

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
Faculdade de Medicina**

Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica e Ciências da Saúde

KLÉBER CAVALCANTE SANTOS

**IMPACTO DO METILFENIDATO SOBRE A FREQUÊNCIA E A GRAVIDADE DAS
CRISES EPILÉPTICAS EM CRIANÇAS COM O TRANSTORNO DE DÉFICIT DE
ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE (TDAH) ASSOCIADO A EPILEPSIAS DE DIFÍCIL
CONTROLE.**

Porto Alegre, 2010

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde

Curso de Mestrado
Área de Concentração em Neurociências

**IMPACTO DO METILFENIDATO SOBRE A FREQUÊNCIA E
A GRAVIDADE DAS CRISES EPILÉPTICAS EM CRIANÇAS
COM O TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO E
HIPERATIVIDADE (TDAH) ASSOCIADO A EPILEPSIAS DE
DIFÍCIL CONTROLE.**

Autor: Kleber Cavalcante Santos

Orientador: Prof. Dr. André Palmimi

Porto Alegre, 2010

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde

Curso de Mestrado
Área de Concentração: Neurociências

**IMPACTO DO METILFENIDATO SOBRE A FREQUÊNCIA E
A GRAVIDADE DAS CRISES EPILÉPTICAS EM CRIANÇAS
COM O TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO E
HIPERATIVIDADE (TDAH) ASSOCIADO A EPILEPSIAS DE
DIFÍCIL CONTROLE.**

Kléber Cavalcante Santos

Orientador: Prof. Dr. André Palmiini

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul como parte dos requisitos para a obtenção do título de mestre em Medicina-Neurociências.

Porto Alegre, 2010

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)

S237a Santos, Kleber Cavalcante

Impacto do metilfenidato sobre a frequência e a gravidade das crises epiléticas em crianças com o transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) associado a epilepsias de difícil controle / Kleber Cavalcante Santos. Porto Alegre: PUCRS, 2010.

159 f.: gráf. tab. il.

Orientador: Prof. Dr. André Luis Fernandes Palmiini.

Coorientador: Prof. Me. José Marilson Martins Dantas.

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

1. METILFENIDATO/administração & dosagem. 2. TRANSTORNO DO DÉFICIT DE ATENÇÃO COM HIPERATIVIDADE. 3. EPILEPSIA. 4. CONVULSÕES. 5. RESISTÊNCIA A MEDICAMENTOS. 6. ANTICONVULSIVANTES. 7. CRIANÇA. 8. ADOLESCENTE. 9. ENSAIO CLÍNICO. 10. ESTUDOS PROSPECTIVOS. I. Palmiini, André Luis Fernandes. II. Dantas, José Marilson Martins. III. Título.

C.D.D. 616.853

C.D.D. 616.853-053.6:615.213(043.3)

N.L.M. QV 85

AGRADECIMENTO ESPECIAL

À Deus a quem devo a minha existência e o meu sucesso.

Aos meus pais, cujo amor e princípios moldaram a minha vida, dedico esta vitória. Sou eternamente grato pelo esforço que fizeram para oportunizar a minha educação e pelo incentivo constante em todas as fases da minha vida.

À minha família, principal razão do meu viver: Minha esposa Márcia, amor da minha vida, cujo companheirismo atribuo o meu sucesso profissional. Meus filhos Mariana e Kléber Júnior que renovam a minha vida a cada dia.

AGRADECIMENTOS

À professora Newra T. Rotta a quem atribuo o meu caráter profissional. Minha eterna gratidão pelo carinho com que me acolheu no Rio Grande do Sul e pelos ensinamentos da ciência e da arte da Neurologia Infantil.

Ao professor André Palmi por ter me aceitado como orientador e pela honra do convívio com a tua inteligência e grandiosidade. A tua responsabilidade e humildade no trato com os pacientes são exemplos constantes de como deve se consistir a prática médica.

Ao professor Jaderson Costa da Costa e a professora Magda Lahorgue Nunes, ícones da pesquisa em neurociências, grandes responsáveis pela excelência de ensino desta pós-graduação.

Ao professor José Marílson M. Dantas, amigo e irmão, onipresente em todos os momentos de minha vida.

A equipe do PRODAH do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, especialmente ao professor Luís Augusto Rohde, Guilherme Polanczyk, Cristian Zeni, Breno Matte e Henrique Ludwig, pelo apoio e disponibilidade para orientações durante toda a realização da pesquisa.

Aos meus sogros José Augusto Dantas e Maria Martins Dantas, pela honra do convívio e a gratidão pelo zelo que tiveram e têm com a minha esposa e a minha família.

Aos meus tios Idalmor Zeni e Adeilde Zeni, meus segundos pais.

À Força Aérea Brasileira por me oportunizar o crescimento profissional, especialmente ao Coronel Médico e professor João Carlos R. de Azeredo, cujo apoio e incentivo foi fundamental para a realização desta pós-graduação.

À prefeitura municipal de Canoas, especialmente ao ex-Secretário Municipal de Saúde Jurandir Maciel, atual Secretária de Saúde Beth Colombo, Diretor Médico Nelson Telichevsky e, respectivamente, Elizabeth Vasconcelos e Rosane Kern, anterior e atual coordenadora de saúde mental, que possibilitaram a realização desta pós-graduação.

Ao Tcel Fonseca e Major Moacir pela amizade, incentivo profissional e apoio para a realização desta pós-graduação.

Aos colegas de pós-graduação Ana Lúcia Radziuck, Rosana Rotert, Fernanda Bastos, Victor Hugo Machado e Marta Hemb, pelo apoio e pela amizade sincera.

Aos funcionários do Hospital São Lucas da PUC, especialmente para a secretária Márcia Rossling cujo profissionalismo, competência, inteligência e amizade foram fundamentais para a realização desta pesquisa.

A minha amiga Maria do Socorro, cujo zelo pela minha família, permitiu a realização desta pós-graduação.

Aos colegas da UBS de Saúde Mental da Regente Feijó, especialmente para Eunice Terezinha e Vânia Immich pelo apoio constante e amizade sincera.

Aos meus pacientes, fontes do saber, que me ensinam e fomentam o meu aprimoramento técnico e profissional todos os dias.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	x
LISTA DE FIGURAS	xi
LISTA DE TABELAS	xii
RESUMO.....	xiii
ABSTRACT	xiv
1 INTRODUÇÃO.....	15
2 REFERENCIAL TEÓRICO.....	18
2.1. TDAH.....	18
2.1.1 Diagnóstico do TDAH.....	18
2.2. EPILEPSIAS	20
2.2.1 Aspectos epidemiológicos	20
2.2.2 Perfil dos pacientes com epilepsias refratárias	21
2.2.3 Aspectos terapêuticos	22
2.3. EPILEPSIA E TDAH.....	24
2.3.1 Epidemiologia.....	24
2.3.3 Aspectos diagnósticos.....	25
2.3.4 Aspectos terapêuticos	26
3 OBJETIVOS.....	29
3.1 GERAL:.....	29
3.1.1. Estimar o impacto da prescrição do Metilfenidato, sobre a frequência e a gravidade das crises epiléticas, nos pacientes com TDAH associado a epilepsias de difícil controle farmacológico ou refratárias.	29
3.2 ESPECÍFICOS:	29
3.2.1. Estimar a prevalência dos subtipos de TDAH em uma amostra de pacientes com epilepsias refratárias ou de difícil controle farmacológico.....	29
3.2.2. Identificar a prevalência de comorbidades psiquiátricas (Kiddie-SADS).....	29
3.2.3. Avaliar a eficácia do Metilfenidato sobre os sintomas de TDAH.....	29
3.2.4. Avaliar os efeitos adversos da prescrição do Metilfenidato.....	29
4. MÉTODO	30
4.1 DELINEAMENTO.....	30
4.2 SUJEITOS	30
4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	31
4.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	31
4.5 PROCEDIMENTO.....	32
4.6 AVALIAÇÃO ESTATÍSTICA	37
5 RESULTADOS	38
5.1 ANÁLISE DA FREQUÊNCIA DE CRISES EPILÉTICAS	40
5.1.1 Pacientes com crises controladas.....	43
5.1.2 Pacientes que não obtiveram controle das crises no Baseline	44
5.2 AVALIAÇÃO DA GRAVIDADE DAS CRISES EPILÉTICAS.....	46
5.3 EFEITOS ADVERSOS DO MFD.....	48
5.4 EFICÁCIA DO TRATAMENTO COM O MFD PARA OS SINTOMAS DE TDAH.....	52
6 DISCUSSÃO.....	53
7. CONCLUSÃO.....	63
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	66

ANEXO A. Termo de consentimento informado.....	74
ANEXO B. Insrumentos Utilizados na Pesquisa.....	76
ANEXO C. Artigo 1- Revisão.....	103
ANEXO D. Artigo 2-Versão em Português do artigo Submetido à revista Neurology	116
ANEXO E. Artigo 2- Artigo Submetido à revista Neurology.....	134

LISTA DE ABREVIATURAS

Barkley	Escala de efeitos adversos para o Metilfenidato de Barkley
CBCL	Children Behaviour Checklist
CID-10	Código Internacional de Doenças- Versão 10
DAT	Dopamine Transporter
DCD	Disfunção Cerebral Difusa
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV
EEG	Eletroencefalograma
EEGq	Eletroencefalograma Quantitativo
FDA	Food and Drug Administration
HASS	Hague Severity Seizure Scale
HSL PUCRS	Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica-RS
ILAE	International League Against Epilepsy
IQ	Intelligence Quotient
Kiddie-SADS	Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-School Age
MFD	Metilfenidato
mg/Kg/dia	Miligramas por Kilograma por dia
PDR	Physician's Desk Reference
SNAP-IV	Swanson, Nolan and Pelhan Scale
TDAH	Transtorno de Déficit de Atenção Hiperatividade
TCG	Tônico-Clônico Generalizada
TOD	Transtorno Opositor e Desafiador
VNS	Vagal Nerve Stimulation
WISC	Wechsler Intelligence Scale for Children



LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Etapas e os procedimentos realizados em cada fase do estudo.	32
Figura 2	Análise comparativa da Frequência de crises epiléticas entre o final do período do baseline e o término do período de intervenção. 1m A- 1 mês antes da intervenção com o MFD; 3m D- 3 meses depois da intervenção com o MFD..	42
Figura 3	Análise comparativa da Frequência de crises epiléticas entre o momento da inclusão e o término do período de intervenção. 3m D- 3 meses depois da intervenção com o MFD; 3m A- 3 meses antes da intervenção com o MFD.	42
Figura 4	Análise comparativa da Gravidade de crises epiléticas entre o final do período do baseline e o término do período de intervenção. 1m A- 1 mês antes da intervenção com o MFD; 3m D- 3 meses depois da intervenção com o MFD.	47
Figura 5.	Análise comparativa da gravidade das crises piléticas entre o momento da inclusão e o término do período de intervenção. 3m D- 3 meses depois da intervenção com o MFD; 3m A- 3 meses antes da intervenção com o MFD.	47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Estudos de intervenção realizados em pacientes com epilepsia e TDAH	28
Tabela 2	Frequência de TOD e dos Subtipos de TDAH na amostra	39
Tabela 3	Variáveis epiléticas e perfil demográfico dos pacientes	40
Tabela 4	Avaliação da frequência e da gravidade das crises em todo o grupo	43
Tabela 5.	Avaliação da frequência e da gravidade das crises epiléticas em grupos conforme a obtenção de controle nas crises.	43
Tabela 6	Avaliação da frequência e da gravidade das crises epiléticas nos subgrupos conforme a necessidade de ajuste dos FAE no período do baseline.	46
Tabela 7	Eventos Adversos apresentados em todo o grupo de pacientes	50
Tabela 8	Eventos Adversos apresentados nos grupos, de acordo com o controle obtido de crises no baseline	51
Tabela 9	Avaliação qualitativa do SNAP-IV antes e após o uso de Metilfenidato	52
Tabela 10	Avaliação dos escores do SNAP-IV em cada momento do estudo.	53
Tabela 11	Outras comorbidades psiquiátricas identificadas nos pacientes do estudo	55

RESUMO

Objetivo – o objetivo do estudo foi avaliar a eficácia e a segurança do tratamento do Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade em crianças e adolescentes com epilepsia e crises epilépticas em atividade.

Métodos – 22 de um total de 75 crianças com média de idade ($11,4 \pm 3,7$) recebendo tratamento com drogas antiepiléticas, atendidas em um centro de atendimento terciário para epilepsia, tiveram os critérios de inclusão no estudo, apresentando pelo menos uma crise epiléptica nos últimos três meses. O diagnóstico do Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) foi realizado por uma entrevista clínica com identificação de sintomas de acordo com os critérios do DSM-IV. Também foram realizados o Kiddie-SADS e o SNAP-IV. Durante os três meses iniciais do estudo as crianças foram tratadas apenas com Fármacos antiepiléticos (FAE). Nos 3 meses restantes o Metilfenidato (MFD) foi iniciado e ajustado para doses terapêuticas. A segurança no tratamento com o MFD foi avaliada pelas mudanças na frequência e na gravidade das crises epilépticas comparando o período do baseline ao período de tratamento com o MFD. As escalas de HASS e Barkley foram utilizadas, respectivamente, para avaliar mudanças sobre a gravidade das crises e os efeitos adversos provocados com a prescrição do MFD. Melhora nos sintomas do TDAH foram avaliadas pelos escores do SNAP-IV.

Resultados – A análise de todo o grupo demonstrou melhora na frequência e na gravidade das crises epilépticas pelo efeito da intervenção com o MFD.

Conclusão – O MFD, em baixa dose, foi efetivo para o tratamento dos sintomas de TDAH, com boa tolerabilidade e segurança nos pacientes com epilepsia ativa. É necessário a realização de um estudo duplo cego envolvendo apenas sujeitos que têm epilepsias refratárias com elevada frequência de crises para confirmar os resultados deste efeito do MFD sobre a redução na frequência e na gravidade das crises epilépticas.

Palavras Chave: TDAH; Crises epilépticas, Epilepsia Grave; Epilepsia Refratária; Epilepsia de difícil controle; metilfenidato, doenças psiquiátricas

ABSTRACT

Objective- The aim of the study was to evaluate the effectiveness and safety of MPH in children and teenagers with epilepsy, active seizures associated with ADHD.

Methods - 22 out of 75 children at average age of (11,4± 3,7) receiving antiepileptic drugs, being attended at tertiary center, serving severe epilepsy, met our criteria for study of one seizure in the last three months. The ADHD diagnosis was performed through a clinical interview according to the criteria from DSM-IV, Kiddie-SADS and SNAP-IV. During the initial three months of the study the children with ADHD and active seizures were treated only with AED. For the remaining 3 months the treatment with MPH was initiated and adjusted to therapeutic doses. The safety of the AED treatment combined with MPH was determined by changes in seizure severity and frequency when compared to the baseline of MPH therapy. Hague Seizure Severity Scale (HASS) and Barkley scale were utilized to evaluate the respective changes on severity and side effects on MPH. Clinical improvement of ADHD symptoms were measured with clinical criteria and SNAP-IV scores.

Results — The analysis of the group demonstrated improvement on the seizure frequency and no side effects on the seizure severity. Low doses of MPH 0,35 mg/kg (± 0,17) were effective against ADHD symptoms with mild adverse effects and safe use in children with active epilepsy.

Conclusion — Low doses of MPH were effective on the treatment of ADHD symptoms, presenting good tolerability and safety in regard to patients with active epilepsy. A crossover double-blind design including exclusively subjects with refractory and frequent seizures could maximize power, confirm the MPH results on the seizure frequency reduction and severity and address a higher patient heterogeneity and recruitment difficulties.

Keywords — ADHD; epileptic seizures; severe epilepsy; refractory epilepsy; difficult-to-treat epilepsy; Methylphenidate; psychiatric diseases.

1 INTRODUÇÃO

A velocidade do mundo moderno exige dos nossos potenciais cognitivos uma rápida capacidade de adaptação às mudanças. No século XX, principalmente nas suas duas últimas décadas, a informatização e a facilidade de acesso às informações, também se repercutiram em mudanças nos currículos escolares. Na faixa etária pré-escolar e escolar, a grande maioria das crianças seguiu sem apresentar problemas com as exigências da escola. No entanto, uma grande parcela das crianças com queixas de dificuldades na escola possuem problemas na atenção, que preenchem critérios para o diagnóstico do Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH) [1].

O TDAH é o transtorno neuropsiquiátrico mais comum na faixa etária da infância e da adolescência [2]. A estimativa real da sua prevalência em todo o mundo gira em torno de 5% da população [3]. Contudo, a grande divulgação pela imprensa, aliada a facilidade de acesso aos meios de informação, gerou uma epidemia, na faixa etária pediátrica, responsável por aproximadamente 50% do volume de consultas médicas dos profissionais da área de saúde mental, na faixa etária pediátrica. Os prejuízos neuropsicológicos, acarretados pelo TDAH, geram riscos de danos físicos, assim como, problemas no âmbito social, educacional e emocional, de alto custo para a sociedade. Nos Estados Unidos, no ano de 2005, o custo estimado de cada criança com TDAH (Esferas educacional, judicial, saúde e capacidade produtiva da família) foi de \$14.576. Considerando a sua prevalência, os valores envolveram \$42,5 bilhões/ano [4].

Existem grupos que possuem uma elevada prevalência para associação com o TDAH. Nas epilepsias, em especial, o TDAH pode estar presente em 8-63% dos pacientes, dependendo do tipo de amostra analisada [5, 6]. Por outro lado, quando analisamos o risco de desenvolver epilepsia, nos pacientes que possuem o diagnóstico de TDAH, a observação de amostras populacionais, também demonstra um aumento de prevalência da ordem de 2,5 vezes [7]. Os mecanismos fisiopatogênicos envolvidos nesta bidirecionalidade de causa/efeito, até o momento não foram elucidados [8].

Na epilepsia, há uma forte correlação da gravidade da doença com o aumento na prevalência de comorbidade com o TDAH (>60% vs 12-39% nas amostras comunitárias). Esta diferença se estende às características dos pacientes quanto à prevalência dos subtipos de TDAH. Como exemplo, o subtipo desatento, característico dos pacientes com epilepsia primária (de ordem genética), pode ser menos freqüente nas epilepsias graves, relacionadas a dano estrutural e/ou disfunção cerebral, onde o subtipo combinado pode prevalecer [6]. Este fato suscita a necessidade de avaliar alguns fatores relacionados à doença epiléptica que podem estar envolvidos na gênese de sintomas de TDAH. A utilização de fármacos antiepilépticos (FAE), as alterações no eletroencefalograma, a localização do foco epiléptico e os tipos de crises ou de síndromes epilépticas, estão comumente relacionados com sintomas, o que pode gerar superestimativa nos diagnósticos de TDAH [9, 10]. Assim, para o diagnóstico do TDAH associado com epilepsia devemos levar em conta, principalmente, o tempo de início e o grau dos prejuízos acarretados pelos sintomas, de acordo com os critérios do DSM-IV [1], identificados através de uma ampla entrevista clínica. Todas as situações relacionadas à epilepsia, como a presença de crises sutis, os efeitos dos FAE e do estado epiléptico não convulsivo, devem ser excluídos ou devidamente tratados. O tratamento destas situações, que simulam o diagnóstico de TDAH, promove uma rápida melhora na

atenção, na velocidade de processamento das informações e na memória, que são os aspectos transitórios da cognição afetados pela doença epiléptica.

A relevância da busca do diagnóstico e do tratamento do TDAH, nos pacientes com epilepsia, ocorre pela sua elevada prevalência, os custos sociais e o comprometimento nos aspectos de qualidade de vida e no prognóstico psicossocial [11, 12]. Os sintomas do TDAH, nos pacientes com epilepsias graves, repercutem amplamente na qualidade de vida das crianças e dos seus familiares, levando a uma piora de até quatro vezes nos índices de qualidade vida [6]. Esta interferência é um dos fatores primordiais para a imperiosidade do tratamento. Por outro lado, a advertência sobre o risco de provocar crises epiléticas com a utilização do MFD, que existe em manuais como o Physician's Desk Reference [13], ocorre sem embasamento de estudos controlados ou da leitura crítica das evidências atuais, gerando um temor, por razões médico-legais, para a realização do tratamento nestes pacientes [14, 15]. Há consenso sobre a possibilidade de realizar o tratamento nos pacientes apresentando até uma crise epilética no mês [16], onde as evidências atuais demonstram eficácia segurança e baixa incidência de efeitos adversos [17]. No entanto, nos pacientes que possuem epilepsias, com crises frequentes, ainda não existem diretrizes que orientem o emprego do MFD [18].

