

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUACAO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO NEUROCIÊNCIAS

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE EM
CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM EPILEPSIAS DE DIFÍCIL CONTROLE:
INFLUÊNCIA DO TRATAMENTO COM METILFENIDATO SOBRE A
QUALIDADE DE VIDA**

ANA LUCIA GERMANO DA SILVA RADZIUK

ORIENTADOR: PROF. DR. ANDRÉ LUIS FERNANDES PALMINI

PORTO ALEGRE - RS, BRASIL

2010

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

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE EM
CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM EPILEPSIAS DE DIFÍCIL CONTROLE:
INFLUÊNCIA DO TRATAMENTO COM METILFENIDATO SOBRE A
QUALIDADE DE VIDA**

Ana Lucia Germano da Silva Radziuk

Orientador: Prof. Dr. André Luis Fernandes Palmirini

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde, Neurociências, Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul como requisito para obtenção do título de Mestre

Porto Alegre, agosto de 2010

R133t Radziuk, Ana Lucia Germano da Silva

TDAH em crianças e adolescentes com epilepsia de difícil controle: influência do tratamento com metilfenidato sobre a qualidade de vida / Ana Lucia Germano da Silva Radziuk. Porto Alegre: PUCRS, 2010.

000 f.: gráf. tab.

Orientador: Prof. Dr. André Luis Fernandes Palmini.

Dissertação (Mestrado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina. Mestrado em Neurociências.

1. TRANSTORNO DO DÉFICIT DE ATENÇÃO COM HIPERATIVIDADE. 2. EPILEPSIA. 3. EPILEPSIA/quimioterapia. 4. RESISTÊNCIA A MEDICAMENTOS. 5. METILFENIDATO. 6. QUALIDADE DE VIDA. 7. CRIANÇA. 8. ADOLESCENTE. 9. ENSAIO CLÍNICO. I. Palmini, André Luis Fernandes. II. Título.

C.D.D. 616.853
C.D.U. 616.853-053.6:612.821.2(043.3)
N.L.M. WL 385

A todas as “crianças” que choram na estrada

*A CRIANÇA QUE FUI CHORA NA ESTRADA.
DEIXEI-A ALI QUANDO VIM A SER QUEM SOU;
MAS HOJE, VENDO QUE O QUE SOU É NADA,
QUERO IR BUSCAR QUEM FUI ONDE FICOU.*

*AH, COMO HEI DE ENCONTRÁ-LA? QUEM ERROU
A VINDA TEM A REGRESSÃO ERRADA.
JÁ NÃO SEI DE ONDE VIM, NEM ONDE ESTOU.
DE O NÃO SABER, MINHA ALMA ESTÁ PARADA.*

*SE AO MENOS ATINGIR NESTE LUGAR
UM ALTO MONTE, DE ONDE EU POSSA ENFIM
O QUE ESQUECI, OLHANDO-O, RELEMBRAR,*

*NA AUSÊNCIA, AO MENOS SABEREI DE MIM,
E, AO VER-ME TAL QUAL FUI AO LONGE, ACHAR
EM MIM UM POUCO DE QUANDO ERA ASSIM.*

FERNADO PESSOA

A meu pai, Raul, (in memorian) que
me transmitiu o amor à Medicina

A minha mãe, Zélia, pelo exemplo de
perseverança

A minha filha, Carolina, pelo
constante carinho, apoio e
compreensão

A meu marido, Eduardo, pelo
incentivo e amor sempre presentes

AGRADECIMENTOS

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq- que através de Bolsa de Estudos possibilitou a realização desta Pós-Graduação em Neurociências através da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul;

Ao Prof. Dr. André Luis Fernandes Palmieri pela oportunidade de realizar este projeto de pesquisa e pela disponibilização do imenso conhecimento científico em Neurologia e Psiquiatria;

A todos os professores, em especial à Prof.^a Dr.^a Maria Helena Itaquí Lopes pelo admirável exemplo Humano e de Docência transmitido;

Ao Neuropediatra Kléber Cavalcante Santos, colega de pesquisa, pelas contribuições intelectuais, pelo incentivo e apoio nas horas de dificuldade e pelas qualidades éticas e morais demonstradas no trato com os colegas e pacientes;

Às Psicólogas Rosana Rotert e Fernanda Bastos pela constante presença, solidariedade e contribuições profissionais e humanas na realização das testagens que muito enriqueceram esta pesquisa (Wechsler - QI);

À Estatística Ceres Andréia Oliveira pela paciência, competência e conhecimentos transmitidos o que tornou mais fácil a difícil tarefa de análise de dados;

Ao Prof. Dr. Luis Augusto Rohde (PRODAH- Hospital de Clínicas de Porto Alegre) pelas contribuições e apoio demonstrados. Aos médicos Breno Matte, Henrique Ludwig e à acadêmica de Medicina Ana Paula Aguiar pela realização das testagens (K SADS-PL) que de forma bastante comprometida colaboraram com a coleta de dados;

À Márcia Luisa Rollsimg, secretária do Ambulatório de Neurologia do Hospital São Lucas, pela incansável colaboração com nossas necessidades logísticas de prontuários, salas, receituários, etc sempre de forma carinhosa e amiga bem como à Iara Llano Bueno, secretária do Ambulatório de Psiquiatria, sempre atenciosa;

A Ernesto Carlos A. da Silva e Vanessa R. dos Santos da Secretaria do Pós-Graduação pelas orientações e apoio administrativo prestados, sempre com uma calma tranquilizadora;

A minha irmã e amiga Maria Adélia pelo constante amor e solidariedade com que divide comigo os bons e os não tão bons momentos;

Aos pacientes e seus familiares que colaboraram com as informações necessárias apesar das distâncias percorridas, tempo de espera, cansaço. Esperamos ter retribuído com nosso atendimento e contribuído para a melhora da Qualidade de Vida dos mesmos;

A todos os colegas, amigos e familiares que compreenderam a importância deste trabalho e colaboraram cada um a seu modo.

OBRIGADO A TODOS!

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	10
LISTA DE TABELAS.....	11
LISTA DE FIGURAS.....	11
RESUMO.....	12
ABSTRACT.....	14
1 INTRODUÇÃO.....	15
2 REFERENCIAL TEÓRICO	
2.1 Qualidade de Vida.....	17
2.2 Epilepsia.....	23
2.3 TDAH.....	24
2.4 Metilfenidato.....	28
3 INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO	
3.1 SNAP IV.....	31
3.2 WISC III.....	32
3.3 QVCE -50.....	33
3.4 K SADS PL.....	33
3.5 HASS.....	33
3.6 Escala de Barkley.....	34
4 OBJETIVOS	
4.1 Geral.....	34
4.2 Secundários.....	34
5 SUJEITOS E MÉTODOS.....	35
6 ASPECTOS ÉTICOS.....	37

7 RESULTADOS.....	38
8 DISCUSSÃO.....	41
9 CONCLUSÕES.....	44
10 FIGURAS/TABELAS	
10.1 Figura 1.....	47
10.2 Figura 2.....	48
10.3 Tabela 1.....	49
10.4 Tabela 2.....	50
10.5 Tabela 3.....	51
10.6 Tabela 4.....	52
11 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	54
12 ANEXOS	
12.1 Escala Swanson, Nolan e Pelham – SNAP – versão IV.....	67
12.2 Protocolo.	68
12.3 Escala de Qualidade de Vida em Crianças com Epilepsia	
QVCE – 50.....	72
12.4 Escala de Efeitos Adversos de Barkley	77
12.5 Hague Severity Seizure Scale (HASS).....	78
12.6 Termo de Assentimento.....	79
12.7 Termo de Consentimento.....	82
13. Artigo em Inglês	
13.1 Termo de Aceite Revista Neurology	85
13.2 Artigo.....	87
14. Artigo em Português.....	117

LISTA DE ABREVIATURAS

ADHD	Attention Deficit Hyperactivity Disorder
AED	Antiepileptic Drug
CID 10	Código Internacional de Doenças 10
DSM IV	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais IV
EEG	Eletroencefalograma
FAE	Fármacos Antiepilépticos
ILAE	International League Against Epilepsy
MFD	Metilfenidato
MTA	Multimodal Treatment Study of Children with ADHD
OMS	Organização Mundial de Saúde
QV	Qualidade de Vida
QVCE	Qualidade de Vida em Crianças com Epilepsia
QVRS	Qualidade de Vida Relacionada à Saúde
TCG	Tônico-clônica Generalizada
TDAH	Transtorno de Déficit de Atenção/hiperatividade
TDAH-C	Transtorno de Déficit de Atenção/hiperatividade tipo Combinado
TDAH-D	Transtorno de Déficit de Atenção/hiperatividade tipo Desatento
TDAH-H	Transtorno de Déficit de Atenção/hiperatividade tipo Hiperativo
TOD	Transtorno Opositivo-Desafiador
WHO	World Health Organization

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Cronologia do Estudo.....	45
Figura 2- Análise de QVCE geral e domínios.....	46

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Características Clínicas e Demográficas.....	47
Tabela 2- Avaliações- SNAP /QVCE /Frequência e gravidade das crises (HASS).....	48
Tabela 3- Evolução das Doses de Metilfenidato.....	50
Tabela 4- Análise de Regressão Linear Multivariada com Método de Estimação Backward para avaliar fatores independentemente associados com o Impacto da QVCE.....	51

RESUMO

Fundamentos - A associação entre epilepsia e TDAH é altamente prevalente comprometendo a Qualidade de Vida de crianças e adolescentes com crises epilépticas. Metilfenidato – Ritalina® - é o medicamento de uso consagrado para o Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade com 80% de eficácia em crianças com TDAH com ou sem epilepsia. Questiona-se a possibilidade do MFD diminuir o limiar convulsivo dos pacientes epilépticos.

Objetivos - Avaliar a influência do uso de Metilfenidato sobre a Qualidade de Vida e o perfil das crises epilépticas em crianças e adolescentes com epilepsias de difícil controle.

Pacientes e Métodos - Foi realizado um ensaio clínico aberto, não randomizado, com 30 crianças e adolescentes do Ambulatório de Neuro-Epilepsias Graves apresentando crises de difícil controle e TDAH. Foram avaliadas quanto à Qualidade de Vida, sintomas de TDAH e perfil das crises antes e após o uso de MFD. Houve um ajuste/troca de FAE somente no tempo -3 (baseline). Metilfenidato foi iniciado após estes 3 meses (T 0) sem outras modificações nos FAE com avaliações 1 mês e 3 meses após. Foram avaliados também eventos adversos ao uso do MFD.

Resultados - Ocorreu melhora da QV em todos os momentos avaliados: T -3 (baseline) a T0, T0 a T+1 e T+1 a T+3. A melhora ocorrida entre T-3 e T0, momento em que foi realizado o ajuste de FAE, não foi estatisticamente significativa. Nos tempos

subseqüentes, com o uso de MFD, as variações de QV ocorridas apresentaram significância estatística. Ocorreu melhora da qualidade de vida com significância estatística em indivíduos do sexo feminino, os que apresentaram início mais tardio da doença e naqueles em houve maior diminuição dos escores de déficit de atenção. Os pacientes com crises generalizadas apresentaram piores índices de QV. Não houve associação estatisticamente significativa entre a variação da QV com a frequência e/ou gravidade das crises, idade, duração da doença, QI, ocorrência de eventos adversos.

Conclusões - Houve melhora da QV de pacientes epiléticos de difícil controle tratados com MFD sem que houvesse piora na frequência ou gravidade das crises. Condizente com a literatura também não verificamos a presença de efeitos colaterais de gravidade significativa ao MFD. Estes dados preliminares sugerem a possibilidade da utilização deste fármaco no tratamento de crianças e adolescentes com crises epiléticas de difícil controle com a conseqüente melhora de QV destes pacientes.

Palavras-Chave -Epilepsia de difícil controle, TDAH, Qualidade de vida, Metilfenidato, Epilepsia

ABSTRACT

Rationale: Comorbidity between difficult-to-treat epilepsies and ADHD is high, but because of concerns with the use of stimulants in this population, there is no data on the possible impact of such treatment.

Objective: We studied the effect of methylphenidate in the quality of life of children and adolescents with DSM-IV criteria for ADHD and difficult-to-treat epilepsies.

Methods: Open label, non-controlled trial, with intention-to-treat analysis following 30 patients for 6 months. Subjects received methylphenidate following 3 months of baseline, during which antiepileptic drugs (AEDs) were adjusted and epilepsy, ADHD and quality of life variables were assessed. Multivariate regression analysis identified the main variables correlated with outcome.

Results: Only one patient withdrew because of seizure worsening. Following methylphenidate introduction, reaching doses of 0.40 - 0.50 mg/kg/day, a marked improvement in quality of life scores and a significant reduction in seizure frequency and severity were observed. Female sex, reduction of core ADHD symptom burden and tolerability to adequate doses of methylphenidate correlated with quality of life scores.

Conclusion: These preliminary data suggest that methylphenidate treatment is safe and effective to patients with ADHD and difficult-to-treat epilepsies and has a positive impact on quality of life scores.

Key-Words: Difficult-to-treat Epilepsy, ADHD, Quality of life, Methylphenidate

1 INTRODUÇÃO

Epilepsia é uma patologia crônica que se caracteriza por episódios recorrentes de descarga neuronal excessiva e sincrônica originada no Sistema Nervoso Central capaz de alterar comportamento ou função. As crises epiléticas representam sinais e sintomas incontestes de distúrbio cerebral (descargas) e as manifestações destas descargas dependerão das áreas corticais envolvidas podendo-se encontrar sinais e sintomas motores, sensitivos, autonômicos e psicomotores delas decorrentes (Guerreiro, 1993).

É um dos transtornos neurológicos mais prevalentes entre crianças e adolescentes acometendo entre 5 a 9 pessoas em cada 1000 desta faixa etária (Waalder, 2000; Logroscino, 2001). Pressupõe a permanência da disfunção neurológica que origina as crises mesmo na ausência de suas manifestações e sua taxa de remissão é de 78% num prazo médio de 5 anos (Fernandes, 1993). Em crianças esta taxa se encontra em torno de 50% (Camfield, 1999).

Embora as crises convulsivas possam ocorrer em qualquer faixa etária, em torno de 90% dos casos elas se manifestarão até os 20 anos de idade, infância e adolescência, período de estruturação e desenvolvimento de capacidades individuais, sentimento de auto-estima e independência, resultando em severos problemas educacionais, danos físicos, dificuldades sociais e emocionais bem como limitadas opções ocupacionais da vida futura (Aldenkamp, 2006).

Com frequência manifesta sintomas de desordem psíquica, emocional e comportamental estando o Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH) entre as patologias da esfera neuropsiquiátrica mais diagnosticada neste grupo (MTA, 1999). Estas duas patologias se apresentam, independentemente, como preditoras de baixo escore em avaliações de Qualidade de Vida (Gross-Tsur, 1997; Dunn, 2003; Tan e Appleton, 2005).

Estima-se a prevalência de TDAH em torno de 5% na população geral nesta faixa etária (Rohde, 1999) e entre 12% e 39% nesta população com epilepsia (Heydrich, 2007). Alcança taxas em torno de 63% em centros terciários de tratamento de Epilepsia (Thome-Souza, 2004; Sherman, 2007).

Particularmente doenças crônicas, como TDAH e epilepsia, vêm recebendo especial atenção no que se refere às repercussões destas patologias sobre a qualidade de vida das pessoas afetadas (Loring, 2004). Pacientes com epilepsias graves, apesar de não apresentarem alterações físicas evidentes são, frequentemente, social e psicologicamente comprometidos (Dunn, 2003). Medidas de desempenho utilizadas com enfoque exclusivamente relacionados aos sintomas das patologias (TDAH, epilepsia) não avaliam adequadamente estas manifestações e suas influências sobre o bem estar e qualidade de vida dos mesmos (Baker, 2002; Palmira, 2004).

Apesar de sua descoberta e utilização desde 1955 (Barkley, 2005), o uso de Metilfenidato (MFD), medicação psico-estimulante de 1ª escolha para tratamento de TDAH (Baptista-Neto, 2008), entre pacientes com epilepsia ainda suscita controvérsias

pela possibilidade desta droga reduzir o limiar convulsivo (Physicians' Desk Reference, 2002).

Este tem sido um fator dificultante na tomada de decisão quanto ao tratamento de crianças com TDAH com ou sem epilepsia e/ou de crianças com TDAH e descargas epileptiformes (Palmini, 2004).

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Qualidade de Vida

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), Qualidade de Vida é definida como “uma percepção do indivíduo sobre sua posição na vida, no contexto da cultura e do sistema de valores na qual ele vive em relação aos seus objetivos, interesses, expectativas e padrões”. A própria OMS desenvolveu um instrumento em estudo multicêntrico na qual entende qualidade de vida como uma construção multidimensional onde são incluídos aspectos positivos como mobilidade, acessibilidade, aceitação, interação e inclusão social como também aspectos negativos como exclusão, preconceito e segregação (WHO, 1994).

Foi a partir do século XVIII, quando surgiram as primeiras noções de Medicina Social, que o conceito de Qualidade de Vida (QV) começa a ser formulado (Albuquerque, 2007). Este conceito sofreu modificações com o passar do tempo e hoje se acredita que QV seja algo maior e mais amplo que o enfoque dado apenas à Qualidade de Vida Relacionada à Saúde (QVRS) ou às condições materiais de vida das

pessoas.

Passou-se a avaliar as diversas dimensões de cada indivíduo tanto em seu contexto ambiental como também nos aspectos emocionais, sociais, laborais e intelectuais, suas condições de autonomia e realizações (Devinsky, 1993) e, enfim, todas as variáveis atuantes no dia-a-dia de todo ser humano na busca do prazer e da felicidade.

Inicialmente o enfoque das avaliações efetuadas em pacientes com TDAH / epilepsia era tão somente quantificar os sintomas relacionados com estas patologias e o resultado dos tratamentos medicamentosos (Ronen, 2003). Os questionários utilizados para estas avaliações não abordavam as repercussões destes sintomas de maneira mais ampla, ou seja, de que forma estes sintomas repercutiam na auto-estima, vida de relação, aprendizagem (Carpay, 1997; Ott, 2003; Oostrom, 2005). Por esta razão, questionários específicos abordando estes aspectos foram elaborados para avaliar estes pacientes de maneira mais abrangente (Maia Filho, 2006; Maia Filho, 2007).

Nas avaliações incluem-se conceitos amplos de acordo com a subjetividade de cada pessoa no ambiente em que vive e não se restringe a aspectos materiais ou físicos tornando-se uma construção cultural susceptível a variações em relação aos conceitos de prazer, acesso à cultura e educação (Gilliam, 1997).

Muitos instrumentos também não levam em consideração a impressão da própria criança/adolescente sobre sua doença uma vez que tal impressão depende da fase do desenvolvimento neurológico em que o mesmo se encontra e sua capacidade de elaborar

pensamentos e tecer/expressar essa consciência inclusive pelos fatores relacionados às próprias crises bem como efeitos colaterais dos Fármacos Antiepilépticos (FAE) sobre estas funções neurológicas (Ott, 2003; Muszkat, 2007). Familiares expressam melhor sobre aspectos comportamentais (objetivos) do que sobre sentimentos, afetividade e auto-estima (subjetivos) (Maia Filho, 2004).

Tem-se buscado diversas formas de avaliar qualidade de vida e, para tanto, instrumentos são elaborados e aperfeiçoados (Sabaz, 2000; Ronen, 2003). Aos poucos se verificou a necessidade de ampliar a avaliação dos vários aspectos que surgem com a cronificação de muitas patologias e muitos instrumentos de avaliação de QV passaram a incluir aspectos não só objetivos mas também vários aspectos envolvendo o próprio sujeito em seu círculo de relações e o impacto de várias patologias em sua vida como um todo. Segundo Mauro Muszkat “ Uma boa escala não só envolveria aspectos gerais da saúde mas também delimitaria os efeitos potencialmente adversos das DAE (Drogas Antiepilépticas), os aspectos neuropsicológicos do desempenho cognitivo e os aspectos sociais (lazer, adaptação à escola, relacionamento entre irmãos, pais, familiares e amigos” (Albuquerque, 2007). As duas patologias, TDAH e epilepsia, apresentam características comuns sob vários aspectos dificultando muitas vezes a identificação exata da origem dos achados nos diversos domínios analisados.

São elementos fundamentais para o crescimento e desenvolvimento das crianças e adolescentes epilépticos que estes pratiquem atividade física, tenham um sono reparador, utilizem corretamente as medicações prescritas, sejam protegidos de acidentes decorrentes das crises. Sabemos que a atividade física favorece a integração social, estimula hábitos de vida adequados e a aquisição de condicionamento físico e

auto-estima. Parece haver em relação à atividade física um benefício secundário em relação ao controle de crises (Castro, 1999). Via- de- regra muitos destes indivíduos se tornam sedentários e, pelo isolamento social, se tornam inseguros e com baixa auto-estima. Principalmente em relação a crises convulsivas generalizadas existe o perigo real de lesões, acidentes, traumas e a escolha da atividade física a ser desenvolvida necessita avaliação cuidadosa de fatores limitantes conforme o tipo de crises (ILAE, 1997).

O sono ativa ondas focais e generalizadas em 1/3 dos pacientes epiléticos e estas ondas interferem na qualidade do sono pela sua interrupção/fragmentação provocando sintomas atencionais e de hiperatividade durante o dia (Foldvary-Schaefer, 2006). Crianças com TDAH apresentam dificuldades para dormir em mais de 50% dos casos (Brown, 2000) e problemas para dormir de moderada a severa gravidade ocorrem, ao menos 1 vez na semana, em 20 % destas quando comparados com 13,3% e 6,2% de pacientes controles psiquiátricos e pediátricos, respectivamente (Brown, 2000).

Descargas interictais causam prejuízo cognitivo que se manifestam por distúrbios na atenção, percepção, tempo de reação, memória de curto prazo e na realização de tarefas intelectuais mais complexas (Schubert, 2004). Algumas crianças podem apresentar dificuldades transitórias de comportamento e aprendizagem sem apresentar crises epiléticas, mas somente descargas epileptiformes (Guillaume, 2002).

O funcionamento adaptativo de crianças com epilepsia tem se mostrado abaixo da média assim como em crianças com TDAH em que este funcionamento se encontra

na faixa limítrofe ou inferior quando comparados com amostra pareada de crianças sem esses transtornos (Heydrich, 2007). O prejuízo funcional, cognitivo e de qualidade de vida pela presença dos sintomas de ambas as patologias também já foram demonstrados (Hermann e Jacoby, 2009). Frequentemente interfere nas atividades escolares inibindo a interação e aprendizado. Ainda hoje há carência de profissionais de escolas treinados para atendimento das crises o que ajuda a promover o preconceito e a segregação.

Importante impacto psicológico se faz notar em pacientes epiléticos. Sabe-se que condições crônicas tais como epilepsia, com seus episódios imprevisíveis, prognóstico de longa duração, problemas comportamentais e acadêmicos co-mórbidos são uma contínua fonte de stress familiar. Por ser doença crônica capaz de se manifestar de forma imprevisível (Matthews, 1982), o paciente epilético evidencia preocupação constante com a possibilidade de apresentar crises nos ambientes que frequenta onde eventualmente ainda produz medo de contágio (Maia Filho, 2004). Sabe-se também que, de forma geral, a frequência de co-morbidades neuropsiquiátricas é mais alta entre portadores de epilepsia quando comparados aos seus pares de mesma faixa etária (Dunn, 2003) e problemas comportamentais como TDAH, ansiedade e depressão são comuns em crianças e adolescentes com epilepsias principalmente aquelas associadas a danos do Sistema Nervoso Central (SNC), disfunções familiares e crises severas (Dunn e Austin, 2004).

Na adolescência as demandas diferem em relação à infância. A crescente autonomia e independência encontram no surgimento da doença um fator de retrocesso comprometendo o processo de identidade, tornando-se motivo de stress para o adolescente e sua família. (Austin e Caplan, 2007). Socialmente ocorre limitação de

interações entre seus pares, diminuição das opções de lazer gerando sentimentos de rejeição e inadequação, dependência importante em relação às figuras parentais, diminuição da auto-estima e autonomia (Matza, 2004). Pais de crianças com TDAH tendem a expressar um aumento de stress conjugal, maior consumo de álcool e depressão (Barkley, 2005), bem como em crianças com epilepsia de início recente se manifestam mais problemas comportamentais quando problemas familiares tais como dificuldades conjugais, psicopatologia em outro membro da família ou divórcio ocorrem (Ostrom, 2003).

O diagnóstico da doença desestabiliza um equilíbrio até então existente trazendo a necessidade de adaptação de toda a família à nova situação. Esta adaptação dependerá da severidade dos problemas comportamentais, das condições adaptativas da família e da situação familiar em que se encontravam no momento do diagnóstico (Austin e Caplan, 2007). A coesão dentro da família está associada a menos problemas sociais e de atenção em crianças com epilepsias intratáveis (McCusker, 2002).

O fato de existirem doenças co-mórbidas muitas vezes dificulta o adequado diagnóstico e tratamento dos sintomas apresentados ocasionando muitas vezes a não valorização dos sintomas, como no caso do TDAH, altamente prevalente entre crianças e adolescentes com epilepsia. Maia Filho e cols. (Maia Filho, 2006) criaram um instrumento de avaliação que permite a abordagem de 4 domínios : físico, psicológico, cognitivo-educacional e sócio-familiar. Neste são abordados aspectos de desempenho cognitivo, social, autonomia, relacionamento familiar, atividades físicas e de lazer, FAE, etc. As interações sociais são menos influenciadas pelas medicações pois as dificuldades nas relações interpessoais não serão prontamente restabelecidas com o

tratamento medicamentoso. Entretanto existe a possibilidade de intervenções comportamentais concomitantes como o treinamento de habilidades sociais e controle da agressividade.

