzini A, Chiesa V, et al. Patients with epilepsy and patients with psychogenic non-epileptic seizures: video-EEG, clinical and neuropsychological evaluation. *Seizure* 2011;20:706–10.
- [14] D'Alessio L, Giagante B, Oddo S, et al. Psychiatric disorders in patients with psychogenic non-epileptic seizures, with and without comorbid epilepsy. *Seizure* 2006;15:333–9.
- [15] Hoepfner R, Labudda K, May TW, et al. Distinguishing between patients with pure psychogenic nonepileptic seizures and those with comorbid epilepsy by means of clinical data. *Epilepsy Behav* 2014;35:54–8.
- [16] Elliott JO, Charyton C. Biopsychosocial predictors of psychogenic non-epileptic seizures. *Epilepsy Res* 2014;108:1543–53.
- [17] Mari F, Di Bonaventura C, Vanacore N, et al. Video-EEG study of psychogenic nonepileptic seizures: differential characteristics in patients with and without epilepsy. *Epilepsia* 2006;47:64–7.
- [18] Reuber M, Qurishi A, Bauer J, et al. Are there physical risk factors for psychogenic non-epileptic seizures in patients with epilepsy. *Seizure* 2003;12:561–7.
- [19] Pillai JA, Haut SR. Patients with epilepsy and psychogenic non-epileptic seizures: an inpatient video-EEG monitoring study. *Seizure* 2012;21:24–7.
- [20] Galimberti CA, Ratti MT, Murelli R, et al. Patients with psychogenic nonepileptic seizures, alone or epilepsy-associated, share a psychological profile distinct from that of epilepsy patients. *J Neurol* 2003;250:338–46.
- [21] Phillips B BC, Sackett D, Straus S, Haynes B, Dawes M., *Oxford Centre for evidence-based medicine levels of evidence 2009*. Accessed 02/04/2015, 2015.
- [22] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924–6.
- [23] Reuber M, Elger CE. Psychogenic nonepileptic seizures: review and update. *Epilepsy Behav* 2003;4:205–16.
- [24] Lesser RP. Psychogenic seizures. *Neurology* 1996;46:1499–507.
- [25] Cragar DE, Schmitt FA, Berry DT, et al. A comparison of MMPI-2 decision rules in the diagnosis of nonepileptic seizures. *J Clin Exp Neuropsychol* 2003;25:793–804.
- [26] Lin JJ, Mula M, Hermann BP. Uncovering the lifespan Neurobehavioral Comorbidities of Epilepsy. *Lancet* 2012;29(380):1180–92.
- [27] Radziuk AL, Kieling RR, Santos K, et al. Methylphenidate improves the quality of life of children and adolescents with ADHD and difficult-to-treat epilepsies. *Epilepsy Behav* 2015;46:215–20.
- [28] Santos K, Palmi A, Radziuk AL, et al. The impact of methylphenidate on seizure frequency and severity in children with attention-deficit-hyperactivity disorder and difficult-to-treat epilepsies. *Dev Med Child Neurol* 2013;55:654–60.
- [29] Kanner AM. Depression and epilepsy: a review of multiple facets of their close relation. *Neurol Clin* 2009;27:865–80.
- [30] Duncan R, Oto M. Predictors of antecedent factors in psychogenic nonepileptic attacks: multivariate analysis. *Neurology* 2008;71:1000–5.

6.2 ARTIGO 2 – ARTIGO ORIGINAL SERÁ SUBMETIDO À REVISTA EPILEPSIA.

**DEMOGRAPHIC, EPILEPTOLOGICAL AND PSYCHIATRIC FEATURES OF
CO-EXISTING PSYCHOGENIC NON-EPILEPTIC SEIZURES AND EPILEPSY:
NEW INSIGHTS ON THE RELATIONSHIP OF MIND AND BRAIN**

Gislaine Baroni ^{a, b, d}, Vitoria Piccinini ^{b, d}, William Alves Martins ^{b, d}, Eliseu Paglioli ^{c, d, e}, Regina Margis ^g, André Palmmini ^{a, b, d, f}

Medicine and Health Sciences Post-Graduate Program, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, Brazil ^a, Neurology ^b, Neurosurgery ^c & Porto Alegre Epilepsy Surgery Program ^d Service, Hospital São Lucas, PUCRS; Surgery^e & Internal Medicine^f Department, Medical School, PUCRS; Post-Graduate Program in Psychiatry, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil ^g.

Keywords: Epileptic seizures; psychogenic non-epileptic seizures; psychiatric disorder; comorbidity ES and PNES.

Number of text pages: 22

Number of words: 3,765

Figures: 1

Tables: 3

References: 58

Address correspondence to:

Gislaine Baroni

Porto Alegre Epilepsy Surgery Program, Neurology & Neurosurgery Services

Hospital São Lucas da PUCRS

Avenida Ipiranga 6690, Room 737

Porto Alegre, RS, Brazil, Zip-Code: 90610-000.

Email: gisbaroni@gmail.com

Disclosures: Dr. Palmmini has received honoraria from Novartis, Abbott, Eli Lilly and Janssen-Cilag for lectures and participation in advisory boards, which do not bear upon this publication. Dra. Margis has received honoraria from Sanofi for lectures, which do not bear upon this publication. Drs. Baroni, Piccinini, Martins and Paglioli have nothing to disclose.

Statement: We confirm that we have read the Journal's position on issues involved in ethical publication and affirm that this report is consistent with those guidelines.

E-mails: Vitoria Piccinini - vitoria.piccinini@gmail.com; William Alves Martins-walvesm.br@gmail.com; Regina Margis - reginamargis@gmail.com; Eliseu Paglioli - epaglioli@hotmail.com; André Palmiini - apalmiini@uol.com.br

Authors' individual contributions to the manuscript:

Study concept: AP, GB

Data collection: AP, GB, WM

Manuscript drafting for content: AP, GB, WM

Manuscript revision for content: GB, EP, RM, VP

Study supervision: AP

Abstract

Introduction: Psychogenic non-epileptic seizure (PNES) comprise the most important differential diagnosis in patients with suspected epileptic seizures (ES), but a clear diagnosis of either one does not preclude at all the other. This co-existence, which has a complex diagnosis and management, is a frequently overlooked comorbidity, especially in patients with refractory epilepsy.

A timely and proper diagnosis of this association reduces risks related to omission of one, improving quality of life and optimizing resources in health care.

Objective: To investigate demographic, epidemiologic and psychiatric features suggestive of co-existing ES and PNES that may contribute to precocious suspicion of the association.

Material and methods: In this prospective study, all patients older than 16 year admitted to epilepsy surgery program for investigation of seizures with prolonged video-electroencephalogram (V-EEG) monitoring, from March 2014 to November 2015 were evaluated about demographic, epileptological and psychiatric characteristics. After evaluation, a total of 86 patients received a definitive diagnosis, within the following groups: ES only, PNES only and co-existing ES and PNES.

Results: PNES was found in 29% of patients (n=25), with co-existence with ES was revealed in 52 % of these (n=13). Features associated to co-existence was more than one seizure type, temporal lone epilepsy with multifocal or bi-temporal epileptic discharges, and nonspecific white matter hyperintensities on MRI, along with a higher number of psychiatric diagnoses, somatoform disorders, generalized anxiety disorders, and a previous history of psychosis. Also, depression and anxiety levels during evaluation were associated to co-existing ES and PNES.

Conclusion: The high prevalence of this co-existence reinforces a need to properly investigate PNES, especially in patients with confirmed ES who become refractory to medical treatment with antiepileptic drugs. The finding of temporal lobe epilepsy with bi-temporal or multifocal spikes associated to this co-existence differs from other studies and deserves to be further evaluated. A thorough anamnesis, focused on semiology of seizures and psychiatric issues contribute to heighten suspicion of the co-existence. Clinical features that suggest a more careful look include multiple seizure types, along with a high number of psychiatric diagnoses in a same patient, especially bipolar affective disorder, post-traumatic stress disorder and a previous history of psychosis, associated to higher levels of anxiety and depression during

hospitalization are all highly suggestive of combined ES and PNES. This co-existing is common, frequently unsuspected and should not be undermined as a cause of refractory epilepsy and significant suffering for patients and caregivers.

Introduction

Psychogenic non-epileptic seizures (PNES) are paroxysmal episodes without concomitant ictal electrical discharges, caused by a psychological dysfunction instead. It represents the most common cause of non-epileptic phenomena in adults that could be confused with refractory epilepsy [1, 2]. DSM 5 categorizes PNES as a functional neurological disorder of the conversive type [3]; the combination of ES and PNES represents quite well how neuropsychiatric interconnection and biopsychosocial vulnerabilities connect physical and psychological illnesses[4].

General practitioners are usually the first responders to patients with seizures and are not used to discern epileptic from non-epileptic seizures [5]. Neurologists, however, have to differentiate these conditions on regular basis. For instance, among patients referred for a first episode of loss of conscience, 57% received the diagnosis of epilepsy, 18% of PNES and 22% of a syncopal episode [6].

A precise diagnosis of PNES, ES or their co-existence remains a clinical challenge, and timely diagnostic investigation often reduces chronicity and is considered one of the most important factors related to a good prognosis [7,8].Once diagnosis is established, accurate treatment may lead to remission in 19-52 % of patients or at least an improvement of 75-95% of those with PNES, significantly reducing health care costs and morbidity [9, 10].

Prolonged video-Electroencephalogram (V-EEG) monitoring, the gold-standard for PNES diagnosis, is expensive, not widely available [11, 12]. False-negative or false-positive results [13] depend upon recording typical attacks.

A thorough clinical history coupled with V-EEG can increase diagnostic accuracy[14]. Marchetti and colleagues evaluated 26 patients and found that a suspected diagnosis of PNES by a neurologist provided a positive predictive value of 84.6% when compared to V-EEG it had a negative predictive value of 50% for ES 'only'[15].

Taking into consideration that a patient's clinical history is trustworthy in the diagnosis of fainting [16], and also of value in the evolution and control of the disease

[17], there is growing demand for health professionals to be familiar not only with the typical presentation of epileptic seizures and syndromes [5], but also with the several signs and symptoms can be mistaken [18]. Despite advances in epileptology and semiology, faulty organization of health care systems significantly delays the correct PNES diagnosis and treatment [19].

A model for explaining the diagnosis of PNES to adult patients, describing the absence of a unique mechanism or fact that can explain the disease in every patient, better resulting from a biopsychosocial model, from multifactorial etiologies and genetic vulnerability. Several aspects may contribute to this model, such as family and social problems, stressful life situations, and physical or mental diseases[20].

PNES receives several names, divisions and classifications. Several studies consider co-existing of ES and PNES an exclusion criterion for PNES studies, thus limiting our knowledge of this common comorbidity, while others classify both PNES only or mixed in the same group, ignoring potential setbacks of such. In the last 15 years, there has only been 3 retrospective studies differentiating patients with PNES only from those with concurrent PNES and ES, with the diagnosis confirmed by VEEG [21-23]. This study aimed to identify demographic, epileptological and psychiatric features that could help discern patients with PNES only from those with ES only and, particularly, from those with combined ES and PNES in three clearly defined groups, V-EEG confirmed, prospectively collected groups of patients, which may allow early referral of such patients to epilepsy centers and VEEG.

Patients and methods

Ethical approval

This observational prospective study was approved by the local ethics committee. Written informed consent was obtained from all participants, and no monetary incentive was provided for participation.