Neste trabalho avaliaremos o efeito da prescrição do fármaco MFD, no tratamento dos sintomas do TDAH, sobre a frequência e a gravidade das crises epiléticas, em uma amostra de pacientes com epilepsias de difícil controle ou refratárias, que são atendidos no ambulatório de Epilepsia do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande Sul. Este ambulatório faz parte de um centro de atendimento terciário em Epilepsia, que é referência regional, e contempla um programa de tratamento cirúrgico de epilepsia.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. TDAH

O Transtorno de Déficit de Atenção/ Hiperatividade (TDAH) é uma síndrome neuropsiquiátrica comum, bastante estudada nos últimos 50 anos, que se caracteriza por um padrão persistente de desatenção e/ou hiperatividade, mais severo e freqüente do que o observado nos indivíduos da mesma faixa etária [1]. Sua prevalência em crianças de idade escolar varia de 3,5% a 18% conforme o critério diagnóstico utilizado [3]. A prevalência em adolescentes, no nosso meio, foi estimada em 5,8% [19].

2.1.1 Diagnóstico do TDAH

O diagnóstico do TDAH é eminentemente clínico, sendo realizado com base em dados de escalas de classificação que analisam sintomas, comportamentos e características individuais que traz prejuízos significativos no funcionamento em diversos ambientes. Existe consenso de que não há necessidade de utilização de qualquer método complementar para o diagnóstico de TDAH [20]. O processo diagnóstico proposto por Hill & Taylor inclui [21]:

- Entrevista abrangente com os adultos que provêm cuidados da criança ou adolescente (pais);
- Escala padronizada a ser preenchida pelos pais (Conners [22] e SNAP IV [23]);

- Escala padronizada preenchida pelo professor, que pode incluir parecer descritivo dos profissionais de educação. (Conners e SNAP-IV);
- Entrevista com os pais ou com os pacientes (Kiddie-SADS [24]);
- Listagem dos sinais e sintomas segundo DSM-IV e/ou CID-10;
- Avaliação médica da saúde geral e do estado neurológico;
- Avaliação do potencial e/ou desempenho intelectual através de testes psicométricos;
- Verificação de comorbidade com transtorno de ansiedade, de humor, de tiques, distúrbio de conduta, transtorno global ou nas habilidades escolares específicas (Kiddie-SADS).

O Kiddie-SADS (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia) [24] é um modelo de entrevista semi-estruturada que fornece fortes subsídios para o diagnóstico de transtornos psiquiátricos, na faixa etária de crianças e adolescentes. No entanto, as dificuldades para realização rotineira deste instrumento residem na exigência de grande disponibilidade de tempo e de um investigador treinado para aplicação do teste. Através do Kiddie-SADS as doenças psiquiátricas e suas co-morbidades podem ser identificadas e diferenciadas, propiciando o tratamento específico das outras situações que podem mimetizar o diagnóstico de TDAH. Uma avaliação adequada de psicopatologias na infância e na adolescência, idealmente, deveria ser realizada com o auxílio do Kiddie-SADS.

O estudo das variações neurofisiológicas em pacientes que possuem o diagnóstico de TDAH poderia viabilizar a utilização de um método complementar como instrumento de auxílio na validação de escalas ou até mesmo como uma ferramenta adicional para o diagnóstico de casos duvidosos de TDAH. A tentativa de identificar

alterações nos exames neurofisiológicos dos indivíduos com TDAH vem sendo realizada através do eletroencefalograma quantitativo (EEGq). Um aumento da razão teta/beta e o alentecimento do traçado na região pré-frontal são encontrados em pacientes com TDAH [25]. No entanto, de forma sumária, podemos afirmar que, até o presente momento, o diagnóstico continua sendo eminentemente clínico, baseado na presença dos sintomas estabelecidos pelo DSM-IV, de hiperatividade, impulsividade e/ou déficit de atenção, que ocasionem prejuízo significativo no funcionamento do indivíduo, avaliados por uma entrevista clínica, com um profissional que possua experiência na atenção de problemas de saúde mental.



2.2. EPILEPSIAS

2.2.1 Aspectos epidemiológicos

A prevalência estimada da epilepsia é de aproximadamente 1% [26]. Além do elevado custo econômico, esta doença envolve custos sociais com valores não dimensionáveis para os doentes e seus familiares [27], pelo comprometimento na qualidade de vida e no prognóstico psicossocial.

Na maioria dos pacientes com epilepsias recém-diagnosticadas se consegue remissão ou controle completo das crises com os FAE, por um período de no mínimo 3 anos [28]. No entanto, os estudos populacionais demonstram que um percentual aproximado de 20% do total de pacientes é considerado de difícil controle medicamentoso, pois necessitam de doses elevadas, ou mais de um FAE para o controle das crises, e outro restante, que também totaliza 20%, não consegue controle de crises, apesar do uso adequado e racional dos fármacos. Esta última parcela é considerada como refratária ao tratamento medicamentoso [26]. Logo, o impacto e as repercussões sociais e econômicas desta doença podem ser facilmente percebidos quando levamos

em conta que aproximadamente 40% dos pacientes com epilepsias possuem dificuldade para controlar as suas crises com medicamentos. Adicionando-se o fato de que, mesmo nos pacientes que tiveram as suas crises controladas, ocorre comprometimento no prognóstico psicossocial, perceberemos que são necessárias modificações na assistência de saúde dos pacientes com epilepsia, visando uma integralidade no atendimento destes doentes [29].

2.2.2 Perfil dos pacientes com epilepsias refratárias

Pacientes com epilepsias parciais refratárias apresentam geralmente prejuízos nas suas funções cognitivas, que se repercutem nas habilidades acadêmicas e no funcionamento social. Dois mecanismos plausíveis procuram explicar a associação do prejuízo global com as epilepsias refratárias: As anormalidades epileptiformes ictais e interictais (encefalopatia epiléptica), que podem ser parcialmente reversíveis com o tratamento medicamentoso, ou cirúrgico, e a presença de um substrato patológico, que dá origem às convulsões que, dependendo do sítio da lesão, também podem explicar a presença de sintomas psiquiátricos. A presença de Fármaco-Resistência, Disfunção Cerebral Difusa (DCD) e a localização do foco epileptogênico em uma área eloqüente merece maiores considerações.

2.2.2.1 Epilepsia refratária Fármaco-Resistente

Nos pacientes com epilepsias refratárias, chamados de Fármaco-Resistentes [30], não se sabe ao certo o prognóstico dos ajustes racionais no tratamento medicamentoso e de que forma poderiam melhorar o controle das suas crises. Isto intensifica a expectativa negativa quanto ao desfecho do prognóstico psicossocial.

2.2.2.2 Disfunção cerebral difusa

Nesta situação extrema, os pacientes apresentam além das anormalidades cognitivas, anormalidades eletrofisiológicas como uma lentificação difusa ou bilateral dos ritmos de base, predominando na faixa theta/delta de amplitude variável, contínuas e de caráter polimórfico, com ou sem predominância hemisférica regional. O retardo mental (ou atraso nos marcos do desenvolvimento), a dificuldade no aprendizado e o funcionamento social anormal, que inclui dependência para as atividades de vida diária, estão sempre presentes. Nas situações de DCD em que as crises convulsivas são graves e frequentes (com a adequada utilização de FAE) e há necessidade de supervisão contínua do paciente, também cabe a realização de uma avaliação pré-cirúrgica para o tratamento da epilepsia. Há consenso de que a perspectiva cirúrgica nestes casos é exígua, principalmente nos casos de epilepsia extra-temporal [31].

2.2.2.3 Epilepsias refratárias com lesões em áreas eloquentes

Outro grande problema é o grupo de pacientes que não é elegível para o procedimento cirúrgico, pelas lesões em áreas eloquentes do encéfalo. Nestes, há riscos de seqüelas irreversíveis pelo procedimento, às vezes, mais significativas do que a proposição de controle das crises.

2.2.3 Aspectos terapêuticos

No planejamento da estratégia terapêutica é fundamental que se tenha o diagnóstico da síndrome e da subsíndrome epiléptica [32]. O papel do diagnóstico sub-

sindrômico reside na busca de uma antecipação para realização do tratamento. Como exemplo, nos pacientes com esclerose hipocampal e naqueles com patologia dupla (esclerose hipocampal associado a outro substrato patológico), dificilmente se consegue controle das crises sem o tratamento cirúrgico. Estes pacientes são altamente refratários ao tratamento com FAE, diferente do que acontece nas epilepsias sintomáticas por insultos remotos, onde geralmente se consegue controle das crises com FAE [33]. Logo, na abordagem do pacientes com epilepsias devemos identificar pacientes refratários após, no máximo, 2 anos de terapêutica medicamentosa, em que se tenha utilizado estratégias racionais. Estes pacientes devem ser encaminhados para um centro especializado de avaliação pré-cirúrgica de epilepsia. O tratamento cirúrgico da epilepsia refratária, quando bem indicado, consegue controlar satisfatoriamente as crises [26], contudo, na parcela de pacientes que não possuem indicação cirúrgica, a associação com outras modalidades terapêuticas (estimulação vagal, dieta cetogênica) também pode ter algum papel no controle das crises.

2.2.3.1 Tratamento das comorbidades psiquiátricas dos pacientes com epilepsia

Os pacientes com epilepsia possuem elevada prevalência de comorbidades psiquiátricas, predominantemente de ansiedade, depressão e TDAH. A identificação e o tratamento destas situações devem se constituir em um dos pilares no manejo dos pacientes epiléticos, que não deve se restringir apenas à tentativa de controle das crises [34]. A melhora na auto-estima, na autonomia e nos aspectos comportamentais são fatores que se repercutem no desenvolvimento das habilidades sociais, educacionais e/ou ocupacionais, resultando em benefícios consideráveis nos aspectos de qualidade de vida para os pacientes e os seus cuidadores [35-39][31-36].

2.3. EPILEPSIA E TDAH

2.3.1 Epidemiologia

A comorbidade psiquiátrica mais prevalente nos pacientes com epilepsias, principalmente nos casos refratários é o TDAH, cujos sintomas podem estar presentes em mais de 60% dos pacientes que possuem epilepsias refratárias ao tratamento medicamentoso. [6, 40].