2.2 Epilepsia

Epilepsia é o termo utilizado para definir a patologia que se manifesta por crises epiléticas recorrentes originadas por distúrbios da bioeletrogênese cerebral e não ocasionada por patologia aguda do córtex cerebral (Maia Filho, 2004). A incidência mundial de epilepsia é de 30-50 por 100.000 habitantes/ ano enquanto a prevalência é de 5-9 pessoas por 1000 habitantes (Logroscino, 2001). A prevalência de epilepsia no Brasil é de 12 pessoas por 1000 habitantes (Guerreiro, 2003) e Porto Alegre tem uma prevalência de 16,5 pessoas por 1000 habitantes (Fernandes, 1992). Acomete todas as faixas etárias e costuma se manifestar até 10 anos em 50% dos casos e até 20 anos em 75% dos casos (Fernandes, 2000).

Sabe-se que a taxa de remissão da epilepsia é de aproximadamente 78% num período de tempo aproximado de cinco anos a partir do diagnóstico o que a torna uma patologia de curta duração para a maior parte dos pacientes (Sander, 1993). Em crianças ocorre a remissão das crises em aproximadamente 50% destas (Camfield, 1999). As taxas de remissão variam conforme o tipo de crise, idade do início das crises, alterações eletroencefalográficas e história familiar, itens fundamentais para a definição das síndromes epiléticas (ILAE, 1989). Após um período de dois anos do início das crises a probabilidade de remissão diminui gradualmente (Fernandes, 1993).

Indivíduos com crises parciais costumam apresentar menor taxa de remissão que as crises generalizadas e o prognóstico também apresenta evolução desfavorável quando o paciente apresenta diversos tipos de crises, alterações neurológicas com déficits associados e patologias neuropsiquiátricas concomitantes (Sander, 1993). Sintomas atencionais são referidos com maior frequência entre pessoas que apresentam crises generalizadas do que os que apresentam crises parciais enquanto existem algumas síndromes epilépticas “ADHD like” que podem predispor a sintomas de TDAH, p.ex., Epilepsia do Lobo Frontal, Epilepsia Ausência na Infância e Epilepsia Rolândica (Parisi, 2010). A partir do diagnóstico e início do tratamento até o controle de crises e retirada total dos medicamentos decorre um período de tempo significativo (anos) em uma etapa fundamental no desenvolvimento cerebral.

2.3 Transtorno de Déficit de Atenção/ Hiperatividade

Transtorno de etiologia desconhecida, altamente hereditário em 76% dos casos (Faraone, 2005), de surgimento precoce que se manifesta por desatenção, hiperatividade e impulsividade (Matza, 2004; Parisi, 2010). Uma das primeiras referências ao TDAH foi feita pelo médico alemão Heinrich Hoffman em 1865, mas foi em 1902 que George Still fez as primeiras referências em que descreve os sintomas e as alterações comportamentais do que hoje classificamos como TDAH: problemas de atenção sustentada, excesso de atividade, frequentemente agressivos, desafiadores, resistentes à disciplina, excessivamente sensíveis ou passionais. Relacionou estes sintomas à imediata satisfação do self com deficiente inibição decisória e fraco controle moral, pois mesmo punidos até com castigos físicos, tornavam a apresentar os mesmos sintomas (Barkley, 2005).

Como nos dias de hoje Still já identificava a prevalência do sexo masculino, as manifestações antes dos oito anos de idade e a alta incidência de co-morbidades neuropsiquiátricas que hoje identificamos em crianças descritas não só como portadoras de TDAH, mas também de TOD e provavelmente transtornos de aprendizado (Barkley, 1990; Barkley, 2005).

A associação entre epilepsia e TDAH é há muito tempo conhecida pelos profissionais que atuam nesta área: crianças e adolescentes com epilepsia apresentam maior prevalência de TDAH assim como crianças e adolescentes com TDAH têm mais chance de apresentar crises convulsivas e alterações ao EEG quando comparadas com seus pares de mesma faixa etária sem estas patologias (Palmira, 2004; Gucuyener, 2003; Hesdorffer, 2004; Schubert, 2004).

Estima-se que entre crianças e adolescentes a prevalência de epilepsia associada ao TDAH se situe ao redor de 12% -39% (Heydrich, 2007) enquanto em seus pares sem epilepsia esta prevalência gira em torno de 6%. O tipo desatento é predominante com 24%, o tipo combinado (desatento + hiperativo) 11% e o tipo hiperativo 2% (Dunn e Austin 2004; Dunn, 2004). Em centros terciários de atendimento esta prevalência é mais expressiva ficando em torno de 63% (Sherman, 2007; Thomé Souza, 2004). Acredita-se que muitos fatores possam contribuir para a presença dos sintomas tais como a patologia de base, as próprias crises epiléticas, as descargas epileptiformes e o efeito de FAE (Hamoda, 2009; Parisi, 2010).

Hesdorffer encontrou uma associação 2,5 vezes maior de sintomas de desatenção em crianças e adolescentes na Islândia em período que precedeu o início de crises

epilépticas não provocadas, não sendo encontrada a mesma associação para os sintomas de hiperatividade ou combinado (hiperatividade/desatenção). Refere também outros estudos que reproduzem os mesmos achados nesta faixa etária (Hesdorffer, 2004).

A prevalência heterogênea de TDAH no mundo ocorre por razões desconhecidas; afeta 3-9% de crianças em idade escolar e com uma frequência de aproximadamente 60% estas crianças permanecem com os sintomas na idade adulta, principalmente sintomas do tipo atencional (Barkley, 1990; Biederman, 2006). Em metanálise realizada por Polanczyk em 2007, (Polanczyk, 2007) foi observada uma prevalência mundial de TDAH de 5,29% entre os artigos avaliados baseados principalmente em estudos da América do Norte e Europa. O autor concluiu que as grandes variações encontradas resultam mais de diferenças metodológicas dos estudos que das populações entre si. Diferenças entre instrumentos diagnósticos utilizados, principalmente CID 10 e DSM IV, fazem com que os achados de TDAH pelo DSM IV apresentem mais diagnósticos positivos por requerer menos critérios para a positividade do teste, o que poderia explicar esta variação.

Crianças com TDAH também apresentam maior prevalência de descargas epileptiformes ao Eletroencefalograma (EEG) quando comparadas a uma população de igual faixa etária sem TDAH (Hemmer, 2001). A prevalência destas descargas gira em torno de 6-15% entre estas crianças, ou seja, entre o dobro e a quinta parte da prevalência em crianças e adolescentes sem TDAH (Cavazutti, 1980; Eeg-Olofsson, 1971).

Anormalidades ao EEG foram encontradas em, no mínimo, 50% dos casos TDAH-H ou TDAH- C e 71,4% dos casos de TDAH-D. Ainda não se conhece a relação entre descargas epileptiformes sub-clínicas e TDAH e foi descrita por Cavazzutti e col. em 1980 uma prevalência em torno de 3% entre crianças normais sem epilepsia. Há relatos de anormalidades do sistema serotoninérgicos e dopaminérgicos no lobo frontal e estruturas sub-corticais, regiões ricas em neurotransmissores dopaminérgicos e responsáveis pelo controle da atenção e resposta à organização. Atualmente o sistema dopaminérgico é o mais investigado (Polanczyk, 2005).

São três as hipóteses acerca do papel dos receptores alfadrenérgicos na fisiopatologia do transtorno:

1. Sendo responsável pelo processamento seletivo de informações recebidas, o locus ceruleus teria papel importante na atenção. Receptores alfadrenérgicos nele localizados são responsáveis pela modulação da resposta dessa estrutura aos distratores internos e externos. Uma disfunção nestes receptores faz com que o locus ceruleus reaja a qualquer estímulo e não mantenha atenção sustentada a um só estímulo;

2. Outra estrutura envolvida na atenção é o córtex parietal posterior através de fibras noradrenérgicas procedentes do locus ceruleus. O estímulo de tais fibras manteria o córtex parietal posterior pronto a responder a novos estímulos. O mau funcionamento dessa região cerebral explicaria o déficit de atenção;

3. Neurônios noradrenérgicos localizados no córtex pré-frontal estimulariam esta região a processar estímulos relevantes, inibir estímulos irrelevantes e restringir o comportamento hiperativo. Logo, sua disfunção traria dificuldades de atenção

(Newcorn, 1998).

Através de achados de neuroimagem foram identificadas três redes que servem de suporte, juntas ou isoladamente, para a manutenção da atenção: a) rede de vigilância, composta pelo lobo frontal e parietal direito; b) uma rede de atenção executiva que inclui o lobo fronto-lateral esquerdo e o giro cingulado anterior c) uma rede de orientação que consiste de circuitos parietais, talâmicos e do mesencéfalo. Alterações em qualquer uma destas redes podem causar sintomas de TDAH (Parisi, 2010).

Outros estudos também demonstram redução de volume das áreas pré-frontais, cerebelares e na região do núcleo caudado corroborando as evidências de alteração de regulação do circuito fronto-estriatal no TDAH (Valera, 2007).

Evidências sugerem que não existem diferenças entre o mecanismo patogênico de TDAH com ou sem epilepsia indicando que os sintomas de desatenção, hiperatividade/impulsividade encontrados em pacientes epiléticos verdadeiramente se constituem este transtorno (Parisi, 2010).

2.4 Metilfenidato

Dentre as medicações psicoestimulantes mais eficazes para o tratamento do TDAH está o Metilfenidato (MFD)- Ritalina[®]. Sabe-se que esta droga aumenta a amplitude da atenção, o controle do impulso, a produtividade acadêmica, as relações sociais e a confiança em ordens de figura em 70 a 80% das crianças (Du Paul, 1990; Pelham, 1993).

Apresenta como principais efeitos colaterais a insônia, irritabilidade, dor epigástrica, perda de apetite, inapetência e cefaléia (Barkley, 1990). Seu mecanismo de ação é o estímulo de receptores alfa e beta-adrenérgicos diretamente, ou a liberação de dopamina e noradrenalina dos terminais sinápticos, indiretamente. Seu início de ação dá-se em 30 minutos, com pico em uma a duas horas, e sua meia-vida é de duas a três horas (Pastura, 2004).

Acredita-se que o MFD atue sobre o sistema dos neurotransmissores dopaminérgicos e noradrenérgicos em suas ações no lobo pré-frontal: bloqueia a recaptação de dopamina pelo DAT1 - transportador de dopamina - o que aumenta os níveis de dopamina sináptica e extracelular favorecendo a transmissão dos impulsos nervosos. Sabe-se que o MFD também bloqueia os transportadores noradrenérgicos (norepinefrina) com aumento de sua quantidade disponível e conseqüente melhora do sistema de atenção atuando através do estímulo do córtex pré-frontal (Krause e col, 2000).

Estudos também têm demonstrado que pacientes com TDAH e epilepsia se beneficiam com o tratamento de MFD da mesma forma que pacientes com TDAH sem epilepsia (Feldman, 1989; Gross-Tsur, 1997) e que não ocorre piora no controle das crises se estas estiverem satisfatoriamente controladas com as drogas anti-epilépticas (Feldman, 1989; Gucuyener, 2003).

Em estudo realizado em 2001, Hemmer e colaboradores não conseguiram relacionar a ocorrência de crise convulsiva entre pacientes com epilepsia e TDAH ao

uso de MFD (Hemmer, 2001). Tan e Appleton ressaltam a possibilidade de diagnósticos ou exacerbações de crises serem apenas coincidentes ao uso de MFD ou decorrentes de privação de sono pelo uso da mesma e não pela diminuição do limiar convulsivo per se (Tan e Appleton, 2005).

Um grande estudo randomizado iniciado em meados dos anos 90 pelo Cooperative Group Multimodal Treatment Study of Children with ADHD (conhecido simplesmente como MTA (MTA, 1999) mostrou que a psicoterapia isolada, apesar de melhorar os sintomas de baixa auto-estima e sociabilidade, não foi eficaz no tratamento dos sintomas cardinais do transtorno. O uso de psicoestimulantes, como o metilfenidato, com ou sem psicoterapia associada, foi a melhor estratégia para o tratamento desses pacientes. Existe uma considerável quantidade de dados atestando a segurança e eficácia do metilfenidato. Os efeitos mais robustos (effect size) demonstrados ocorrem na esfera do comportamento e da atenção, com índice terapêutico em torno de 0,8; os menores efeitos ocorrem no desempenho acadêmico, com índices terapêuticos em torno de 0,4 a 0,5. A eficácia clínica do metilfenidato já foi comprovada em mais de 1.500 estudos clínicos nos últimos 40 anos (Conners, 2002)

Ao longo dos anos estudos passaram a avaliar as ações e efeitos colaterais do MFD em crianças e adolescentes com retardo mental importante. Estudo publicado em 1990 já refere resultados positivos em 75% de pacientes com retardo mental quando avaliadas tarefas comportamentais, desempenho em trabalhos e interesse bem como diminuição nos escores de agitação (Handen, 1990).

Em estudo duplo-cego controlado acerca da frequência de efeitos colaterais de metilfenidato em crianças com TDAH, Barkley (Barkley, 1990) descreveu 17 sintomas mais comuns com o uso do MFD à curto prazo e apresenta os efeitos colaterais em ordem de frequência de aparecimento. Os mesmos são comparados nos pacientes em uso de placebo, baixas e altas doses de metilfenidato (0,3 mg/Kg e 0,5 mg/Kg, respectivamente). Observou-se também que apenas metade da amostra estudada apresentou efeitos colaterais e, destes, nenhum passou do grau moderado de gravidade, o que vem de encontro à opinião comum de que os efeitos colaterais dos psicoestimulantes são dose-dependentes e também desaparecem ou diminuem com o tempo ou com a redução da dose (Barkley, 1990).

Estudos até então desenvolvidos, de forma geral, apresentam dados de crianças e adolescentes com epilepsias controladas, epilepsias de início recente e estudos retrospectivos (Gross-Tsur, 1999; Gucuyener, 2003; Hemmer, 2001; Heydrich, 2008, Hesdorffer, 2004, Feldman, 1989). Nestes estudos não foram verificados piora das crises, relação causal ou temporal entre o uso do MFD e as crises observadas, nos poucos casos em que estas ocorreram. Há relatos, inclusive, de melhora de padrão de EEG dos sujeitos estudados (Gucuyener, 2003).

3 INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO

3.1 - SNAP IV – SWANSON, NOLAN AND PELHAM

O diagnóstico do Transtorno de Déficit de Atenção / Hiperatividade foi realizado pelos instrumentos SNAP IV, já validado para o português, e pelo instrumento

Kiddie-SADS PL (descrito adiante). SNAP consiste de 28 itens que permitem a avaliação qualitativa e quantitativa deste transtorno bem como identifica a presença de Transtorno Opositivo-Desafiador (TOD). Os escores de déficit de atenção e hiperatividade são avaliados em 9 itens cada um e variam de 0 a 3 (“nem um pouco”, “um pouco”, “bastante” ou “demais”, respectivamente). Se a razão entre a soma dos resultados dividido pelo nº de itens (9) for maior ou igual a 1,5 ou se houver 6 respostas positivas nas alternativas “bastante” ou “demais” o resultado será considerado positivo. Este questionário será respondido por pais (cuidador principal) e professor e é baseado nos critérios diagnósticos para TDAH da quarta edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais da Associação Americana de Psiquiatria – DSM IV, 1994 (Swanson, 1992).

Para o Transtorno Opositivo-Desafiador foi considerado positivo se a razão entre a soma dos escores obtidos (de 0 a 3, da mesma forma acima referida) dividido por 8 (nº de itens) for igual ou maior que 1 ou se houver 4 itens positivos “bastante” ou “demais” entre os 8 itens considerados (DSM-IV- American Psychiatric Association- 1994).

3.2- WECHSLER INTELLIGENCE SCALE FOR CHILDREN - WISC III

Escala para avaliação de habilidades intelectuais em crianças e adolescentes (Wechsler, 1991). Neste estudo foi utilizada esta escala Wechsler de QI estimado (Wechsler, 2002). É composta por 2 sub-escalas: escala de desempenho e escala verbal, cada uma dividida em sub-testes. A escala verbal mede expressão de linguagem, compreensão, atenção e habilidade para aplicar estes padrões na solução de problemas.

A escala de desempenho acessa a resolução de problemas não verbais, organização perceptual, velocidade e capacidade visuo-motora. Baseado neste instrumento definiu-se o paciente em estudo como portador de retardo mental se escore ≤ 69 conforme Código Internacional de Doenças 10 (CID-10).

3.3 – QUALIDADE DE VIDA EM CRIANÇAS COM EPILEPSIA - QVCE-50

Escala de avaliação de qualidade de vida. Teste elaborado no Brasil por Maia Filho (Maia Filho, Hoare et al. 2006) a partir do instrumento genérico Impact of Childhood Illness Scale – ICIS - (Hoare P, 1995). Composto por 50 itens que avaliam: domínio físico (9 itens), domínio psicológico (18 itens), domínio sócio-familiar (7 itens) e domínio cognitivo educacional (16 itens). Cada item é pontuado de 1 a 4 e o resultado é obtido através de índices de 0 a 100%. Os mais altos índices são indicativos de melhor Qualidade de Vida. Por ser de construção e validação recente (2006) desconhecemos a utilização deste instrumento em outros projetos de pesquisa até a presente data.

3.4 – SCHEDULE FOR AFFECTIVE DISORDERS AND SCHIZOPHRENIA FOR SCHOOL AGED-CHILDREN OF PRESENT AND LIFETIME - Kiddie SADS-PL

Entrevista diagnóstica semi-estruturada para avaliar episódios de psicopatologias no momento atual e no passado segundo os critérios do DSM IV. Permite diagnóstico de 32 distúrbios neuropsiquiátricos entre elas TDAH e TOD (Kaufman, 1997; Kaufman, 2000).

3.5- ESCALA HASS -Hague Severity Seizure Scale

A gravidade das crises epiléticas foi avaliada pela escala HASS que é composta por 13 itens nos quais o paciente e/ou seu responsável descrevem os episódios

epilépticos em uma escala de 1 a 4. O escore pode variar de 13, sem crises, até 52 como gravidade máxima percebida. Crises leves são classificadas por escores \leq a 26, crises moderadas por escores de 27 a 39 e as crises graves por escores entre 40 e 52 (Carpay, 1996).

3.6 - ESCALA BARKLEY DE EVENTOS ADVERSOS AO METILFENIDATO

Esta escala consiste de 17 diferentes sintomas que são pontuados conforme a ocorrência de sintomas: 0 (ausência de sintoma) até 9 (sintomatologia severa) sendo considerado como leve se pontuação ≤ 3 , sintomas médios se pontuação de 4 a 6 e sintomas de ocorrência severa se ≥ 7 .

4 OBJETIVOS

4.1 - Geral - O presente estudo teve por objetivo avaliar o impacto do TDAH na qualidade de vida de crianças e adolescentes com epilepsias de difícil controle (ativas) e sua modulação pelo uso de metilfenidato.

4.2 - Secundários

4.2.1 - Identificar variações no perfil das crises epiléticas, (HASS- frequência e gravidade), na vigência do MFD

4.2.2 - Determinar a eficácia do metilfenidato no controle dos sintomas de TDAH (SNAP quantitativo) em crianças e adolescentes com epilepsias graves

5 SUJEITOS E MÉTODOS

Os pacientes deste estudo foram selecionados de forma aleatória, consecutiva, em Ambulatório de Epilepsias Graves do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS na cidade de Porto Alegre, estado do Rio Grande do Sul, Brasil. Este estudo foi delineado como ensaio clínico, aberto, não controlado com pacientes que apresentassem Epilepsias de difícil controle e, à consulta, fosse também realizado o diagnóstico de TDAH.

Numa seleção inicial 78 crianças e adolescentes foram triados sendo que apenas 48 permaneceram após a verificação dos critérios de inclusão. As exclusões (n=30) ocorreram por não apresentarem diagnóstico de TDAH (SNAP/KSADS PL negativo) ou apresentarem retardo mental grave evidente ou naqueles em que não foi possível a testagem do QI (não resposta às proposições do teste WISC III).

Dentre os 48 restantes com SNAP positivo 2 responsáveis não concordaram em participar, 1 paciente mudou de estado e 2 aguardavam cirurgia de epilepsia. Os 13 restantes apresentavam critérios de exclusão como patologias neurológicas evolutivas ou retardo mental grave evidenciado à testagem (WISC III estimado) e definido como QI inferior a 50 (cinquenta). Nas avaliações realizadas neste estudo que tenham evidenciado discrepância de diagnóstico de TDAH/TOD entre os instrumentos SNAP e KSADS PL prevalecia o critério clínico dos pesquisadores.

Com esta verificação dos critérios de inclusão permaneceram 30 crianças e adolescentes (6 anos a 16 anos , 11 meses e 29 dias) no período de agosto de 2007 a

dezembro de 2009 . O critério de epilepsia de difícil controle, estabelecido pelos pesquisadores, foi o não controle de crises mesmo após a utilização anterior de 3 esquemas de FAE por profissional competente e ter apresentado pelo menos 1 crise nos últimos 3 meses. A Liga Internacional de Epilepsia (ILAE, 1989) define epilepsia de difícil controle quando ocorre a obtenção do controle de crises com a utilização de um segundo FAE, em monoterapia ou combinado e quando o primeiro FAE não foi suficiente para o controle das crises apesar de bem tolerado pelo paciente e apropriado para a síndrome epiléptica em questão.

A frequência de crises foi definida numericamente no espaço temporal de 1(um) mês. Foi realizado acompanhamento de eventos adversos do metilfenidato através da Escala Barkley de Eventos Adversos (Barkley, 1990) em todas as avaliações subsequentes à intervenção bem como coletados dados subjetivos relativos à medicação referidos pelos pesquisados.

Destes 30 selecionados, 3 foram submetidos à Análise de Intenção de Tratar (ITT), sendo replicada a última avaliação para as avaliações subsequentes : 1 caso por apresentar evento adverso (cefaléia- Barkley 9) considerado importante mesmo sem piora das crises (ITT do T+1 a T+3), outro por apresentar aumento do nº de crises (ITT do T0 a T+1) e um terceiro caso por ter apresentado surto de agressividade importante (ITT do T0 a T+1) .O paciente que apresentou aumento de crises apresentou 8 crises já na primeira semana após o início do MFD quando vinha apresentando até então uma frequência de 5 crises ao mês.

Oito pacientes apresentavam história de severa hipóxia perinatal com lesões atróficas difusas ou localizadas à RNM. Outros 8 tinham malformações do desenvolvimento cortical ou esclerose tuberosa alguns deles sendo considerados para tratamento cirúrgico, 2 tinham malformações hipocampais assimétricas bilaterais e os outros 12 não apresentavam lesões estruturais à RNM.

Os critérios de piora de crises foram:

- a) presença de crises tônico-clônicas generalizadas (TCG) nos pacientes que apresentavam apenas crises parciais complexas;
- b) presença de mais de uma crise no dia;
- c) presença de crises agrupadas (clusters) em pacientes que não apresentavam este padrão de crises no período de observação antes da intervenção. Na eventualidade da piora das crises o paciente era orientado a suspender imediatamente o tratamento com MFD.

Ao início deste estudo os pesquisadores forneceram seus números de telefone móvel para a eventual ocorrência de crises ou efeitos adversos da medicação já que se tratava de estudo com risco potencial de provocar crises epiléticas pela intervenção. Foram orientados a procurar a Emergência do HSL ou a Emergência de hospital da localidade onde morassem na eventualidade desta ocorrência. A equipe de neurologia do hospital estava ciente da realização do trabalho.

6 ASPECTOS ÉTICOS

Este projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê Científico do Hospital São

Lucas- PUCRS bem como todos os participantes do estudo assinaram Termo de Consentimento/Assentimento aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em que constavam os principais efeitos colaterais previstos e a possibilidade de diminuição do limiar convulsivo.

7 RESULTADOS

À análise de dados dos 30 pacientes foi identificado um predomínio do sexo masculino com 66,7% dos casos. A média de idade girou em torno de 11,5 anos ($\pm 3,2$ anos), variando entre 6 e 16 anos tendo a idade de início das crises ocorrido, em média, em torno dos 29 meses (entre 4 e 61 meses) . O tempo médio de duração das crises foi de 7,7 anos, variando de 5 a 10,8 anos. Houve um predomínio de pacientes portadores de Epilepsias Sintomáticas (53,3%) e 63,3% do total de pacientes se apresentava com crises parciais. O grupo de indivíduos pertencentes ao grupo de Epilepsias Refratárias foi superior (60%) ao grupo Não Refratário (40%). O valor médio do quociente de Inteligência (QI) foi de $75,3 \pm 23,99$ (Tabela 1- Características clínicas e demográficas)

Gravidade e frequência de crises

Houve melhora estatisticamente significativa ($p < 0,001$) na frequência e gravidade das crises, gradualmente, do início do estudo (baseline) até 1 mês após o uso de MFD (T+1), que se manteve estável na mensuração final (T+3) . Os escores finais de ambas as variáveis demonstram, em mediana, ausência de crises (Tabela 2).

Déficit de Atenção e Hiperatividade

Ao início do estudo identificamos 60% de pacientes com diagnóstico de hiperatividade, (combinado + hiperativo) 93,3 % com diagnóstico de déficit de atenção (combinado + déficit de atenção) e 56,7% apresentavam diagnóstico de TOD. Na avaliação final identificou-se apenas 3,3% com diagnóstico de hiperatividade, 30 % ainda se mantinham com diagnóstico de Déficit de Atenção e 16,7% com diagnóstico de TOD, com redução estatisticamente significativa ($p < 0,001$) - Tabela 2.

Na avaliação dos escores de hiperatividade, déficit de atenção e TOD observa-se, através da tabela 2 que variações ocorreram com significância estatística após o uso de MFD e que esta mudança foi mantida na mensuração final. Da mesma forma não foram observadas diferenças de escore no SNAP estatisticamente significativa entre a inclusão no estudo e o início da intervenção com MFD (baseline - T0) período em que ocorreu apenas ajuste/troca de FAE.