Sample selection

Patients were prospectively evaluated from a single epilepsy surgery program between March 2014 and November 2015. A total of 122 potential participants were consecutively admitted in the V-EEG monitoring unit of the Porto Alegre Epilepsy Surgery Program, Hospital São Lucas, PUCRS, whose age were 16 years or older, to (1) Diagnostic investigation/classification of seizures, (2) Optimization of

antiepileptic drugs (AEDs) for refractory epilepsy e (3) Evaluation for candidacy to epilepsy surgery.

All patients were approached for participation prospectively, prior to establishing the diagnosis. Twenty-five patients were excluded: 10 due to significant limitation in adaptive behavior or inferred mental retardation, 9 because of previous epilepsy surgery, 4 because of acute psychosis during evaluation and 2 with severe language deficits. Ninety-seven patients were therefore approached for participation prospectively, prior to establishing a final diagnosis.

Procedures

All participants were informed that this research would evaluate their seizure type(s) and received an explanation about their possible diagnoses (ES, PNES or a combination of both). Two different groups of examiners, were blind to each other's findings, obtained neuropsychiatric and epileptological data prospectively.

1) Neuropsychiatric evaluation was performed by the senior author (GB), a certified psychiatrist.

1.1 Demographic variables included gender, age, marital status, colour, education and occupation.

1.2 Data on a number of biological features were obtained from patients and relatives, including age at seizure onset, duration of illness, frequency of seizures, number and type of antiepileptic drugs (AEDs), as well as a description of the clinical semiology of the events. The latter seizure pattern was categorized as a true or a resemble of tonic-clonic or a partial seizure and sudden unconsciousness.

1.3 The *Mini International Neuropsychiatric Interview plus*– M.I.N.I. (DSM-IV) 5.0 [25], probed the main psychiatric diagnosis in axes I. Beck Anxiety Inventory (BAI)[26]and Beck Depression Inventory (BDI)[27] scales were used to evaluate presence and severity of anxiety and depression symptoms.

1.4 Psychosocial factors: the occurrence of aggressive outbursts, seizure triggers, previous personal contact with epilepsy, emergency room attendances, family history of psychiatric disorder. History of emotional neglect, as well as physical and/or sexual abuse was determined based upon a previously, as described by Bernstein [24].

2. Neurological evaluation was performed by a multidisciplinary team of epileptologists.

2.1 Clinical history and neurological examination.

2.2 Prolonged V-EEG monitoring was recorded digitally on a 21-channel polygraph (Siemens-Elema) to review all seizures. About 16-20 electrodes were placed according to the 10-20 system with the addition of electrocardiogram (EKG) electrodes. Interpretation was based upon longitudinal bipolar and referential montages. Duration of recording ranged from 24 to 178 hours and was extended until a typical attack was registered. The latter was routinely reviewed with caregivers or relatives to make sure it was a typical seizure. Activation methods were used in a case-by-case basis, including hyperventilation, photic stimulation, sleep deprivation and partial or total withdrawal of AEDs. Verbal suggestion or placebo was not used to induce PNES. If the typical seizures could not be recorded, patients would receive an inconclusive diagnosis and be excluded from the study. Epileptological data included the presence of focal or diffuse background slowing as well as localization and lateralization of interictal and ictal epileptiform abnormalities. These were classified as normal, uni- or bi-lateral, frontal, temporal, fronto-temporal discharges, hemispheric or other.

2.3 Magnetic resonance imaging (MRI) was classified as normal, lesional or presenting nonspecific white matter alterations, with a topographic qualifier.

Definition of specific groups

- Group ES: V-EEG with typically ictal and interictal epileptiform discharges during and ES.

- Group PNES: During a typical episode, V-EEG did not show epileptiform discharges or change in baseline background – despite muscle artifacts – nor EEG abnormalities and excluded other nonepileptic seizures.

- Group co-existing ES and PNES: V-EEG with typically ictal and interictal epileptiform discharges during and ES, associated with documentation of at least one PNES, validated as a typical attack

When evaluation was concluded, a senior neurologist (AP) and a psychiatrist (GB) reviewed all data. Definitive diagnosis, including putative localization of the epileptogenic zone, when feasible, was based on the convergence of multimodal localizing data, including clinical history, interictal and ictal scalp

electroencephalogram (EEG) and MRI. Ictal events were classified as epileptic or non-epileptic.

Following this initial selection, we excluded 8 further cases (8.2%), which did not present a seizure or a typical paroxysmal episode on V-EEG, therefore impossibilizing certain diagnostic confirmation, or had well documented disorders other than PNES or ES: factitious disorder or syncopal episodes (3 cases).

All 86 patients, in whom it was possible to establish a diagnosis of PNES, ES or both ES and PNES, through registration of typical episodes of ES or PNES, validated by clinical history and confirmed by family members or patients as typical attacks, were included.

Data analysis

Data are presented as mean \pm standard deviation (SD) or median and interquartile range (continuous variables) and absolute and relative frequencies (categorical variables). For comparison between groups, according to the variable, Chi-square test was used, one-way analysis of variance (ANOVA) adjusted by Tukey or Kruskal-Wallis and Mann-Whitney tests. Statistical analysis was performed by SPSS v 21.0 and statistical significance was set at 5%.

Sample size was calculated using the PEPI (*Programs for Epidemiologists*) v4.0, based on previous studies [23, 28-32]. For a 95% probability of reaching 5% of significance it was determined that the prevalence of PNES in the sample would have to be 10 to 40% (the study had 29% of PNES), with an odds ratio of 2.5 considering gender, duration of illness and history of sexual abuse, obtaining a minimum of 80 patients.

Results

3.1. Demographic features of 86 patients are summarized in table 1.

Mean age at presentation was 33.7 ± 11.5 (range=16-62) years and patients with PNES 'only' were younger at evaluation than those ES only ($p = 0.011$). Female patients comprised 70% of the sample and this gender predominated in both PNES groups ($p=0.016$).

Groups did not differ in time under V-EEG monitoring. ES only were the most common diagnosis, found in 61 patients (71%), while PNES was diagnosed in 25 (29%). Of these, 13 patients (52%) had both types of seizures (ES and PNES).

3.2 Epileptological features

Age at seizure onset did not differ between 3 groups; however time from onset of seizures to specialised investigation was shorter in patients with PNES only (3.5 years) versus ES only (21 years) and co-existing ES and PNES (22 years). Reports of several types of seizures were strongly associated with co-existing ES and PNES, found in 13 patients (100%; $P < 0.0001$), whereas 56 patients with ES only (86.9%) and 9 patients with PNES only (75%) reported only one seizure semiology. PNES patients showed higher frequency of the seizures than other groups. There was no difference in seizure patterns between groups (see methods) and number of AEDs were also similar ($p = 0.367$). Neurological and epileptological features are shown in table 2.

Electroencephalographic abnormalities served as the basis for patient classification. A temporal lobe focus was more frequent in patients with co-existing ES and PNES, while a fronto-temporal focus predominated in those with ES only ($p = 0.018$). In addition, bilateral or multifocal discharges were significantly more frequent in the group with combined ES and PNES ($p = 0.019$). Background slowing on interictal EEG helped to discern patients with ES only from those with PNES only ($p < 0.001$).

Neuroimaging was able to partially distinguish patients, showing well defined epileptogenic lesions in 44 (72.1%) of those with ES only versus 4 (30.8%) in patients with co-existing ES and PNES and 2 (16.7%) in those with PNES only ($P < 0.001$). Five patients with both diagnoses (38.5%) had non-specific white matter hyper-intensities, and 6 (50%) patients with PNES only had normal MRIs.

3.3 Psychiatric features

The PNES group showed more psychiatric diagnostic, independently if considered PNES as a core syndrome or as comorbidity. Patients with ES only had a distinct psychiatric profile from the groups with PNES ($p = 0.009$), in that 43 (70.5%) had at least one psychiatric diagnosis, with the predominance of depressive disorder (34.4%). In contrast, a psychiatric disorder was present in all PNES patients, even

after excluding somatoforme disorders. Psychiatric and somatic features are shown in table 3.

Somatization was the most common diagnosis in patients with PNES only (83%) and co-existing of PNES and ES (69.2%), differentiating both from ES only patients ($p < 0.001$). Bipolar disorder ($p = 0.028$), antisocial disorder ($p = 0.038$), posttraumatic stress disorder (PTSD) ($p = 0.039$) and a previous history of psychosis ($p = 0.005$) were significantly more frequent in co-existing of PNES and ES patients. However, anxiety disorders as a whole were observed in all groups, including a high prevalence of specific phobia (fear of having a seizure), spontaneously reported.

Furthermore, co-existing ES and PNES subjects showed the highest level of depressive symptoms and these patients showed higher anxiety levels than ES group, according BDI and BAI respectively.

Most patients with PNES, associated to ES or not, were using two or more psychoactive drugs, with antipsychotics as the most common drug, taken by 80% of patients with PNES only ($p < 0.002$). Patients with ES only use less psychoactive drugs (excluding AEDs) than other groups.

Physical symptoms were classified as somatic complaints, present in all patients with PNES ($p = 0.023$). Chronic pain was the most common physical complaint, but only fatigue managed to differentiate patients with PNES from patients with ES only.

Regarding social factors, emotional neglect led to PNES, co-existing or not with ES ($p = 0.017$).

Discussion

Consecutive patients were evaluated prospectively in a large epilepsy surgery program and confirmed that PNES is the most common diagnosis of nonepileptic attacks [32]. Despite meticulous evaluation, around 8% of patients did not have a final diagnosis as typical attacks were not recorded, highlighting one of the limitations of having VEEG as the gold standard, in concordance with other study [33]. Nonetheless, 29% ($n = 25$) of patients included had PNES, half of whom co-existing with epileptic seizures ($n = 13$). The high prevalence of the association is amongst the highest ever reported in literature [34, 35]. Despite the limited sample size, there

seems to be a number of features that suggest a higher probability of the presence of co-existing ES and PNES.

These are patients whose relatives report more than one well-established seizure pattern, have a temporal lobe semiology yet with bilateral or multifocal epileptiform discharges, have MRI with nonspecific increased white matter signal, and established psychiatric diagnoses or symptoms, including bipolar disorder, a previous history of psychosis or antisocial behavior, and more marked levels of anxiety and depression. Because patients with combined ES and PNES variably came from the ES only or PNES only groups, this tentative profile emerged from those variables in which patients with combined disorders significantly differed from both only groups. To our knowledge, this is the first prospective study attempting to characterize patients with co-existing ES and PNES. Although further studies are needed, the findings emerging from unselected population, provide potential clinical and physiopathological clues to this relevant comorbidity.

This study has confirmed that PNES predominate in female patients and that age at evaluation does not set apart patients with ES and co-existing ES and PNES, but can differentiate those with PNES only from those with ES only, in that the former were more than 10 years younger (24,.5 vs x 35.8)[36].

Box 1 describes the main features of each group. They significantly differed in disease duration, seizure frequency, semiologic variability, as well as structural and EEG findings.

ES+ PNES: More than one type of seizure, temporal lobe epilepsy, multifocal or bilateral epileptiform discharges, and nonspecific white matter alterations in neuroimaging. Also, psychiatric analysis revealed more common presence of bipolar disorders, PTSD, antisocial behavior and past history of psychosis and higher depression and anxiety intensities.

PNES only: Younger patients, less time from onset of seizures to specialized evaluation, daily seizures and frequent ER attendances. In summary, a very aggressive presentation since onset, without any response to AEDs. Higher frequency of somatic symptoms and antipsychotic prescription. Female gender, somatization, high burden of psychiatric comorbidities and history of emotional neglect.