2.3.2 Gênese dos sintomas de TDAH na epilepsia

Quanto à etiologia do TDAH na epilepsia, a maior evidência de que os sintomas do déficit de atenção não são secundários aos fatores relacionados à epilepsia, está na presença dos sintomas precedendo o início da doença epiléptica, em pacientes com epilepsias recém-diagnosticadas [41, 42]. Quando avaliamos especificamente as epilepsias de origem criptogênica ou idiopática observamos um aumento na prevalência de TDAH de pelo menos 2,5 vezes [5, 7]. Esta precedência, de sintomas do TDAH, em relação ao aparecimento das crises sugere a existência de patologias coincidentes [43], que possuem mecanismos fisiopatológicos diferentes e não relacionados com as variáveis da doença epiléptica, tais como: crises, descargas epileptiformes e o uso de FAE. Logo, não pode ser descartado que a origem da disfunção executiva esteja ligada a anormalidades funcionais e estruturais na circuitaria envolvida na gênese da epilepsia [44, 45].

O fato de que na infância ocorre um grande desenvolvimento do sistema nervoso central, com organização dos circuitos cerebrais, mielinização e sinaptogênese, leva a crer que a ocorrência de privações, nesta fase da vida, quer seja de estímulos

ambientais, afetivos ou acadêmicos, possam comprometer a formação dos processos, gerando repercussões por toda a vida.

2.3.3 Aspectos diagnósticos

O diagnóstico do TDAH passa por uma avaliação médica criteriosa, com preenchimento dos sintomas dimensionais de desatenção e/ou hiperatividade e impulsividade que tenham repercussões no âmbito social e acadêmico [1]. Nos pacientes com epilepsias graves o diagnóstico do TDAH pode ser muito difícil dependendo do grau de comprometimento cognitivo, do tipo de síndrome epiléptica e dos fatores relacionados à epilepsia [46-50]. Os fatores que prejudicam a avaliação e podem simular TDAH são as crises subclínicas (descargas epileptiformes generalizadas), crises de ausência, crises parciais complexas e os efeitos colaterais dos FAE [51]. Estes fatores de confusão têm que ser analisados antes da decisão terapêutica. No que tange ao comprometimento cognitivo e as manifestações comportamentais apresentadas pelos pacientes epiléticos, uma avaliação neuropsicológica e a aplicação de escalas semi-estruturadas para avaliação de sintomas comportamentais, como o Kiddie-SADS, ou estruturadas como o Children Behavioral Checklist (CBCL) [52], podem fornecer subsídios para identificação de outras comorbidades que mimetizam sintomas de TDAH.

2.3.4 Aspectos terapêuticos

2.3.4.1 Mecanismo de Ação do Metilfenidato

O Metilfenidato (MFD) é o principal fármaco empregado no tratamento do TDAH, sendo categorizado como um estimulante do Sistema Nervoso Central. Apesar de não ter um mecanismo de ação completamente conhecido, suas influências sobre o sistema dopaminérgico e noradrenérgico e os efeitos positivos no córtex pré-frontal, já estão bem documentados [53, 54]. O mecanismo de ação mais estudado do MFD é a influência no sistema dopaminérgico através do bloqueio do transportador de dopamina (DAT), que é responsável pela regulação da concentração de dopamina na fenda sináptica. Como a duração na transmissão do impulso nervoso é dependente da concentração de dopamina, o bloqueio do DAT exerce grande influência na amplificação do sinal na transmissão nervosa [55]. Indivíduos que possuem pequena quantidade de DAT têm menor intensidade dos efeitos positivos como resposta ao MFD [56]. Assim como a disponibilidade de DAT, a diminuição do tônus no sistema dopaminérgico também promove diferenças na resposta clínica entre os indivíduos que utilizam o MFD [57]. Com base nestes fatos, parece que as diferenças na resposta individual ao MFD, que envolvem o sistema dopaminérgico, estejam ligadas às características que cada um possui para liberação de sua dopamina [58]. O aumento dos níveis de dopamina pelo MFD quando está associado a uma tarefa interessante promove maior motivação e melhoria nos níveis de atenção e desempenho [55].

2.3.4.2 Tratamento com Metilfenidato nos pacientes com a comorbidade TDAH e Epilepsia.

Aproximadamente 30% das crianças tratadas com MFD, não demonstram resposta à medicação, estas, somadas aos pacientes que possuem efeitos adversos e têm que suspender a medicação, constituem uma parcela significativa dos pacientes [59]. A Farmacogenética avalia a relação existente entre os fatores hereditários e a variabilidade de resposta com a utilização de um determinado fármaco nos diferentes indivíduos [60], revelando o potencial para ocorrência de falha na resposta à medicação, ou para existência de efeitos adversos, como auxílio para a programação de uma terapêutica. Considerando que os genes do sistema noradrenérgico também exerçam participação na etiologia do TDAH (DBH e $\alpha 2a$ -ADRA2A) e que estes genes também estejam implicados na epileptogenicidade, estudos futuros devem realizar uma melhor avaliação da associação de polimorfismos com a ocorrência de efeitos adversos, nos pacientes que têm respostas inadequadas a utilização do MFD.

Nos pacientes que possuem a comorbidade de TDAH e epilepsia o tratamento com Metilfenidato demonstra eficácia, em aproximadamente 70% dos pacientes, com poucos efeitos colaterais [61]. O grande impasse na prática clínica diária é a decisão de tratar os pacientes epiléticos, ou os que possuem anormalidades epileptiformes no EEG, com fármacos de natureza psicoestimulante, pelas advertências existentes em órgãos como o FDA e em manuais como o Physician's Desk Reference (PDR), que descrevem que o Metilfenidato pode reduzir o limiar para crises epiléticas. Estas descrições têm o suporte apenas de estudos de relatos de caso [62]. Por outro lado, nos estudos de intervenção que utilizam o MFD para o tratamento do TDAH em pacientes que têm epilepsia com as crises bem controladas, com o uso de FAE, este efeito não foi

demonstrado (Tabela 1). Estes trabalhos, apesar de algumas limitações metodológicas, possuem maior poder para inferências do que os relatos de caso de crises com o MFD.

Tabela 1. Estudos de intervenção realizados em pacientes com epilepsia e TDAH

Autor	Estudo	Resultado	Efeito nas crises	Observações
Feldman et al.[61] Am J Dis Child,1989	Duplo cego placebo controlado cruzado	Melhora dos sintomas atencionais	Não provocou crises.	Não alterou EEG. (n=10)
Gross-Tsur et al. [15] J Pediatr,1997	Duplo cego placebo controlado cruzado	Melhora dos sintomas atencionais	Das 5 crianças com crises ativas, três tiveram aumento na frequência.	As mudanças da frequência não foram significativas. (n=30)
Semrud-Clikeman et al. [63] (Epilepsia,1999)	Ensaio clínico controlado	Melhora nos sintomas atencionais.	Não provocou crises.	Não foi placebo controlado. (n=12)
Gucuyener et al. [64] J. Child Neurol,2003	Ensaio aberto controlado	Melhora dos sintomas atencionais	Metilfenidato é seguro em crianças com epilepsia ativa.	EEG melhorou e até se tornou normal. (n=57)
Van der Feltz-cornelis et al. [65] Epilepsy& Behavior, 2006	Ensaio aberto	Melhora dos sintomas atencionais.	Não provocou crises em adultos.	Incluiu crises psicogênicas. (n=6)
Gonzalez-Heydrich, J. et al. [66]. Epilepsy Beh, 2010	Duplo cego controlado e cruzado com MFD OROS	Melhora dos sintomas atencionais	Ocorreram 3 crises com o placebo e 5 crises durante o uso ativo de medicação.	Não ocorreram eventos adversos graves . Não conseguiu avaliar o risco de crises. (n=33)



3 OBJETIVOS

3.1 GERAL:

3.1.1. Estimar o impacto da prescrição do Metilfenidato, sobre a frequência e a gravidade das crises epiléticas, nos pacientes com TDAH associado a epilepsias de difícil controle farmacológico ou refratárias.

3.2 ESPECÍFICOS:

3.2.1. Estimar a prevalência dos subtipos de TDAH em uma amostra de pacientes com epilepsias refratárias ou de difícil controle farmacológico.

3.2.2. Identificar e determinar a prevalência de comorbidades psiquiátricas através da realização de uma entrevista semi-estruturada (Kiddie-SADS).

3.2.3. Avaliar a eficácia do tratamento com o Metilfenidato sobre os sintomas de TDAH nos pacientes da amostra.

3.2.4. Avaliar os efeitos adversos provocados pela prescrição do fármaco Metilfenidato nos pacientes da amostra.

4. MÉTODO

4.1 DELINEAMENTO

Ensaio aberto com avaliação intragrupo do impacto da prescrição do Metilfenidato em 22 pacientes que possuem TDAH associado a epilepsias consideradas graves (epilepsias refratárias ou de difícil controle farmacológico com os fármacos antiepilépticos). Durante o período de três meses, foi avaliada a interferência nos aspectos da frequência e da gravidade das crises epiléticas, nos pacientes da faixa etária de crianças e adolescentes, que possuíam a associação de TDAH e epilepsia com crises ativas (pelo menos 1 crise nos últimos três meses) .

4.2 SUJEITOS

Durante o período de março de 2008 a Dezembro de 2009 os pacientes foram identificados consecutivamente nas consultas agendadas para atendimento no ambulatório de epilepsias graves do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (HSL da PUCRS), que se presta ao atendimento em nível terciário de pacientes com epilepsias graves de todas as faixas etárias (crianças e adultos)

As crianças e adolescentes, da faixa etária dos 6-16 anos, que apresentavam dificuldade para controle de crises epiléticas, ou que já estavam classificados como refratárias [30, 67] foram identificadas através da revisão dos prontuários das consultas que estavam agendadas para o atendimento ambulatorial, sendo submetidas a uma

entrevista clínica para confirmação da presença de crises nos últimos 3 meses. As epilepsias refratárias foram definidas de acordo com a definição da Liga Internacional de Epilepsia (ILAE) [68], pela existência de falha no controle de crises com a utilização de dois FAE, que foram bem tolerados e eram apropriados para a síndrome epiléptica em questão. As situações de difícil controle farmacológico foram definidas como a obtenção de controle de crises, a partir da utilização de um segundo FAE, combinada ou em monoterapia, quando o primeiro FAE utilizado, apesar de apropriado e bem tolerado, não foi suficiente para controlar as crises epiléticas.