Dose de MFD

A dose média inicial de MPD foi 0,39 mg/kg ($\pm 0,18$ mg/Kg) com mínimo de 0,12mg/kg e máximo de 0,83 mg/kg. A dose final média foi de 0,40 mg/Kg $\pm 0,15$ mg/Kg, sem diferença estatisticamente significativa ($p = 0,564$) entre estes dois momentos. Isto pode ser explicado porque apenas 5 pacientes (16,7%) fizeram ajuste de dose de MFD (Tabela 3).

Qualidade de Vida

Na avaliação geral da qualidade de vida efetuada antes do início do MFD (T0)

obtivemos um índice médio de $64,4 \pm 8,68$, variando de 55,72 a 73,08, que não variou de forma estatisticamente significativa em relação ao tempo anterior avaliado (T -3) em que ocorreu apenas o ajuste/troca de FAE. Na fase seguinte, T0 a T+1, onde foi iniciada a intervenção com MFD, houve variação ($p < 0,001$) nos índices de qualidade de vida com média de $72,6 \pm 11,7$, variando de 60,9 a 84,3, na qualidade de vida em geral e em todos os domínios: físico, psicológico, sócio-familiar e cognitivo-educacional. No período entre T+1 e T+3 (1 e 3 meses após a intervenção) ocorreu variação para melhor na qualidade de vida geral mas estatisticamente significativa apenas no domínio cognitivo (Tabela 2).

Fatores independentemente associados com o Impacto na Qualidade de Vida

Através do modelo de Regressão Linear Multivariada (tabela 4) foi possível identificar alguns fatores que se relacionaram com a variação na qualidade de vida. No índice geral de qualidade de vida permaneceram associados com melhores índices indivíduos do sexo feminino evidenciado, principalmente, no domínio psicológico. Aqueles que apresentaram maior redução do escore de déficit de atenção desde o momento da inclusão até a avaliação final obtiveram melhor pontuação nos índices de qualidade de vida geral predominantemente no domínio cognitivo. Com relação ao ajuste de MFD os pacientes que fizeram este ajuste tiveram, em média, 10,8% a menos de variação nos escores de qualidade de vida geral.

A variável idade de início das crises apresenta correlação positiva quando avaliados aspectos cognitivo-educacionais ($B = 0,160$), ou seja, quanto maior (em meses) a idade do início das crises melhor a qualidade de vida no domínio cognitivo-educacional e a presença de crises do tipo generalizada evidenciam menores

pontuações no domínio físico no QVCE.

8 DISCUSSÃO

Considerando a alta prevalência de TDAH em crianças e adolescentes e da forma significativamente mais elevada como acomete indivíduos com epilepsia, (63%), muito ainda precisamos esclarecer sobre premissas estabelecidas até o momento que vem dificultando uma abordagem mais efetiva de tratamento para este transtorno em indivíduos epiléticos. Existe uma real preocupação quanto ao prejuízo causado pelos sintomas de TDAH na vida pessoal, acadêmica e familiar principalmente se considerarmos as repercussões futuras na vida de relação, auto-estima, vida profissional e afetiva destes indivíduos em plena formação pessoal.

O tratamento deste transtorno com Metilfenidato melhora a qualidade de vida destes indivíduos (de forma tão efetiva quanto seus pares sem epilepsia) e de seus familiares favorecendo a independência, segurança e crença em seu potencial de evolução e desenvolvimento. Outros poucos estudos realizados em centros terciários para tratamento de epilepsia evidenciam os mesmos achados: alta prevalência de sintomas de TDAH em crianças e adolescentes com epilepsias de difícil controle sem o adequado tratamento (Sherman, 2007; Thome-Souza, 2004). Também condizente com a literatura, encontramos alta prevalência de sintomas atencionais nos pacientes epiléticos deste estudo (93,33%) somando-se os tipos combinado e desatento, sendo que o tipo desatento alcançou uma taxa de 53,33% e o tipo hiperativo (6,6%), isoladamente.

Ressaltamos que no período inicial em que ocorreu tão somente ajuste de dose dos fármacos anti-epilépticos (FAE), com melhor controle das crises, (T-3 a T0), não houve melhora estatisticamente significativa da qualidade de vida. No entanto, a partir da intervenção com MFD houve melhora, de significância estatística, deste parâmetro.

Ao avaliarmos os diferentes domínios (físico, psicológico, sócio-familiar e cognitivo-educacional) que compõem o índice geral do QVCE identificamos variações estatisticamente significativas no índice geral de QV em todos os domínios no T0 a T+1 e no domínio cognitivo e na qualidade de vida geral também no T+1 a T+3. Entendemos esta estabilização como natural e esperada a curto-prazo já que os achados dos demais domínios, p. ex, psicológico, requerem mais tempo para modificações mais evidentes.

Como referido anteriormente no índice geral de qualidade de vida, permaneceram associados com melhores índices indivíduos do sexo feminino e aqueles que apresentaram maior redução do escore de déficit de atenção do momento da inclusão até a avaliação final. Na esfera psicológica o sexo feminino também apresenta melhores índices de qualidade de vida, em média 11,45% a mais, quando comparados ao sexo masculino. A diminuição dos escores de déficit de atenção se correlacionou de forma estatisticamente significativa com melhora da qualidade de vida geral ($B = -6,41$) e nos domínios físico, sócio-familiar e cognitivo educacional.

Na análise de regressão linear multivariada podemos verificar também que dentre as variáveis integrantes da mesma, as com significância estatística e as excluídas, aparecem com maior frequência variáveis de sintomas de déficit de atenção,

hiperatividade e TOD do que as variáveis de índices epileptológicos quantitativos (frequência e gravidade das crises). Isto sugere maior relevância estatística dos sintomas de TDAH dentre as variáveis analisadas em relação ao desfecho final deste estudo (qualidade de vida).

Com relação ao ajuste de MFD os pacientes que fizeram este ajuste obtiveram, em média, 10,8% a menos nos escores de qualidade de vida geral bem como 16%, em média, a menos na qualidade de vida no domínio psicológico. Interpretamos estes dados como uma necessidade maior de medicação para controle dos sintomas desde o início do uso do MFD até as avaliações finais.

Como ensaios abertos e não controlados descrevem o tratamento da doença em um grupo único de pacientes, em que todos recebem a intervenção em estudo, a melhora no desfecho estudado após o tratamento será atribuída ao tratamento. Pelo estudo não ter grupo controle, não é possível afirmar que se os pacientes fizessem apenas uso de fármacos anti-epiléticos não haveria uma melhora gradual na qualidade de vida ao longo do tempo, mesmo que essa melhora não tenha sido observada estatisticamente do início do estudo para o momento de início do MFD, onde houve ajuste dos fármacos anti-epiléticos.

Além disso, ensaios abertos podem ter o viés de aferição. Como o desfecho estudado é qualidade de vida, uma variável subjetiva que depende exclusivamente do sentimento do entrevistado, o participante pode mudar seu comportamento de um modo sistemático (isto é, tendencioso) apenas por saber que está recebendo um tratamento adicional.

Por fim, existe a possibilidade de viés de aferição devido ao questionário, QVCE, não ser auto-aplicado. Desta forma, temos a interferência, embora mínima, do pesquisador. Este aspecto se torna mais relevante em um ensaio aberto, onde tanto o paciente quanto o pesquisador conhecem a intervenção realizada. Porém, esse é um viés embutido em todas as pesquisas que utilizam questionários semi-estruturados.

Não temos conhecimento, até o momento, de outros artigos com semelhante perfil de sujeitos estudados e seu acompanhamento, motivo pelo qual este estudo foi delineado como abordagem inicial. Novos estudos com diferentes delineamentos e maior amostragem deverão ser realizados para esclarecer relações causais o que não se torna possível no presente estudo.

9 CONCLUSÕES

Patologia co-mórbida de alta prevalência que acomete pacientes epiléticos, os sintomas atencionais e de hiperatividade de TDAH trazem prejuízo em todos os domínios avaliados de qualidade de vida. Houve melhora da QV em todos os quatro momentos avaliados, desde o ingresso no estudo (tempo -3) até a o final do acompanhamento (tempo +3). Entretanto, esta melhora não foi estatisticamente significativa no período de ajuste de FAE e só ocorreu com significância estatística após o início do MFD.

Variáveis identificadas como melhor prognóstico para QV foram pacientes do sexo feminino, os que apresentaram maior redução nos escores de déficit de atenção e

idade mais tardia de início das crises. Como variáveis relacionadas ao pior prognóstico de QV ressaltamos aqueles pacientes em que foi necessário ajuste de dose de MFD e presença de crises do tipo generalizada.

Não encontramos de forma geral piora na frequência e/ou gravidade das crises exceto em um paciente, já descrito anteriormente. Nos demais encontramos, inclusive, melhora no perfil das crises.

Em concordância com a literatura científica vigente que evidencia igual resposta ao MFD entre os pacientes com epilepsia controlada comparados a controles sem epilepsia, houve melhora dos sintomas de TDAH nos pacientes avaliados apresentando epilepsias de difícil controle com conseqüente melhora nos índices de QV estudados. Mesmo naqueles pacientes excluídos do estudo quer seja por efeitos colaterais ou piora das crises houve uma variação positiva dos sintomas atencionais e de hiperatividade.

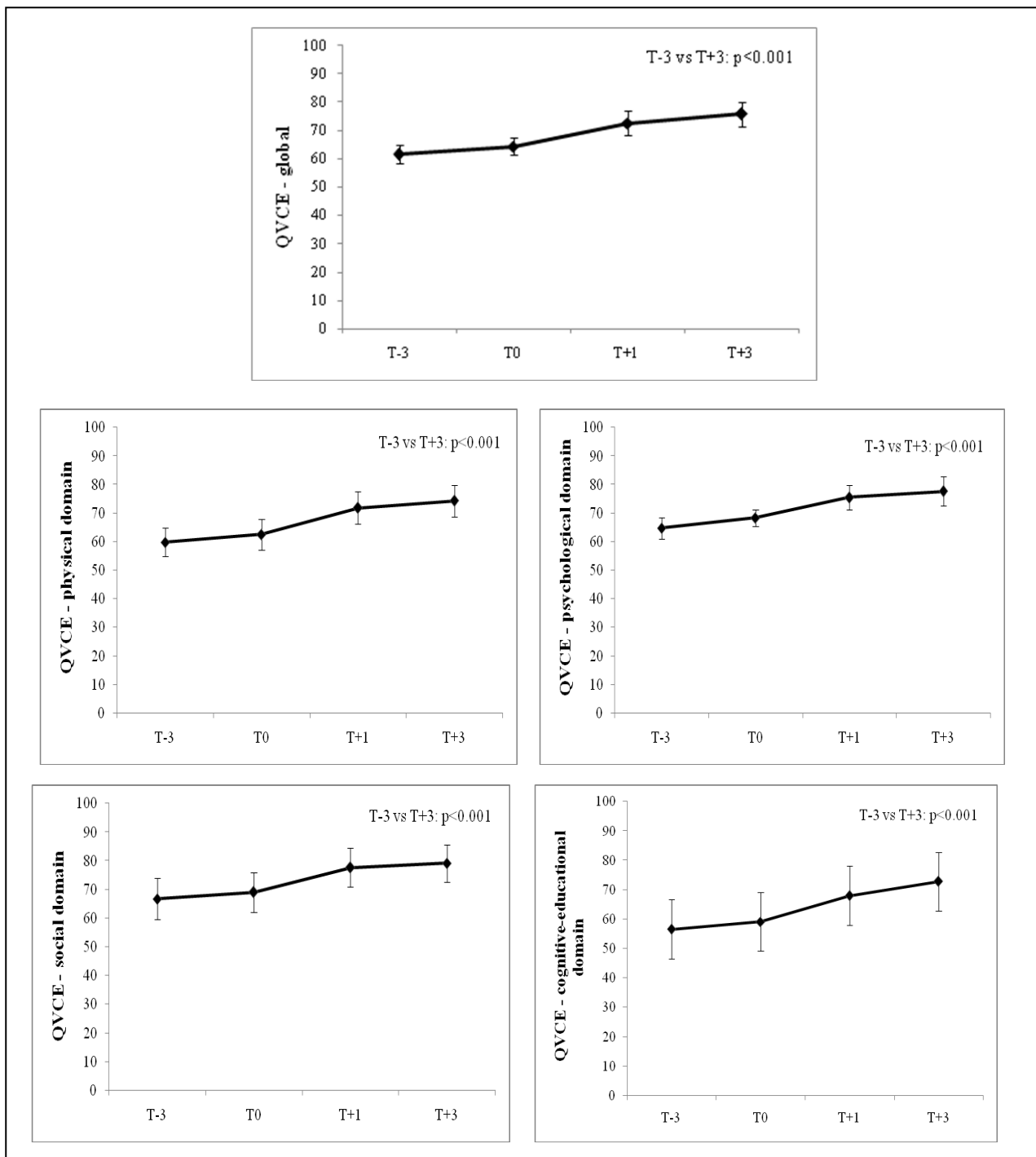
Ainda não existe instrumento ideal e perfeito capaz de avaliar a VIDA/ QUALIDADE DE VIDA de pacientes portadores de epilepsia e nada supera a impressão afetiva e próxima daquele profissional que o atende e aborda questões de seu meio familiar e social. Se torna imprescindível implementar ações conjuntas para permitir o acesso aos serviços de saúde, obtenção de medicamentos , serviços auxiliares de diagnóstico e tratamento cirúrgico (se necessário) bem como recursos multidisciplinares de assistência .

Figura 1 – Cronologia do estudo

T - 3 Baseline	Ajuste FAE	T 0 Início do MFD	T +1 1 mes MFD	T+3 3 meses MFD Aferições Finais
Diagnóstico TDAH Entrevista SNAP-IV KSADS		SNAP-IV	Escala Barkley SNAP-IV	Escala Barkley SNAP-IV
Variáveis epiléticas (Frequência e HASS)		Variáveis epiléticas (Frequência e HASS)	Variáveis epiléticas (Frequência e HASS)	Variáveis epiléticas (Frequência e HASS)
QI estimado				
QVCE		QVCE	QVCE	QVCE

TDAH- Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade; **Barkley**- Escala de eventos adversos ao MFD; **HASS**- Escala Hague de severidade de crises; **QI**- Quociente de inteligência (WISC III); **KSADS**- Escala infantil para desordens afetivas e esquizofrenia; **MFD**: Metilfenidato; **QVCE** – Qualidade de vida de crianças com epilepsia; **Frequência** -frequência mensal de crises; **SNAP-IV**- Escala de sintomas de TDAH.

Figure 2 – Escores globais e domínios específicos de QVCE em cada avaliação



Círculos indicam escores médios e colunas representam limites inferiores e superiores do Intervalo de confiança de 95%

Tabela 1- Características Clínicas e Demográficas

VARIÁVEIS	n=30
SEXO - n (%)	
Masculino	20 (66,7)
Feminino	10 (33,3)
IDADE (anos)	
Média ± DP	11,5 ± 3,2
QI (WISC III)	
Média ±DP	75,3 ± 24[51,3-99,3]
IDADE DE INÍCIO DAS CRISES	
Mediana- meses (P25-P75)	29 (4-61)
DURAÇÃO CRISES	
Mediana-anos(P25-P75)	7,8 (5,00-10,9)
SÍNDROME	
EPILÉPTICA n(%)	
Generalizada	10 (33,3)
Focal	19 (63,3)
Indeterminada	1 (3,3)
ETIOLOGIA – n(%)	
Criptogênica	13 (43,3)
Sintomática	16 (53,3)
Idiopática	1 (3,3)
GRUPO – n(%)	
Não Refratário	12 (40)
Refratário	18 (60)
AJUSTE FAE* - n(%)	14(46,7)
AJUSTE MFD** - n(%)	5(16,6)

*FAE-Fármaco antiepiléptico

**MFD- Metilfenidato

Tabela 2 - Avaliações- SNAP / QVCE / frequência e gravidade de crises

Variáveis	Tempo -3 Baseline Md(P25-P75)	Tempo 0 Md(P25-P75)	Tempo 1 Md(P25-P75)	Tempo 2 Md(P25-P75)	<i>p</i>
SNAP					
Hiperatividade	1,72 (1,22-2,18) ^b	1,55 (0,88-2,03) ^b	0,72 (0,30-1,17) ^a	0,77 (0,22-1,25) ^a	< 0,001*
Déficit Atenção	2 (1,69-2,33) ^b	1,94 (1,69-2,33) ^b	1,32 (0,77-1,69) ^a	1,06 (0,77-1,58) ^a	< 0,001*
TOD	1,25 (0,30-1,81) ^b	0,56 (0,09-1,62) ^b	0,37 (0,00-0,78) ^a	0,37 (0,00-0,78) ^a	< 0,001*
QVCE#					
Geral	61,5 ± 8,64 ^a	64,4 ± 8,68 ^a	72,6 ± 11,7 ^b	75,7 ± 11,8 ^c	<0,001**
Físico	59,8 ± 13,3 ^a	62,6 ± 14,6 ^a	71,9 ± 15,5 ^b	74,3 ± 14,8 ^b	<0,001**
Psicológico	64,8 ± 9,89 ^a	68,4 ± 9,00 ^a	75,5 ± 11,5 ^b	75,8 ± 13,2 ^b	<0,001**
Social	56,6 ± 14,9 ^a	59,1 ± 14,9 ^a	68,0 ± 15,3 ^b	72,8 ± 13,9 ^c	<0,001**
Cognitivo	66,7 ± 19,0 ^a	69,1 ± 18,5 ^a	77,7 ± 18,4 ^b	79,2 ± 17,4 ^b	<0,001**
CRISES					
Frequência	6,5 (1-20) ^c	2 (0-9,0) ^b	0 (0-2,0) ^a	0 (0-4) ^a	<0,001***
Gravidade	29 (24-35) ^c	24 (13-31) ^b	13 (13-24) ^a	13 (13-25) ^a	<0,001***

* Teste de Friedman; a,b letras iguais não diferem pelo teste de Wilcoxon ajustado por Finner

** ANOVA para medidas repetidas ; a,b,c – letras iguais não diferem pelo teste de Bonferroni

QVCE- Qualidade de Vida em Crianças com Epilepsia

***Teste de Friedman; a,b,c – letras iguais não diferem pelo teste de Wilcoxon ajustado por Finner

descrito como média \pm desvio padrão

Tabela 3- Doses médias de metilfenidato durante o estudo

Dose MFD	T0-baseline	T+1 (1 mês)	T+3 (3 meses)	<i>P</i>
Média \pm DP	0,38 (0,28-0,44)	0,36 (0,25-0,44)	0,36 (0,25-0,50)	0,564

Tabela 4 -Análise de Regressão Linear Multivariada com Método de Estimação Backward para avaliar fatores independentemente associados com o Impacto da QVCE

QVCE	Variáveis	Coef. Angular(B)	IC 95%	Beta(β)	P
Geral ¹	Sexo feminino	8,04	-1,76 a -13,31	-0,455	0,004
	AjMFD	-10,78	-17,44 a -4,13	-0,482	0,003
	Δ DA -3 -3	-5,32	-9,52 a -1,12	-0,380	0,015
	Δ TOD 0-1	4,08	0,67 a 8,93	0,346	0,070
Físico ²	Δ da -3-1	-8,84	-15,64 a -2,04	-0,443	0,013
	Tipo crise generalizada	-9,74	-18,33 a -1,14	-0,386	0,028
Psicológico ³	Sexo feminino	11,45	4,40 a 18,51	0,487	0,003
	Δ TOD -3 a +1	5,47	0,70 a 10,23	0,337	0,026
	AjMFD	-5,85	-24,82 a -6,87	-0,532	0,001
Sócio-Familiar ⁴	Δ DA 0 a-3	-5,64	-11,34 a 0,05	-0,348	0,052
	Refr/NRefr	6,61	-1,02 a 14,24	-0,305	0,087
Cognitivo-Educacional ⁵	Idade início crises	0,160	0,03 a 0,28	0,434	0,006
	Hiper-3	9,03	2,52 a 15,54	0,486	0,008

- ¹ - variáveis excluídas: Δ TOD 0 a+ 3, Δ Hiper 0 a+ 3, Δ Hiper -3 a +3, idade
- ² - variáveis excluídas: Δ DA 0 a+1, Δ Hass-3 a +1, doseMFD1
- ³ - variáveis excluídas: Δ TOD 0 a+1, Δ TOD -3 a+3 , diag TOD -3
- ⁴ - variáveis excluídas: Δ DA-3 a+ 3, Δ Hiper-3 a+1, Δ Hiper-3 a+1, Δ Hiper0 a+ 1, Δ DA 0 a+ 1, Δ DA -3 a+ 1, Δ Hiper 0 a +3, doseMFD1, tipo crise, dur. crises
- ⁵ - variáveis excluídas: Δ Hiper-3 a+ 3, Δ DA 0 a+ 3, Δ DA -3 a+ 3, Δ Hiper -3 a +1, Hass -3, tipo epil, Aj MFD, diag Hiper -3, diag DA -3, Refr/NRefr, diag TOD -3, tipo crise

10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Albuquerque ,M e Cukiert, A. Epilepsia e Qualidade de Vida. São Paulo, Alaúde Editorial, 2007.
- Aldenkamp AP, Arzimanoglou A, Reijs R, Van Mil S. Optimizing therapy of seizures in children and adolescents with ADHD. *Neurology* 2006;67(Suppl 4):S49-S51.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington, D.C.: APA Press;1994.
- Austin JK and Caplan R. Behavioral and psychiatric comorbidities in pediatric epilepsy: toward an integrative model. *Epilepsia* 2007;48:1639-1651.
- Baker, G A.The psychosocial burden of epilepsy. *Epilepsia* 2002;43(Suppl 6):26-30.
- Baptista-Neto L, Dodds A, Rao S, et al. An expert opinion on methylphenidate treatment for attention deficit hyperactivity disorder in pediatric patients with epilepsy. *Expert Opin Investig Drugs* 2008;17:77-84.
- Barkley, R.Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: A Handbookfor Diagnosis and Treatment . 3rd Ed .New York, Guilford Press,2005.

Barkley RA, McMurray MB, Edelbrock CS, Robbins K. Side effects of methylphenidate in children with attention deficit hyperactivity disorder: a systemic, placebo-controlled evaluation. *Pediatrics* 1990;86:184-192.

Biederman J, Faraone SV. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 2005;366:237-248.

Biederman J, Monuteaux M, Mick E. et al. Young adult outcome of attention deficit hyperactivity disorder: a controlled 10-year follow-up study. *Psychological Medicine* 2006;36:167-179.

Brown, TE. Attention Deficit Disorders and Sleep/Arousal Disturbance. Washington, DC, American Psychiatric Press, 2000.

Camfield, P. R. e C. S. Camfield (1999). Vagal nerve stimulation for treatment of children with epilepsy. *J Pediatr* 1999 ;134: 532-33.

Carlson G, Dunn D, Kelsey D, et al. A pilot study for augmenting atomoxetine with methylphenidate: safety of concomitant therapy in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child and Adolesc Psychiatry Mental Health* 2007;1:10.

Carpay HA, Arts WF, Vermeulen J, et al. Parent-completed scales for measuring seizure severity and severity of side-effects of antiepileptic drugs in childhood epilepsy: development and psychometric analysis *Epilepsy Res.* 1996 Jul;24:173-181.

Carpay HA, Vermeulen J, Stroink H, et al. Disability due to restrictions in childhood epilepsy. *Dev Med Child Neurol.* 1997; 39:521-526.

Castro R, Pavarin LB, Guerreiro CAM. Epilepsia e atividade física. *Brazilian Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology* 1999; 5: 95-100.

Cavazzuti GB, Cappella L, Nalin A. Longitudinal study of epileptiform EEG patterns in normal children *Epilepsia* 1980;21:43-55.

CID 10- Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde. 2ª Ed. 2006.

ConnersCK. Forty years of methylphenidate treatment in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Atten Disord* 2002;6:S17–S30.

Cramer JA, Westbrook LE, Devinsky O et al. Development of the Quality of Life in Epilepsy Inventory for Adolescents: the QOLIE-AD-48. *Epilepsia* 1999; 40: 1114-1121.

Devinsky O, Cramer J A. Quality of life in Epilepsy. *Epilepsia* 1993;34(suppl 4): S4-S7.

Dunn D. W. and Austin JK .Differential diagnosis and treatment of psychiatric disorders in children and adolescents with epilepsy.*Epilepsy & Behavior* 2004;5(Suppl 3): 10-17.

Dunn D W, Austin J. K., et al. ADHD and epilepsy in childhood. Dev Med Child Neurol 2003;45: 50-54.

Dunn, D. W., J. M. Buelow, et al. Development of syndrome severity scores for pediatric epilepsy. Epilepsia 2004;45(6): 661-6.

DuPaul GJ, Barkley RA. Medication therapy. In: Barkley RA (ed), Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Handbook for Diagnosis and Treatment. New York: Guilford Press, 1990.

Eeg-Olofsson O, Petersen I, Sellden U. The development of the electroencephalogram in normal children from the age of 1 through 15 years: paroxysmal activity. Neuropediatrics 1971;2:375-404.

Faraone SV, Doyle AE, Lasky-Su J, et al. Linkage analysis of attention deficit hyperactivity disorder. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2008;147B:1387-1391.

Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE et al. Molecular genetics of attention-deficit / hyperactivity disorder. Biol Psychiatry 2005;57(11):1313-1323.

Feldman H, Crumrine P, Handen BL et al. Methylphenidate in children with seizure and attention-deficit disorder. Am J Dis Child 1989;143: 1081-6.

Fernandes JG, Sander JWAS. Epidemiologia e história natural das epilepsias. *In: Da Costa JC. et al. Fundamentos neurobiológicos das epilepsias: Aspectos clínicos e*

cirúrgicos. Lemos Editorial 2000.

Fernandes JG, Schmidt MI, Tozzi S, Sander JWAS. Prevalence of epilepsy: The Porto Alegre study. *Epilepsia* 1992;33(supl.3):132.