ES only: Older at evaluation, fronto-temporal epileptogenic focus, lentification on EEG, and presence of structural lesions on MRI. Psychiatric comorbidities may be found in up to 70% of patients, however, different ones from PNES patients. Also, there is a lower burden of psychiatric illnesses.

Epileptologic features have proved important to raise suspicion of PNES, isolated or combined with epileptic seizures. Time from onset of seizures to a definite diagnosis was 3.5 years in patients with PNES only. This is similar to some [37, 38], but not all previous reports [39]. The relatively short period of time until diagnosis probably reflects a heightened suspicion for PNES and the fact these patients have very frequent seizures despite AED polytherapy. These attacks often mimic generalised tonic-clonic seizures and thus, are very stressful to patients and caregivers, leading to more frequent emergency room visits and faster referral for specialized evaluation. The longer period of time to diagnose co-existing ES and PNES have been described previously, and it has been stated that ES always begin in these patients first [40, 41]. In a few patients, PNES start right after epilepsy surgery for ES only [42].

Clinical information remains relevant and may help distinguish patients with co-existing ES and PNES. Daily seizures despite AEDs in PNES only and multiple seizure types in mixed patients may contribute both to the suspicion of PNES and ES as to analysis of seizures documented in V-EEG.

The combination between a temporal lobe semiology with bilateral temporal or multifocal interictal EEG findings was also related to concurrent ES and PNES. This is a new finding, which differs from previous studies pointing either to an association with frontal lobe epilepsy[43] or to no association with any particular topographic epilepsy diagnosis[44]. In Patients with ES only interictal spikes had a fronto-temporal predominance and a large variety of semiologic presentations, related to the significant number of patients with extratemporal epilepsies.

Focal neuroimaging abnormalities are one of the hallmarks of focal epilepsies and not surprisingly predominated in patients with ES only. However, they were also found in 50% of patients with PNES only, supporting the contention that functional and structural abnormalities are more frequent in patients with PNES only than in the general population [45, 46].

Interestingly, nonspecific subcortical white matter abnormalities were significantly more frequent in patients with combined ES and PNES. If independently confirmed, this finding may prove important for diagnosis and shed light on the underlying physiopathology of this association. The absence of a cortical lesion in the MRI increases the probability that at least some seizures may not be epileptic. Furthermore, pathology of white matter tracts is increasingly seen in several psychiatric disorders and may be a marker of vulnerability to disease [47, 48].

The diversity of heterogeneous psychiatric diagnoses suggests the involvement of multiple physiopathologic mechanisms in PNES [49]. The prevalence of axis I diagnoses was similar in two PNES groups, irrespective of the understanding of PNES as an individual entity or a comorbid somatoform disorder as previously described by Gates and colleagues[50]. The increased number of psychiatric diagnoses in the co-existing ES and PNES and alone PNES groups, compared to patients with ES only, also has been reported by Galimbert and colleagues[22].

However this study has found that 70% of the latter also had psychiatric comorbidities, among the highest reported, strongly support the view that psychiatric disturbances should be aggressively investigated in people with refractory epilepsies[49]: Both groups of PNES share a high frequency of the somatoform disorders followed by generalized anxiety disorder. In this study, there is an association of bipolar disorder, PTSD, antisocial behavior and past history of psychosis to the coexistence of ES and PNES, unveiling findings of interictal

dysphoric disorder of epilepsy [51] and the complex interaction of individual vulnerability, impact of epilepsy on brain neurodevelopment and brain and risk of neurobehavioral comorbidities [52], since we also found an association of co-existing ES and PNES, and temporal epilepsy.

The higher prevalence of psychiatric co-morbidities in both PNES groups, which also reflects in the higher number of the psychiatric medications in PNES patients with and without epilepsy, unlike other study that found that patients with ES only were prescribed less psychotropic medication compared to those with PNES only[53]

Co-existing ES and PNES displayed a higher intensity of anxiety and depression in BAI and BDI scores, which are related to severity of symptoms. Beyond psychiatric perspectives, this may reflect that the use of AEDs as well as their withdraw can lead to depressive symptoms [54], in addition to the well-established relationship of hospitalization and anxiety [55].

Multiple associations of physical symptoms to somatoform disorders, seizure triggers and adverse events of medications make it even more challenging to ascertain about their presence. All these physical complaint were more frequent in patients with PNES only, whereas only chronic pain distinguished significantly these patients.

Rates of AED polytherapy were similar in the three groups, probably reflecting the variable combination of refractory seizures and the use of some AEDs to treat psychiatric disorders. Thus, facing a diagnosis of PNES it is crucial to define the co-existence of PNES and ES an associated psychiatric diagnosis, which responds to AEDs, before withdrawing these medications.

This study also evaluated traumatic experiences during childhood and adolescence, periods in which important brain developments are undertaken[57]. Despite historically related to sexual abuse, our finding corroborate to other studies that did not show a direct relation [35, 58]. On the other hand, emotional neglect scores were twice higher in patients with PNES alone or associated, reinforcing an important equation: individual vulnerability, adaptive response and environmental factors, protective or not. Could the attention and care received by epileptic patients be protective to stressful situations or epilepsy functions only as one more stressor? In this setting, it will be interesting to evaluate whether epilepsy *per se* is a stressor or if the increased levels of care bestowed upon these patients could in fact be protective to mental disorders.

Emergency room attendances were other variable more common in PNES only. The complex interaction between biological vulnerability, neurological illness in periods of intense cerebral plasticity, early life traumatic experiences, environmental factors – protective or not – is self-evident in this study, in which the presence of both ES and PNES represents a sum of unfavorable situations, manifested through neurological and psychiatric symptoms, reinforcing multidisciplinary approach in all parts of therapeutic planning – from diagnosis to treatment.

Several pitfalls may be pointed to our study. First, by evaluating a highly selected population in a tertiary center, this weakens generalization. However, such patients are usually in need of specialized attention and therefore this study serves well to the physician in care. Another flaw may be the low number of patients in our study, not powered enough to ascertain about multivariable analysis. This may, actually, be a strength, since only very prominent features reached statistical meaning, thus revealing most useful clinical tools to help expose this underappreciated association of ES and PNES. Prospective evaluation of patients limits selection bias in our study. In addition, several psychiatric and neurological variables were measured beforehand a final diagnosis, leading our study to the real clinical scenario – in which we do not know the final outcome. Clear definition of groups and diagnosis helps to further select the most important factors related to the association, since previous studies have failed to either clearly separate PNES and ES plus PNES or by excluding these patients altogether. Our analysis takes into account all possible patients with PNES, without underscoring the unfortunate comorbid with ES.

In conclusion, co-existing ES and PNES should be considered as a diagnostic. This relationship is associated to more than one type of seizure, temporal or multifocal/bihemispheric epilepsy, nonspecific white matter alterations in neuroimaging, somatoform and bipolar disorders, PTSD and past history of psychosis. While patients PNES only are younger patients, showed less time from onset the seizure, daily frequency of de seizures and more emergency room attendance than other groups.

Further developments in the field may help physicians to recognize this association and unveil new therapeutic approaches for co-existing ES and PNES.

Disclosures: Dr. Palmini has received honoraria from Novartis, Abbott, Eli Lilly and Janssen-Cilag for lectures and participation in advisory boards, which do not bear upon this publication. Dra Margis has received honoraria from Sanofi for lectures, which do not bear upon this publication. Drs. Baroni, Piccinini, Martins and Paglioli have nothing to disclose.

Statement: We confirm that we have read the Journal's position on issues involved in ethical publication and affirm that this report is consistent with those guidelines.

Table 1 –Demographic features

Variables	PNES (n=12)	Co-existing (n=13)	ES (n=61)	p
Gender – n (%)				<u>0,016</u>
Male	1 (8,3)	1 (7,7)	24 (39,3)	
Female	11 (91,7)*	12 (92,3)*	37 (60,7)	
Age at evaluation(years) – mean ± SD	25,4 ± 12,9 ^a	31,5 ± 10,8 ^{ab}	35,8 ± 10,7 ^b	<u>0,011</u>
Color – n (%)				0,830
Caucasian	8 (66,7)	9 (69,2)	32 (52,5)	
Afro-descendent	1 (8,3)	1 (7,7)	3 (4,9)	
Yellow	1 (8,3)	1 (7,7)	11 (18,0)	
Mixed	2 (16,7)	2 (15,4)	15 (24,6)	
Occupation – n (%)				<u>0,001</u>
Student	8 (66,7)*	1 (7,7)	5 (8,2)	
Housewife	0 (0,0)	2 (15,4)	4 (6,6)	
Unemployed	2 (16,7)	3 (23,1)	13 (21,3)	
Employed	2 (16,7)	4 (30,8)	21 (34,4)	
Disability allowance	0	3 (23,1)	13 (21,3)	
Retired	0	0	5 (8,2)	

* Statistically significant at the 0.05 level

^{a,b} Equal letters do not differ in the Turkey test t 0.05 level of statistical significance

Table 2 – Epileptological features

Variables	PNES Only (n=12)	Co-existing (n=13)	ES only (n=61)	p
Age of seizure on set – md (P25 – P75)	16 (11-29) 3,5 (1,3 – 7,5)*	7 (1-17) 22 (10,5 – 27)	10 (5,5-19) 21 (12-31)	0,077 <0,001
Duration of illness – md (P25 – P75)	7,5)*			
Frequency of seizures – n (%)				0,024
Daily	10 (83,3)*	9 (69,2)	21 (34,4)	
Weekly	2 (16,7)	1 (7,7)	19 (31,1)	
Monthly	0 (0,0)	3 (23,1)	17 (27,9)	
Very rarely	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (6,6)	
More than one type of seizure – n (%)				<0,001
Yes	3 (25,0)	13 (100)*	8 (13,1)	
No	9 (75,0)	0 (0,0)	53 (86,9)*	
Lentification on interictal EEG – n (%)				<0,001
Yes	2 (16,7)	6 (46,2)	48 (78,7)*	
No	10 (83,3)*	7 (53,8)	13 (21,3)	
Seizure localization – n (%)				0,018
Frontal	-	2 (15,4)	9 (14,8)	
Temporal	-	3 (23,1)*	3 (4,9)	
Fronto-temporal	-	3 (23,1)	39 (63,9)*	
Other	-	5 (38,5)	10 (16,4)	
Lateralization of epileptic focus – n (%)				0,019
Right	-	1 (7,7)	19 (31,1)	
Left	-	4 (30,8)	30 (49,2)	
Bilateral	-	4 (30,8)*	6 (9,8)	
Multifocal	-	4 (30,8)*	6 (9,8)	
Neuroimaging – n (%)				0,001
Lesional	2 (16,7)	4 (30,8)	44 (72,1)*	
Non-lesional	6 (50,0)*	4 (30,8)	11 (18,0)	
AISB	4 (33,3)	5 (38,5)*	6 (9,8)	
Number of AEDs				0,464
1	4 (33,3)	2 (15,4)	10 (16,4)	
2	2 (16,7)	6 (46,2)	24 (39,3)	
3	3 (25,0)	2 (15,4)	19 (31,1)	
4 or more	3 (25,0)	3 (23,1)	8 (13,1)	
Polytherapy (two or more AEDs)	8 (66,7)	11 (84,6)	51(83,6)	0,367