4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Para a inclusão os pacientes teriam que ter apresentado pelo menos uma crise epilética nos últimos três meses. Nestes pacientes, foi aplicado e aferido o escore do questionário SNAP-IV [23]. Todos os pacientes que apresentavam escore na escala de SNAP-IV, nos domínios de Hiperatividade e Déficit de atenção, superior a 1,5 eram submetidos a uma entrevista com os pais ou responsáveis para, em um modelo semi-estruturado, confirmar a relevância da sintomatologia. Os sintomas de TDAH teriam que oferecer prejuízo no âmbito social, acadêmico e/ou no convívio familiar, de acordo com o estabelecido pelo DSM-IV. Os pacientes eram discutidos em um comitê clínico formado por Neurologistas adulto e infantil, Pediatra e Psicólogos para o diagnóstico de TDAH.

4.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos todos os pacientes que apresentavam déficits auditivos, déficits visuais graves, ou que tivessem sintomatologia ou diagnóstico compatível com doenças neurológicas degenerativas ou progressivas. Os pacientes que apresentassem

cardiopatias só ingressavam no estudo após a avaliação do cardiologista, com a liberação para uso do MFD. Também foram excluídos os pacientes que observamos baixa aderência ao tratamento com os FAE e/ou com o MFD.

4.5 PROCEDIMENTO

As etapas e os procedimentos realizados no estudo podem ser observados na Figura 1.

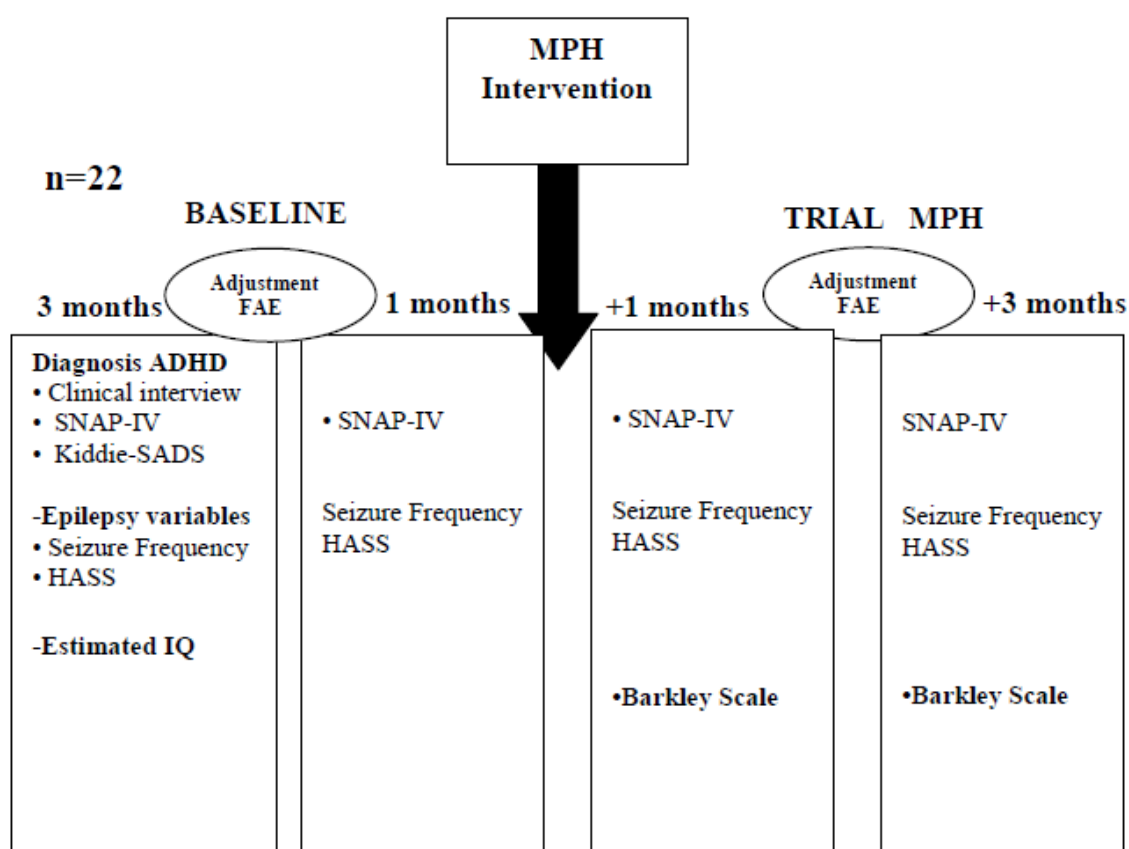


Figura 1. Kiddie-SADS-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia- Questionário para diagnóstico de psicopatologias na infância; ADHD-TDAH; SNAP-IV-Escala de sintomas do TDAH; HASS- Hague Severity Seizure Scale; Barkley- Escala de eventos adversos do MFD; IQ- Teste de WISC; Seizure Frequency- Frequência mensal de crises.

Os pacientes foram convidados a participar do estudo após uma explicação detalhada da natureza da pesquisa, sendo incluídos após a assinatura dos termos de

assentimento (adolescentes com adequado potencial cognitivo) e de consentimento informado pelos pais ou responsáveis. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa do HSL da PUCRS, com o protocolo 09/04830.

Por ocasião da inclusão no estudo, todos os casos foram reavaliados quanto ao diagnóstico e a classificação de sua síndrome epiléptica, de acordo com os critérios da ILAE [23]. Também foi revisada a adequação do tratamento instituído para epilepsia (quanto ao tipo de fármaco, suas doses, horário das medicações e aderência ao tratamento). Considerando que estes pacientes possuíam doença crônica e já realizavam atendimento em uma instituição de nível terciário, as informações dos pais ou responsáveis, quanto à frequência e a gravidade das crises, no período que antecedeu a inclusão no estudo, foram consideradas fiáveis a despeito da limitação do método [69, 70]. Nesta fase, sob a supervisão do professor André Palmi, foi realizado ajuste de doses ou adequação do tratamento com a prescrição de outros fármacos antiepiléticos, buscando um melhor controle das crises epiléticas. O potencial cognitivo de todos os pacientes foi verificado através da estimativa do quociente de inteligência (QI), pelo teste WISC-R [71]. Foi realizado o Kiddie-SADS [24], por pesquisadores treinados. Este instrumento é uma ferramenta auxiliar no diagnóstico de psicopatologias na infância, que permite identificar, além do TDAH, outras comorbidades psiquiátricas que têm sintomas de desatenção e hiperatividade que podem mimetizar o TDAH. A confirmação do diagnóstico do TDAH foi realizada através da conjunção das informações obtidas na entrevista clínica, com os pacientes (que informavam com qualidade) e/ou com os seus responsáveis, dos dados oriundos da aplicação do Kiddie-SADS e da discussão do diagnóstico em um comitê clínico composto por neurologista, pediatra e psicólogo. Na evidência de desacordo entre as avaliações a prioridade para o diagnóstico de TDAH seria Conferida ao resultado da avaliação clínica [19].

Nos primeiros três meses do acompanhamento, antes da intervenção com o MFD, os pacientes foram revisados mensalmente avaliando a gravidade, a frequência e os tipos de crises epiléticas. Os instrumentos utilizados para este monitoramento foi o registro das crises pelos responsáveis e o preenchimento da escala quantitativa de Hague Severity seizure Scale (HASS) [72], que avalia a gravidade das crises, através de uma entrevista semi-estruturada pelos pesquisadores, quantificando através de um escore, a gravidade das crises, de acordo com as informações obtidas relativas ao período ictal e pós ictal. Os valores do escore variam entre 13 a 52. O Escore 13 significa ausência de ocorrência de crises, as crises leves são classificadas por escores \leq a 26, crises moderadas por escores \leq a 39 e as crises graves pelo escore entre 40 e 52. A utilização desta escala no Brasil ocorreu com a permissão do seu idealizador [72] e através da tradução da escala original do inglês para o português por dois profissionais com amplo conhecimento da língua inglesa, um da área de letras e o outro um médico epileptologista (Dr. André Palmiini). As duas traduções foram avaliadas para a construção do questionário utilizado na pesquisa. Após a confecção do questionário na língua portuguesa foi verificado na retro-tradução para a língua inglesa a inexistência de grandes diferenças de semântica.

Pela inexistência de dados na literatura sobre o tamanho do efeito do MFD, na redução do limiar para as crises epiléticas, o MFD foi titulado gradual e lentamente, primeiro no turno em que a criança estava em casa, sob o cuidado dos pais ou responsáveis. Uma vez que fosse verificada adaptação à dose, também era oferecida a mesma dose, no turno em que a criança estaria na escola. Alguns casos foram medicados com apenas uma dose no dia. A dose foi prescrita proporcional ao peso do paciente visando atingir de 0,3-1mg/kg/dia [15, 73]. Nos pacientes com peso menor do que 30Kg, foi iniciada a dose de 2,5mg e aumentada gradualmente, com a mesma

proporção, a cada 5-7 dias. Já os pacientes com peso superior a 30Kg, iniciaram com 5mg e tiveram aumento, também com a mesma proporção, a cada 5-7 dias. Este início lento com aumento gradual da dose, realizado a cada 5-7 dias, também se justifica pelas características da amostra, composta por pacientes com epilepsias refratárias que utilizam polifarmacoterapia com antiepiléticos e outros psicofármacos. Isto aumenta os riscos de eventos adversos por interações medicamentosas ou de intoxicações pelos fármacos antiepiléticos [74, 75].

A existência dos efeitos adversos após a prescrição do MFD, como inapetência, insônia, apatia, irritabilidade, dentre outros, foram avaliadas e quantificadas pela escala de Barkley [76]. Este instrumento auxilia na verificação da adaptação às doses e no manejo dos horários para a utilização judiciosa do MFD, principalmente nos casos em que ocorre grande inapetência e a medicação tem que ser oferecida apenas uma vez no dia. O MFD foi prescrito para todos os pacientes também nos finais de semana.

Os aumentos nas doses do MFD de curta ação, nos três meses de acompanhamento, foram balizados pela realização de uma entrevista clínica que avaliava, de forma qualitativa e quantitativa, os sintomas de TDAH (índices de comportamento hiperativo, impulsivo e desatento), com o auxílio do SNAP-IV [23]. A presença de efeitos adversos significativos, aferidos pela escala de Barkley, orientava as necessidades de redução na dose da medicação ou a impossibilidade do aumento. As modificações no perfil das crises epiléticas, quanto à frequência e a gravidade, foram avaliadas nas consultas mensais por um período de três meses após a intervenção com o MFD. Em todas as consultas após a prescrição do fármaco MFD os pacientes tiveram as suas crises avaliadas, quanto à frequência e a gravidade, pelos mesmos instrumentos

utilizados no período de observação antes da intervenção (registro das crises e escala de HASS).