Gilliam F, Kuzniecky R, Faught E, et al. Patient-validated content of epilepsy-specific quality-of-life measurement. *Epilepsia* 1997; 38: 233-6.

Gonzalez-Heydrich J, Dodds A, Whitney J, et al. Psychiatric disorders and behavioral characteristics of pediatric patients with both epilepsy and attention-deficit hyperactivity disorder. *Epilepsy Behav* 2007;10: 384-8.

Gonzalez-Heydrich J, Weiss M, Connolly M, et al. Pharmacological management of a youth with ADHD and a seizure disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:1527-1532.

Gross-Tsur V, Manor O, van der Meere J, Joseph A, Shalev RS. Epilepsy and attention deficit hyperactivity disorder: is methylphenidate safe and effective? *J Pediatr* 1997;130:670-674.

Gucuyener K, Erdemoglu AK, Senol S, et al. Use of methylphenidate for attention-deficit hyperactivity disorder in patients with epilepsy or electroencephalographic abnormalities. *J Child Neurol* 2003;18:109-112.

Guerreiro C. Introdução In: Guerreiro CAM, Guerreiro MM, Cendes F, Lopes-Cendes I, eds. *Epilepsia*. São Paulo: Lemos Editorial; 1993.

Hamoda HM, Guild DJ, Gumlak S, Travers BH, Gonzalez-Heydrich J. Association between attention-deficit/hyperactivity disorder and epilepsy in pediatric populations. *Expert Rev Neurother* 2009; 9: 1747-1754.

Handen B L, A M Breaux, A Gosling, D L Ploof, H. Feldman. Efficacy of methylphenidate among mentally retarded children with attention deficit hyperactivity disorder. *Pediatrics* 1990. 86:922-930.

Hemmer SA, Pasternak JF, Zecker SG, Trommer BL. Stimulant therapy and seizure risk in children with ADHD. *Pediatr Neurol* 2001;24:99-102.

Hermann B and A Jacoby A. "The psychosocial impact of epilepsy in adults. *Epilepsy Behav* 2009;15 (Suppl 1):S11-S 16.

Hermann B, Jones J, Dabbs K, et al. The frequency, complications and aetiology of ADHD in new onset paediatric epilepsy. *Brain*. 2007 Dec;130(Pt 12):3135-3148.

Hesdorffer DC, Ludvigsson P, Olafsson E, et al. ADHD as a risk factor for incident unprovoked seizures and epilepsy in children. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:731-736.

Hoare P, Russell M. The quality of life of children with chronic epilepsy and their families: preliminary findings with a new assessment measure. *Developmental Medicine Child Neurology* 1995;37:689-696.

International League Against Epilepsy- ILAE .Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Commission on Classification and Terminology of*

the International League Against Epilepsy." Epilepsia 1989;30: 389-99.

International League Against Epilepsy -ILAE. Commission of Pediatrics of the International League Against Epilepsy- ILAE -Restrictions for children with epilepsy. Epilepsia 1997;3: 1054-1056.

Kaufman J, Birmaher B, Brent D, et al. Schedule for affective disorders and schizophrenia for school age children-present and lifetime version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:980-988.

Kaufman J, Birmaher B, Brent DA, Ryan ND, Rao U. K-SADS-PL. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39:1208.

Klassen AF, Miller A, Fine S A. Health-Related Quality of Life in Children and Adolescents Who Have a Diagnosis of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Pediatrics* 2004;114: 541-547.

Krause KH, Dresel SH, Krause J, Kung HF, Tatsch K. Increased striatal dopamine transporter in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder: effects of Methylphenidate as measured by single photon emission computed tomography. *Neurosci Lett*. 2000 May 12;285(2):107-10.

Laporte N, Sébire G, Gillerot Y, Guerrini R, Ghariani S. Cognitive epilepsy: ADHD related to focal EEG discharges. *Pediatric neurology* 2002;27: 307-311.

Logroscino G, Cascino G, Annegers JF, Hauser WA. Time trends in incidence, mortality and case fatality after first episode of status epilepticus. *Epilepsia* 2001; 42:1031-1035.

Loring DW, Meador KJ, Lee GP. Determinants of quality of life in epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2004 Dec;5(6):976-80.

Maia Filho HS, Gomes MM, Fontenelle LM. Epilepsia na infância e qualidade de vida. *J Epilepsy Clin Neurophysiol* 2004;10:87-92.

Maia Filho HS, Gomes MM. Análise crítica de instrumentos de avaliação da qualidade de vida na epilepsia infantil. *J Epilepsy Clin Neurophysiol* 2004;10:147-153.

Maia Filho HS, P. Hoare, Gomes M. Validation of a Portuguese version of a generic health quality-of-life questionnaire for children with neurological and neuropsychiatric disorders, including epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2006;9:503-509.

Maia Filho H S , Streiner DL, Gomes MM. Quality of life among Brazilian children with epilepsy: Validation of a parent proxy instrument (QVCE-50). *Seizure* 2007;16: 324-329.

Matthews WS, Barabas G, Ferrari M. Emotional concomitants of childhood epilepsy. *Epilepsia* 1982;23: 671-681.

Matza LS, Rentz AM, Secnik K, et al. The link between health related quality of life and clinical symptoms among children with attention deficit hyperactivity disorder. *Developmental and behavioral pediatrics* 2004;25: 166-174.

McBride MC, Wang DD ; Torres CF. Methylphenidate in therapeutic doses does not lower seizure threshold. *Ann Neurol.* 1986;20:428.

McCusker CG, Kennedy PJ, Anderson J, Hicks EN, Hanrahan D. Adjustment in children with intractable epilepsy: importance of seizure duration and family factors." *Dev Med Child Neurol* 2002;44: 681–687.

MTA -Multimodal treatment study of children with attention deficit /hyperactivity disorder. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for ADHD. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56(12): 1073-1086.

Muszkat M, Qualidade de Vida em crianças com epilepsia In: Albuquerque M e Cukiert A. *Epilepsia e Qualidade de Vida.* São Paulo, Alaúde Editorial, 2007.

Newcorn JH, Schulz K, Harrison M, et al. Alpha 2 adrenergic agonists. Neurochemistry, efficacy, and clinical guidelines for use in children *Pediatr Clin North Am.* 1998;45(5):1099-22.

Oostrom KJ, Schouten A, Kruitwagen CL, Peters AC, Jennekens-Schinkel A. Behavioral problems in children with newly diagnosed idiopathic or cryptogenic

epilepsy attending normal schools are in majority not persistent .Epilepsia. 2003;44:97-106.

Oostrom KJ, van Teeseling H, Smeets-Schouten A, Peters AC, Jennekens-Schinkel A
Three to four years after diagnosis: cognition and behaviour in children with 'epilepsy only'. A prospective, controlled study. Brain 2005;128(Pt 7): 1546-55.

Ott D, Siddarth P, Gurbani S, et al. Behavioral disorders in pediatric epilepsy: unmet psychiatric need. Epilepsia. 2003 ;44:591-7.

Palmini, A. Transtorno de hiperatividade/ deficit de atenção, descargas epileptiformes ao EEG, crises epilépticas e epilepsia: abordagem prática de intrigantes associações. J.Epilepsy Clin Neurophysiol 2004;10; (4 suppl 2; 1): 53-58.

Pastura, G.; Mattos, P.Efeitos colaterais do Metilfenidato Rev. Psiq. Clín. 31 (2);100-104, 2004.

Parisi P, Bruni O, Pia Villa M, et al. The relationship between sleep and epilepsy: the effect on cognitive functioning in children. Dev Med Child Neurol.2010(no prelo).

Pelham WE Jr (1993). Pharmacotherapy for children with attention deficit hyperactivity disorder. School Psychology Review 1993.22,199-227.

Physicians' Desl Reference. 56th ed. Montvale, NJ: Medical Economics; 2002.

Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. Am J Psychiatry 2007; 164: 942-948.

Rohde LA, Biederman J, Busnello E, et al. ADHD in a school sample of Brazilian adolescents: a study of prevalence, comorbid conditions and impairments. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1999;38:716-722.

Ronen GM, Streiner DL, Rosenbaum P. Health Related Quality of Life in children with epilepsy: development and validation of self-report and parent proxy measures. Epilepsia 2003;44: 598-612.

Sabaz M, Cairns DR, Lawson JA, Nheu N, Bleasel AF, Bye AM. Validation of a new quality of life measure for children with epilepsy. Epilepsia 2000;41(6):765-74.

Sander JWAS. Some aspects of prognosis in the epilepsies: a review. Epilepsia 1993;34:1007-1016.

Schubert R. Attention Deficit Disorder and Epilepsy. Attention Deficit Disorder and epilepsy. Pediatric Neurology 2004;32:1-10.

Sherman EM, Slick DJ, Connolly MB, Eyrl KL. ADHD, neurological correlates and health-related quality of life in severe pediatric epilepsy. Epilepsia 2007; 48: 1083-1091.

Steele M, Weiss M, Swanson J, et al. A Randomized, Controlled, Effectiveness Trial of OROS-Methylphenidate Compared to usual care with Immediate-Release Methylphenidate Attention Deficit- Hyperactivity disorder. *Can J Clin Pharmacol* 2006;13: e50-e62.

Swanson JM. School-based assessments and interventions for ADD students. Irvine, CA: K. C. Publishing; 1992.

Szobot, C. M; Rohde, L. A; Katz, B; et al. A randomized crossover clinical study showing that methylphenidate-SODAS improves attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in adolescents with substance use disorder . *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2008; 41: 250-257.

Tan, M. and R. Appleton Attention deficit and hyperactivity disorder, methylphenidate, and epilepsy. *Arch Dis Child* 2005;90: 57-59.

Thome-Souza S, Kuczynski E, Assumpção Jr F, et al.. Which factors may play a pivotal role on determining the type of psychiatric disorder in children and adolescents with epilepsy? *Epilepsy Behav* 2004;5: 988-994.

Valera EM, Faraone SV, Murray KE, Seidman LJ. Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2007;61:1361–1369.

Waalder PE, Blom BH, Skeidsvoll H, Mykletum A. Prevalence, classification, and severity of epilepsy in children in western Norway. *Epilepsia* 2000 ; 41: 802-810.

Wechsler D. Wechsler Intelligence Scale for Children. 3rd ed .The Psychological Corporation; San Antonio, 1991.

Wechsler D. Teste de Inteligência para Crianças- WISC III-São Paulo: Casa do Psicólogo, 2002.

WHO, Ed. The development of the World Health Organization Quality of Life Assesment Instrument (WHOQOL)QOL Assesment: International perspectives QOL Assesment: International perspectives Berlin, J. Orley & W Kuyken ,1994.

Willens TE, Faraone SV, Biedermann J. Attention deficit/hyperactivity disorder in adults. JAMA 2004; 292:619-623.

Yong LI, Cheng-Ye JI, Jiong QIN, Zhi-Xiang Zhang. Factors affecting the quality of life in patients with epilepsy in Seoul, South Korea. Acta Neurol Scand 2003;108:428-434.

11 ANEXOS

Questionário para Pais e Professores

MTA SNAP-IV

Nome: _____ N° Prontuário: _____

Sexo: _____ DN: _____ Escolaridade: _____

Endereço: _____ Cidade: _____

Fone Resid: () _____ Cel: () _____ CEP: () _____

Cuidador: _____ Avaliado(a) por: _____

Data: ____/____/____

Para cada item, escolha a resposta que melhor descreve esta criança conforme as alternativas abaixo:

Nem um pouco (0); Um pouco (1); Bastante (2); Demais (3)

		0	1	2	3
1	Não presta atenção aos detalhes ou faz erros por falta de cuidado				
2	Tem dificuldade em manter atenção em tarefas ou brincadeiras				
3	Parece não escutar quando lhe falam diretamente				
4	Não segue instruções e falha em terminar temas, tarefas ou obrigações				
5	Tem dificuldades para organizar tarefas e atividades				
6	Evita e não gosta de atividades que exigem esforço mental				
7	Perde coisas com facilidade(brinquedos, material escolar)				
8	É facilmente distraído por estímulos alheios				
9	É esquecido nas atividades diárias				
10	Irriquieto com as mãos e os pés				
11	Não consegue ficar muito tempo sentado				
12	Corre muito e sobe em coisas em situações não apropriadas				
13	Tem dificuldades para brincar ou se envolver silenciosamente no lazer				
14	Está “a mil” ou frequentemente age como se estivesse “a todo vapor”				
15	Fala em demasia				
16	Dá respostas precipitadas antes das perguntas serem completadas				
17	Tem dificuldades para aguardar a sua vez				
18	Interrompe ou se intromete com os outros (conversas, brincadeiras)				
19	Descontrola-se				
20	Discute com os adultos				
21	Ativamente desafia ou recusa a seguir pedidos dos adultos ou regras				
22	Faz de propósito coisas que incomodam os outros				
23	Culpa os outros pelos seus erros ou má conduta				
24	É sensível ou facilmente incomodado pelos outros				
25	É raivoso e ressentido				
26	É malvado e vingativo				

Protocolo de pesquisa

Nome- DN
 Sexo- Filiação-
 Natural e Procedente-
 Endereço-
 Fone- e-mail-
 Nome, idade e parentesco do acompanhante-

Perfil psicossocial

Condições da residência-
 Quem cuida da criança?
 Profissão dos pais-
 Escolaridade dos pais-
 Idade dos pais-
 É adotivo ()
 Irmãos por parte de pai e mãe-
 Irmãos por parte de pai-
 Irmãos por parte de mãe-

Dados obstétricos

Realizou pré-natal? () Completo? () Usou fármacos e/ou drogas ()
 Quais –
 Internou na gravidez () Intercorrências ()
 HAS () DM () TPP () Hemorragia uterina()

Contrações () Infecções ()
 Outras intercorrências ou motivos de internação-
 Exames da gestação normais ()
 Ecografias () Sorologias () Outros ()
 Resultados anormais-
 Nascido a termo () Semanas ()
 Parto (C) (N)

Dados perinatais

Teste do pezinho-
 Peso - Estatura- PC- APGAR-
 Intercorrências () Quais-
 Internação () período ()
 Motivos-

Doenças que apresenta(ou) – APP

Visão () Audição () Internações () VCI ()
 TCE () MGT () Distúrbio do sono ()
 Observações-

DNPM

Idade- Sustento cefálico () Sentou () Engatinhou () Caminhou()
 Controle de esfínteres () Iniciou a falar () Usou Frases () Frases gramaticais ()
 Frases inteligíveis () Compreensão simples e complexa-
 Escolaridade- Aproveitamento-
 Dificuldades globais e/ou específicas-

Antecedentes Familiares

Epilepsia-

Doenças neuropsiquiátricas- TDAH

Consangüinidade e/ou genéticas-

Outras-

Fatores relacionados a epilepsia

Etiologia da epilepsia- (Tumor; Vascular; Infection; Dysplasia; Genetic/idiopathic; Cryptogenic;Trauma; Unknown)

Idade de início e circunstância da 1ª crise-

Idade de início das crises recorrentes-

Características do início da crise (aura, movimentos iniciais e/ou sensações)-

Evolução subsequente da crise (duração-estado epiléptico-, perda de consciência, confusão, queda, movimentos, moleza, rigidez, cheiros e gostos incomuns)-

Tipo de crises- (Parcial complexa; parcial; parcial complexa e parcial; secundariamente generalizada; outras generalizada)

Manifestações pós-ictais (focais- Todd/ difusas inespecíficas)-

Frequência das crises e ou agrupamentos-

Classificação da S. epiléptica- (localização relacionada; generalizada idiopática; sintomática criptogênica generalizada epilepsia; indeterminada)

Fatores precipitantes (privação de sono, uso de outras medicações/álcool, ciclo menstrual, mudanças alimentares, estresse extremo, doença ou febre, medicação atrasada-número de doses perdidas)

Número de crises parciais com e sem comprometimento social

Número de crises generalizadas não drop attacks

Número de crises generalizadas drop attacks

Fármacos (Número, posologia, apresentações, tempo de uso, já utilizados)

Grau de satisfação dos cuidadores (muito insatisfeitos, indiferente, satisfeitos, muito satisfeitos)

Estado psíquico do cuidador (Ansiedade, depressivo....)

Calendário de registro de crises-

Atividades/vida de relação

Freqüente escola () Regular () Especial () Inclusiva ()

Trabalha ()

Aposentadoria/invalidez ()

Relacionamento afetivo ()

Atividades básicas independentes ()

Necessita supervisão constante ()

Necessita supervisão fora de casa ()

Limita a atividade profissional dos cuidadores ()

Quais são as limitações no cotidiano-

Hobbies/esportes-

Comportamento

SNAP

IV-Kiddie

QUALIDADE DA VIDA DA CRIANÇA COM EPILEPSIA
(QVCE-50)

Nome:
Data:
Respondente:

5- Você acha que os remédios que seu filho toma para as crises fazem mal a ele?

- (4) Não fazem mal
(3) Muito raramente
(2) Algumas vezes
(1) Muitas vezes

DOMÍNIO FÍSICO

1- Você tem que tomar mais conta de seu filho por causa da epilepsia?

- (4) O normal de outra criança
(3) Um pouco mais de conta
(2) Muita mais conta
(1) Vivo o tempo todo tomando conta do meu filho

6- No último ano seu filho teve:

- (1) Tantas crises que não deu nem para contar
(2) Muitas crises
(3) Poucas crises
(4) Nenhuma crise

2- Seu filho, no dia-a-dia, parece mais cansado do que outras crianças?

- (1) Sempre
(2) Frequentemente
(3) Às vezes
(4) Nunca

7- No último ano seu filho teve:

- (1) Crises fortes e fracas
(2) Apenas crises fortes
(3) Apenas crises fracas
(4) Meu filho não teve crises (pule a 8 e 9)

3- Com que frequência seu filho reclama de dores (cabeça, barriga, corpo, etc.) para você?

- (1) Sempre
(2) Frequentemente
(3) Às vezes
(4) Nunca

8- Se seu filho teve crises, elas ocorreram:

- (1) Em qualquer hora do dia ou da noite
(2) Apenas de dia
(3) Apenas ao acordar
(4) Apenas à noite (durante o sono)

4- Com que frequência seu filho pratica esportes?

- (4) Toda semana
(3) Pelo menos uma vez ao mês

(2) Nem todo mês

(1) Nunca

9- Quando seu filho tem uma crise:

- (1) Ele não pode mais voltar às suas atividade
(2) Ele precisa repousar mais de uma hora antes de voltar às suas atividade
(3) Ele precisa repousar um pouco e depois volta às suas atividade
(4) Ele volta imediatamente às suas atividade

DOMÍNIO PSICOLÓGICO

10- Seu filho costuma estar triste:

- (1) Sempre
(2) Frequentemente
(3) Às vezes
(4) Nunca

13- Seu filho costuma se sentir diferente das outras crianças:

- (1) Sempre
(2) Frequentemente
(3) Às vezes
(4) Nunca

11- eu filho costuma estar ansioso:

- (1) Sempre
(2) Frequentemente
(3) Às vezes
(4) Nunca

14- Seu filho costuma se sentir discriminado:

- (1) Sempre
(2) Frequentemente
(3) Às vezes
(4) Nunca

12- Seu filho costuma estar preocupado:

- (1) Sempre
(2) Frequentemente
(3) Às vezes
(4) Nunca

15- Seu filho costuma ser medroso:

- (1) Sempre
(2) Frequentemente
(3) Às vezes
(4) Nunca

16- Seu filho costuma ser dependente:

- (1) Sempre
- (2) Frequentemente
- (3) Às vezes
- (4) Nunca

17- Seu filho costuma estar de mau humor:

- (1) Sempre
- (2) Frequentemente
- (3) Às vezes
- (4) Nunca

18- Seu filho costuma estar sem paciência:

- (1) Sempre
- (2) Frequentemente
- (3) Às vezes
- (4) Nunca

19- Seu filho costuma estar agressivo:

- (1) Sempre
- (2) Frequentemente
- (3) Às vezes
- (4) Nunca

20- Seu filho costuma sentir que as pessoas não o compreendem?

- (1) Sempre
- (2) Frequentemente
- (3) Às vezes
- (4) Nunca

21- Seu filho costuma brincar com outras crianças:

- (4) Sempre
- (3) Frequentemente
- (2) Às vezes
- (1) Nunca

22- Seu filho costuma sentir medo de lugares e pessoas estranhas:

- (1) Sempre
- (2) Frequentemente
- (3) Às vezes
- (4) Nunca

23- Seu filho não costuma se preocupar com os sentimentos das outras pessoas:

- (1) Sempre
- (2) Frequentemente
- (3) Às vezes
- (4) Nunca

24- Seu filho costuma sair com outras crianças:

- (4) Sempre
- (3) Frequentemente
- (2) Às vezes
- (1) Nunca

25- Seu filho costuma desejar ser outra pessoa ou viver em outro lugar?

- (1) Sempre
- (2) Frequentemente
- (3) Às vezes
- (4) Nunca

26- Seu filho costuma agir sem pensar (de impulso)?

- (1) Sempre
- (2) Frequentemente
- (3) Às vezes
- (4) Nunca

27- Seu filho costuma exigir muita atenção?

- (1) Sempre
- (2) Frequentemente
- (3) Às vezes
- (4) Nunca

DOMÍNIO SÓCIO-FAMILIAR

28- Você acha que algumas pessoas ficam desconfortáveis próximas de seu filho pelo fato de ele ser epilético?

- (1) Sempre
- (2) Frequentemente
- (3) Às vezes
- (4) Nunca

29- O problema de seu filho limita suas diversões:

- (1) Sempre
- (2) Frequentemente
- (3) Às vezes
- (4) Nunca

30- O problema do seu filho o deixa muito separado de outras crianças:

- (1) Sempre
- (2) Frequentemente
- (3) Às vezes
- (4) Nunca

31- O problema do seu filho assusta outras pessoas:

- (1) Sempre
- (2) Frequentemente
- (3) Às vezes
- (4) Nunca

32- Como é o relacionamento de seu filho com os pais?

- (4) Excelente
- (3) Bom
- (2) Regular
- (1) Ruim

33- Como você acha que é o relacionamento de seu filho com os irmãos? (se não tem irmão, pule.)

- (4) Excelente
- (3) Bom
- (2) Regular
- (1) Ruim

34- Os planos para o futuro da sua família já foram mudados por causa da doença de seu filho?

- (1) Muitas vezes (3) Poucas vezes
(2) De vez em quando (4) Nunca

DOMÍNIO COGNITIVO-EDUCACIONAL

35- Seu filho já recebeu queixas da escola em relação ao seu rendimento e interesse?

- (1) Várias vezes
(2) Algumas vezes
(3) Poucas vezes
(4) Nunca

42- Seu filho tem dificuldade para ser organizado?

- (1) Sempre
(2) Frequentemente
(3) Às vezes
(4) Nunca

36- Seu filho já recebeu queixas da escola por causa de seu comportamento?

- (1) Várias vezes
(2) Algumas vezes
(3) Poucas vezes
(4) Nunca

43- Seu filho tem dificuldade de memória?

- (1) Sempre
(2) Frequentemente
(3) Às vezes
(4) Nunca

37- Seu filho tem dificuldade para raciocinar e resolver problemas?

- (1) Sempre
(2) Frequentemente
(3) Às vezes
(4) Nunca

44- Seu filho tem dificuldade para entender o que outras pessoas lhe pedem?

- (1) Sempre
(2) Frequentemente
(3) Às vezes
(4) Nunca

38- Seu filho tem dificuldade para tomar decisões sozinho?

- (1) Sempre
(2) Frequentemente
(3) Às vezes
(4) Nunca

45- Seu filho tem dificuldade para entender direções?

- (1) Sempre
(2) Frequentemente
(3) Às vezes
(4) Nunca

39- Seu filho tem dificuldade para se concentrar nos estudos?

- (1) Sempre
(2) Frequentemente
(3) Às vezes
(4) Nunca

46- Seu filho tem dificuldade para cumprir pequenas tarefas em casa (tipo pegar um copo d'água ou uma roupa no armário)?

- (1) Sempre
(2) Frequentemente
(3) Às vezes
(4) Nunca

40- Seu filho tem dificuldade para fazer uma coisa de cada vez?

- (1) Sempre
(2) Frequentemente
(3) Às vezes
(4) Nunca

47- Seu filho tem dificuldade para cumprir tarefas mais difíceis (tipo pegar mais de uma coisa ao mesmo tempo na geladeira ou fazer uma compra)?

- (1) Sempre
(2) Frequentemente
(3) Às vezes
(4) Nunca

41- Seu filho tem dificuldade para fazer rapidamente o que é pedido?

- (1) Sempre
(2) Frequentemente
(3) Às vezes
(4) Nunca

48- Seu filho tem dificuldade para escrever?

- (1) Sempre
(2) Frequentemente
(3) Às vezes
(4) Nunca

49- Seu filho tem dificuldade para fazer contas?

- (1) Sempre
- (2) Frequentemente
- (3) Às vezes
- (4) Nunca

50- Seu filho tem dificuldade para ler certo?

- (1) Sempre
- (2) Frequentemente
- (3) Às vezes
- (4) Nunca

Se você tivesse que dar uma nota para a qualidade da vida do seu filho, em relação ao problema do seu filho, qual seria esta nota (de 0 a 10)? _____

Escreva mais alguma coisa que você ache importante sobre a vida de seu filho.