* Statistically significant at the 0.05 level

Table 3 – Psychiatric and social features

Variables	PNES Only (n=12)	Co-existing (n=13)	ES only (n=61)	P
Psychiatric co-morbidities (with somatization disorder) n (%)	12 (100)*	13 (100)*	43 (70,5)	0,009
Psychiatric co-morbidities (without somatization disorder, which was classified as PNES)-n (%)	12 (100)*	13 (100)*	43 (70,5)	0,009
Depression disorders	2 (16,7)	4 (30,8)	21 (34,4)	0,479
Bipolar disorders	4 (33,3)	5 (38,5)*	7 (11,5)	0,028
Panic disorder	3 (25,0)	1 (7,7)	9 (14,8)	0,478
Agoraphobia disorder	1 (8,3)	2 (15,4)	10 (16,4)	0,775
Social phobia disorder	1 (8,3)	1 (7,7)	12 (19,7)	0,412
Specific phobia disorder	1 (8,3)	3 (23,1)	7 (11,5)	0,463
Obsessive-compulsive disorder	1 (8,3)	1 (7,7)	4 (6,6)	0,970
PTSD	1 (8,3)	3 (23,1)*	2 (3,3)	0,039
Past history of psychotic disorder	1 (8,3)	5 (38,5)*	4 (6,6)	0,005
Eating disorders	1 (8,3)*	0 (0,0)	0 (0,0)	0,044
Generalized anxiety disorder	5 (41,7)	5 (38,5)	14 (23,0)	0,273
Antisocial behavior	0 (0,0)	2 (15,4)*	1 (1,6)	0,038
Somatization disorders	10 (83,3)*	9 (69,2)*	4 (6,6)	<0,001
Number of psychiatric drugs n (%)				0,002
0	2 (16,7)	4 (30,8)	37 (60,7)*	
1	4 (33,3)	2 (15,4)	16 (26,2)	
2	6 (50,0)*	5 (38,5)*	5 (8,2)	
3 or more	0 (0,0)	2 (15,4)	3 (4,9)	
Classification of psychiatric drugs				
Antidepressants	5 (41,7)	8 (61,5)	19 (31,1)	0,113
Antipsychotics	8 (80,0)*	6 (66,7)	5 (20,8)	0,002
History of sexual abuse	4 (33,3)	7 (53,8)	17 (27,9)	0,192
History of physical neglect	6 (50,0)	11 (84,6)	34 (56,7)	0,131
History of emotional neglect	8 (66,7)*	9 (69,2)*	21 (34,4)	0,017
Family history of psychiatric illness	6 (50,0)	7 (53,8)	30 (49,2)	0,954
Previous contact with epilepsy	7 (58,3)	8 (61,5)	28 (45,9)	0,488
Seizure triggers	10 (83,3)	9 (69,2)	42 (68,9)	0,594
Emergency room attendances	11 (91,7)*	6 (46,2)	26 (42,6)	0,008
Physical symptoms	12 (100)*	12 (92,3)	42 (68,9)	0,023
Gastrointestinal	6 (50,0)	4 (33,3)	15 (35,7)	0,626
Fatigue	7 (58,3)*	7 (58,3)*	11 (26,8)	0,042
Chronic pain	11 (91,7)*	6 (50,0)	10 (24,4)	<0,001
Migraine	8 (66,7)	10 (83,3)	30 (73,2)	0,641

* Statistically significant at the 0.05 level ^{a,b} Equal letters do not differ in the Mann-Whitney test t 0.05 level of statistical significance

References

1. Thomson, L., *Nonepileptic seizures: avoid misdiagnosis and long-term morbidity*, in *Medscape Mental Health [serial online]* 1998, Medscape.
2. Benbadis, S.R., et al., *Outcome of prolonged video-EEG monitoring at a typical referral epilepsy center*. *Epilepsia*, 2004. 45(9): p. 1150-3.
3. Association, A.P., *Diagnostic and statistical manual of mental disorders - DSM-5*. 5th ed, ed. A.P. Association. 2013, Washington, DC.
4. Lipowski, Z., *Psychosomatic medicine and liaison psychiatry: Selected papers*. 1985, New York: Plenum Medical Books.
5. De Paola, L., et al., *Improving first responders' psychogenic nonepileptic seizures diagnosis accuracy: Development and validation of a 6-item bedside diagnostic tool*. *Epilepsy Behav*, 2016. 54: p. 40-6.
6. Kotsopoulos, I.A., et al., *The diagnosis of epileptic and non-epileptic seizures*. *Epilepsy Res*, 2003. 57(1): p. 59-67.
7. Selwa, L.M., et al., *Nonepileptic seizure outcome varies by type of spell and duration of illness*. *Epilepsia*, 2000. 41(10): p. 1330-4.
8. Walczak, T.S., et al., *Outcome after diagnosis of psychogenic nonepileptic seizures*. *Epilepsia*, 1995. 36(11): p. 1131-7.
9. Martin, R.C., et al., *Improved health care resource utilization following video-EEG-confirmed diagnosis of nonepileptic psychogenic seizures*. *Seizure*, 1998. 7(5): p. 385-90.
10. Ettinger, A.B., et al., *A comprehensive profile of clinical, psychiatric, and psychosocial characteristics of patients with psychogenic nonepileptic seizures*. *Epilepsia*, 1999. 40(9): p. 1292-8.
11. Alsaadi, T.M., et al., *Video-EEG telemetry can be a crucial tool for neurologists experienced in epilepsy when diagnosing seizure disorders*. *Seizure*, 2004. 13(1): p. 32-4.
12. Cascino, G.D., *Video-EEG monitoring in adults*. *Epilepsia*, 2002. 43 Suppl 3: p. 80-93.
13. Benbadis, S.R., et al., *Interrater reliability of EEG-video monitoring*. *Neurology*, 2009. 73(11): p. 843-6.

14. Gordon PC, R.L., Marchetti RL, *A review of the clinical approach and challenges to psychogenic non-epileptic seizures*. *Molecular & Cellular Epilepsy* 2014. 1: p. e369.
15. Marchetti, R.L., et al., *Evaluating patients with suspected nonepileptic psychogenic seizures*. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2009. 21(3): p. 292-8.
16. Alboni, P., et al., *Diagnostic value of history in patients with syncope with or without heart disease*. *J Am Coll Cardiol*, 2001. 37(7): p. 1921-8.
17. Herskovitz, M., *Psychogenic nonepileptic seizure patterns in patients with epilepsy*. *Psychosomatics*, 2015. 56(1): p. 78-84.
18. Engel J, B.G., Diop AG, Jain S, Palmmini A, *Epilepsy: global issues for the practicing neurologist*. 2 ed. *Seminars in Clinical Neurology - Epilepsy: Global Issues for the Practicing Neurologist*, ed. J. Engel. 2007: World Federation of Neurology.
19. Valente, K.D., P. Rzezak, and W.C. LaFrance, Jr., *Standard medical care for psychogenic nonepileptic seizures in Brazil*. *Epilepsy Behav*, 2015. 45: p. 128-35.
20. Reuber, M., *The etiology of psychogenic non-epileptic seizures: toward a biopsychosocial model*. *Neurol Clin*, 2009. 27(4): p. 909-24.
21. Elliott, J.O. and C. Charyton, *Biopsychosocial predictors of psychogenic non-epileptic seizures*. *Epilepsy Res*, 2014. 108(9): p. 1543-53.
22. Galimberti, C.A., et al., *Patients with psychogenic nonepileptic seizures, alone or epilepsy-associated, share a psychological profile distinct from that of epilepsy patients*. *J Neurol*, 2003. 250(3): p. 338-46.
23. Turner, K., et al., *Patients with epilepsy and patients with psychogenic non-epileptic seizures: video-EEG, clinical and neuropsychological evaluation*. *Seizure*, 2011. 20(9): p. 706-10.
24. Bernstein, D.P., et al., *Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire*. *Child Abuse Negl*, 2003. 27(2): p. 169-90.
25. Sheehan, D.V., et al., *The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10*. *J Clin Psychiatry*, 1998. 59 Suppl 20: p. 22-33;quiz 34-57.
26. Beck, A.T., et al., *An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties*. *J Consult Clin Psychol*, 1988. 56(6): p. 893-7.
27. Beck, A.T., et al., *An inventory for measuring depression*. *Arch Gen Psychiatry*, 1961. 4: p. 561-71.

28. Dixit, R., et al., *Medical comorbidities in patients with psychogenic nonepileptic spells (PNES) referred for video-EEG monitoring*. *Epilepsy Behav*, 2013. 28(2): p. 137-40.
29. Ali, F., et al., *Ictal consciousness in epilepsy and nonepileptic attack disorder*. *Epilepsy Behav*, 2010. 19(3): p. 522-5.
30. Noe, K.H., et al., *Confirming psychogenic nonepileptic seizures with video-EEG: sex matters*. *Epilepsy Behav*, 2012. 23(3): p. 220-3.
31. Benbadis, S.R., *A spell in the epilepsy clinic and a history of "chronic pain" or "fibromyalgia" independently predict a diagnosis of psychogenic seizures*. *Epilepsy Behav*, 2005. 6(2): p. 264-5.
32. Strutt, A.M., et al., *Motivation, psychopathology, locus of control, and quality of life in women with epileptic and nonepileptic seizures*. *Epilepsy Behav*, 2011. 22(2): p. 279-84.
33. Lobello, K., et al., *Video/EEG monitoring in the evaluation of paroxysmal behavioral events: duration, effectiveness, and limitations*. *Epilepsy Behav*, 2006. 8(1): p. 261-6.
34. Benbadis, S.R., et al., *Preictal pseudosleep: a new finding in psychogenic seizures*. *Neurology*, 1996. 47(1): p. 63-7.
35. Arnold, L.M. and M.D. Privitera, *Psychopathology and trauma in epileptic and psychogenic seizure patients*. *Psychosomatics*, 1996. 37(5): p. 438-43.
36. Kuyk, J., W.A. Swinkels, and P. Spinhoven, *Psychopathologies in patients with nonepileptic seizures with and without comorbid epilepsy: how different are they?* *Epilepsy Behav*, 2003. 4(1): p. 13-8.
37. LaFrance, W.C., Jr., et al., *Multicenter pilot treatment trial for psychogenic nonepileptic seizures: a randomized clinical trial*. *JAMA Psychiatry*, 2014. 71(9): p. 997-1005.
38. LaFrance, W.C., Jr., et al., *Comparison of common data elements from the Managing Epilepsy Well (MEW) Network integrated database and a well-characterized sample with nonepileptic seizures*. *Epilepsy Behav*, 2015. 45: p. 136-41.
39. Reuber, M., et al., *Diagnostic delay in psychogenic nonepileptic seizures*. *Neurology*, 2002. 58(3): p. 493-5.
40. Henry, T.R. and I. Drury, *Non-epileptic seizures in temporal lobectomy candidates with medically refractory seizures*. *Neurology*, 1997. 48(5): p. 1374-82