Nenhum paciente realizou modificação no tratamento com os fármacos antiepilépticos durante o período de três meses de intervenção com o MFD. Os ajustes de doses, a suspensão ou início de outros fármacos antiepilépticos, foram realizados estritamente no período que antecedeu a intervenção.

Escalas para verificação de melhora no comportamento pela prescrição do MFD, Children Behavioral Checklist (CBCL) [52], na versão para os pais foram aplicadas como parte da dissertação de mestrado da aluna da Pós-graduação da PUCRS psicóloga Rosana Rotert. As modificações dos índices de qualidade de vida, após a realização do tratamento com o MFD, foram avaliadas como parte da dissertação de mestrado da médica Pediatra Ana Lúcia Radziuk, aluna da Pós-graduação da PUCRS.

Como inexitem estudos semelhantes na literatura, o risco potencial de provocar crises epiléticas, pela intervenção, fez com que fornecêssemos os telefones móveis dos pesquisadores e orientássemos os familiares a retornarem ao hospital, no ambulatório ou na emergência, sempre que julgassem necessário. A equipe de neurologia do hospital estava ciente da realização do trabalho. Foram consideradas piora nas crises a presença de crises tônico-clônica generalizadas (TCG) nos pacientes que apresentavam apenas crises parciais complexas, presença de mais de uma crise no dia ou de crises agrupadas (clusters) em pacientes que não apresentavam este padrão de crises, no período de observação, antes da intervenção. Uma vez identificada uma piora da frequência e/ou da gravidade das crises epiléticas o paciente era orientado a suspender imediatamente o tratamento com a medicação MFD.

A determinação de segurança e da eficácia pelo uso do MFD foi avaliada na entrevista clínica através da observação da frequência mensal de crises, dos escores de

gravidade das crises, das mudanças nos sintomas de TDAH verificadas pela escala de SNAP-IV e dos efeitos adversos relacionados com a medicação.

4.6 AVALIAÇÃO ESTATÍSTICA

Estimando que o efeito da medicação em teste (MFD) tenha uma magnitude de pelo menos 1 desvio-padrão sobre as medidas das duas variáveis de desfecho principais (frequência e gravidade das crises epiléticas) e fixando o poder estatístico em 90%, com nível de significância em 5%, foi calculado que seria necessário um tamanho de amostra com pelo menos 12 indivíduos, em grupos emparelhados (ensaio intragrupo), para obtermos significância nos resultados.

Para efeito de análise estatística foram analisadas a frequência e a gravidade das crises epiléticas nos marcos de tempo de um e três meses, antes e depois da intervenção com o MFD. As variáveis quantitativas foram expostas por média e desvio padrão. No caso de assimetria a descrição foi feita por mediana e valores mínimo e máximo. Dados categóricos foram expressos por contagens e percentuais, e tratados por procedimento de qui-quadrado de MacNemar ou seu equivalente exato. Os dados foram analisados com o programa SPSS versão 17.0.

5 RESULTADOS

Durante o período do estudo foram identificados, através da avaliação consecutiva de pacientes agendados para consultas no ambulatório de epilepsia do HSL da PUCRS, 75 crianças e adolescentes, com registro no prontuário, de padrão de crises compatíveis com os critérios de inclusão. Após a primeira entrevista foram excluídos 48 pacientes, por não apresentar a associação de TDAH com epilepsia (n=27), não aceitar participar do estudo (n=1), possuir doença neurológica progressiva (n=1) e não apresentar crises epiléticas há mais de 3 meses, apesar de possuírem a co-morbidade TDAH com epilepsia (n=19). Não foram incluídos na análise estatística três pacientes, por utilizar irregularmente o metilfenidato (n=1), interromper o acompanhamento no período de observação, antes da intervenção com o metilfenidato, para a realização de procedimento cirúrgico de epilepsia (n=2). Adicionalmente, dois pacientes que realizaram a intervenção com o metilfenidato, também não foram incluídos na análise estatística por não retornarem para reavaliação após o primeiro mês de tratamento. Uma por motivo de mudança para outro estado e o outro não foi localizado, apesar da tentativa de contatos.

Assim, 22 pacientes foram incluídos no estudo com dados referentes ao período de observação basal de 3 meses, antes da intervenção e 18 pacientes utilizaram o MFD pelo período de 3 meses. No primeiro mês de intervenção, durante as primeiras semanas, três pacientes suspenderam a medicação por efeitos adversos graves acarretados pela medicação (n=2) e por piora franca das crises epiléticas observadas nos primeiros dias após o uso do metilfenidato (n=1). A dose média de MFD utilizado

pelo grupo, neste período foi de $0,35\pm 0,17\text{mg/Kg/dia}$, que não diferiu significativamente da dose empregada no grupo de pacientes que apresentaram efeitos adversos graves ($0,35\pm 0,22\text{mg/Kg/dia}$). Os efeitos adversos graves, não epiléticos, que ocasionaram a interrupção da medicação foram a indução de crises frequentes e graves de enxaqueca em um paciente que tinha enxaqueca, mas não tinha apresentado crises no baseline (antes do início do MFD), e o desenvolvimento de surto psicótico em outro paciente. Após o primeiro mês, apenas uma paciente pediu para suspender a medicação por apresentar queda de cabelos, que atribuiu ao MFD. A dose média de MFD utilizada pelo grupo, no terceiro mês de intervenção, foi de $0,36\pm 0,20\text{mg/Kg/dia}$, não demonstrou diferença significativa com a dose média utilizada no primeiro mês ($p=0,866$). Todos os pacientes que apresentaram efeitos adversos (epiléticos ou não), que necessitaram suspender o MFD, também foram incluídos na análise estatística pela utilização da técnica de Intention To Treat, onde a última observação obtida, referente a frequência de suas crises, foi levada para frente (last observation carried forward). As variáveis relacionadas a epilepsia e as características clínicas e demográficas dos pacientes estão descritas nas Tabelas 2 e 3.

Tabela-2 Frequência de TOD e dos Subtipos de TDAH na amostra

Variáveis	Refratário (n=12)	Não Refratário (n=10)	P
Subtipo			
Hiperativo	0 (0.0)	1 (10.0)	0232
Desatento	6 (50.0)	2 (20.0)	
Combinado	6 (50.0)	7 (70.0)	
TOD			
Sim	5 (41.7)	6 (60.0)	0699
Não	7 (58.3)	4 (40.0)	

TOD- Transtorno de oposição e desafio; **Refratário-** Crises não controladas; **Não Refratário-** Crises controladas.

Tabela-3 Variáveis epiléticas e perfil demográfico dos pacientes

Variáveis	Não controlados(n=12)	Controlados (n=10)	p
Idade média +/- DP	11,4 +/- 3,7	10,9 +/- 2,6	0,712
Idade de início crises- Md (P25 – P75)	2,8 (0,1 – 7,0)	2 (0,3 – 6,0)	0,918
Tempo Epilepsia – média +/- DP	8,55 +/- 3,97	7,77 +/- 5,02	0,698
Tempo PUC (meses)	25 (11 – 78)	28 (23,5 – 66)	0,412
Sexo – n (%)			
M	9 (75,0)	7 (70,0)	2,000
F	3 (25,0)	3 (30,0)	
Tipo de Epilepsia – n (%)			
Generalizada	2 (16,7)	3 (30,0)	0,624
Focal	10 (83,3)	7 (70,0)	
Etiologia – n (%)			
Criptogênica	3 (25)	6 (60)	0,088
Sintomática	9 (75)	3 (30)	
Idiopática	0 (0)	1(10)	
n FAE antes MFD – Md (P25 – P75)	2,0 (2,0 – 3,0)	1,5 (1,0 – 2,3)	0,069
n FAE Utilizados – Md (P25 – P75)	5 (3 – 6)	3 (2 – 4,2)	0,080
Nº de FAE com falhas no tratamento	2 (1 – 3)	1(1,0 – 2,0)	0,123
Tipo crise – n (%)			
Parcial complexa	2 (16,7)	3 (30,0)	0,269
TCG	0 (0,0)	1(10,0)	
Ausência primária	0 (0,0)	1(10,0)	
Secundariamente generalizadas	8 (66,7)	4 (40,0)	
Múltiplos tipos de crise + TCG	0 (0,0)	1(10,0)	
Drop Attacks	2 (16,7)	0 (0,0)	

Tempo PUC- Acompanhamento em hospital terciário; **FAE-** Fármacos antiepiléticos; **TCG-**Tônico-Clônico Generalizado; **Drop Attacks-** Crises com quedas; **Idade de início das Crises-** Anos; **Idade Média-** Anos; **Tempo de Epilepsia-** Anos

5.1 ANÁLISE DA FREQUÊNCIA DE CRISES EPILÉPTICAS

A suposição de normalidade para frequência de crises foi realizada através do teste de Shapiro-Wilks, uma vez comprovada a assimetria dos dados, foram realizados testes não paramétricos para o tratamento estatístico dos dados de frequência de crises. A frequência das crises foi estimada nos marcos de 3 meses e de um mês antes da intervenção com o MFD, chamado de baseline (período em que poderia ocorrer ajuste dos fármacos antiepiléticos), e após o primeiro e o terceiro mês de utilização do MFD, período de intervenção. Após 3 meses de acompanhamento (baseline), 10 pacientes conseguiram controle completo de suas crises e 12 pacientes continuaram apresentando crises epiléticas. Durante o período de intervenção, considerando todo o grupo de

pacientes, apenas um paciente (pertencente ao grupo de pacientes que não obteve controle de crises no baseline) necessitou suspender o MFD, por apresentar piora significativa na frequência das crises epiléticas, após 7 dias de utilização. Para viabilizar a análise dos dados de frequência de crises, neste paciente, com a unidade de tempo crises/ mês, quadruplicamos a frequência de 14 crises ocorridas durante a semana de intervenção com o MFD, o que totalizou 56 crises epiléticas no mês.