CRIVO DE CORREÇÃO

FÍSICO (F)

- 1- ()
 2- ()
 3- ()
 4- ()
 5- ()
 6- ()
 7- ()
 8- () se não respondida, ponto máximo
 9- () se não respondida, ponto máximo

ESCORE: (Q1-9) x 100 / 36 = _____

SÓCIO-FAMILIAR (SF)

- 28- ()
 29- ()
 30- ()
 31- ()
 32- ()
 33- ()
 34- ()

ESCORE: (Q28-34) x 100 / 28 = _____

PSICOLÓGICO (P)

- 10- ()
 11- ()
 12- ()
 13- ()
 14- ()
 15- ()
 16- ()
 17- ()
 18- ()
 19- ()
 20- ()
 21- ()
 22- ()
 23- ()
 24- ()
 25- ()
 26- ()
 27- ()

ESCORE: (Q10-27) x 100 / 72 = _____

COGNITIVO-EDUCACIONAL (CE)

- 35- ()
 36- ()
 37- ()
 38- ()
 39- ()
 40- ()
 41- ()
 42- ()
 43- ()
 44- ()
 45- ()
 46- ()
 47- ()
 48- ()
 49- ()
 50- ()

ESCORE: (Q35-50) x 100 / 64 = _____

ESCORE TOTAL:

(F + P + SF + CE) x 100 / 200 = _____

AVALIADOR: _____

ESCALA BARKLEY DE AVALIAÇÃO DE EFEITOS COLATERAIS DE MEDICAÇÕES ESTIMULANTES

Nome:

Data:

Pessoa que completou este questionário:

INSTRUÇÕES

Por favor, pontue cada comportamento de 0 (ausente) até 9 (grave). Circule somente um número ao lado de cada item. Um zero significa que você não tem visto o comportamento nesta criança durante a última semana, e um 9 significa que você tem notado o comportamento e acredita que ele seja ou muito grave ou ocorra muito frequentemente.

Comportamento	Ausente									Sério										
1-Insônia/ dificuldade para dormir	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
2- Pesadelos	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
3- Fica com olhar perdido ou Sonha acordado	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
4- Fala menos com os outros	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
5- Desinteressado pelos outros	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
6- Apetite diminuído	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
7- Irritável	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
8- Dores de estômago	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
9- Dores de cabeça	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
10- Sonolência	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
11- Triste / Infeliz	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
12- Chora fácil	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
13- Ansioso	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
14- Rói as unhas	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
15- Eufórico / Feliz fora do comum	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
16- Tontura	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
17-Tiques ou movimentos de nervoso	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9

TABELA 5- Escala de gravidade de crise epiléptica de Hague

- 1- Com que frequência você nota a diminuição de consciencia de sua criança numa crise epiléptica?
1= sempre 2= geralmente 3=às vezes 4=nunca
- 2- Por quanto tempo tal diminuição de consciencia dura? (Contando do tempo que iniciou a crise epiléptica até o tempo de consciencia normal)
1= muito longo 2=longa 3= curto 4=muito curto
- 3- Com que gravidade tem sido as crises epilépticas ao todo?
1= muito grave 2=grave 3=suave 4=muito suave
- 4- Houve contração (ou convulsão) muscular ou caimbras nos braços ou pernas durante o ataque?
1= sempre 2= geralmente 3=às vezes 4=nunca
- 5- Em caso afirmativo, quanto tempo durou?
1=mutíssimo tempo 2= muito tempo 3=pouco tempo 4=muito pouco tempo
- 6- Com que clareza observa-se os sintomas da crise epiléptica?
1= nota-se claramente, óbvio para qualquer um 2=razoavelmente claro os sintomas, a maioria das pessoas notaria 3=não muito claro de se notar, a maioria das pessoas não notaria 4=difícil de notar, só pessoas muito alerta notariam o ataque.
- 7- Durante ou depois do ataque com que frequencia a criança fica confusa?
1=sempre 2=geralmente 3=às vezes 4=nunca
- 8- Durante o ataque com que frequência a criança urina-se?
1=sempre 2=geralmente 3=às vezes 4=nunca
- 9- Durante o ataque, com que frequência a criança morde a língua?
1=sempre 2=geralmente 3=às vezes 4=nunca
- 10- Com que frequencia sua criança se machucou durante um ataque? (além de morder a língua)
1=sempre 2=geralmente 3=às vezes 4=nunca
- 11- Uma vez findado o ataque, sua criança estava sonolenta (incluindo a sonolência casual pelo uso de medicação como o Diazepan)
1=sempre 2=geralmente 3=às vezes 4=nunca
- 12- Após um ataque a criança se queixou de enjoo, dor de cabeça ou dor muscular?
1=sempre 2=geralmente 3=às vezes 4=nunca ou desconhecido, minha criança não tem condições de reclamar a respeito.
- 13- Após um ataque, quanto tempo leva para a sua criança voltar a que se chama de atividade normal?
1=muitíssimo tempo 2=muito tempo 3=pouquíssimo tempo ou imediatamente após um ataque.

*Perguntas a serem feitas para uma mãe ou pai de uma criança acometida de crises epilépticas no últimos 3 meses.

Adaptado do Carpay et al.(8), com permissão.

TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado a participar de um estudo sobre o Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) em Crianças e Adolescentes com Epilepsia. Nesta pesquisa será utilizada a medicação Metilfenidato (Ritalina) e será observada sua modulação sobre as crises convulsivas e a qualidade de vida. Por volta de 50% das crianças com epilepsias de difícil controle apresentam também TDAH e isto atrapalha muito o funcionamento destas em seus diversos ambientes de convívio. O Metilfenidato é o fármaco (remédio) de escolha para pacientes com TDAH, mas existe uma preocupação com o risco deste medicamento atrapalhar o tratamento da epilepsia. Entretanto, não existem evidências concretas de que o Metilfenidato atrapalhe o controle das crises e, infelizmente, um número grande de crianças (e adolescentes) com epilepsia e TDAH sofre desnecessariamente pelo receio dos médicos de receitar um medicamento que pode melhorar a qualidade de vida.

A sua participação se dará de forma livre e espontânea e será a seguinte: inicialmente será feito o diagnóstico para este transtorno através de testes que avaliam a presença dos sintomas de déficit de atenção e hiperatividade e também examinam se a criança ou adolescente apresenta algum outro problema de comportamento. Os testes que serão utilizados neste diagnóstico serão o SNAP IV e o Kiddie-SADS-PL. Além disto, outros testes que examinam o nível de inteligência (Escala de Inteligência Weschler- WISC III) e também a qualidade de vida em crianças e adolescentes com epilepsia (Qualidade de Vida em Crianças com Epilepsia-QVCE-50) também serão aplicados. Esta avaliação será feita em três etapas com o tempo médio de 30 minutos para cada um dos instrumentos e faz parte do projeto de pesquisa da mestrandia Ana Lucia Germano da Silva Radziuk denominado “Transtorno de Déficit de

Atenção/Hiperatividade (TDAH) em Crianças e Adolescentes com Epilepsias de Difícil Controle: Influência do Tratamento com Metilfenidato sobre a Qualidade de Vida.

Podem ocorrer os seguintes sintomas decorrentes do uso de metilfenidato: dor de cabeça, tremores, dor na barriga, diminuição do apetite e irritabilidade que costumam ceder com o passar dos dias e não impedem a continuação do tratamento.

O objetivo deste estudo é esclarecer se o uso da medicação Metilfenidato, habitualmente usada para tratamento de crianças e adolescentes com este transtorno, trará benefícios positivos na qualidade de vida destes pacientes, como o controle da impulsividade e hiperatividade, a melhora da atenção com conseqüente melhoria no desempenho escolar, familiar e social.

A pesquisa será realizada no ambulatório de Epilepsias Graves do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica, na cidade de Porto Alegre, Rio Grande do Sul. Não há compensação financeira decorrente da participação neste estudo. O medicamento será prescrito como utilizado na prática clínica e sua obtenção ficará a cargo do paciente e sua família.

Espera-se que os resultados deste trabalho possibilitem uma melhor compreensão do impacto terapêutico do uso do Metilfenidato sobre o desempenho cognitivo, familiar e social decorrente deste transtorno neuropsiquiátrico. Os procedimentos éticos em pesquisa com seres humanos serão integralmente respeitados (Declaração de Helsinque,1996), assegurando sigilo e confidencialidade dos dados obtidos com as crianças e adolescentes avaliados. O material de coleta de dados será armazenado no Grupo de Pesquisa em Epilepsia e Neurologia do Comportamento, no Programa de Pós-Graduação em Medicina da PUCRS, por um prazo de cinco anos, e

disponibilizados aos pacientes e responsáveis em forma de avaliação. Maiores informações poderão ser obtidas diretamente com a mestrande Ana Lucia Germano da Silva Radziuk, por telefone (51) 9961.1185 ou e-mail: aradziuk@via-rs.net, e os telefones do Prof. Dr. André Palmira (orientador) 051 3320 3223 e do Comitê de Ética em Pesquisa -PUCRS 051 3320.3345.

Eu....., adolescente identificado, fui devidamente informado sobre os objetivos e procedimentos desta pesquisa de forma clara. Sei que poderei obter novas informações durante o estudo e que terei a liberdade de retirar o consentimento de participação na pesquisa a qualquer momento. Ao assinar esse termo, dou o meu consentimento, concordando em participar deste projeto de pesquisa. Recebi também uma cópia deste Termo de Consentimento bem como tenho conhecimento que uma cópia do mesmo, por mim assinada, permanecerá em poder da pesquisadora à disposição do Comitê de Ética em Pesquisa.

Assinatura do Paciente

Assinatura da Pesquisadora – Ana Lucia Germano da Silva Radziuk

Data:

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Seu filho/a está sendo convidado a participar de um estudo sobre o Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) em crianças e adolescentes com Epilepsia. Nesta pesquisa será utilizada a medicação Metilfenidato (Ritalina) e será observada sua modulação sobre as crises convulsivas e a qualidade de vida. Por volta de 50% das crianças com epilepsias de difícil controle apresentam também TDAH e isto atrapalha muito o funcionamento destas crianças nos seus diversos ambientes. O Metilfenidato é o fármaco de escolha para pacientes com TDAH, mas existe uma preocupação com o risco deste medicamento atrapalhar o tratamento da epilepsia. Entretanto, não existem evidências concretas de que o Metilfenidato atrapalhe o controle das crises e, infelizmente, um número grande de crianças com epilepsia e TDAH sofre desnecessariamente pelo receio dos médicos de receitar um medicamento que pode melhorar a qualidade de vida.

A participação de seu filho/a se dará de forma livre e espontânea e será a seguinte: inicialmente será feito o diagnóstico para este transtorno através de testes que avaliam a presença dos sintomas de déficit de atenção e hiperatividade e também examinam se a criança apresenta algum outro problema de comportamento. Os testes que serão utilizados neste diagnóstico serão o SNAP IV e o Kiddie-SADS-PL. Além disto, outros testes que examinam o nível de inteligência (Escala de Inteligência Weschler- WISC III) e também a qualidade de vida em crianças e adolescentes com epilepsia (Qualidade de Vida em Crianças com Epilepsia-QVCE-50) também serão aplicados. Esta avaliação será feita em três etapas com o tempo médio de 30 minutos

para cada um dos instrumentos e faz parte do projeto de pesquisa da mestranda Ana Lucia Germano da Silva Radziuk denominado “Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH) em Crianças e Adolescentes com Epilepsias de Difícil Controle: Influência do tratamento com Metilfenidato sobre a Qualidade de Vida.

Podem ocorrer os seguintes sintomas decorrentes do uso de metilfenidato: dor de cabeça, tremores, dor na barriga, diminuição do apetite e irritabilidade que costumam ceder com o passar dos dias e não impedem a continuação do tratamento.

O objetivo deste estudo é esclarecer se o uso da medicação Metilfenidato, habitualmente usada para tratamento de crianças e adolescentes com este transtorno, trará benefícios positivos na qualidade de vida destes pacientes, como o controle da impulsividade e hiperatividade, a melhora da atenção com conseqüente melhoria no desempenho escolar, familiar e social.

A pesquisa será realizada no ambulatório de Epilepsias Graves do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica, na cidade de Porto Alegre, Rio Grande do Sul. Não há compensação financeira decorrente da participação neste estudo. O medicamento será prescrito como utilizado na prática clínica e sua obtenção ficará a cargo do paciente e sua família.

Espera-se que os resultados deste trabalho possibilitem uma melhor compreensão do impacto terapêutico do uso do Metilfenidato sobre o desempenho cognitivo, familiar e social decorrente deste transtorno neuropsiquiátrico. Os procedimentos éticos em pesquisa com seres humanos serão integralmente respeitados (Declaração de Helsinque,1996), assegurando sigilo e confidencialidade dos dados obtidos com as crianças e adolescentes avaliados. O material de coleta de dados será

armazenado no Grupo de Pesquisa em epilepsia e Neurologia do Comportamento, no Programa de Pós-Graduação em Medicina da PUCRS, por um prazo de cinco anos, e disponibilizados aos pais em forma de avaliação. Maiores informações poderão ser obtidas diretamente com a mestrande Ana Lucia Germano da Silva Radziuk, por telefone (51) 9961.1185 ou e-mail: aradziuk@via-rs.net, e os telefones do Prof. Dr. André Palmirini (orientador) 051 3320 3223 e do Comitê de Ética em Pesquisa -PUCRS 051 3320.3345.

Eu fui devidamente informado sobre os objetivos e procedimentos desta pesquisa de forma clara. Sei que poderei obter novas informações durante o estudo e que terei a liberdade de retirar o consentimento de participação na pesquisa a qualquer momento. Ao assinar esse termo, dou o meu consentimento, concordando que o/a participante faça parte deste projeto de pesquisa. Recebi também uma cópia deste Termo de Consentimento bem como tenho conhecimento que uma cópia, por mim assinada, permanecerá em poder da pesquisadora à disposição do Comitê de Ética em Pesquisa.

Nome do Responsável Legal (por extenso, legível)

Assinatura do Responsável

Assinatura da Pesquisadora – Ana Lucia Germano da Silva Radziuk


Data:

13 ARTIGO EM INGLÊS


13.1 Termo de Aceite

NEUROLOGY Manuscript Submission 

Assunto:

De: Journal@neurology.org
Adicionar contatoData: Domingo, 22 de Agosto de 2010 10:13 

Para: Andre Palmmini <apalmini@uol.com.br>

Cc: Ana Lucia Radziuk <aradziuk@via-rs.net>
Kleber Santos <klebercavalcantesantos@gmail.com>
Rosana Rotert <rosana.rotert@gmail.com>
Fernanda Bastos <fernandabastospsi@gmail.com>
Ceres Oliveira <ceresoliveira@terra.com.br> 

NEUROLOGY MS ID#: NEUROLOGY/2010/356907

MS TITLE: Methylphenidate improves quality of life of children and adolescents with
ADHD and difficult-to-treat epilepsies

Dear Dr. Palmmini:

The above mentioned manuscript has been submitted to NEUROLOGY by the
Corresponding Author. If you did not approve the submission, please contact the
Editorial Office immediately at journal@neurology.org.

Please use the assigned manuscript number in all further correspondence. We will

contact you once the review process has been completed.

Be sure to visit <http://submit.neurology.org> and log in to your Author Area.. Once logged in, you may check on the status of your manuscript.

If you have any questions or concerns about your paper, do not hesitate to contact us by e-mail: journal@neurology.org or by phone: 651-695-2782.

Thank you for giving NEUROLOGY this opportunity to consider your work.

Sincerely,

NEUROLOGY Editorial Office

Neurology® | 1080 Montreal Avenue | St. Paul, MN 55116

tel. (651) 695-2782 | fax (651) 332-8608

NOTICE: This message may contain confidential or legally privileged information intended only for the use of the addressee(s) named above. Unauthorized use, disclosure, distribution, or copying is prohibited. If you have received this message in error, please reply to the sender and delete the original message. Thank you

13.2 Artigo

**Methylphenidate improves quality of life of children and adolescents
with ADHD and difficult-to-treat epilepsies**

A.L. Radziuk, MD, K. Santos, MD, R. Rotert, Psych, F. Bastos, Psych, A. Palmi
Palmini, MD, PhD

Severe Epilepsies Outpatient Clinic, Neurology Service, Hospital São Lucas, Faculty of Medicine and The Brain Institute (InsCER), Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, RS, Brazil

Key Words: Epilepsy, ADHD, quality of Life, methylphenidate

Title character count:102

Number of words in the abstract: 202

Number of words in the body of the manuscript: 3,097

Number of pages: 31

Number of tables:3

Number of figures:2

Corresponding author:

André Palmi

Serviço de Neurologia – Hospital São Lucas da PUCRS

Av. Ipiranga, 6690 conj. 220

90610-000, Porto Alegre, RS, Brasil

E-mail: apalmi@uol.com.br

Funding:

This study was self-funded and performed in the context of the Graduate Courses in Health Sciences of PUCRS as part of Dr. Radziuk's master degree.

Involvement of the authors:

Ana Lucia Radziuk and Kleber Santos collected the data and Rosana Rotert and Fernanda Bastos performed the IQ evaluations. Andre Palmimi supervised the study and co-wrote the manuscript.

Disclosures:

Dr. A.L. Radziuk has nothing to disclose

Dr. K. Santos has nothing to disclose

Dr. A Palmimi has nothing to disclose

Psych R. Rotert has nothing to disclose

Psych F. Bastos has nothing to disclose

Abstract

Rationale: Co-morbidity between difficult-to-treat epilepsies and ADHD is frequent and impacts negatively on quality of life. The commonly held (yet poorly substantiated) view that stimulants may worsen seizure control has prevented studies evaluating the impact of such treatment in this population. *Objective:* We wanted to study the effect of methylphenidate in the quality of life of children and adolescents with difficult-to-treat epilepsies who met DSM-IV criteria for ADHD. *Methods:* Open label, non-controlled trial, with intention-to-treat analysis following 30 patients for 6 months. Subjects received methylphenidate following 3 months of baseline, during which antiepileptic drugs (AEDs) were adjusted and epilepsy, ADHD and quality of life variables were assessed. Multivariate regression analysis identified the main variables correlated with outcome. *Results:* Only one patient withdrew because of seizure worsening. Following methylphenidate introduction, reaching doses of 0.40 - 0.50 mg/kg/day, a marked improvement in quality of life scores and a significant reduction in seizure frequency and severity were observed. Female sex, reduction of core ADHD symptom burden and tolerability to adequate doses of methylphenidate correlated with quality of life scores. *Conclusion:* These preliminary data suggest that methylphenidate treatment is safe and effective to patients with ADHD and difficult-to-treat epilepsies impacting positively on quality of life scores.

Epilepsy affects around 1% of children and adolescents^(1,2) and behavioral and cognitive symptoms fulfilling DSM-IV criteria for psychiatric disorders are common^(3,4). Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) affects between 5 and 6% of children⁽⁵⁾ and is a prominent psychiatric co-morbidity of epilepsy^(6,7). Recent data suggest that 12 to 60% of children with epilepsy have ADHD⁽⁸⁾ the higher figure concerning patients with severe epilepsies^(9,10). Both epilepsy and ADHD independently predict low scores in health-related quality of life scales⁽¹¹⁻¹³⁾.

The mechanisms underlying the co-morbidity between epilepsy and ADHD are unclear, but likely involve genetic and environmental factors⁽¹⁴⁾. Both entities have a strong genetic component⁽¹⁵⁾ and frequent seizures, epileptiform discharges and the effects of antiepileptic drugs (AED) may combine to cause ADHD symptoms^(16,17). However, ADHD symptoms often appear before seizure onset⁽¹⁸⁾ suggesting that the seizures and their treatment may not have much to do with the psychiatric co-morbidity. For instance, Hermann et al.⁽¹⁹⁾ reported 23 patients with ADHD and new-onset epilepsy, and in 19 ADHD symptoms preceded seizure onset and a recent epidemiologic study showed that the risk of epilepsy was 2.5 times greater in children already with ADHD symptoms⁽³⁾.

ADHD is a chronic disorder which persists into adulthood in about two-thirds of patients⁽²⁰⁾ and causes a negative impact on family and other social relationships, academic achievement and occupational history^(21,22). Treating ADHD is thus crucial to improve quality of life for patients and families. Although a number of psychosocial interventions have been proposed, the cornerstone of ADHD treatment are stimulant medications, particularly methylphenidate^(23,24).

However, when there is co-morbidity with epilepsy, a clinical dilemma ensues because of the long held view that methylphenidate may reduce seizure threshold and interfere with seizure control ⁽²⁵⁾. Nonetheless, this view has been challenged on several accounts ⁽¹²⁾. First, methylphenidate is as effective in alleviating ADHD symptoms in patients who have associated epilepsy as it does in patients with ADHD without epilepsy ^(11, 26). Furthermore, available data do not indicate loss of seizure control with methylphenidate in patients with well controlled epilepsy ^(11, 27) and the limited data suggesting otherwise is not conclusive ⁽²⁴⁾. Data in patients with difficult-to-treat or refractory epilepsies, however, is not available.

Children with ADHD and difficult-to-treat epilepsies have educational, physical, social and emotional difficulties throughout life ⁽¹⁴⁾ leading to interference with quality of life ⁽¹⁰⁾. Whether treatment of ADHD symptoms with stimulants in these children and adolescents may improve quality of life is not known and constitutes the rationale of this study. We selected patients with difficult-to-treat epilepsies and ADHD in a tertiary epilepsy center, treated their ADHD symptoms with methylphenidate and measured the impact on the seizures and in their quality of life.

Subjects and methods

This is an open label, non-controlled, trial with intention-to-treat analysis conducted at the Severe Epilepsies Outpatient Clinic of the Hospital São Lucas da PUCRS, in Porto Alegre, Brazil. Between March 2008 and December 2009, 78 children and adolescents (6-16 years of age) with difficult-to-treat epilepsy defined by at least one seizure in the previous 3 months on adequate doses of at least 2 adequate

antiepileptic drugs (AED) were screened with the Swanson, Nolan and Pelham questionnaire, version IV (SNAP IV) ^(28, 29) because they also had behavioral abnormalities or difficulties at school. Thirty were excluded either because they did not have ADHD or did have significant ADHD symptoms but could not undergo IQ testing. Another 13 could not be included because of a progressive neurological disorder or a clinical disorder deemed incompatible with methylphenidate use. Two others were scheduled for epilepsy surgery in the following weeks and the parents of 3 patients declined inclusion.

The 30 remaining patients engaged in a number of evaluation procedures, beginning with a clinical interview to establish the diagnosis of ADHD and its subtype according to DSM-IV criteria by two trained child neurologists. A trained rater then applied the Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children - Present and Lifetime Version ^(30, 31) and a clinic committee including a pediatrician, a psychologist and 2 neurologists reviewed all data to confirm the diagnosis of ADHD and to identify additional psychiatric disorders according to DSM-IV. The Weschler Intelligence Scale for Children -WISC III ⁽³²⁾- determined the presence of mental retardation when the score was ≤ 69 , according to International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems ICD-10 ⁽³³⁾. To assess quality of life, we used a specific instrument based upon the 'Impact of Childhood Illness Scale' ⁽³⁴⁾, validated for the Brazilian population (Quality of Life in Children with Epilepsy – QVCE) ⁽²¹⁾. This is a 50-item questionnaire subdivided into 4 domains: physical, psychological, social and cognitive-educational. Each item is scored 1-4, with higher scores indicating better quality of life in each domain. A general score based on all 50 items was also obtained. Results are reported as percentage of total in

each and across all domains. Seizure severity was quantified at monthly visits (see below) with the Hague Seizure Severity Scale (HASS), an inventory of 13 ictal and postictal problems, reliable in terms of test-retest stability and internal consistency⁽³⁵⁾. Scores range from 13 (no seizures) to 52 (maximum seizure severity). The Barkley Side Effects Rating Scale⁽³⁶⁾ was used to adjust methylphenidate dosage. This scale probes 17 symptoms and scores each from 0 (absent) to 9 (severe). Three and 7 are the cut-off limits for mild and severe intensity of a given symptom; scores 4-6 indicate medium severity.

The timetable for evaluative and interventional procedures is summarized in Figure 1. Patients were seen at least 4 times in 6 months: at the outset of baseline (T - 3), 3 months later, when methylphenidate was started (T0) and then one (T +1) and 3 (T +3) months later. During the first 3 months (baseline period, T -3 to T0), modifications in AED type and/or dosages were performed. At the outset of the baseline period patients were evaluated with the SNAP-IV, QVCE, HASS scales and also had their seizure frequency in the 3 previous months noted. Three months later (T0), methylphenidate was started and slowly titrated up at a rate of 2,5mg/week in children with less and at 5mg/week in children with more than 30Kg⁽³⁷⁻³⁹⁾. At this and each subsequent visit (T +1 and T +3), scores of the scales described above were obtained to monitor evolution of ADHD symptoms (SNAP-IV), quality of life (QVCE), seizure severity (HASS)- table 2 , and also that of the Barkley Side Effects Rating Scale .

Three of the 30 patients did not complete the trial: one had severe headache between T +1 and T +3, in other the seizure frequency increased significantly between T0 and T +1. This patient had an average of 5 seizures/month during baseline and had 8 seizures already in the first week with methylphenidate and a third had an episode of

aggressiveness following methylphenidate onset (between T0 and T +1). These 3 patients were included in the intention-to-treat analysis as ‘last observation carried forward’ (LOCF).

Safety measures included providing the researchers’ mobile phone number to parents, neurology residents and emergency room staff. Parents were instructed to call or present to the emergency room should generalized seizures or any other serious side effects occur. In addition, they were informed about the objectives and risks of the study, particularly the risk of more frequent or severe seizures, and patient inclusion occurred only after their formal agreement, according to the rules of the 196/96 resolution of the National Health Council of the Ministry of Health of Brazil. The study was additionally approved by the Ethics Committee of our Institution.

Statistical analyses

Quantitative data were referred to as means +/- standard deviation or median and inter-quartile amplitude, according to the symmetry of the distribution, and analyzed with the Shapiro-Wilk test. Associations between quantitative variables were tested with Pearson’s or Spearman’s linear correlation. Means were compared with Student’s t-test or one-way ANOVA, if data derived from 2 or more groups, respectively. Comparison of scores obtained at each of the 4 visits was performed through ANOVA with repeated measures with post-hoc Bonferroni correction for data with symmetric distribution or with Friedman’s test with post-hoc Wilcoxon correction, adjusted by Finner, for asymmetrical data. A multiple linear regression backward model was used to control for confounding factors and identify variables independently

associated with quality of life. Variables were entered in the model if they had a $p < 0.20$ in the bivariate analysis. Analyses were performed at SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) version 17.0 and PEPI (Programs for Epidemiologists) version 4.0. Significance level was established at 5%.