41. Devinsky, O., et al., *Clinical profile of patients with epileptic and nonepileptic seizures*. Neurology, 1996. 46(6): p. 1530-3.
42. Glosser, G., D. Roberts, and D.S. Glosser, *Nonepileptic seizures after resective epilepsy surgery*. Epilepsia, 1999. 40(12): p. 1750-4.
43. Pillai, J.A. and S.R. Haut, *Patients with epilepsy and psychogenic non-epileptic seizures: an inpatient video-EEG monitoring study*. Seizure, 2012. 21(1): p. 24-7.
44. Reuber, M., et al., *Are there physical risk factors for psychogenic non-epileptic seizures in patients with epilepsy?* Seizure, 2003. 12(8): p. 561-7.
45. Reuber, M., et al., *Interictal EEG abnormalities in patients with psychogenic nonepileptic seizures*. Epilepsia, 2002. 43(9): p. 1013-20.
46. Merskey, H. and M. Trimble, *Personality, sexual adjustment, and brain lesions in patients with conversion symptoms*. Am J Psychiatry, 1979. 136(2): p. 179-82.
47. Magioncalda, P., et al., *Patterns of microstructural white matter abnormalities and their impact on cognitive dysfunction in the various phases of type I bipolar disorder*. J Affect Disord, 2016. 193: p. 39-50.
48. Cooper, S., et al., *White matter alterations in individuals experiencing attenuated positive psychotic symptoms*. Early Interv Psychiatry, 2016.
49. Kanner, A.M., et al., *Psychiatric and neurologic predictors of psychogenic pseudoseizure outcome*. Neurology, 1999. 53(5): p. 933-8.
50. Wyler AR, H.B., Blumer D, Richey ET, ed. R.A. Gates JR. 1993, Boston: Butterworth-Heinemann, . 73-84.
51. Mula, M., *The interictal dysphoric disorder of epilepsy: a still open debate*. Curr Neurol Neurosci Rep, 2013. 13(6): p. 355.
52. Lin, J.J., M. Mula, and B.P. Hermann, *Uncovering the neurobehavioural comorbidities of epilepsy over the lifespan*. Lancet, 2012. 380(9848): p. 1180-92.
53. D'Alessio, L., et al., *Psychiatric disorders in patients with psychogenic non-epileptic seizures, with and without comorbid epilepsy*. Seizure, 2006. 15(5): p. 333-9.
54. Korczyn, A.D., et al., *Epilepsy, cognition, and neuropsychiatry (Epilepsy, Brain, and Mind, part 2)*. Epilepsy Behav, 2013. 28(2): p. 283-302.
55. Botega, N.J., Bio, M.R., Zomignani, M.A., Garcia Junior, C., Pereira, W.A.B. , *Transtornos de humor em enfermagem de clínica médica e validação de escala de medida (HAD) de ansiedade e depressão*. Rev Saude Publica 1995. 29: p. 355-63.

56. WHO. *Suicide data*. Mental Health 2016 [cited 2016 20/02/2016].
57. Martins CMS, Tofoli SMC, Baes CVW, Juruena MR. *Analysis of the occurrence of early life stress in adult psychiatric patients: a systematic review*. Psychology & neuroscience, 2011. 4(2): p. 219-227.
58. Jedrzejczak, J., K. Owczarek, and J. Majkowski. *Psychogenic pseudoepileptic seizures: clinical and electroencephalogram (EEG) video-tape recordings*. Eur J Neurol, 1999. 6(4): p. 473-9.

7 CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os mecanismos cerebrais subjacentes e capazes de explicar CNEP e a sua coexistência com CE ainda não são claros. Mas a existência de quadros mistos é um fato, principalmente em pacientes considerados refratários ao tratamento com DAEs, avaliados em centros de referência no tratamento da epilepsia.

Os artigos apresentados – produto deste trabalho – identificaram achados clinicamente relevantes na suspeição e evidenciaram a importância do diagnóstico da coexistência.

A revisão sistemática da literatura – artigo 1 – identificou as características mais frequentemente estudadas nos pacientes com ambas as crises. Poucos estudos focaram nas variáveis associadas à coexistência. Os artigos encontrados demonstraram a escassez de padronização nas pesquisas desta área, e em consequência disto foi impossível realizar uma metanálise. A partir de uma análise descritiva, foram encontradas evidências como o predomínio do gênero feminino e a alta prevalência de transtornos somatoformes ou dissociativos seguidos de transtornos de ansiedade em ambos os grupos com CNEP, sem distingui-los. A presença de transtornos somatoformes e de ansiedade e o uso de DAE em maior número do que de medicação psiquiátrica apontaram para a coexistência.

Quanto à localização da CE, dois estudos caso-controle, retrospectivos tiveram achados diferentes: Reuber et al. (2003) não encontraram diferença de localização do foco epiléptico em pacientes com CE única ou coexistente com CNEP; Pillai e Haut (2012) encontraram associação de CE de lobo frontal nos casos de coexistência de CE e CNEP.

No segundo artigo apresentado nesta dissertação, os pacientes foram prospectivamente avaliados. Após a V-EEG, um diagnóstico de certeza foi possível em 86 pacientes divididos em três grupos: epilepsia única, crise não epiléptica psicogênica única e coexistência de ambas. Os achados confirmaram que CNEP é o diagnóstico mais prevalente entre as crises não epilépticas, vinte e cinco pacientes (29%) foram diagnosticados com CNEP e, nestes, a elevada prevalência da coexistência - 52% - reflete a realidade de um centro de referência no tratamento de CE. Apesar do tamanho da amostra de pacientes com CNEP – 12 no grupo CNEP única, e 13 no grupo onde coexistem CE e CNEP - há um número considerável de

características estatisticamente significantes nos pacientes diagnosticados com a coexistência.

A necessidade de investigar esta comorbidade em pacientes com qualquer um dos diagnósticos estabelecidos, mas com pobre resposta ao tratamento, é fortalecida pela constatação de que o grupo em que ambas, CE e CNEP coexistem, se assemelha em alguns fatores ora com CE única, ora com CNEP única. O gênero e a idade atual refletem isto. O predomínio do gênero feminino em ambos os grupos com CNEP, sem diferenciá-los, já é consolidado na literatura, não é explicado por um fator único como as altas taxas de abuso vivido pelas mulheres ou pela vulnerabilidade genética para alguns transtornos psiquiátricos (BODDE 2009; REUBER, 2009). A idade no momento da avaliação, que pode diferenciar aqueles com CE única dos pacientes com CNEP única, 10 anos mais jovens, não distinguiu os pacientes com a coexistência daqueles com CE única.

As características epileptogênicas se mostraram importantes para a suspeita de CNEP, isoladas ou concomitantes com CE. Duas informações clínicas, que podem ser facilmente obtidas, mostraram relevância estatística: o relato de diferentes tipos de crises em todos os pacientes com a coexistência e a frequência diária de crises em pacientes com CNEP única.

No grupo de pacientes com CNEP única, o tempo decorrido entre o início das crises e o diagnóstico definitivo foi de 3,5 anos, semelhante a alguns estudos previamente publicados (LAFRANCE et al., 2014; LAFRANCE et al., 2015), mas não a todos (REUBER et al., 2002). Este período mais curto, provavelmente é relacionado a outros dois achados desta amostra: a frequência diária das crises e o maior número de atendimentos em emergências. Diferente de CNEP única, o longo período de tempo para diagnosticar CE e CNEP coexistentes foi descrito anteriormente e relacionado à realização de um diagnóstico único e, ou o início de CNEP, posteriormente ao início de CE no mesmo indivíduo (DEVINSKY et al., 2011; GLOSSER; ROBERTS; GLOSSER, 1999; HENRY; DRURY, 1997).

Os achados eletroencefalográficos de alterações ictais e interictais temporais ou multifocais bilaterais também foram relacionados à coexistência. Este é um novo achado que difere de estudos anteriores, que apontaram tanto para uma associação com epilepsia do lobo frontal (PILLAI et al., 2012) ou nenhuma associação com qualquer diagnóstico topográfico de epilepsia (REUBER, 2003).

As anormalidades observadas em estudos de neuroimagem, uma das marcas de epilepsias focais, predominaram em pacientes com CE única, no entanto elas também foram encontradas em 50% dos pacientes com CNEP única, ratificando a afirmação de que anormalidades funcionais e estruturais são mais frequentes em pacientes com CNEP do que na população em geral (REUBER, 2002).

Do ponto de vista psiquiátrico, a coexistência de CE e CNEP, representa a complexa interação entre a vulnerabilidade biológica, doença neurológica e fatores ambientais - de proteção ou não. O diagnóstico de transtornos conversivos com sintomas neurológicos funcionais requer, além do exame neurológico considerado essencial, o reconhecimento de fatores psicológicos relevantes para o diagnóstico, que podem não ser claramente demonstráveis no momento do diagnóstico (DSM-5). Além da confirmação ou não de CE através da V-EEG, foram investigados sintomas e transtornos psiquiátricos, eventos estressantes e fatores sociais.

O aspecto psicogênico das CNEPs é entendido como uma forma de adaptação aos estressores atuais ou prévios, com predomínio de sintomas somáticos. Fadiga e dor crônica foram os mais frequentes relatados por pacientes com CNEP. Dor crônica distinguiu estatisticamente CNEP única dos demais grupos.

O estudo também avaliou experiências traumáticas na infância e na adolescência. O relato de negligência emocional foi estatisticamente mais prevalente em pacientes com CNEP única ou associada a CE. E apesar de historicamente CNEP estar relacionada com abuso sexual, os achados não confirmaram isto, corroborando com outros que não mostram esta associação (ARNOLD e PRIVATERA, 1996; JEDRZEJCZAK; OWCZAREK; MAJKOWSKI, 1999).

O diagnóstico de transtornos psiquiátricos ao longo da vida, através do DSM IV, foi estabelecido nos três grupos e confirmou um maior número de diagnósticos nos dois grupos com CNEP, independentemente da classificação de CNEP como uma síndrome nuclear ou de um transtorno somatoforme. Nos pacientes com CE única, os transtornos depressivos seguidos por transtorno de ansiedade generalizada, foram os mais frequentes. Nos pacientes com CNEP houve predomínio de transtornos somatoformes em ambos os grupos. Porém, enquanto no grupo CNEP única, o transtorno de ansiedade generalizada foi o segundo mais frequente, no grupo da coexistência CE e CNEP os transtornos somatoformes foram seguidos por transtorno bipolar, PTSD, comportamento antissocial e antecedentes de psicose. Estes achados provavelmente refletem a complexa interação da

vulnerabilidade individual e do impacto da epilepsia no neurodesenvolvimento, uma vez que também foi encontrada associação entre CE e CNEP coexistentes e epilepsia do lobo temporal.

Paradoxalmente, ao avaliar a intensidade de sintomas ansiosos e depressivos através do Inventário de Ansiedade de Beck (BAI) e do Inventário de Depressão de Beck (BDI), os índices mais elevados foram observados nos pacientes com a coexistência, sugerindo a importância de uma avaliação psiquiátrica detalhada, não apenas a observação dos sintomas agudos. A maior intensidade de sintomas ansiosos e depressivos, evidenciados através dos instrumentos BAI e BDI em indivíduos com CE e CNEP, refere-se à gravidade dos sintomas e, suscita questões que podem colaborar para o atendimento desta população. Estes sintomas podem estar relacionados tanto ao uso de DAE, bem como a sua retirada, quanto refletir a bem estabelecida relação entre hospitalização e ansiedade (BOTEGA, et al., 1995).

A politerapia com DAE, prévia a V-EEG, foi semelhante nos três grupos. Ao considerar que DAEs são utilizadas para o tratamento tanto de CE quanto de transtornos psiquiátricos diante de pacientes com CCs refratárias ao tratamento, é fundamental investigar a coexistência bem como o diagnóstico psiquiátrico associado, antes de suspender os medicamentos.

Algumas limitações devem ser consideradas neste estudo. Em primeiro lugar, a avaliação de uma população altamente selecionada em um centro terciário enfraquece a generalização. Outra dificuldade foi o pequeno número de pacientes com CNEP, impossibilitando uma análise multivariada. Apesar dessas limitações, ao nosso ver, este estudo consegue trazer importantes contribuições.