A análise de todo o grupo (Tabela 4), demonstrou que o ajuste nos FAE promoveu um efeito de melhora na mediana da frequência de crises, ao término do período de baseline ($p < 0,001$), que se manteve durante os três meses da intervenção com o MFD. Chamou atenção, mesmo sem obter significância estatística, a tendência de melhora na mediana da frequência de crises epiléticas, ocorrida entre o primeiro e o terceiro mês de intervenção com o MFD, 1,5 (0-9) para 0 (0-2), ocasião em que não houve ajuste nos FAE, o que sugeria que a prescrição do MFD poderia estar exercendo algum papel na redução da frequência de crises. Os ajustes de doses do MFD foram feitos de acordo com as necessidades individuais de cada paciente, avaliando a presença de sintomas de TDAH, através da entrevista clínica e dos escores do SNAP-IV, sendo limitado pela presença de gravidade nos efeitos adversos, monitorado pela escala de Barkley. Durante o período de ajuste de doses do MFD não ocorreu aumento significativo nos valores da mediana para a frequência de crises ($p < 0,001$ por Wilcoxon ajustado por Finner), quando comparado ao terceiro mês do baseline e também ao primeiro mês após a intervenção com o MFD (Tabela 4). Na tentativa de avaliar esta tendência na redução de crises epiléticas pelo MFD, dividimos o grupo total em dois grupos, um com os pacientes que tiveram suas crises controladas durante o baseline, e o outro com os que seguiam apresentando crises ao término do período de 3 meses do baseline (Tabela 5). Como alguns destes pacientes não tinham recebido ajustes nos seus

fármacos antiepilépticos, também subdividimos estes grupos nos que tiveram ajuste e nos que não receberam ajuste dos FAE (Tabela 6). A Figura 2 e a Figura 3 ilustram o comportamento da frequência de crises epiléticas no grupo total e nos grupos, de acordo com o controle de crises, comparando as modificações na frequência entre os grupos ao longo do estudo.

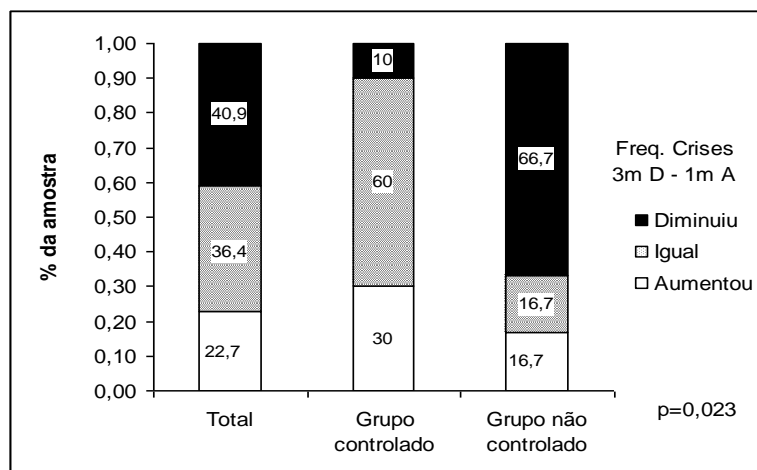


Figura 2. Análise comparativa da Frequência de crises epiléticas entre o final do período do baseline e o término do período de intervenção. 1m A- 1 mês antes da intervenção com o MFD; 3m D- 3 meses depois da intervenção com o MFD.)

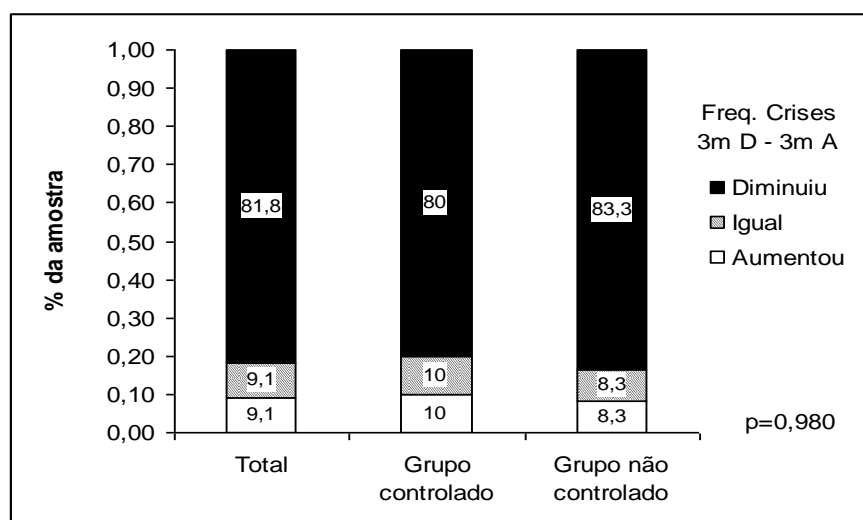


Figura 3. Análise comparativa da Frequência de crises epiléticas entre o momento da inclusão e o término do período de intervenção. 3m D- 3 meses depois da intervenção com o MFD; 3m A- 3 meses antes da intervenção com o MFD.

Tabela 4 – Avaliação da frequência e da gravidade das crises em todo o grupo

Variáveis (n=22)	3 meses antes Md (P25 – P75)	1 mês antes Md (P25 – P75)	1 mês depois Md (P25 – P75)	3 meses depois Md (P25 – P75)	P*
Freq crises	6 (1 – 10) ^b	1,5 (0 – 9) ^a	0 (0 – 2) ^a	1,5 (0 – 5) ^a	<0,001
Gravidade crises	31 (25 – 36) ^c	22 (13 – 32) ^b	13 (13 – 25) ^a	16 (13 – 27) ^{a,b}	<0,001

* Teste de Friedman

^{a,b,c} Letras iguais não diferem pelo teste de Wilcoxon ajustado por Finner**Tabela 5 – Avaliação da frequência e da gravidade das crises em grupos conforme a obtenção de controle nas crises.**

Variáveis	3 meses antes Md (P25 – P75)	1 mês antes Md (P25 – P75)	1 mês depois Md (P25 – P75)	3 meses depois Md (P25 – P75)	p*
Grupo Não controlado (n=12)					
Freq crises	8 (3 – 21) ^b	8 (2,5 – 11,5) ^{a,b}	2 (2 – 5) ^{a,b}	3,5 (0,5 – 5) ^a	0,003
Gravidade crises	33,5 (25 – 36) ^b	30,5 (23 – 34) ^{a,b}	24 (17,5 – 32) ^a	21,5 (13,5 – 32,5) ^a	0,016
Grupo Controlado (n=10)					
Freq crises	1,5 (1 – 8,5) ^b	0 (0 – 0) ^a	0 (0 – 0) ^a	0 (0 – 1,5) ^a	<0,001
Gravidade crises	28,5 (25 – 33,8) ^b	13 (13 – 13) ^a	13 (13 – 13) ^a	13 (13 – 19,3) ^a	<0,001

* Teste de Friedman

^{a,b,c} Letras iguais não diferem pelo teste de Wilcoxon ajustado por Finner

5.1.1 Pacientes com crises controladas

Nenhum dos pacientes (n=10) que obteve controle completo das crises apresentou recorrência de crises durante o primeiro mês de utilização do MFD. Apenas um paciente não conseguiu utilizar o MFD por apresentar piora no controle das crises de enxaqueca. Dois pacientes reapresentaram crises no terceiro mês. Um paciente possuía epilepsia generalizada primária, com crises de ausência e estava utilizando a sua segunda monoterapia com Etossuximida, por não obter controle com o Ácido valpróico. Este paciente, três meses antes da intervenção, com a utilização regular de

Etossuximida, havia apresentado 2 crises de ausência/mês. Após o terceiro mês de intervenção com o MFD houve reaparecimento das crises de ausência (3 crises/mês). O outro paciente deste grupo, que também só reapresentou crises no terceiro mês de intervenção, possuía epilepsia refratária e utilizava politerapia medicamentosa com 3 FAE. A sua frequência era de 10 crises/mês no início do período de baseline, reapresentando apenas 3 crises epiléticas ao término do período de intervenção.

A análise deste grupo (Tabela 5) demonstra melhora nos valores da mediana para a frequência de crises epiléticas durante o período de baseline, pelo ajuste dos FAE, que se manteve durante todo o período de intervenção ($p < 0,001$). Logo, como um todo, não ocorreu interferência do MFD sobre o aumento na frequência de crises epiléticas neste grupo de pacientes.

5.1.2 Pacientes que não obtiveram controle das crises no Baseline

Dos 12 pacientes que continuaram apresentando crises ao término do baseline, 92% ($n=11$) possuíam epilepsias com critérios para refratariedade [68]. Uma grande redução na frequência das crises epiléticas pôde ser observada neste grupo de pacientes após a intervenção com o MFD (Figura 2).

No período do baseline, 7 pacientes realizaram ajustes com modificações das doses e/ou do tipo de FAE empregado no tratamento. Os outros ($n=5$), não necessitaram ajustes dos seus FAE, por considerarmos adequado o seu tratamento medicamentoso e que as suas crises, apesar de frequentes, se apresentavam estáveis. Nestes pacientes, todos conseguiram utilizar o MFD durante os 3 meses do estudo. Já nos pacientes que realizaram ajustes nos seus FAE, 3 (48%) tiveram que suspender a medicação. A maioria ($n=2$) nas primeiras semanas (1 por piora das crises e o outro por

desenvolver surto psicótico). O único paciente que suspendeu a medicação, após o primeiro mês, foi uma paciente que solicitou a suspensão do tratamento, no segundo mês de intervenção, por ter apresentado queda de cabelos.

Comparando a frequência de crises do início do período de baseline com a do término do período de intervenção do estudo (Figura 3), também verificamos que 3/12 (25%) dos pacientes conseguiram controle completo das crises em pelo menos um momento após a intervenção (cabe ressaltar que nestes pacientes 1/12 teve que interromper a medicação por desenvolver psicose), 6/12 (50%) conseguiram redução do número de crises maior que 50%, 1/12 teve redução inferior a 50% na frequência de crises após a prescrição do MFD, 1/12 não teve modificação na frequência de crises e 1/12 teve piora na frequência das crises. Um dos pacientes teve duvidoso aumento na frequência das crises, no terceiro mês da intervenção, pela suspeita de que os seus sintomas fossem decorrentes de intoxicação pela Oxcarbamazepina. Este paciente possuía antecedentes de internação hospitalar com sintomas semelhantes, nos quais a diminuição da dose do FAE controlou as supostas crises. Neste paciente, após o término do período do estudo foi reduzida a dose da Oxcarbamazepina, com redução na frequência das crises descritas pelos familiares. De toda forma, pela complexidade do caso, estas crises foram contabilizadas para efeito de análise estatística.