Results

Table 1 describes the sample. Mean age at seizure onset, at inclusion in the study and duration of epilepsy were, respectively, 29 months, 11.5 years and 7.7 years. Two-thirds were boys, with mean IQ of 75. Eight patients had had severe perinatal hypoxia with diffuse or localized MRI atrophic lesions. Another 8 had malformations of cortical development or tuberous sclerosis some of whom were being considered for surgical treatment, 2 had bilateral asymmetrical hippocampal malformations and the other 12 did not have structural lesions identified on MRI.

Seizure frequency and severity

Intention-to-treat analysis with LOCF, including the 3 patients who did not complete the study, showed a significant reduction in seizure frequency and severity from baseline (T -3) until 1 month after methylphenidate onset (T +1) ($p < 0.001$), with stabilization between 1 and 3 months with the stimulant medication (Table 2). More specifically, significant reductions were observed both between T -3 and T0, ie, after AED adjustments but before methylphenidate onset, but also between T0 and T +1, suggesting an additional effect of methylphenidate on seizure control, which remained stable for the ensuing months (Table 2).

ADHD symptoms

According to SNAP-IV, the proportion of patients with significant inattention, hyperactivity and oppositional-defiant symptoms decreased, respectively, from 93%, 60% and 57% to 30%, 3% and 16.7% at the end of the study, ie, 3 months after methylphenidate onset ($p < 0.001$). Data in table 2 show the evolution of ADHD symptoms during the study, in particular the lack of symptomatic effect of AED adjustments, before methylphenidate use (T -3 until T0).

Dosage of methylphenidate

Before adjustments dictated by side effects in 5 patients, mean dose of methylphenidate reached $0,39 \pm 0,18$ mg/kg (range: 0,12 to 0,83), whereas at the end of the study mean dose was $0,40 \pm 0,15$ mg/kg (range: 0,13 to 0,80 mg/kg; $p=0.56$) (Table 3).

Quality of life

QVCE scores did not change significantly during baseline, following adjustments in AED treatment. However, 1 and 3 months after introduction of methylphenidate a marked increase in quality of life scores compared to the 3 months of baseline was noted, encompassing all domains ($p < 0.001$). These scores did not significantly differ between 1 and 3 months after stimulant onset, except for the cognitive domain, which improved further (Table 2).

Multivariate linear regression showed that alleviation of ADHD symptom burden, female sex and tolerability to methylphenidate correlated with global scores in the quality of life scale. The greater the reduction in SNAP-IV scores, the higher the QVCE scores. Furthermore, girls and patients who did not need to decrease methylphenidate doses due to side effects had, respectively, a probability 8% and 11% higher of increase their quality of life scores. Table 4 summarizes these findings and also indicates significant correlations between particular variables and specific domains of the QVCE. Of note, age at seizure onset correlated positively with the cognitive-educational domain and presence of generalized tonic-clonic seizures correlated negatively with the physical domain of the QVCE. Notwithstanding these latter correlations, the variables accepted by the model (table 4) were more related to ADHD than to the epilepsy (e.g. seizure frequency and severity), suggesting that the former bear a closer relationship to the quality of life scores in patients with this co-morbidity. Figure 2 details global and domain-specific quality of life scores before and after MPD.

Discussion

There is a consensus that neurologists need to pay more attention to the psychiatric co-morbidities of epilepsy. Not only are these co-morbidities frequent but, challenging superficial assumptions about suffering in patients with epilepsy, a growing number of studies have been demonstrating that quality of life may relate more to behavior than to seizure variables. For instance, Choi-Kwon⁽⁴⁰⁾ showed that the

presence of co-morbid depression is a better predictor of quality of life than seizure control.

ADHD is highly prevalent in children and adolescents with epilepsy in general, but particularly in those with difficult-to-treat epilepsies, and the negative impact of this co-morbidity have been recently shown^(9, 10). However, the pharmacological management of ADHD in the context of difficult-to-treat epilepsies is plagued by the commonly held view that stimulants may worsen seizure control. Therefore, data on the possible impact of treating ADHD symptoms with stimulants in the quality of life of these children are lacking.

Within the limitations of an open label, uncontrolled trial, our results suggest that low to moderate doses of methylphenidate significantly reduce ADHD symptoms and improve quality of life in children and adolescents with difficult-to-treat epilepsies. Furthermore, as detailed elsewhere (Santos et al, in preparation), treatment with methylphenidate in these doses was an adjuvant to AEDs in reducing seizure frequency and severity, instead of an obstacle to seizure alleviation (table 2).

As preliminary as these findings should be taken, they shed light on a number of issues that deserve more careful scrutiny in the future. First and foremost, the data suggest that adequately treating ADHD symptoms in patients with difficult-to-treat epilepsies leads to improvement in quality of life similar to that observed in ADHD children without epilepsy⁽⁴⁰⁾. The practical relevance of this cannot be overemphasized because these children face several levels of limitation in their quest for social integration and learning, including the seizures, the cognitive handicap and the ADHD symptoms. Not uncommonly, despite aggressive and adequate AED management, seizures cannot be completely controlled and cognitive limitations may also not be

reversible. Therefore, reducing ADHD symptoms can be of great value and, not surprisingly, did appear to have a significant impact in quality of life.

Second, the data suggest that in patients with ADHD and difficult-to-treat epilepsies, AED adjustments alone do not significantly impact on quality of life, despite reducing seizure frequency and severity. These preliminary findings not only agree with reports indicating that behavior is a better predictor of quality of life in epilepsy than seizures⁽⁴¹⁾, but also suggest that seizure improvement without behavior improvement brings only limited benefit for patients and families. Should these findings be confirmed, they imply that neglecting diagnosis and treatment of ADHD symptoms in patients with severe epilepsies means providing inadequate and insufficient care. Furthermore, they would urge neurologists to screen for ADHD and managers to provide comprehensive multidisciplinary care in tertiary outpatient clinics to identify and treat these patients.

Third, although 3 of 30 patients had to discontinue methylphenidate and withdraw from the study because of significant headache, aggressiveness and seizure worsening, respectively, the majority completed the trial. Thus, although these not unexpected adverse events occur in this population, it is a far cry from considering methylphenidate as inadequate or unsuitable to treat their ADHD symptoms. In this respect, and contrary to the preconceived view that methylphenidate worsens seizure control, this medication had a positive effect on seizure frequency and severity, which was additional to that of established AEDs. Along these lines, the improvement in seizure control was maintained during months 1 to 3 of methylphenidate use, reducing the possibility that this was a transient effect and supporting the finding that methylphenidate did not negatively interfere with seizure control. Additional studies

with a placebo control group may clarify whether the prevalence and type of severe adverse events is significantly greater or more frequent in epileptic patients using stimulant medication.

Quality of life improved through all domains of the QVCE after introduction of methylphenidate and remained stable during maintenance, between months 1 and 3, except for the cognitive domain, which improved further. This stabilization is expected in the short-term, and future studies should focus on the long-term effects of methylphenidate treatment in this population. In particular, such studies may clarify whether there is a ceiling effect to the positive impact of stimulant medications in the quality of life of patients with severe epilepsy, which is likely, given the broad range of limitations also imposed by the epilepsy itself and other cognitive handicaps.

Multivariate analysis raised further issues to be explored in the future. Female sex, level of improvement in ADHD symptoms and tolerability to methylphenidate were retained in the regression model as variables significantly correlated with improvement in quality of life scores. Patients who needed to reduce methylphenidate dose because of side effects had around 11% lower scores in the general quality of life and 16% lower scores in the psychological domain, compared to those who tolerated the therapeutic doses established with the titration schedule. This may suggest that some patients need higher doses of methylphenidate to control their symptoms and to positively impact on quality of life measures. This is well known from clinical experience and previous reports ⁽⁴²⁾. However, this should not detract from the main finding that even low to moderate doses of methylphenidate, around 0.40 to 0.50 mg/kg/day, proved sufficient to provide significant ADHD symptom alleviation and

improvement in quality of life and did not interfere negatively with seizure control in this population.

Finally, some variables correlated with scores in specific domains of QVCE. The presence of significant hyperactive symptoms at baseline and later age of epilepsy onset correlated with higher scores in the cognitive-educational domain and a history of generalized tonic-clonic seizures reduced scores in the physical domain. Taken as a whole, these findings suggest that the earlier and the more severe the impact of the epilepsy, the lower the chances of improvement in quality of life, even treating for ADHD symptoms. Also, they suggest that hyperactive symptoms do respond significantly to methylphenidate in these doses and thus their presence leads to higher chances of improvement in quality of life.

A major limitation of open label, non-controlled, trials is that outcome is apparently related to the intervention, because other alternatives are not tested. Thus, because we did not have a control group, we cannot rule out the possibility that adjustments of AED alone would have resulted, gradually, in the same level of improvement in quality of life as observed with methylphenidate. Nonetheless, the fact that such improvement was not observed in the first 3 months of the study, before methylphenidate was started but after AEDs were adjusted, renders this possibility less likely, although cannot exclude it convincingly. Furthermore, open label trials may have verification biases, particularly in studies in which outcome is a subjective variable depending exclusively upon the person being interviewed. Participants may systematically 'bias' their responses to the whole context of the study, including the expectations involved. Finally, there is another possibility of verification bias because the main questionnaire, QVCE, is not self-applicable, lending it vulnerable to

interviewer bias. The latter is even more relevant in open trial designs when participants and interviewers are aware of the intervention. Nevertheless, this is a bias difficult to avoid in studies using semi-structured questionnaires.

References

1. Logroscino G, Cascino G, Annegers JF, Hauser WA. Time trends in incidence, mortality and case fatality after first episode of status epilepticus. *Epilepsia* 2001; 42:1031-1035.
2. Waaler PE, Blom BH, Skeidsvoll H, Mykletum A. Prevalence, classification, and severity of epilepsy in children in western Norway. *Epilepsia* 2000 ; 41: 802-10.
3. Hesdorffer DC, Ludvigsson P, Olafsson E, et al. ADHD as a risk factor for incident unprovoked seizures and epilepsy in children. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:731-736.
4. Austin JK, Caplan R. Behavioral and psychiatric comorbidities in pediatric epilepsy: toward an integrative model. *Epilepsia* 2007;48:1639-1651.
5. Rohde LA, Biederman J, Busnello E, et al. ADHD in a school sample of Brazilian adolescents: a study of prevalence, comorbid conditions and impairments. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38:716-722.

6. Biederman J, Faraone SV. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 2005;366:237-248.
7. Yoo HK, Park S, Wang HR et al. *Epileptic Disorder*. 2009;11:301-308
8. Gonzalez-Heydrich J, Dodds A, Whitney J, et al. Psychiatric disorders and behavioral characteristics of pediatric patients with both epilepsy and attention-deficit hyperactivity disorder. *Epilepsy Behav* 2007;10:384-388.
9. Thome-Souza S, Kuczynski E, Assumpcao F, Jr., et al. Which factors may play a pivotal role on determining the type of psychiatric disorder in children and adolescents with epilepsy? *Epilepsy Behav* 2004;5:988-994.
10. Sherman EM, Slick DJ, Connolly MB, Eyrl KL. ADHD, neurological correlates and health-related quality of life in severe pediatric epilepsy. *Epilepsia* 2007;48:1083-1091.
11. Gross-Tsur V, Manor O, van der Meere J, Joseph A, Shalev RS. Epilepsy and attention deficit hyperactivity disorder: is methylphenidate safe and effective? *J Pediatr* 1997;130:670-674.
12. Tan M, Appleton R. Attention deficit and hyperactivity disorder, methylphenidate, and epilepsy. *Arch Dis Child* 2005;90:57-59.

13. Dunn DW, Austin JK, Harezlak J, Ambrosius WT. ADHD and epilepsy in childhood. *Dev Med Child Neurol* 2003;45:50-54.
14. Aldenkamp AP, Arzimanoglou A, Reijs R, Van Mil S. Optimizing therapy of seizures in children and adolescents with ADHD. *Neurology* 2006;67:S49-51.
15. Faraone SV, Doyle AE, Lasky-Su J, et al. Linkage analysis of attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008;
16. Gonzalez-Heydrich J, Weiss M, Connolly M, et al. Pharmacological management of a youth with ADHD and a seizure disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:1527-1532.
17. Hamoda HM, Guild DJ, Gumlak S, Travers BH, Gonzalez-Heydrich J. Association between attention-deficit/hyperactivity disorder and epilepsy in pediatric populations. *Expert Rev Neurother* 2009;9:1747-1754.
18. Dunn DW, Austin JK. Differential diagnosis and treatment of psychiatric disorders in children and adolescents with epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2004;5:10-17.
19. Hermann B, Jones J, Dabbs K, et al. The frequency, complications and aetiology of ADHD in new onset paediatric epilepsy. *Brain* 2007;130:3135-3148.

20. Biederman J , Monuteaux M, Mick E. et al . Young adult outcome of attention deficit hyperactivity disorder: a controlled 10-year follow-up study. *Psychological Medicine* 2006;36:167–179.
21. Maia Filho HS, P. Hoare, Gomes M. Validation of a Portuguese version of a generic health quality-of-life questionnaire for children with neurological and neuropsychiatric disorders, including epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2006;9:503-509
22. Willens TE, Faraone SV, Biedermann J. Attention deficit/hyperactivity disorder in adults. *JAMA* 2004; 292:619-623
23. DuPaul GJ, Barkley RA. Medication therapy. In: Barkley RA (ed), *Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Handbook for Diagnosis and Treatment*. New York: Guilford Press, 1990.
24. Hemmer SA, Pasternak JF, Zecker SG, Trommer BL. Stimulant therapy and seizure risk in children with ADHD. *Pediatr Neurol* 2001;24:99-102.
25. *Physicians' Desk Reference*. 56th ed. Montvale, NJ: Medical Economics; 2002.
26. Feldman H, Crumrine P, Handen BL, Alvin R, Teodori J. Methylphenidate in children with seizures and attention-deficit disorder. *Am J Dis Child* 1989;143:1081-1086.

27. Gucuyener K, Erdemoglu AK, Senol S, et al. Use of methylphenidate for attention-deficit hyperactivity disorder in patients with epilepsy or electroencephalographic abnormalities. *J Child Neurol* 2003;18:109-112.
28. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed. Washington, D.C.: APA Press;1994.
29. Swanson J.,1992.School-based assessments and Interventions for ADD students. K.C.Publishing, Irvine ,CA, pp. 43-52.
30. Kaufman J, Birmaher B, Brent D,et al. Schedule for affective disorders and schizophrenia for school age children-present and lifetime version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:980-988.
31. Kaufman J, Birmaher B, Brent DA, Ryan ND, Rao U. K-SADS-PL. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39:1208.
32. Wechsler D. *Wechsler Intelligence Scale for Children*. 3rd ed .The Psychological Corporation; San Antonio, 1991.
33. CID 10- *Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde*. 2006. 2ª Ed.

34. Hoare P, Russell M. The quality of life of children with chronic epilepsy and their families: preliminary findings with a new assessment measure. *Developmental Medicine Child Neurology* 1995;37:689–696.

35. Carpay JA, Vermeulen J, Stroink H, et al. Parent-completed scales for measuring seizure severity and severity of side-effects of antiepileptic drugs in childhood epilepsy: development and psychometric analysis. *Epilepsy Res* 1996;24:173-181.

36. Barkley RA, McMurray MB, Edelbrock CS, Robbins K. Side effects of methylphenidate in children with attention deficit hyperactivity disorder: a systemic, placebo-controlled evaluation. *Pediatrics* 1990;86:184-192.

37. Carlson G, Dunn D, Kelsey D, et al. A pilot study for augmenting atomoxetine with methylphenidate: safety of concomitant therapy in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child and Adolesc Psychiatry Mental Health* 2007;1:10

38. Steele M, Weiss M, Swanson J, et al. A randomized, controlled, effectiveness trial of OROS-methylphenidate compared to usual care with immediate-release methylphenidate attention deficit- hyperactivity disorder. *Can J Clin Pharmacol* 2006;13:50-62.

39. Szobot CM, Rohde LA, Katz B, et al. A randomized crossover clinical study showing that methylphenidate-SODAS improves attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in adolescents with substance use disorder. *Braz J Med Biol Res.* 2008;41:250-257.

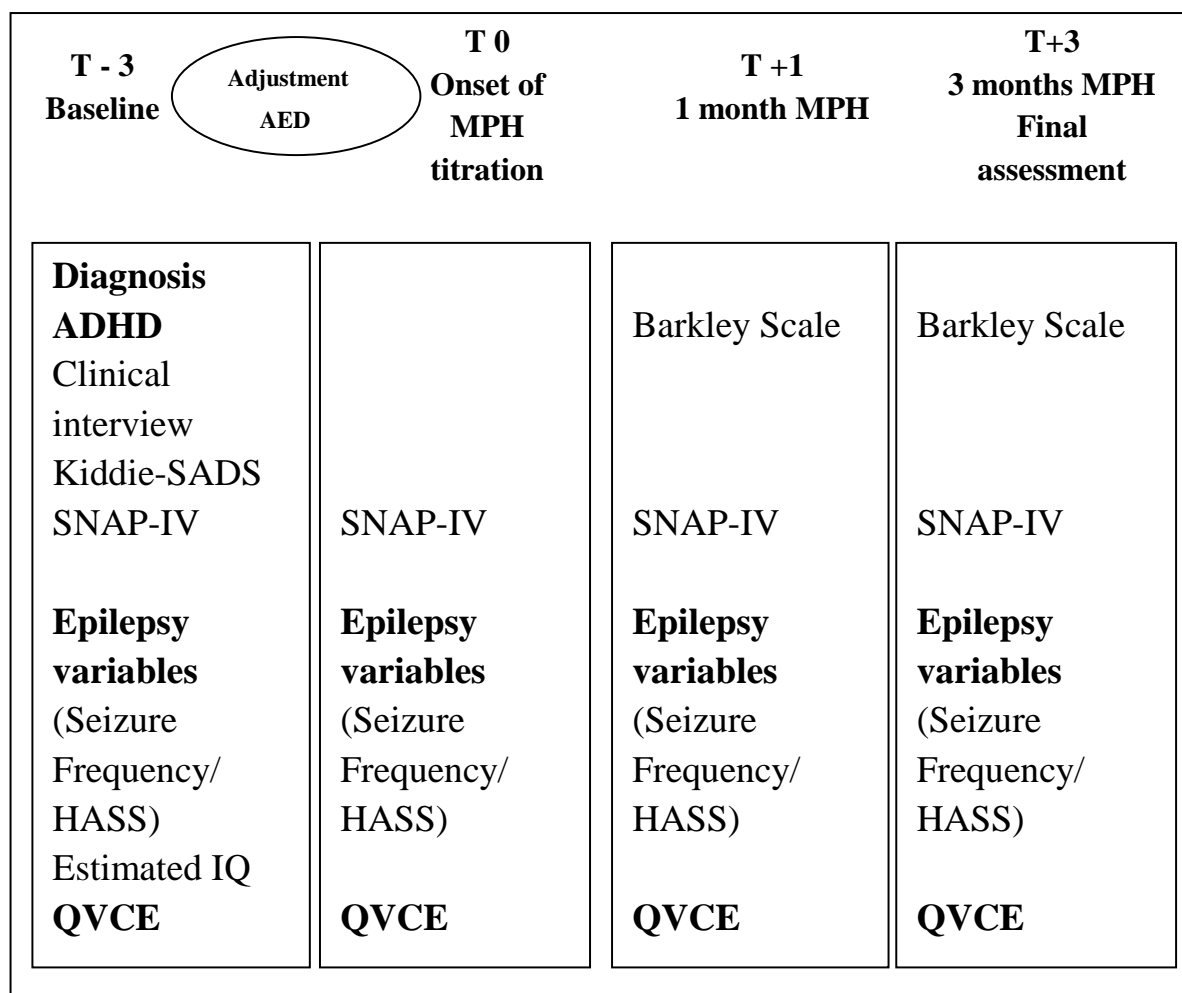
40. Choi-Kwon S CC, Kim H et al. Factors affecting the quality of life in patients with epilepsy in Seoul, South Korea. *Acta Neurol Scand* 2003;108:428-434

41. Klassen AF, Miller A, Fine S. Health-related Quality of Life in Children and Adolescents Who Have a Diagnosis of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Pediatrics* 2004;114:541-547

42. McBride MC, Wang DD ; Torres CF. Methylphenidate in therapeutic doses does not lower seizure threshold. *Ann Neurol.* 1986;20:428.

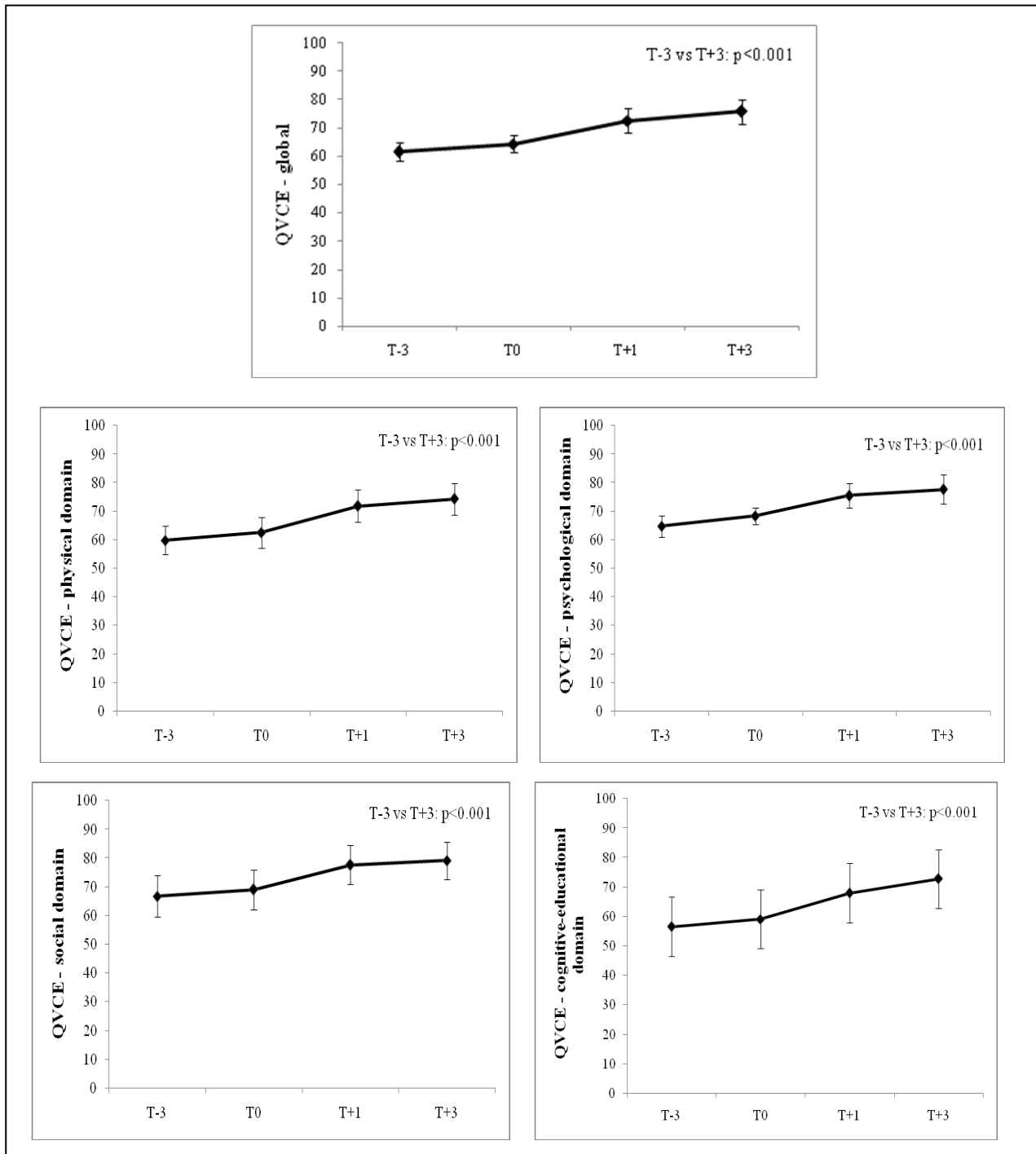
Acknowledgements: We are indebted to Statistician Ceres Oliveira for statistical assistance and to our colleagues, both staff and residents, at the Severe Epilepsies Outpatient Clinic, for continued support during the study. We thank Drs. Christian Zeni and Luis Rohde, from the Attention Deficit / Hyperactivity Disorder Program (PRODAH), Hospital de Clinicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), in Porto Alegre, for helpful discussions and guidance. Henrique Ludwig , Breno Matte and Ana Paula Aguiara applied the K-SADS and we thank them also.

Figure 1 - Outline of the study



ADHD-Attention deficit hyperactivity disorder; **Barkley**- Adverse events MPH scale;
HASS- Hague Severity Seizure Scale; **IQ**- Intelligence quotient (WISC); **Kiddie-SADS**-Schedule for affective disorders and schizophrenia; **MPH**: Methylphenidate;
QVCE - Quality of life in children with epilepsy; **SNAP-IV**-ADHD symptoms scale.
Seizure Frequency was the monthly average for the duration of the interval.

Figure 2 – Global and domain-specific QVCE scores at each evaluation



Circles indicate mean scores and error bars represent lower and upper limits of the 95% confidence interval.