A alta prevalência da coexistência encontrada reforça a necessidade de investigar CNEP, principalmente em pacientes com CE confirmada e refratários ao tratamento com DAE. O relato de mais de um tipo de crise, epilepsia de lobo temporal com descargas bilaterais ou multifocais e alterações inespecíficas da substância branca à RM, somado ao maior número de diagnósticos de transtornos psiquiátricos, incluindo transtorno somatoforme, TAB e história prévia de psicose, bem como mais sintomas ansiosos e depressivos durante a avaliação, auxiliaram na diferenciação do grupo CE e CNEP coexistentes comparado aos outros dois.

A coexistência CNEP e CE representa uma soma desfavorável de situações, manifesta através de sintomas neurológicos e psiquiátricos, e reforça a importância da abordagem multidisciplinar em todas as etapas, do diagnóstico ao tratamento.

A anamnese focada nos principais aspectos capazes de auxiliar na suspeição diagnóstica da coexistência contribuirá para a redução do tempo entre o início ou agravamento das CCs e o precoce encaminhamento para a confirmação diagnóstica através da V-EEG, possibilitando o uso racional do sistema de saúde, tratamento adequado e conseqüente redução dos custos pessoais, familiares e sociais.

A consolidação das características associadas à coexistência de CE e CNEP necessita de mais estudos. Este trabalho contribui com os esforços na busca pela padronização dos dados e no entendimento da coexistência. Futuras pesquisas são necessárias para avaliar a replicabilidade destes achados.

REFERÊNCIAS

- ALESSI, R.; VALENTE, K. D. Psychogenic nonepileptic seizures: should we use response to AEDS as a red flag for the diagnosis? **Seizure**, London, v. 23, n. 10, p. 906-908, 2014.
- ALI, S. et al. How to Use Your Clinical Judgment to Screen for and Diagnose Psychogenic Nonepileptic Seizures without Video Electroencephalogram. **Innovations in Clinical Neuroscience**, Edgemont, v. 8, n. 1, p. 36-42, 2011.
- ALPER, K. et al. Psychiatric classification of nonconversion nonepileptic
- AMERICAN PSYCHIATRY ASSOCIATION. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders: DSM-5**. 5th.ed. Washington: American Psychiatric Association, 2013.
- ARAÚJO FILHO, G. M. et al. Transtornos psiquiátricos na epilepsia: uma proposta de classificação elaborada pela Comissão de Neuropsiquiatria da ILAE. **Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology**, Petrópolis, v. 14, n. 3, p. 119-123, 2008.
- ARNOLD, L. M.; PRIVATERA, M. D. Psychopathology and trauma in epileptic and psychogenic seizures patients. **Psychosomatics**, Washington, DC, v. 37, n. 5, p. 438-443, 1996.
- ASADI-POOYA, A. A.; EMAMI, M. Juvenile and adult-onset psychogenic non-epileptic seizures. **Clinical Neurology and Neurosurgery**, Assen, v. 115, n. 9, p. 1697-1700, 2013a.
- ASADI-POOYA, A. A.; EMAMI, M. Demographic and clinical manifestations of psychogenic non-epileptic seizures: the impact of co-existing epilepsy in patients or their family members. **Epilepsy & Behavior**, San Diego, CA, v. 27, n. 1, p. 1-3, 2013b.
- ASADI-POOYA, A. A.; SPERLING, M. R. Epidemiology of psychogenic nonepileptic seizures. **Epilepsy & Behavior**, San Diego, CA, v. 46, p. 60-65, 2015.
- AVBERSEK, A.; SISODIYA, S. Does the primary literature provide support for clinical signs used to distinguish psychogenic nonepileptic seizures from epileptic seizures? **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry**, London, v. 81, n. 7, p. 719-725, 2010.
- BENBADIS, S. R. A spell in the epilepsy clinic and a history of 'chronic pain' or 'fibromyalgia' independently predict a diagnosis of psychogenic seizures. **Epilepsy & Behavior**, San Diego, CA, v. 6, p. 264-265, 2005.
- BENBADIS, S. R.; AGRAWAL, V.; TATUM, W.O. How many patients with psychogenic nonepileptic seizures also have epilepsy? **Neurology**, Minneapolis v. 57, n. 5, p. 915-917, 2001.

- BERNSTEIN, D. P. et al. Development and validation of a brief screening version of childhood trauma questionnaire. **Child Abuse & Neglect**, Oxford, v. 27, n. 2, p. 169-190, 2003.
- BODDE, N. M. et al. Psychogenic non-epileptic seizures- definition, treatment and prognostic issues: a critical review. **Seizure**, London, v. 18, n. 8, p. 543-553, 2009.
- BODDE, N. M. et al. Subgroup classification in patients with psychogenic non-epileptic seizures. **Epilepsy & Behavior**, San Diego, CA, v. 26, n. 3, p. 279-289, 2013.
- BORA, I. et al. Sociodemographics, clinical features, and psychiatric comorbidities of patients with psychogenic nonepileptic seizures: experience at a specialized epilepsy center in Turkey. **Seizure**, London, v. 20, n. 6, p. 458-461, 2011.
- BOTEGA, et al. Transtornos do humor em enfermagem de clínica médica e validação de escalas de medida (HAD) de ansiedade e depressão. **Rev. Saúde. Públ. Brasil**, v. 29, n. 5, p. 355-63, 1995.
- BOWER, G. H.; SIVERS, H. Cognitive impact of traumatic events. **Development and Psychopathology**, New York, NY, v. 10, n. 4, p. 625-653, 1998.
- BOWMAN, E. S.; MARKAND, O. N. The contribution of life events to pseudoseizure occurrence in adults. **Bulletin of the Menninger Clinic**, New York, NY, v. 63, n. 1, p. 70-88, 1999.
- BROWN, R. J. et al. Psychogenic nonepileptic seizures. **Epilepsy & Behavior**, San Diego, CA, v. 22, n. 1, p. 85-93, 2011.
- BUCHANAN, N.; SNARS, J. Pseudoseizures (non epileptic attack disorder)-clinical management and outcome in 50 patients. **Seizure**, London, v. 2, n. 2, p. 141-146, 1993.
- CARTON, S.; THOMPSON, P. J.; DUNCAN, J. S. Non-epileptic seizures: patients' understanding and reaction to the diagnosis and impact on outcome. **Seizure**, London, v. 12, n. 5, p. 287-294, 2003.
- CASCINO, G. Video-EEG monitoring in adults. **Epilepsia**, Copenhagen, v. 43, suppl. 3, p. 80-93, 2002.
- D'ALESSIO, L. et al. Psychiatric disorders in patients with psychogenic non-epileptic seizures, with and without comorbid epilepsy. **Seizure**, London, v. 15, n. 5, p. 333-339, 2006.
- DALGALARRONDO, P. **Psicopatologia e semiologia dos transtornos mentais**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2008.
- DE PAOLA, L. et al. Improving first responders' psychogenic nonepileptic seizures diagnosis accuracy: Development and validation of a 6-item bedside diagnostic tool. **Epilepsy & Behavior**, San Diego, CA, v. 54, p. 40-46, 2016.

DEVINSKY, O. et al. Clinical profile of patients with epileptic and nonepileptic seizures. **Neurology**, Minneapolis, v. 46, n. 6, p. 1530–1533, 1996.

DEVINSKY, O.; GAZZOLA, D.; LAFRANCE, W. C. Jr. Differentiating between nonepileptic and epileptic seizures. **Nature Reviews Neurology**, London, v. 7, n. 4, p. 210-220, 2011.

DHIMAN, V. et al. Semiological characteristics of adults with psychogenic nonepileptic seizures (PNESs): an attempt towards a new classification. **Epilepsy & Behavior**, San Diego, CA, v. 27, n. 3, p. 427-432, 2013.

DIREK, N. et al. Using personality disorders to distinguish between patients with psychogenic nonepileptic seizures and those with epileptic seizures. **Epilepsy & Behavior**, San Diego, CA, v. 23, n. 2, p. 138-141, 2012.

DUNCAN, R.; OTO, M. Predictors of antecedent factors in psychogenic nonepileptic attacks: multivariate analysis. **Neurology**, Minneapolis, v. 71, n. 13, p. 1000-1005, 2008.

DUNCAN, R.; RAZVI, S.; MULHERN, S. Newly presenting psychogenic nonepileptic seizures: incidence, population characteristics, and early outcome from a prospective audit of a first seizure clinic. **Epilepsy & Behavior**, San Diego, CA, v. 20, n. 2, p. 308-311, 2011.

ENGEL, G. L. The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. **Science**, New York, NY, v. 196, n. 4286, p. 129-136, 1977.

FARGO, J. D. et al. Accuracy of self-reported neuropsychological functioning in individuals with epileptic or psychogenic nonepileptic seizures. **Epilepsy & Behavior**, San Diego, CA, v. 5, n. 2, p. 143-150, 2004.

FEINSTEIN, A. Conversion disorder: advances in our understanding. **CMA J**, Ottawa, v. 183, n. 8, p.915-920, 2011.

FENWICK, P. B. The relationship between mind, brain, and seizures. **Epilepsia**, Copenhagen, v. 33, suppl.6, p. s1-6, 1992.

FINK, L. A. et al. Initial reliability and validity of the childhood trauma interview: a new multidimensional measure of childhood interpersonal trauma. **American Journal of Psychiatry**, Arlington, VA, v. 152, n. 9, p. 1329-1335, 1995.

GABBARD, G. O. A psicoterapia neurobiologicamente informada para transtorno de personalidade *borderline*. **Revista Brasileira de Psicoterapia**, Porto Alegre, v. 11, n.2, p. 267-285, 2009.

GALIMBERTI, C. A. et al. Patients with psychogenic nonepileptic seizures, alone or epilepsy-associated, share a psychological profile distinct from that of epilepsy patients. **Journal of Neurology**, Berlin, v. 250, n. 3, p. 338-346, 2003.

GATES, J. R. Epidemiology and classification of non-epileptic events. In: GATES, J. R.; ROWAN, A. J. (Ed.). **Non-epileptic seizures**. 2. ed. Boston: Butterworth & Heinemann, 2000a. p. 3-14.

GATES, J. R. Nonepileptic seizures: time for progress. **Epilepsy & Behavior**, San Diego, CA, v. 1, n. 1, p. 2-6, 2000b.

GATES, J. R. Epidemiology and classification of non-epileptic events. In: GATES, J. R.; ROWAN, A. J. (Ed.). **Non-epileptic seizures**. 2. ed. Boston: Butterworth & Heinemann, 2005. p. 3–14.

GHOUGASSIAN, D. F. et al. Evaluating the utility of inpatient video-EEG monitoring. **Epilepsia**, Copenhagen, v. 45, n. 8, p. 928-932, 2004.

GIBBS, F.; DAVIS, H.; LENNOX, W. The electroencephalogram in epilepsy and in conditions of impaired consciousness. **Archives of Neurology and Psychiatry**, Chicago, v. 34, n. 6, p. 1133– 1148, 1935.

GLOSSER, G.; ROBERTS, D. and GLOSSE, D.S. Nonepileptic seizures after respective epilepsy surgery. **Epilepsia**, Copenhagen, v.40, p.1750-54, 1999.

GORDON, P. C.; MARCHETTI, R. L. A review of the clinical approach and challenges to psychogenic non-epileptic seizures. **Molecular & Cellular Epilepsy**, North Post Oak, TX, v. 1, p. e369, 2014.

HEIM, C. et al. Altered pituitary-adrenal axis responses to provocative challenge tests in adult survivors of childhood abuse. **American Journal of Psychiatry**, Arlington, VA, v. 158, n. 4, 2001.