Table 1 – Demographics and clinical characteristics

Variables	n=30
Age (years) – Mean \pm SD	11.5 \pm 3.3
Age of onset of seizures (months) – Median (IR)	29 (4 – 61)
Epilepsy duration (years) – Median (IR)	7.8 (5 – 10.9)
Gender – n (%)	
Male	20 (66.7)
Female	10 (33.3)
Epilepsy syndrome – n (%)	
Generalized	10 (33.3)
Partial	19 (63.3)
Unknown	1 (3.3)
Etiology – n (%)	
Cryptogenic	13 (43.3)
Symptomatic	16 (53.3)
Idiopathic	1 (3.3)
Intelligence Quotient (WISC test) - Mean \pm SD	75.3 \pm 24.0 [51.3 – 99.3]
[range]	

IR= Interquartile range: 25th and 75th percentiles difference

Table 2 – Seizure, ADHD and quality of life scores before and after methylphenidate

Variables	-3 months (T -3)	MPH onset	+1 month	+ 3 months	<i>P</i> -value
	Baseline	(T0)	(T +1)	(T+3)	
	Median (IR)	Median (IR)	Median (IR)	Median (IR)	
SNAP-IV					
Hyperactivity	1.72 (1.22-2.18) ^b	1.55 (0.88-2.03) ^b	0.72 (0.30-1.17) ^a	0.77 (0.22-1.25) ^a	< 0.001*
Inattention	2 (1.69-2.33) ^b	1.94 (1.69-2.33) ^b	1.32 (0.77-1.69) ^a	1.06 (0.77-1.58) ^a	< 0.001*
ODD	1.25 (0.30-1.81) ^b	0.56 (0.09-1.62) ^b	0.37 (0.00-0.78) ^a	0.37 (0.00-0.78) ^a	< 0.001*
QVCE #					
Global	61.5 ± 8.64 ^a	64.4 ± 8.68 ^a	72.6 ± 11.7 ^b	75.7 ± 11.8 ^c	<0.001**
Physical	59.8 ± 13.3 ^a	62.6 ± 14.6 ^a	71.9 ± 15.5 ^b	74.3 ± 14.8 ^b	<0.001**
Psychological	64.8 ± 9.89 ^a	68.4 ± 9.00 ^a	75.5 ± 11.5 ^b	75.8 ± 13.2 ^b	<0.001**
Social	66.7 ± 19.0 ^a	69.1 ± 18.5 ^a	77.7 ± 18.4 ^b	79.2 ± 17.4 ^b	<0.001**
Cognitive- educational	56.6 ± 14.9 ^a	59.1 ± 14.9 ^a	68.0 ± 15.3 ^b	72.8 ± 13.9 ^c	<0.001**
Seizures					
Frequency	6.5 (1-20) ^c	2 (0-9.0) ^b	0 (0-2.0) ^a	0 (0-4) ^a	<0.001***
Severity	29 (24-35) ^c	24 (13-31) ^b	13 (13-24) ^a	13 (13-25) ^a	<0.001***

Abbreviations to Table 2:

IR= Interquartile range: 25th and 75th percentiles difference; QVCE = Quality of Life in Children with Epilepsy; SNAP-IV= ADHD symptoms scale; Seizure severity was measured according to HASS. Seizure frequency was the monthly average for the duration of the interval

* Friedman test; a,b ***Same letter do not differ*** by the Wilcoxon test ***adjusted by Finner*** at 5% ($p<0.05$)

** Repeated measures ANOVA; a,b,c – ***Same letter do not differ*** by the Bonferroni at 5% ($p<0.05$)

*** Friedman test; a,b,c – Same ***letter do not differ*** by the Wilcoxon test ***adjusted by Finner*** at 5% ($p<0.05$)

describe by mean \pm standard deviation

Table 3 – Mean dosage of methylphenidate during study

MPH Dose	Initial (T0)	+1 month (T +1)	+ 3 months (T +3)	<i>p</i> -value
Mean (range)	0.38 (0.28-0.44)	0.36 (0.25-0.44)	0.36 (0.25-0.50)	0.564

Table 4 – Multivariate Linear Regression with Backward estimation to identify variables independently associated with quality of life (QVCE scores)

QVCE	Variables	Regression coefficient (b)	95% CI	Beta(β)	<i>p</i> -value
Global ¹	Female sex	8.04	- 1.76 to -13.31	-0.455	0.004
	MPH adjustment	-10.78	-17.44 to -4.13	-0.482	0.003
	Δ Inattention T-3 to T +3	-5.32	-9.52 to -1.12	-0.380	0.015
	Δ ODD T0 to T +1	4.08	0.67 to 8.93	0.346	0.070
Physical ²	Δ Inattention T-3 to T+1	-8.84	-15.64 to -2.04	-0.443	0.013
	History of generalized seizures	-9.74	-18.33 to -1.14	-0.386	0.028
Psychological ³	Female sex	11.45	4.40 a 18.51	0.487	0.003
	Δ ODD T-3 to T +1	5.47	0.70 a 10.23	0.337	0.026
	MPH adjustment	-5.85	-24.82 a -6.87	-0.532	0.001
Social ⁴	Δ AD T0 to T +3	-5.64	-11.34 a 0.05	-0.348	0.052
	Seizures not controlled	6.61	-1.02 a 14.24	-0.305	0.087
Cognitive-Educational ⁵	Age onset crises	0.160	0.03 a 0.28	0.434	0.006
	Hyperactivity diagnosis (T-3)	9.03	2.52 a 15.54	0.486	0.008

- ¹ – excluded variables: Δ ODD T0 to T +3, Δ Hyperactivity T0 to T +3, Δ Hyperactivity T-3 to T +3, age
- ² - excluded variables : Δ daT-3 a T0, Δ hass T-3 a T0, dose MFD1
- ³ - excluded variables : Δ tod T-3 a T0, Δ tod T-3 a T +3 , diagtod T-3
- ⁴ - excluded variables : Δ daT-3 a T+3, Δ hiperT-3 a T0, Δ hiperT-3 a T+1, Δ hiperT-3 a T0, Δ daT-3 a T0, Δ da T-3 a T0, Δ hiper T-3 a T +3, doseMFD1, typecrisis, durcrisis
- ⁵ - excluded variables : Δ hiperT-3 a T+3, Δ daT-3 a T+3, Δ daT -3 a T+3, Δ hiperT -3 a T0, hass T-3, typeepil, AjMPD, diaghiper T-3, diagda T-3, refr/nrefr, diagtod T-3, typecrisis

14 ARTIGO PORTUGUÊS

Impacto do metilfenidato sobre a Qualidade de Vida de crianças e adolescentes com epilepsias de difícil controle

Introdução

A Epilepsia é um dos transtornos neurológicos mais prevalentes entre crianças e adolescentes. Acomete em torno de 5-9/1000 pessoas desta faixa etária (Logroschino, 2001; Waaler, 2000) e com frequência manifesta sintomas de desordem psíquica, emocional e comportamental estando o TDAH entre as patologias da esfera neuropsiquiátrica mais diagnosticadas neste grupo (MTA, 1999). Estas duas patologias se apresentam, independentemente, como preditores de baixo escore em avaliações de Qualidade de Vida.

Estima-se a prevalência de TDAH em torno de 5% na população geral nesta faixa etária (Rohde, 1999) e entre 12% e 39% nesta população com epilepsia (Heydrich, 2007). Alcança taxas em torno de 63% em centros terciários de tratamento de Epilepsia (Thome-Souza, 2004; Sherman, 2007).

Questionam-se os mecanismos envolvidos mas acredita-se que fatores como o uso de drogas anti-epilépticas (DAE), as próprias crises convulsivas e descargas convulsivas não epileptiformes sobre a vigília, memória e a velocidade de processamento possam contribuir para o desenvolvimento dos sintomas. Com relativa frequência (2X mais) os sintomas de TDAH antecedem o aparecimento das crises (Dunn, 2004). Hersdorffer (2004) encontrou uma associação 2,5 vezes maior de sintomas de desatenção em crianças e adolescentes na Islândia em período que precedeu

o início de crises epilépticas não provocadas.

Já existe um consenso entre muitos expertos de que o TDAH seja visto como uma doença crônica - 60% ou mais das crianças e adolescentes permanecem com sintomas durante a idade adulta (MTA- 1999). Via-de-regra estes sintomas provocam impacto funcional negativo entre o paciente e seus pares, sua família e no ambiente escolar necessitando tratamento medicamentoso. O tratamento de escolha do TDAH são as drogas psicoestimulantes, entre elas o Metilfenidato -MFD- (Palmini, 2004). Sabe-se que esta droga aumenta a amplitude da atenção, o controle do impulso, a produtividade acadêmica, as relações sociais e a confiança em ordens de figura em 70 a 80% das crianças (DuPaul, 1990; Pelham, 1993) .

Apesar de sua descoberta e utilização desde 1955, o uso de Metilfenidato (MFD) entre pacientes com epilepsia ainda suscita controvérsias pela possibilidade desta droga reduzir o limiar convulsivo (Physician's Desk Reference, 2002). Tan & Appleton, 2004, ressaltam a possibilidade de diagnósticos ou exacerbações de crises serem apenas coincidentes ao uso de MFD ou decorrentes de privação de sono pelo uso da mesma e não pela diminuição do limiar convulsivo per se.

Estudos têm demonstrado que pacientes com TDAH e epilepsia se beneficiam com o tratamento de MFD da mesma forma que pacientes com TDAH sem epilepsia, girando em torno de 80% a resposta entre os pacientes destes dois grupos(Gross-Tsur, 1997; Feldman, 1989; Mulas, 2004).

Outros estudos também evidenciam que não ocorre piora no controle das crises se estas estiverem satisfatoriamente controladas com os fármacos anti-epilépticas (FAE) (Gross-Tsur, 1997; Feldman, 1989; Gucuyener, 2003; Finck,1995). Em estudo realizado em 2001, Hemmer e colaboradores não conseguiram relacionar a ocorrência de crise convulsiva entre pacientes com epilepsia e TDAH ao uso de MFD.

O funcionamento adaptativo de crianças com epilepsia tem se mostrado abaixo da média assim como em crianças com TDAH em que este funcionamento se encontra na faixa limítrofe ou inferior comparados com amostra pareada de crianças sem esses transtornos (Heydrich, 2007). Pacientes com epilepsias de difícil controle, apesar de muitas vezes não apresentarem alterações físicas evidentes são, freqüentemente, social e psicologicamente afetados. O prejuízo funcional, cognitivo e de qualidade de vida pela presença dos sintomas de ambas as patologias também já foram demonstrados. O impacto destes prejuízos se faz notar principalmente em severos problemas educacionais, danos físicos, dificuldades sociais e emocionais bem como limitadas opções ocupacionais da vida futura (Aldenkamp, 2006).

Inicialmente o enfoque das avaliações efetuadas em pacientes com TDAH e epilepsia era tão somente quantificar os sintomas relacionados com estas patologias e o resultado dos tratamentos medicamentosos. Medidas de desempenho utilizadas não abordavam as repercussões destes sintomas de maneira mais ampla, ou seja, de que forma estes sintomas repercutiam na auto-estima, vida de relação, aprendizagem, etc influenciando o bem estar e qualidade de vida dos mesmos (Baker -2002). Estes têm sido fatores dificultantes na tomada de decisão quanto ao tratamento de crianças com TDAH com ou sem epilepsia e/ou de crianças com TDAH e descargas epileptiformes (Palmini, 2004).

Estudos até então desenvolvidos, de forma geral, apresentam dados de crianças e adolescentes com epilepsias controladas, epilepsias de início recente e estudos retrospectivos (Gross-Tsur,1997; Gucuyener, 2003; Hemmer, 2001; Gonzales-Heydrich, 2008; Yoo H K, 2008; Hesdorffer, 2004; Feldman, 1989; Mulas, 2004). Nestes estudos não foram verificados piora das crises , relação causal ou temporal entre o uso do MFD e as crises observadas, nos poucos casos em que estas ocorreram. Há

relatos , inclusive, de melhora de padrão de EEG dos sujeitos estudados (Gucuyener, 2003).

O presente estudo teve por objetivo avaliar o impacto do TDAH na qualidade de vida de crianças e adolescentes com epilepsias de difícil controle (ativas) e sua modulação pelo uso de metilfenidato bem como identificar variações quantitativas e qualitativas no perfil das crises epiléticas na vigência desta medicação.

Sujeitos e Métodos

Este estudo foi delineado como ensaio aberto, não controlado com Intention to Treat (ITT), em hospital de atendimento Terciário na cidade de Porto Alegre (Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul - PUCRS), Brasil.

Numa seleção inicial foram triados 78 crianças e adolescentes: 30 apresentavam SNAP negativo para TDAH ou grave retardo mental, motivo pelo qual foram excluídos. Dentre os 48 indivíduos com SNAP positivos, 2 responsáveis não concordaram em participar, em 1 caso ocorreu mudança de estado e em 2 casos os pacientes aguardavam cirurgia de epilepsia. Os 13 restantes apresentavam critérios de exclusão como patologias clínicas ou outras doenças neurológicas evolutivas que impediam a inclusão no estudo.

Com esta verificação dos critérios de inclusão foram selecionados consecutivamente 30 crianças e adolescentes (6anos a 16 anos , 11 meses e 29 dias) no período de agosto de 2007 a dezembro de 2009 encaminhados para avaliação por apresentarem epilepsia de difícil controle e, na avaliação inicial, fosse também diagnosticado TDAH . O critério de epilepsia de difícil controle foi definido como o não

controle de crises mesmo após a utilização anterior de 3 esquemas de FAE por profissional competente e ter apresentado pelo menos 1 crise nos últimos 3 meses.

Destes 30 selecionados, 3 (10%) foram submetidos à Análise de Intenção de Tratar, sendo replicada a última avaliação para as avaliações subsequentes : 1 caso por apresentar evento adverso(cefaléia) considerado importante mesmo sem piora das crises (ITT do t1- t2), outro por apresentar aumento do nº de crises (ITT do T0 a T1) e um terceiro caso por ter apresentado surto de agressividade importante (T0 a T1) .

O diagnóstico de TDAH foi realizado pelos instrumentos SNAP IV, já validado para o português, que permite avaliação qualitativa e quantitativa deste transtorno bem como identificar a presença de Transtorno Opositor-Desafiante (TOD). Os escores de déficit de atenção e hiperatividade são avaliados em 9 itens cada um e variam de 0 a 3 (“nem um pouco”, “um pouco”, “bastante” ou “demais”, respectivamente). Se a razão entre a soma dos resultados dividido pelo nº de itens (9) for maior ou igual a 1,5 ou se houver 6 respostas positivas nas alternativas “bastante” ou “demais” o resultado será considerado positivo (DSM-IV , American Psychiatric Association, 1994).

Para o Transtorno Opositor Desafiante foi considerado positivo se a razão entre a soma dos escores obtidos(de 0 a 3, da mesma forma acima referida) dividido por 8 (nº de itens) for igual ou maior que 1 ou se houver 4 itens positivos “bastante” ou “demais” entre os 8 itens considerados. (DSM-IV- American Psychiatric Association- 1994).

Foi igualmente utilizado o instrumento Kiddie –Schedule Affective Disorders and Schizophrenia – Present and Lifetime (Kiddie-SADS PL) para o diagnóstico de TDAH e outras 31 patologias neuropsiquiátricas. Em havendo discrepância no diagnóstico de TDAH/TOD prevalecia o critério clínico dos pesquisadores. Foram excluídos do estudo crianças e adolescentes com patologias neurológicas evolutivas,

doenças clínicas crônicas que impedissem a utilização de MFD ou retardo mental grave.

No momento do ingresso no estudo foram avaliados Quociente de Inteligência através do instrumento Weschler Intelligence Scale for Children (WISC III). Baseado neste instrumento definiu-se o paciente em estudo como portador de retardo mental se escore ≤ 69 conforme Código Internacional de Doenças 10 (CID-10).

Qualidade de Vida em Crianças com Epilepsia (QVCE-50)-instrumento elaborado no Brasil por Maia Filho, 2006 baseado no instrumento genérico Impact of Childhood Illness Scale (ICIS). Este instrumento é composto por 50 itens subdividido em 4 domínios: físico (9 itens), psicológico (18 itens), sócio-familiar (7 itens) e cognitivo-educacional (16 itens). Cada item é pontuado de 1 a 4 e o resultado obtido através de índices de 0 a 100%. Os mais altos índices são indicativos de melhor Qualidade de Vida.

A gravidade das crises epiléticas foi avaliada pela escala HASS que é composta por 13 itens nos quais o paciente ou seu responsável descreve os episódios epiléticos em uma escala de 1 a 4. O escore pode variar de 13 (sem crises) a 52 como gravidade máxima percebida. A frequência de crises foi definida numericamente no espaço temporal de 1(um) mês. Neste momento foi realizado o ajuste e/ou troca de droga(s) anti-epilética(s) t -3 (Baseline).

Após o melhor controle possível das crises foi iniciado MFD (t 0) em dose de uso consagrado na literatura internacional , ou seja, entre 0,3 a 1 mg/Kg/dia (Carlson, 2007; Steele, 2006; Szobot, 2008).Foi realizado acompanhamento de eventos adversos do metilfenidato através da Escala Barkley de Eventos Adversos (Barkley,1990) em todas as avaliações subseqüentes à intervenção bem como coletados dados subjetivos relativos à medicação referidos pelos pesquisados. Esta escala consiste de 17 diferentes sintomas que são pontuados conforme a ocorrência de 0 (ausência de sintoma) até 9

(severa) sendo considerado leve se pontuação ≤ 3 , de 4 a 6 – sintomas médios e ≥ 7 presença de sintomas de ocorrência severa.

As doses de MFD foram sendo reajustadas baseadas na resposta clínica e na ocorrência de eventos adversos quando necessária. Neste momento e nas consultas de acompanhamento, (1 mês - t 1 e 3 meses t +3 após o início do MFD) foram repetidos os testes QVCE, SNAP, HASS, Barkley.

Este projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê Científico do Hospital São Lucas- PUCRS bem como todos os participantes do estudo assinaram Termo de Consentimento/Assentimento aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em que constavam os principais efeitos colaterais previstos e a possibilidade de diminuição do limiar convulsivo.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Este estudo foi delineado como ensaio aberto, não controlado com Intention to Treat (ITT). As variáveis quantitativas foram descritas por média e DP (distribuição simétrica) ou mediana e amplitude interquartílica (distribuição assimétrica). Os dados foram avaliados pelo teste de *Shapiro-Wilk*.

Para avaliar as associações entre as variáveis quantitativas foram aplicados os testes da correlação linear de *Pearson* (distribuição simétrica) ou *Spearman* (distribuição assimétrica). Para comparação de médias foram aplicados os testes *t* de *Student* (2 grupos) ou Análise de Variância *one-way* (mais de 2 grupos). Para comparação entre os 4 momentos foram aplicados a análise de variância para medidas repetidas com *post-hoc* de *Bonferroni* (distribuição simétrica) ou teste de *Friedman* com *post-hoc* de *Wilcoxon* ajustado por *Finner* (distribuição assimétrica). Para controlar fatores de confusão e identificar variáveis independentemente associadas com o impacto

na qualidade de vida a Análise de Regressão Linear Múltipla foi utilizada. O critério para a entrada da variável no modelo foi de que apresentasse 1 valor $p < 0,20$ na análise bivariada.

O método de seleção do modelo multivariado foi o de *backward* (método de seleção de variáveis que inclui todas as variáveis independentes no modelo e então elimina aquelas variáveis que não contribuem significativamente para a predição do desfecho). Dentro do modelo multivariado as estatísticas consideradas na análise dos dados foram: a) coeficiente de regressão (B), que mede numericamente o efeito da variável independente no desfecho considerado. Para as variáveis categóricas dicotômicas representa a quantidade de mudança na variável dependente de acordo com a categoria definida com melhor resultado para o desfecho. Para as variáveis contínuas o coeficiente representa a quantidade de mudança para cada aumento de 1 unidade da variável independente; b) foi utilizado o coeficiente β que permite a comparação direta entre os coeficientes por não depender da unidade da variável independente e pode ser interpretado como um coeficiente de correlação; c) o nível de significância (p) adotado foi de 5% ($p \leq 0,05$) e as análises foram realizadas nos programas *SPSS* (Statistical Package for Social Science) versão 17.0 e *PEPI* (Programs for Epidemiologists) versão 4.0.

RESULTADOS

A amostra foi constituída por 30 pacientes (Tabela 2) predominantemente do sexo masculino (66,7%) com idade média de 11,53 anos ($\pm 3,27$), variando entre 6 e 16 anos. Entre as características epileptológicas destacamos o predomínio de indivíduos com crises parciais (63,3%) e 53,3% destes foram classificados como portadores de

Epilepsia Sintomática. Houve predomínio do grupo Refratário (60%) em relação ao grupo não Refratário.

Na avaliação do Quociente de Inteligência obtivemos um valor médio de $75,31 \pm 23,99$ (51,32 a 99,33). A idade de início das crises ocorreu, em média, por volta dos 29 meses (4-61 meses) e o tempo médio de duração das crises é de 7,75 anos (5 a 10,87 anos). Os dados demográficos e clínicos podem ser observados na Tabela 2.

Gravidade e frequência de crises

Houve uma melhora estatisticamente significativa ($p < 0,001$) na frequência e gravidade das crises gradualmente do início do estudo (baseline) até 1 mês após o uso de MFD, que se manteve estável na mensuração final (t +3) . Os escores finais de ambas as variáveis demonstram, em mediana, ausência de crises (Tabela 3).

Déficit de Atenção e Hiperatividade

No início do estudo 60% dos pacientes apresentavam diagnóstico de hiperatividade, 93,3% diagnóstico de déficit de atenção e 56,7% apresentavam diagnóstico de TOD. Ao término do mesmo apenas 3,3% apresentavam diagnóstico de hiperatividade, 30 % se mantinham com diagnóstico de Déficit de Atenção e 16,7% com diagnóstico de TOD, com redução estatisticamente significativa ($p < 0,001$) Tabela 4.

Na avaliação dos escores de hiperatividade, déficit de atenção e TOD observase, através da tabela 3 , que variações ocorreram com significância estatística após o uso de MFD e que esta mudança foi mantida na mensuração final. Da mesma forma não

foram observadas diferenças de escore no SNAP estatisticamente significativa entre a inclusão no estudo e o início da intervenção com MFD (baseline - 0) período em que ocorreu apenas ajuste/troca de FAE.

Dose de MFD

A dose média inicial de MFD foi 0,39 mg/kg ($\pm 0,18$) com mínimo de 0,12mg/kg e máximo de 0,83 mg/kg. A dose final média foi de 0,40 mg/Kg $\pm 0,15$ mg, sem diferença estatisticamente significativa ($p = 0,564$) entre estes dois momentos. Isto pode ser explicado porque apenas 5 pacientes (16,7%) fizeram ajuste de dose de MFD (Tabela 5).

Qualidade de Vida

Na avaliação geral da qualidade de vida efetuada antes do início do MFD (t 0) obtivemos um índice médio de $64,4 \pm 8,68$, variando de 55,72 a 73,08, que não variou de forma estatisticamente significativa em relação ao tempo anterior avaliado (t -3) em que ocorreu apenas o ajuste/troca de FAE. Na fase seguinte, t 0- t1, onde foi iniciada a intervenção com MFD, houve variação ($p < 0,001$) nos índices de qualidade de vida com média de $72,6 \pm 11,7$, variando de 60,9 a 84,3, na qualidade de vida em geral e em todos os domínios: físico, psicológico, sócio-familiar e cognitivo-educacional. No período entre t +1 e t +3 (1 e 3 meses após a intervenção) ocorreu variação para melhor na qualidade de vida geral mas estatisticamente significativa apenas no domínio social (Tabela 3).

Fatores independentemente associados com o Impacto na Qualidade de Vida

Através do modelo de Regressão Linear Multivariada (tabela 4) foi possível identificar alguns fatores que se relacionaram com a variação na qualidade de vida. No índice geral de qualidade de vida permaneceram associados com melhores índices indivíduos do sexo feminino evidenciado ,principalmente, no domínio psicológico. Aqueles que apresentaram maior redução do escore de déficit de atenção desde o momento da inclusão até a avaliação final obtiveram melhor pontuação nos índices de qualidade de vida geral predominantemente no domínio sócio familiar. Com relação ao ajuste de MFD os pacientes que fizeram este ajuste tiveram, em média, 10,8% a menos de variação nos escores de qualidade de vida geral.

A variável idade de início das crises apresenta correlação positiva quando avaliados aspectos cognitivo-educacionais ($B = 0,160$),ou seja, quanto maior (em meses) a idade do início das crises melhor a qualidade de vida no domínio cognitivo-educacional e a presença de crises do tipo generalizada evidenciam menores pontuações no domínio físico no QVCE.

Nesta análise de regressão linear multivariada podemos verificar também que dentre as variáveis integrantes da mesma, as com significância estatística e as excluídas, aparecem com maior frequência as variáveis de sintomas de déficit de atenção, hiperatividade e TOD do que as variáveis de índices epileptológicos quantitativos (frequência e gravidade das crises). Isto sugere maior relevância estatística dos sintomas de TDAH dentre as variáveis analisadas em relação ao desfecho final deste estudo (qualidade de vida).

DISCUSSÃO

Considerando a alta prevalência de TDAH em crianças e adolescentes e, da forma significativamente mais elevada como acomete indivíduos com epilepsia (63%), muito ainda precisamos esclarecer sobre premissas estabelecidas até o momento que vem dificultando uma abordagem mais efetiva de tratamento para este transtorno em sujeitos epiléticos. Existe uma real preocupação quanto ao prejuízo causado pelos sintomas de TDAH na vida pessoal, acadêmica e familiar principalmente se considerarmos as repercussões futuras na vida de relação, auto-estima, vida profissional e afetiva destes indivíduos em plena formação pessoal.

O tratamento do transtorno com Metilfenidato melhora a qualidade de vida destes indivíduos (de forma tão efetiva quanto seus pares sem epilepsia) e de seus familiares favorecendo a independência, segurança e crença em seu potencial de evolução e desenvolvimento. Outros poucos estudos realizados em centros terciários para tratamento de epilepsia evidenciam os mesmos achados: alta prevalência de sintomas de TDAH em crianças e adolescentes com epilepsias de difícil controle sem o adequado tratamento (Shermann, 2007; Thome-Souza, 2004).

Também condizente com a literatura, encontramos alta prevalência de sintomas atencionais nos pacientes epiléticos deste estudo (93,33%) somando-se os tipos combinado e desatento, sendo que o tipo desatento alcançou uma taxa de 53,33% e o tipo hiperativo (6,6%), isoladamente.

Ressaltamos que no período inicial em que ocorreu tão somente ajuste de dose dos fármacos anti-epiléticos (FAE), com melhor controle das crises, (t -3 - t0), não houve melhora estatisticamente significativa da qualidade de vida. No entanto, a partir da intervenção com MFD houve melhora estatisticamente significativa deste parâmetro.

Ao avaliarmos os diferentes domínios (físico, psicológico, sócio-familiar e cognitivo-educacional) que compõem o índice geral do QVCE identificamos variações estatisticamente significativas no índice geral de QV em todos os domínios no t 0 a t+1 e no domínio social e na qualidade de vida geral também no t+1 a t+2. Entendemos esta estabilização como natural e esperada a curto-prazo já que os achados dos demais domínios, por exemplo, cognitivo-educacional, requerem mais tempo para modificações mais evidentes. Na esfera psicológica o sexo feminino também apresenta melhores índices de qualidade de vida, em média 11,45% a mais, quando comparados ao sexo masculino.

A diminuição dos escores de déficit de atenção se correlacionou de forma estatisticamente significativa com melhora da qualidade de vida geral (B=-6,41) e nos domínios físico, sócio-familiar e cognitivo educacional.

Com relação ao ajuste de MFD os pacientes que fizeram este ajuste tiveram, em média, 10,8% a menos nos escores de qualidade de vida geral bem como 16% ,em média, na qualidade de vida no domínio psicológico. Interpretamos estes dados como uma necessidade maior de medicação para controle dos sintomas desde o início do uso do MFD até as avaliações finais.

Como ensaios abertos e não controlados descrevem o tratamento da doença em um grupo único de pacientes, em que todos recebem a intervenção em estudo, a melhora no desfecho estudado após o tratamento será atribuída ao tratamento. Pelo estudo não ter grupo controle, não é possível afirmar que se os pacientes fizessem apenas uso de fármacos anti-epiléticos não haveria uma melhora gradual na qualidade de vida ao longo do tempo, mesmo que essa melhora não tenha sido observada estatisticamente do início do estudo para o momento de início do MFD, onde houve ajuste dos fármacos anti-epiléticos.

Além disso, ensaios abertos podem ter o viés de aferição. Como o desfecho estudado é qualidade de vida, uma variável subjetiva que depende exclusivamente do sentimento do entrevistado, o participante pode mudar seu comportamento de um modo sistemático (isto é, tendencioso) apenas por saber que está recebendo um tratamento adicional.

Por fim, existe a possibilidade de viés de aferição devido ao questionário, QVCE, não ser auto-aplicado. Desta forma, temos a interferência, embora mínima, do pesquisador. Este aspecto se torna mais relevante em um ensaio aberto, onde tanto o paciente quanto o pesquisador conhecem a intervenção realizada. Porém, esse é um viés embutido em todas as pesquisas que utilizam questionários semi-estruturados.

Não temos conhecimento, até o momento, de outros artigos com semelhante perfil de sujeitos estudados e seu acompanhamento, motivo pelo qual este estudo foi delineado como abordagem inicial. Novos estudos com diferentes delineamentos e maior amostragem deverão ser realizados para esclarecer relações causais o que não se torna possível no presente estudo

References

Logroscino G, Cascino G, Annegers JF, Hauser WA. Time trends in incidence, mortality and case fatality after first episode of status epilepticus. *Epilepsia* 2001; 42:1031-1035.

Waalder PE, Blom BH, Skeidsvoll H, Mykletum A. Prevalence, classification, and severity of epilepsy in children in western Norway. *Epilepsia* 2000 ; 41: 802-10.

Hesdorffer DC, Ludvigsson P, Olafsson E, et al. ADHD as a risk factor for incident unprovoked seizures and epilepsy in children. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:731-736.

Austin JK, Caplan R. Behavioral and psychiatric comorbidities in pediatric epilepsy: toward an integrative model. *Epilepsia* 2007;48:1639-1651.

Rohde LA, Biederman J, Busnello E, et al. ADHD in a school sample of Brazilian adolescents: a study of prevalence, comorbid conditions and impairments. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38:716-722.

Biederman J, Faraone SV. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 2005;366:237-248.

Yoo HK, Park S, Wang HR et al. *Epileptic Disorder*. 2009;11:301-308

Gonzalez-Heydrich J, Dodds A, Whitney J, et al. Psychiatric disorders and behavioral characteristics of pediatric patients with both epilepsy and attention-deficit hyperactivity disorder. *Epilepsy Behav* 2007;10:384-388.

Thome-Souza S, Kuczynski E, Assumpcao F, Jr., et al. Which factors may play a pivotal role on determining the type of psychiatric disorder in children and adolescents with epilepsy? *Epilepsy Behav* 2004;5:988-994.

Sherman EM, Slick DJ, Connolly MB, Eylr KL. ADHD, neurological correlates and health-related quality of life in severe pediatric epilepsy. *Epilepsia* 2007;48:1083-1091.

Gross-Tsur V, Manor O, van der Meere J, Joseph A, Shalev RS. Epilepsy and attention deficit hyperactivity disorder: is methylphenidate safe and effective? *J Pediatr* 1997;130:670-674.

Tan M, Appleton R. Attention deficit and hyperactivity disorder, methylphenidate, and epilepsy. *Arch Dis Child* 2005;90:57-59.

Dunn DW, Austin JK, Harezlak J, Ambrosius WT. ADHD and epilepsy in childhood. *Dev Med Child Neurol* 2003;45:50-54.

Aldenkamp AP, Arzimanoglou A, Reijs R, Van Mil S. Optimizing therapy of seizures in children and adolescents with ADHD. *Neurology* 2006;67:S49-51.

Faraone SV, Doyle AE, Lasky-Su J, et al. Linkage analysis of attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008;

Gonzalez-Heydrich J, Weiss M, Connolly M, et al. Pharmacological management of a youth with ADHD and a seizure disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:1527-1532.

Hamoda HM, Guild DJ, Gumlak S, Travers BH, Gonzalez-Heydrich J. Association between attention-deficit/hyperactivity disorder and epilepsy in pediatric populations. *Expert Rev Neurother* 2009;9:1747-1754.

Dunn DW, Austin JK. Differential diagnosis and treatment of psychiatric disorders in children and adolescents with epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2004;5:10-17.

Hermann B, Jones J, Dabbs K, et al. The frequency, complications and aetiology of ADHD in new onset paediatric epilepsy. *Brain* 2007;130:3135-3148.

Biederman J, Monuteaux M, Mick E. et al. Young adult outcome of attention deficit hyperactivity disorder: a controlled 10-year follow-up study. *Psychological Medicine* 2006;36:167-179.

Maia Filho HS, P. Hoare, Gomes M. Validation of a Portuguese version of a generic health quality-of-life questionnaire for children with neurological and neuropsychiatric disorders, including epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2006;9:503-509

Willens TE, Faraone SV, Biedermann J. Attention deficit/hyperactivity disorder in adults. *JAMA* 2004; 292:619-623

DuPaul GJ, Barkley RA. Medication therapy. In: Barkley RA (ed), *Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Handbook for Diagnosis and Treatment*. New York: Guilford Press, 1990.

Hemmer SA, Pasternak JF, Zecker SG, Trommer BL. Stimulant therapy and seizure risk in children with ADHD. *Pediatr Neurol* 2001;24:99-102.

Physicians' Desk Reference. 56th ed. Montvale, NJ: Medical Economics; 2002.

Feldman H, Crumrine P, Handen BL, Alvin R, Teodori J. Methylphenidate in children with seizures and attention-deficit disorder. *Am J Dis Child* 1989;143:1081-1086.

Gucuyener K, Erdemoglu AK, Senol S, et al. Use of methylphenidate for attention-deficit hyperactivity disorder in patients with epilepsy or electroencephalographic abnormalities. *J Child Neurol* 2003;18:109-112.

American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed. Washington, D.C.: APA Press;1994.

Swanson J.,1992.School-based assessments and Interventions for ADD students. K.C.Publishing, Irvine ,CA, pp. 43-52.

Kaufman J, Birmaher B, Brent D,et al. Schedule for affective disorders and schizophrenia for school age children-present and lifetime version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:980-988.

Kaufman J, Birmaher B, Brent DA, Ryan ND, Rao U. K-SADS-PL. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39:1208.

Wechsler D. Wechsler Intelligence Scale for Children. 3rd ed .The Psychological Corporation; San Antonio, 1991.

CID 10- Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde. 2006. 2ª Ed.

Hoare P, Russell M. The quality of life of children with chronic epilepsy and their families: preliminary findings with a new assessment measure. *Developmental Medicine Child Neurology* 1995;37:689–696.

Carpay JA, Vermeulen J, Stroink H, et al. Parent-completed scales for measuring seizure severity and severity of side-effects of antiepileptic drugs in childhood epilepsy: development and psychometric analysis. *Epilepsy Res* 1996;24:173-181.

Barkley RA, McMurray MB, Edelbrock CS, Robbins K. Side effects of methylphenidate in children with attention deficit hyperactivity disorder: a systemic, placebo-controlled evaluation. *Pediatrics* 1990;86:184-192.

Carlson G ,Dunn D, Kelsey D, et al. A pilot study for augmenting atomoxetine with methylphenidate: safety of concomitant therapy in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child and Adolesc Psychiatry Mental Health* 2007;1:10

Steele M, Weiss M, Swanson J, et al. A randomized, controlled, effectiveness trial of OROS-methylphenidate compared to usual care with immediate-release

methylphenidate attention deficit- hyperactivity disorder. *Can J Clin Pharmacol* 2006;13:50-62.

Szobot CM, Rohde LA, Katz B, et al. A randomized crossover clinical study showing that methylphenidate-SODAS improves attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in adolescents with substance use disorder. *Braz J Med Biol Res.* 2008;41:250-257.

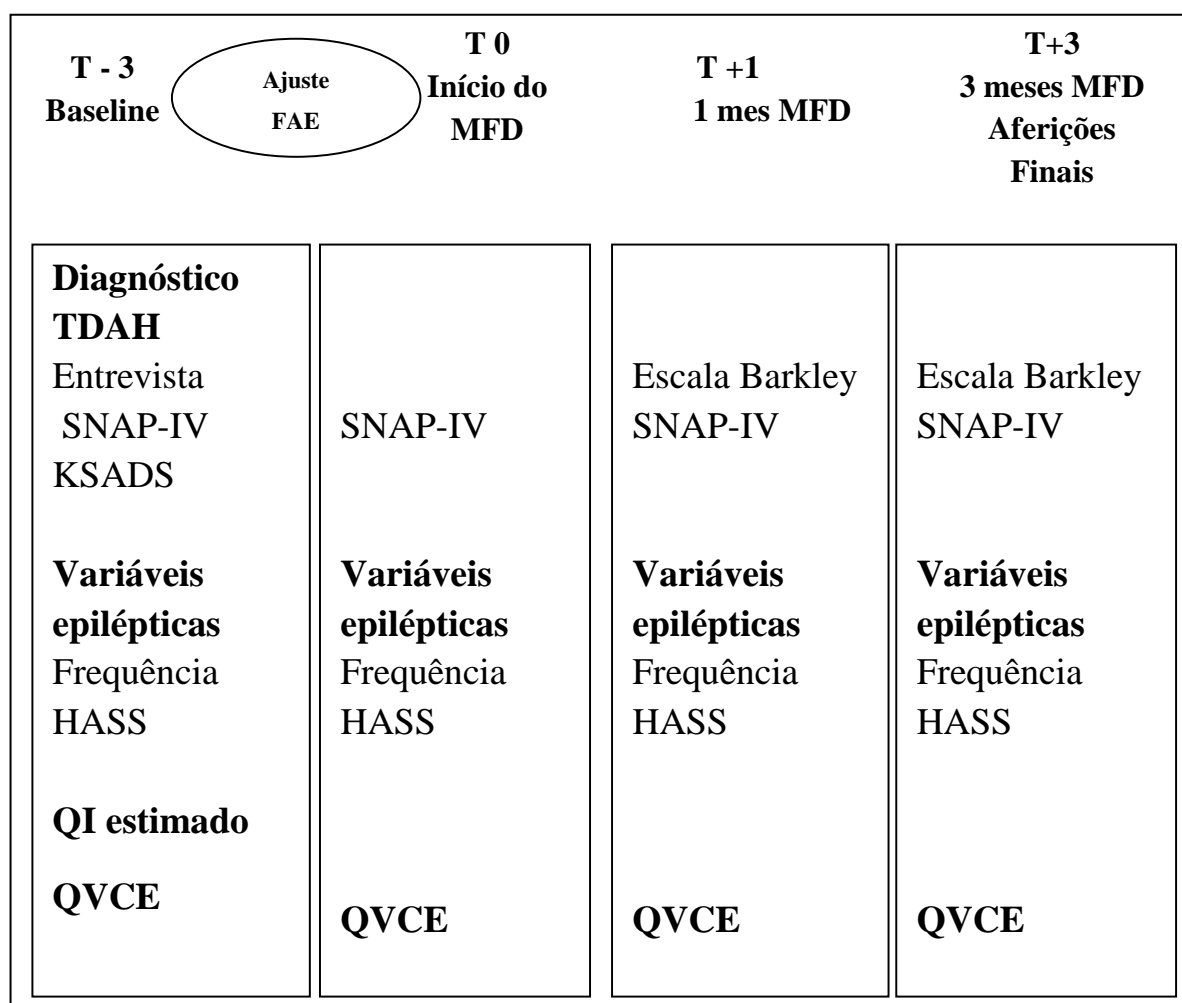
Choi-Kwon S CC, Kim H et al. Factors affecting the quality of life in patients with epilepsy in Seoul, South Korea. *Acta Neurol Scand* 2003;108:428-434

Klassen AF, Miller A, Fine S. Health-related Quality of Life in Children and Adolescents Who Have a Diagnosis of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Pediatrics* 2004;114:541-547

McBride MC, Wang DD ; Torres CF. Methylphenidate in therapeutic doses does not lower seizure threshold. *Ann Neurol.* 1986;20:428.

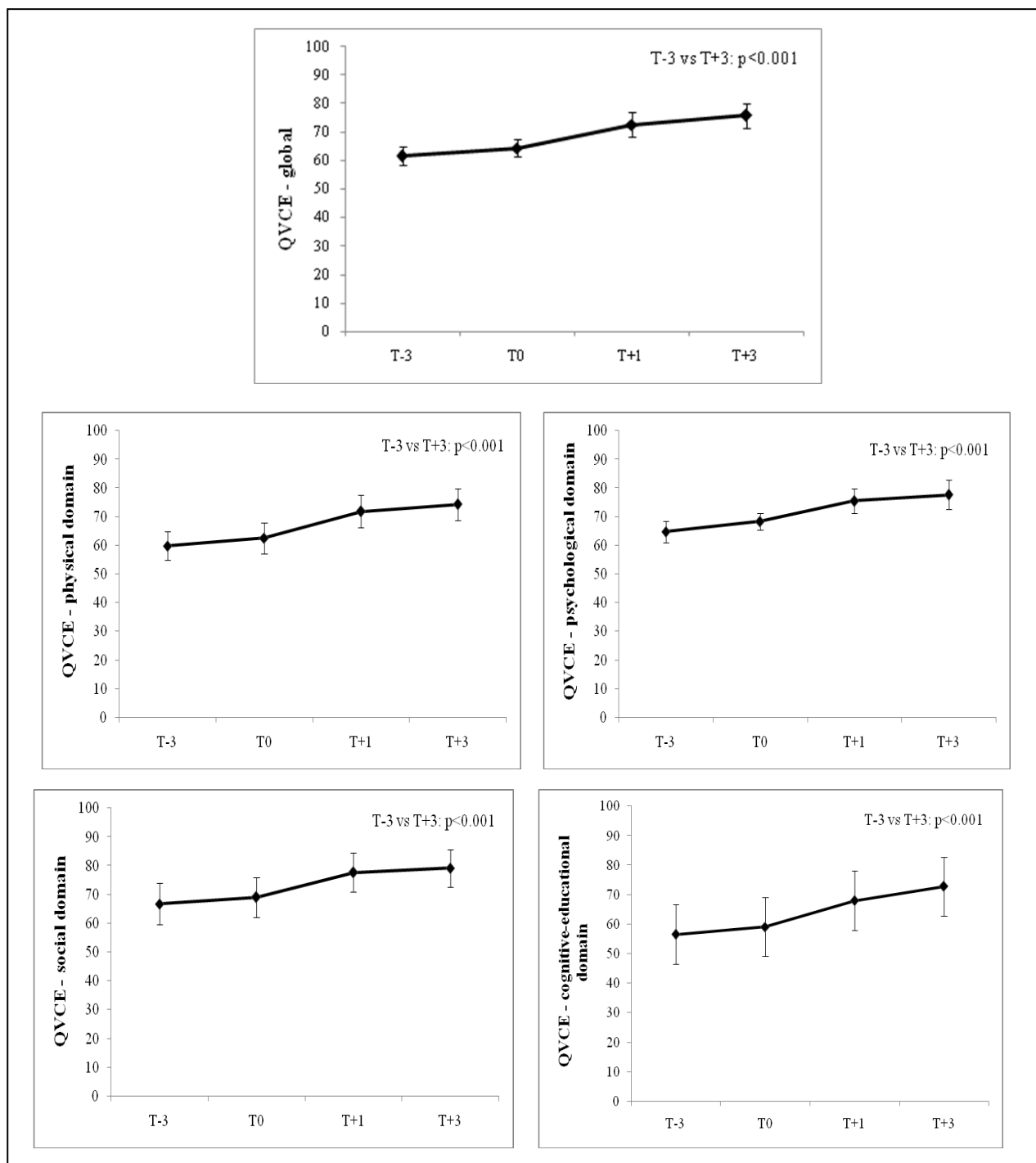
Agradecimentos: Estamos gratos à Estatística Ceres Oliveira pela assistência estatística e aos nossos colegas, tanto os do Staff quanto os Residentes do Ambulatório de Epilepsias Graves, pelo suporte continuado durante o estudo. Agradecemos aos Drs. Luis Augusto Rohde e Christian Zeni do Programa de Déficit de Atenção/Hiperatividade (PRODAH), Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), em Porto Alegre, pelas discussões esclarecedoras e orientações recebidas. Também agradecemos a Henrique Ludwig, Breno Matte e Ana Paula Aguiar da equipe do PRODAH (doutorandos e acadêmica da Faculdade de Medicina, respectivamente) pela aplicação dos K-SADS-PL.

Figura 1 – Cronologia do estudo



TDAH- Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade; **Barkley**- Escala de eventos adversos ao MFD; **HASS**- Escala Hague de severidade de crises; **QI**- Quociente de inteligência (WISC III); **KSADS**- Escala infantil para desordens afetivas e esquizofrenia; **MFD**: Metilfenidato; **QVCE** – Qualidade de vida de crianças com epilepsia; **Frequência** - frequência mensal de crises; **SNAP-IV**- Escala de sintomas de TDAH.

Figure 2 – Escores globais e domínios específicos de QVCE em cada avaliação



Círculos indicam escores médios e colunas representam limites inferiores e superiores do Intervalo de confiança de 95%

Tabela 1- Características Clínicas e Demográficas

VARIÁVEIS	n=30
SEXO - n (%)	
Masculino	20 (66,7)
Feminino	10 (33,3)
IDADE (anos)	
Média ± DP	11,5 ± 3,2
QI (WISC III)	
Média ±DP	75,3 ± 24[51,3-99,3]
IDADE DE INÍCIO DAS CRISES	
Mediana- meses (P25-P75)	29 (4-61)
DURAÇÃO CRISES	
Mediana-anos(P25-P75)	7,8 (5,00-10,9)
SÍNDROME	
EPILÉPTICA n(%)	
Generalizada	10 (33,3)
Focal	19 (63,3)
Indeterminada	1 (3,3)
ETIOLOGIA – n(%)	
Criptogênica	13 (43,3)
Sintomática	16 (53,3)
Idiopática	1 (3,3)
GRUPO – n(%)	
Não Refratário	12 (40)
Refratário	18 (60)
AJUSTE FAE* - n(%)	14(46,7)
AJUSTE MFD** - n(%)	5(16,6)

*FAE-Fármaco antiepiléptico

**MFD- Metilfenidato

Tabela 2 - Avaliações- SNAP / QVCE / frequência e gravidade de crises

Variáveis	Tempo -3 Baseline Md(P25-P75)	Tempo 0 Md(P25-P75)	Tempo 1 Md(P25-P75)	Tempo 2 Md(P25-P75)	<i>p</i>
SNAP					
Hiperatividade	1,72 (1,22-2,18) ^b	1,55 (0,88-2,03) ^b	0,72 (0,30-1,17) ^a	0,77 (0,22-1,25) ^a	< 0,001*
Déficit Atenção	2 (1,69-2,33) ^b	1,94 (1,69- 2,33) ^b	1,32 (0,77-1,69) ^a	1,06 (0,77-1,58) ^a	< 0,001*
TOD	1,25 (0,30-1,81) ^b	0,56 (0,09-1,62) ^b	0,37 (0,00-0,78) ^a	0,37 (0,00-0,78) ^a	< 0,001*
QVCE#					
Geral	61,5 ± 8,64 ^a	64,4 ± 8,68 ^a	72,6 ± 11,7 ^b	75,7 ± 11,8 ^c	<0,001**
Físico	59,8 ± 13,3 ^a	62,6 ± 14,6 ^a	71,9 ± 15,5 ^b	74,3 ± 14,8 ^b	<0,001**
Psicológico	64,8 ± 9,89 ^a	68,4 ± 9,00 ^a	75,5 ± 11,5 ^b	75,8 ± 13,2 ^b	<0,001**
Social	56,6 ± 14,9 ^a	59,1 ± 14,9 ^a	68,0 ± 15,3 ^b	72,8 ± 13,9 ^c	<0,001**
Cognitivo	66,7 ± 19,0 ^a	69,1 ± 18,5 ^a	77,7 ± 18,4 ^b	79,2 ± 17,4 ^b	<0,001**
CRISES					
Frequência	6,5 (1-20) ^c	2 (0-9,0) ^b	0 (0-2,0) ^a	0 (0-4) ^a	<0,001***
Gravidade	29 (24-35) ^c	24 (13-31) ^b	13 (13-24) ^a	13 (13-25) ^a	<0,001***

* Teste de Friedman; a,b letras iguais não diferem pelo teste de Wilcoxon ajustado por Finner

** ANOVA para medidas repetidas ; a,b,c – letras iguais não diferem pelo teste de Bonferroni

QVCE- Qualidade de Vida em Crianças com Epilepsia

***Teste de Friedman; a,b,c – letras iguais não diferem pelo teste de Wilcoxon ajustado por Finner

descrito como média \pm desvio padrão

Tabela 3- Doses médias de metilfenidato durante o estudo

Dose MFD	T0-baseline	T+1 (1 mês)	T+3 (3 meses)	<i>p</i>
Média \pm DP	0,38 (0,28-0,44)	0,36 (0,25-0,44)	0,36 (0,25-0,50)	0,564

Tabela 4 -Análise de Regressão Linear Multivariada com Método de Estimação Backward para avaliar fatores independentemente associados com o Impacto da QVCE

QVCE	Variáveis	Coef. Angular(B)	IC 95%	Beta(β)	P
Geral ¹	Sexo feminino	8,04	-1,76 a -13,31	-0,455	0,004
	AjMFD	-10,78	-17,44 a -4,13	-0,482	0,003
	Δ DA -3 -3	-5,32	-9,52 a -1,12	-0,380	0,015
	Δ TOD 0-1	4,08	0,67 a 8,93	0,346	0,070
Físico ²	Δ da -3-1	-8,84	-15,64 a -2,04	-0,443	0,013
	Tipo crise generalizada	-9,74	-18,33 a -1,14	-0,386	0,028
Psicológico ³	Sexo feminino	11,45	4,40 a 18,51	0,487	0,003
	Δ TOD -3 a +1	5,47	0,70 a 10,23	0,337	0,026
	AjMFD	-5,85	-24,82 a -6,87	-0,532	0,001
Sócio-Familiar ⁴	Δ DA 0 a-3	-5,64	-11,34 a 0,05	-0,348	0,052
	Refr/NRefr	6,61	-1,02 a 14,24	-0,305	0,087
Cognitivo-Educacional ⁵	Idade início crises	0,160	0,03 a 0,28	0,434	0,006
	Hiper-3	9,03	2,52 a 15,54	0,486	0,008

- ¹ - variáveis excluídas: Δ TOD 0 a+ 3, Δ Hiper 0 a+ 3, Δ Hiper -3 a +3, idade
- ² - variáveis excluídas: Δ DA 0 a+1, Δ HASS-3 a +1, doseMFD1
- ³ - variáveis excluídas: Δ TOD 0 a+1, Δ TOD -3 a+3 , diag TOD -3
- ⁴ - variáveis excluídas: Δ DA-3 a+ 3, Δ Hiper-3 a+1, Δ Hiper-3 a+1, Δ Hiper0 a+ 1, Δ DA 0 a+ 1, Δ DA -3 a+ 1, Δ Hiper 0 a +3, doseMFD1, tipo crise, dur. crises
- ⁵ - variáveis excluídas: Δ Hiper-3 a+ 3, Δ DA 0 a+ 3, Δ DA -3 a+ 3, Δ Hiper -3 a +1, HASS -3, tipo epil, Aj MFD, diag Hiper -3, diag DA -3, Refr/NRefr, diag TOD -3, tipo crise