HENRY, T.R.; DRURY, I. Non-epileptic seizures intemporal lobectomy candidates with medically refractory seizures. **Neurology**, Minneapolis, v.48, p.1374-1382, 1997.

HIPPOCRATES. **The sacred disease**. Traduzido por W. H. S. Jones. London: Harvard University Press, 1965.

JEDRZEJCZAK, J.; OWCZAREK, K.; MAJKOWSKI, J. Psychogenic pseudoepileptic seizures: clinical and electroencephalogram (EEG) video-tape recordings. **European Journal of Neurology**, Oxford, v. 6, n. 4, p. 473-479, 1999.

JOLIEN, S. et al. Early life stress in epilepsy: A seizure precipitant and risk factor for epileptogenesis. **Epilepsy & Behavior**, San Diego, CA, v.38, p.160–17, 2014.

KANNER, A. M. Can neurobiological pathogenic mechanisms of depression facilitate the development of seizure disorders? **Lancet. Neurology**, London, v.11, n. 12, p. 1093-1102, 2012.

KANNER, A. M. et al. Psychiatric and neurological predictors of psychogenic pseudoseizure outcome. **Neurology**, Minneapolis, v. 53, n. 5, p. 933-938, 1999.

KAPUR, J.; PILLAI, A.; HENRY, T. R. Psychogenic elaboration of simple partial seizures. **Epilepsia**, Copenhagen, v. 36, n. 11, p. 1126-1130, 1995.

KERR, M. P. et al. Aspects of Epilepsy. International consensus clinical practice statements for the treatment of neuropsychiatric conditions associated with epilepsy. **Epilepsia**, Copenhagen, v. 52, n. 11, p. 2133-2138, 2011.

KRUMHOLZ, A.; NIEDERMEYER, E. Psychogenic seizures: a clinical study with follow-up data. **Neurology**, Minneapolis, v. 33, n. 4, p. 498–502, 1983.

KROENKE K, et al. Multisomatoform disorder - an alternative to undifferentiated somatoform disorder for the somatizing patient in primary care. **Arch Gen Psychiatry**, Washington v.54, p. 352-8, 1997.

KWAN, P. et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. **Epilepsia**, Copenhagen, v. 51, n. 6, p. 1069-77, 2010.

LAFRANCE, W. C. Jr. et al. Comparison of common data elements from the Managing Epilepsy Well (MEW) Network integrated database and a well-characterized sample with nonepileptic seizures. **Epilepsy & Behavior**, San Diego, CA, v. 45, p. 136–141, 2015.

LAFRANCE, W. C. Jr. et al. Multicenter pilot treatment trial for psychogenic nonepileptic seizures: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*, v.71, p.997-1005, 2014.

LAFRANCE, W. C. Jr. et al. Minimum requirements for the diagnosis of psychogenic nonepileptic seizures: a staged approach: a report from the International League Against Epilepsy Nonepileptic Seizures Task Force. **Epilepsia**, Copenhagen, v. 54, n. 11, p. 2005-2018, 2013.

LAFRANCE, W.C. Jr; BENBADIS, S.R. Avoiding the Costs of Unrecognized Psychological Nonepileptic Seizures. **Neurology**, Minneapolis, v.13, n.66, p.1620-1, 2006

LANCMAN, M. E. et al. Psychogenic seizures in adults: a longitudinal analysis. **Seizure**, London, v. 2, n. 4, p. 281-286, 1993.

LESLEY, MA; PRIVATERA, MD. Psychopathology and trauma in epileptic and psychogenic patients. **Psychosomatics**, Washington, n, 37, p. 438-443, 1996.

LESSER, R. P. Psychogenic seizures. **Neurology**, Minneapolis, v. 46, n. 6, p. 1499-1507, 1996.

LOBELLO, K. et al. Video/EEG monitoring in the evaluation of paroxysmal behavioral events: duration, effectiveness, and limitations. **Epilepsy & Behavior**, San Diego, CA, v. 8, n. 1, p. 261-266, 2006.

MARCHETTI, R. L. et al. Epilepsy in patients with psychogenic non-epileptic seizures. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v. 68, n. 2, p. 168-173, 2010.

MARCHETTI, R. L. et al. Evaluating Patients With Suspected Nonepileptic Psychogenic Seizures. **Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences**, Washington, DC, v. 21, n. 3, p. 292-298, 2009.

MARI, F. et al. Video-EEG study of psychogenic nonepileptic seizures: differential characteristics in patients with and without epilepsy. **Epilepsia**, Copenhagen, v. 47, suppl. 5, p. 64-67, 2006.

MARTIN, R. C. et al. Improved health care resource utilization following video-EEG-confirmed diagnosis of nonepileptic psychogenic seizures. **Seizure**, London, v. 7, n. 5, p. 385-390, 1998.

MEIERKORD, H. et al. The clinical features and prognosis of pseudoseizures diagnosed using video-EEG telemetry. **Neurology**, Minneapolis, v. 41, n. 10, p. 1643-1646, 1991.

MYERS, L. et al. Psychological trauma in patients with psychogenic nonepileptic seizures: trauma characteristics and those who develop PTSD. **Epilepsy & Behavior**, San Diego, CA, v. 28, n. 1, p. 121-126, 2013.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID-10**: descrições clínicas e diretrizes diagnósticas. Porto Alegre: Artes Médicas, 1993.

PARRA, J. et al. When should induction protocols be used in the diagnostic evaluation of patients with paroxysmal events? **Epilepsia**, Copenhagen, v. 39, n. 8, p. 863-867, 1998.

PILLAI, J. A.; HAUT, S. R. Patients with epilepsy and psychogenic non-epileptic seizures: an inpatient video-EEG monitoring study. **Seizure**, London, v. 21, n. 1, p. 24-27, 2012.

QUILL, T. E. Somatization disorder. One of medicine's blind spots. **JAMA**, Chicago, v. 254, n. 21, p. 3075-3079, 1985.

REUBER, M. et al. Are there physical risk factors for psychogenic non-epileptic seizures in patients with epilepsy? **Seizure**, London, v. 12, n. 12, p. 561-567, 2003.

REUBER, M. et al. Non-epileptic seizures and other functional neurological symptoms: predisposing, precipitating, and perpetuating factors. **Psychosomatics**, Washington, DC, v. 48, n. 3, p. 230-238, 2007.

REUBER, M. The etiology of psychogenic non-epileptic seizures: toward a biopsychosocial model. **Neurologic Clinics**, Philadelphia, v. 27, n. 4, p. 909-924, 2009.

REUBER, M.; ELGER, C. E. Psychogenic nonepileptic seizures: review and update. **Epilepsy & Behavior**, San Diego, CA, v. 4, p. 205-216, 2003.

REUBER, M. et al. Interictal EEG abnormalities in patients with psychogenic non-epileptic seizures. **Epilepsia**, Copenhagen, v. 43, p. 1013-20, 2002.

SELWA, L. M. et al. Nonepileptic seizure outcome varies by type of spell and duration of illness. **Epilepsia**, Copenhagen, v. 41, n. 10, p. 1330-1334, 2000.

SENEVIRATNE, U. et al. The spectrum of psychogenic non-epileptic seizures and comorbidities seen in an epilepsy monitoring unit. **Journal of Clinical Neuroscience**, Melbourne, v. 18, n. 3, p. 361-363, 2011.

SIGURDARDOTTIR, KR; OLAFSSON, E. Incidence of psychogenic seizures in adults: a population-based study in Iceland. *Epilepsia*, Copenhagen, n.39, p.749-752, 1998.

SUNDARARAJAN, T.; TESAR, G. E.; JIMENEZ, X. F. Biomarkers in the diagnosis and study of psychogenic nonepileptic seizures: a systematic review. **Seizure**, London, v. 35, p. 11-22. 2015.

SYED, T. U. et al. Can semiology predict psychogenic nonepileptic seizures? A prospective study. **Annals of Neurology**, Boston, v. 69, n. 6, p. 997-1004, 2011.

TAYLOR, R. R.; JASON, L. A.; SCHOENY, M. E. Evaluating latent variable models of functional somatic distress in a community based sample. **Journal of Mental Health**, Abingdon, v. 10, p. 335-349, 2001.

TURNER, K. et al. Patients with epilepsy and patients with psychogenic non-epileptic seizures: video-EEG, clinical and neuropsychological evaluation. **Seizure**, London, v. 20, n. 9, p. 706-710, 2011.

VALENTE, K. D. Psychogenic Nonepileptic seizures in children and adolescents with epilepsy. **Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology**, Petrópolis, v. 13, n. 4 supl. 1, p. 10-14, 2007.

VALENTE, K. D.; RZEZAK, P.; LAFRANCE, W. C. Jr. Standard medical care for psychogenic nonepileptic seizures in Brazil. **Epilepsy & Behavior**, San Diego, CA, v. 45, p. 128-135, 2015.

VAN CAMPEN, J. S. et al. Early life stress in epilepsy: a seizure precipitant and risk factor for epileptogenesis. **Epilepsy & Behavior**, San Diego, CA, v. 38, p. 160–171, 2014.

WALCZAK, T. S. et al. Outcome after diagnosis of psychogenic nonepileptic seizures. **Epilepsia**, Copenhagen, v. 36, n. 11, p. 1131-1137, 1995.

WISEMAN, H.; REUBER, M. New insights into psychogenic nonepileptic seizures 2011-2014. **Seizure**, London, v. 29, p. 69-80, 2015.

WORLD FEDERATION OF NEUROLOGY. **Epilepsy**: global issues for the practicing neurologist, New York: Demos, 2005. (Seminars in Clinical Neurology, v. 2).

WYLER, A. R. et al. Pseudo-pseudoepileptic seizures. In: GATES, J. R.; ROWAN, A. J. (Ed.). **Non-epileptic seizures**. Boston: Butterworth-Heinemann, 1993. p. 73-84.

ANEXO A - Aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Predição de Crises Não Epilépticas Psicogênicas: Uma Nova Abordagem Prospectiva

Pesquisador: Andre Luis Fernandes Palmini

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 22465613.2.0000.5336

Instituição Proponente: UNIAO BRASILEIRA DE EDUCACAO E ASSISTENCIA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 573.300

Data da Relatoria: 18/03/2014

Apresentação do Projeto:

Sem ressalvas ao colocado no parecer anterior.

Objetivo da Pesquisa:

Sem ressalvas ao colocado no parecer anterior.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Da avaliação do projeto, depreende-se que não há maiores riscos para os sujeitos da pesquisa.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Sem ressalvas ao colocado no parecer anterior.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Sem ressalvas.

Recomendações:

1. Os valores do orçamento constante do projeto de pesquisa ampliado devem ser iguais àqueles constantes do projeto de pesquisa reduzido (gerado pela Plataforma Brasil), tanto referentes ao exame de vídeo-eletroencefalograma como ao valor total.
2. Os autores devem uniformizar os cronogramas apresentados.

Endereço: Av. Ipiranga, 6690, prédio 60, sala 314
Bairro: Partenon CEP: 90.610-900
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3320-3345 Fax: (51)3320-3345 E-mail: cep@pucrs.br

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS



Continuação do Parecer: 573.300

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

1. Os valores do orçamento constante do projeto de pesquisa ampliado devem ser iguais àqueles constantes do projeto de pesquisa reduzido (gerado pela Plataforma Brasil), tanto referentes ao exame de vídeo-eletroencefalograma como ao valor total.
2. Os autores devem uniformizar os cronogramas apresentados.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

PORTO ALEGRE, 28 de Março de 2014

Assinador por:
caio coelho marques
(Coordenador)

Endereço: Av. Ipiranga, 6690, prédio 60, sala 314
Bairro: Partenon CEP: 90.610-900
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3320-3345 Fax: (51)3320-3345 E-mail: cep@puhrs.br

ANEXO B - Termo de Consentimento Informado Livre e Esclarecido

Título da Pesquisa: Predição de Crise Não Epilépticas Psicogênicas: Uma Nova Abordagem Prospectiva

Algumas das pessoas que apresentam convulsões podem ter outra doença, que não Epilepsia, mas sim um problema emocional, chamado Crise Não Epiléptica Psicogênica, o qual necessita um tratamento diferente. Também é frequente um mesmo paciente apresentar os dois problemas. Quando não diagnosticadas, as Crises Não Epilépticas Psicogênicas pode levar a tratamentos desnecessários ou inadequados, que em casos extremos podem levar a risco de vida.

Você esta sendo convidado a participar desta pesquisa que será realizada com os pacientes internados para realização de vídeo-eletroencefalograma. Sua colaboração será de duas formas:

- Autorizar os pesquisadores a consultar e utilizar as informações contidas no seu prontuário, por exemplo, resultados de exames e pareceres médicos.

- Ser avaliado através de uma entrevista neuropsiquiátrica. O tempo médio de duração será de aproximadamente uma hora. A realização desta entrevista não o expõe a qualquer risco e caso você se canse, a entrevista poderá ser dividida em dois momentos.

A participação na pesquisa auxiliará no seu próprio diagnóstico e no aperfeiçoamento na suspeição precoce deste tipo de problema, diminuindo o tempo entre o início dos sintomas e seu diagnóstico definitivo. Ressaltamos também que a concordância em participar deste estudo não implica necessariamente qualquer modificação na investigação diagnóstica para o qual está internado.

O sigilo quanto às informações coletadas será assegurado, além do comprometimento ético dos pesquisadores participantes. Tudo será arquivado em local apropriado, não sendo utilizada para qualquer outra finalidade, além dos objetivos propostos nesta pesquisa.

Eu,..... (paciente ou responsável) fui informado dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão se assim desejar. A médica Gislaine V. Baroni certificou-me de que todos os dados desta pesquisa serão confidenciais e terei a liberdade de retirar meu consentimento de participação a qualquer momento.

Fui informado que não há riscos de danos adicionais à minha saúde e que, caso existam gastos adicionais, estes serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.

Caso tiver novas perguntas sobre o estudo, posso chamar o Prof. Dr. André Luís Fernandes Palmira (pesquisador responsável) pelo telefone 33394936, ou a médica Gislaine Baroni pelo telefone 99986920. Também posso esclarecer minhas dúvidas sobre meus direitos como participante deste estudo, ou se penso que fui prejudicado pela minha participação junto ao Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS localizado na Avenida Ipiranga 6690, prédio 60, sala 314, telefone 33203345, que atende ao público de segunda a sexta-feira das 8:30-12:00 hs.

Declaro que recebi uma cópia do presente Termo de Consentimento.

_____	_____	_____
Assinatura do Paciente	Nome	Data

_____	_____	_____
Assinatura do Pesquisador	Nome	Data

Este formulário foi lido para o paciente acima em ___/___/___ (data) enquanto eu estava presente.

Assinatura da testemunha

Seção II: Avaliação neuropsiquiátrica

Dados coletados prospectivamente pela aluna do mestrado, durante o período de internação para monitoramento através da V-EEG

Momento 1: Entrevista com a presença do familiar

Idade no momento do exame (em anos):_____

Idade de início das crises (em anos):_____

Tempo de duração da doença (em anos):_____

Tipos de crises apresentadas (baseadas no relato, não na observação semiológica):

- () Generalizada motora
 () Perda da responsividade
 () Perda súbita da consciência

Diferentes tipos de crises nos últimos 3 meses:

- () Não () Sim

Descrição:_____

Frequência das crises:

- () Diárias () Semanais () Mensais () Raras

Identifica fatores desencadeantes das crises: () Não () Sim

Quais:_____

Uso de drogas antiepilépticas:

- () Uma () Duas () Três () Quatro ou mais

Descrição_____

Procura por atendimento de emergência nos últimos três meses:

- () Não () Sim Numero de vezes:_____

Momento 2: Entrevista individual com o paciente

Uso atual de psicofármacos:

() Um () Dois () Três () Quatro ou mais

Descrição:_____

História pessoal de tentativa de suicídio em algum momento da vida:

() Não () Sim

Idade:_____

Numero de vezes_____

História de internações psiquiátricas:

() Não () Sim

Idade:_____

Numero de vezes_____

Algum familiar (primeiro e segundo grau de parentesco), tem algum problema psiquiátrico: () Não () Não souber informar () Sim
se afirmativo , qual?_____

Uso de psicofármaco por algum familiar :

() Não () Não souber informar () Sim

Frequentemente sente algum sintoma físico: () Não () Sim

Se, afirmativo: () Qualquer problema gastro intestinal

() Fadiga ou cansaço frequente

() Qualquer dor crônica, que não cefaleia.

() Cefaleia

Convívio frequente com amigos, familiares ou conhecidos com CE:

() Não () Sim

Durante a infância, você vivenciou alguma dessas situações:

- Negligência e abuso emocional (Sentir-se como se não tivesse recebido amor, apoio, excluído ou humilhado)

() Não () Sim

Frequência_____

- Negligencia física (Não recebeu cuidados suficientes em relação a necessidades básicas como alimentação, moradia, segurança, supervisão e saúde).

() Não () Sim

Frequência_____

- Abuso sexual (qualquer tipo de contato ou comportamento de cunho sexual entre uma criança e alguém mais velho)

() Não () Sim

Frequência _____

Idade _____

DSM-IV

Diagnósticos:_____

BDI score:_____

BAI score:_____

Seção III: Epileptológica (Dados obtidos prospectivamente em pacientes avaliados no Programa de cirurgia da epilepsia, coordenado pelo Prof. Dr. André Palmirini).

Descrição semiológica da crise pelo paciente ou familiar:

EEG interictal

Lentificação focal do EEG () Não () Sim

Descargas epiléticas características de CE () Não () Sim

Diagnóstico EEG interictal

() CE frontal

() CE Temporal I

() CE fronto-temporal

() outras localizações

Análise da Vídeo-EEG:

- Tempo de monitorização (em horas): _____

- Registrou crises: () Não () Sim

- Diferentes tipos: () Não () Sim

- Caracteriza um evento típico: () Não () Sim

EEG ictal

() CE frontal

() CE Temporal

() CE fronto-temporal

() outras localizações

CNEP

() semelhante à generalizada motora

() Semelhante a parcial (perda da responsividade)

() Perda súbita da consciência

Foi possível definir outras causas de crise:

() Não

() Sim, _____

Conclusão final da V-EEG:

() Epilepsia () CNEP () Coexistência de ambas

() Outras causas de crises () Inconclusivas

Localização das crises epiléptica registrada durante a V-EEG

- () CE frontal
- () CE Temporal
- () CE fronto-temporal
- () outras localizações

- Informações relevantes:

Neuroimagem (Ressonância Magnética):

- () Sem lesão
- () Com lesão
- () AISB- Alteração inespecífica da substancia branca

- Outras informações relevantes na história clínica:

ANEXO D – M.I.N.I. Plus

M.I.N.I. PLUS**MINI INTERNATIONAL NEUROPSYCHIATRIC
INTERVIEW****Brazilian Version 5.0.0**

USA: D. Sheehan, J. Janavs, R. Baker, K.Harnett-Sheehan, E. Knapp, M. Sheehan

University of South Florida - Tampa

FRANCE: Y. Lecrubier, E. Weiller, T. Hergueta, P. Amorim, L.I. Bonora, J.P. Lépine

Hôpital de la Salpêtrière - Paris

Tradução para o português (Brasil) : P. Amorim

© 1994, 1998, 2000, Sheehan DV & Lecrubier Y.

Todos os direitos são reservados. Este documento não pode ser reproduzido, todo ou em parte, ou cedido de qualquer forma, incluindo fotocópias, nem armazenado em sistema informático, sem a autorização escrita prévia dos autores. Os pesquisadores e os clínicos que trabalham em instituições públicas (como universidades, hospitais, organismos governamentais) podem fotocopiar o M.I.N.I. para utilização no contexto estrito de suas atividades clínicas e de investigação.

M.I.N.I. Plus 5.0.0 (Junho, 2001)

ANEXO E- Inventário de Depressão de Beck

ARG.04.11

BDI-II

Inventário de Depressão de Beck

Folha de Aplicação/Respostas

Nome: _____

RG: _____ CPF: _____

Data de Nascimento: ____/____/____ Local de Nascimento: _____/_____/_____
dia mês ano Cidade Estado País

Idade: _____ Sexo: M () F () Escolaridade: _____

Curso/Série: _____ Escola/Instituição: _____ Públ. () Priv. ()

Ocupação: _____ Data da Aplicação: ____/____/____
dia mês ano

Aplicador: _____

Autorizo uso sigiloso em pesquisa: _____
assinatura**Instruções:**

Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Por favor, leia cada uma delas cuidadosamente. Depois, escolha uma frase de cada grupo, que melhor descreve o modo como você tem se sentido nas **duas últimas semanas, incluindo o dia de hoje**. Faça um círculo em volta do número (0, 1, 2 ou 3), correspondente à afirmação escolhida em cada grupo. Se mais de uma afirmação em um grupo lhe parecer igualmente apropriada, escolha a de número mais alto neste grupo. Verifique se não marcou mais de uma afirmação por grupo, incluindo o item 16 (alterações no padrão de sono) e o item 18 (alterações de apetite).

PEARSON

BDI-II. Copyright © 1996 NCS Pearson, Inc.
Brazilian adaptation Copyright © 2011 NCS Pearson, Inc. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopy, recording, or any information storage and retrieval system, without permission in writing from NCS Pearson, Inc.



© 2011 Casapsi Livraria e Editora Ltda
É proibida a reprodução total ou parcial desta obra para qualquer finalidade. Todos os direitos reservados.
Rua Simão Álvares, 1020 – Pinheiros – São Paulo/SP – Brasil
CEP 05417-020 – Tel.: (11) 3034 3600 – www.casadopsicologo.com.br

A presente Folha de Aplicação/Respostas é impressa em cores.
Caso desconfie de sua autenticidade, ligue para (11) 3034-3600.

ANEXO F- Inventário de Ansiedade de Beck

Nome: _____ Idade: _____ Data: ____/____/____

Abaixo está uma lista de sintomas comuns de ansiedade. Por favor, leia cuidadosamente cada item da lista. Identifique o quanto você tem sido incomodado por cada sintoma durante a última semana, incluindo hoje, colocando um “x” no espaço correspondente, na mesma linha de cada sintoma.

	Absolutamente não	Levemente Não me incomodou muito	Moderadamente Foi muito desagradável mas pode suportar	Gravemente Dificilmente pude suportar
1. Dormência ou formigant				
2. Sensação de calor				
3. Tremores nas pernas				
4. Incapaz de relaxar				
5. Medo que aconteça o				
6. Atordoado ou tontid				
7. Palpitação ou aceleração de				
8. Sem equilíbrio				
9. Aterrorizado				
10. Nervoso				
11. Sensação de sufocaç				
12. Tremores nas mãos				
13. Trêmulo				
14. Medo de perder o cont				
15. Dificuldade de respir				
16. Medo de morrer				
17. Assustado				
18. Indigestão ou desconforto no				
19. Sensação de desmai				
20. Rosto afogueado				
21. Suor (não devido ao ca				