A análise estatística do subgrupo de pacientes que não necessitaram de ajustes nos seus FAE durante o baseline (Tabela 6), demonstrou uma tendência para a melhora na frequência de crises no primeiro mês de intervenção com o MFD, que se confirmou no terceiro mês de intervenção ($p < 0,007$). Este fato revela um suposto comportamento antiepiléptico do MFD neste subgrupo de pacientes que consideramos estáveis, apesar de não terem as suas crises controladas.

Tabela 6– Avaliação da frequência e da gravidade das crises epiléticas nos subgrupos conforme a necessidade de ajuste dos FAE no período do baseline.

Variáveis	3 meses antes Md (P25 – P75)	1 mês antes Md (P25 – P75)	1 mês depois Md (P25 – P75)	3 meses depois Md (P25 – P75)	p*
Grupo Não controlado c/ ajuste (n=7)					
Freq crises	10 (2 – 100)	10 (2 – 24)	4 (0 – 56)	5 (0 – 56)	0,223
Gravidade crises	28 (24 – 36)	24 (21 – 32)	24 (13 – 32)	19 (13 – 31)	0,304
Grupo Não controlado s/ ajuste (n=5)					
Freq crises	7 (3,5 – 9) ^b	5 (3 – 9) ^b	2 (2 – 2,5) ^{a,b}	2 (1 – 3,5) ^a	0,007
Gravidade crises	34 (33,5 – 37,5) ^b	34 (31 – 36,5) ^{a,b}	24 (18 – 33) ^a	24 (15 – 36,5) ^{a,b}	0,038
Grupo Controlado c/ ajuste (n=7)					
Freq crises	1 (1 – 10) ^b	0 (0 – 0) ^a	0 (0 – 0) ^a	0 (0 – 1) ^a	0,001
Gravidade crises	30 (27 – 36) ^b	13 (13 – 13) ^a	13 (13 – 13) ^a	13 (13 – 17) ^a	<0,001
Grupo Controlado s/ ajuste (n=3)					
Freq crises	2 (1 – 8)	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)	0 (0 – 3)	0,119
Gravidade crises	25 (23 – 25)	13 (13 – 13)	13 (13 – 13)	13 (13 – 26)	0,119

* Teste de Friedman

^{a,b,c} Letras iguais não diferem pelo teste de Wilcoxon

5.2 AVALIAÇÃO DA GRAVIDADE DAS CRISES EPILÉPTICAS

A análise de gravidade das crises epiléticas foi realizada através da escala de gravidade de HASS [72] que tem boa consistência interna (alfa de Cronbach 0,85) e correlação teste-reteste de 0,93. As Tabelas 4, 5 e 6 e as Figuras 4 e 5 ilustram o comportamento da gravidade das crises ao longo do estudo.

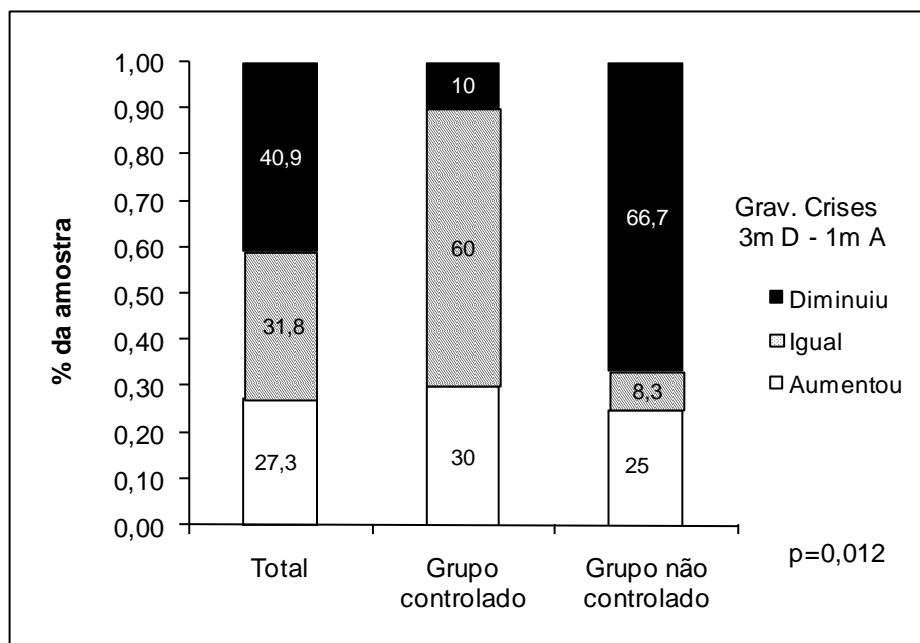


Figura 4. Análise comparativa da Gravidade de crises epiléticas entre o final do período do baseline e o término do período de intervenção. 1m A- 1 mês antes da intervenção com o MFD; 3m D- 3 meses depois da intervenção com o MFD.

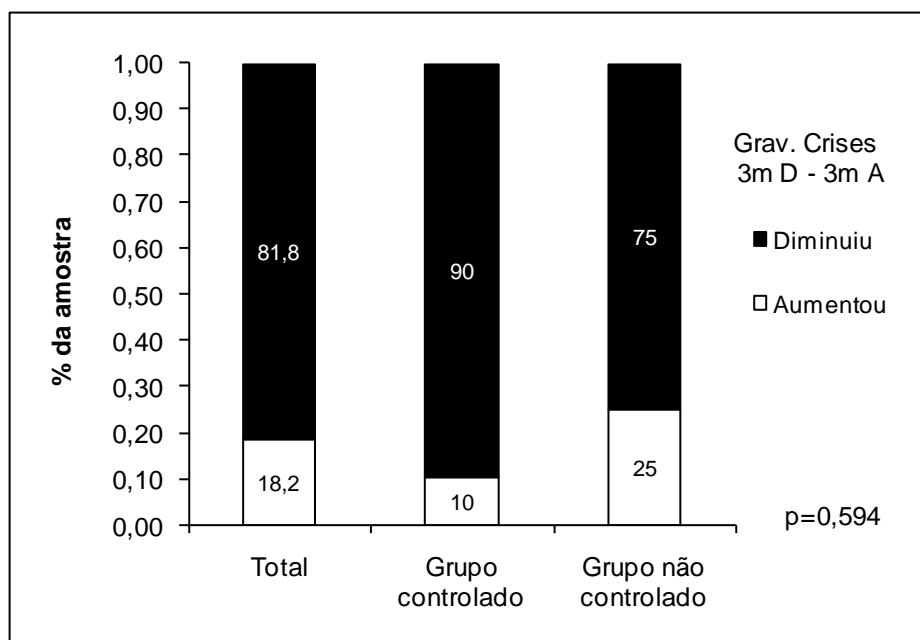


Figura 5. Análise comparativa da gravidade das crises epiléticas entre o momento da inclusão e o término do período de intervenção. 3m D- 3 meses depois da intervenção com o MFD; 3m A- 3 meses antes da intervenção com o MFD.

A análise do grupo identificou que 33% de todos os pacientes apresentavam crises compatíveis com escores de pouca gravidade (14-26) e o restante, 67% dos pacientes, apresentavam crises com escores de moderada gravidade (27-39). A suposição de normalidade para os escores da escala de gravidade de crises epiléticas de HASS também foi realizada (teste de Shapiro-Wilks). Uma vez comprovada a existência de assimetria, foram realizados testes não paramétricos para análise dos escores de gravidade de crises. A análise dos escores da escala de HASS de todo o grupo, ao longo do tempo, demonstra que ocorreu melhora na mediana dos escores de gravidade, no período em que ocorreu ajuste ou modificação no tratamento com fármacos antiepiléticos, que se intensificou após o primeiro mês da intervenção com o MFD (Tabela 4), com significância estatística ($p < 0,001$). Da mesma forma, também resolvemos detalhar a análise estatística nos grupos que obtiveram, ou não, controle de crises no baseline (Tabela 5). No grupo que obteve controle de crises, a melhora obtida no período de baseline se manteve até o final do estudo. Já nos pacientes que não obtiveram controle de crises, foi demonstrado uma tendência para melhora nos escores da mediana de gravidade de crises, no primeiro mês, que se confirmou no terceiro mês de intervenção com o MFD ($p = 0,016$). A análise dos grupos, de acordo com o controle de crises obtido durante o período do baseline, evidenciou melhora com significância estatística nos pacientes que ajustaram a sua medicação e tiveram as crises controladas e nos pacientes que não tinham suas crises controladas e não realizaram ajustes de FAE durante o baseline (Tabela 6).

5.3 EFEITOS ADVERSOS DO MFD

A análise detalhada dos tipos e da frequência dos eventos adversos estão descritas na Tabela 7 e na Tabela 8.

A análise dos efeitos adversos em todo o grupo demonstra a existência de eventos adversos em 59,1% dos pacientes no primeiro mês e de 54,5 dos pacientes no terceiro mês. Quando analisado os efeitos adversos da medicação MFD, observa-se que no grupo controlado, 7 (70,0%) tiveram efeitos adversos 1 mês depois do uso do MFD. Após 3 meses, 8 (80,0%) passaram a ter reações adversas da MFD ($p=1,000$). No grupo não controlado, 6 (50%) dos pacientes tiveram eventos adversos no 1º mês de uso de MFD passando para 5 (33,3%) depois de 3 meses de uso da medicação ($p=0,687$). Quanto a existência de efeitos adversos, avaliados pelos escores da escala de Barkley, a análise intragrupo de todo o grupo e dos grupos com crises controladas e não controladas não demonstraram diferença significativa no escore total das medianas entre o primeiro e o terceiro mês de utilização do MFD (respectivamente $p=0,405$; $p=0,345$; $p=0,674$). Na avaliação entre os grupos houve diferença, estatisticamente significativa ($p=0,036$), no primeiro mês, pois o grupo de crises controladas teve um escore de mediana de 20,5 pontos (mín=0; max=68) enquanto o grupo de crises não controladas zerou o escore total (mín=0; max=5). No 3º mês após o uso de MFD, não houve diferença ($p=0,088$), porém, o nível descritivo amostral foi limítrofe. O grupo controlado teve mediana de 8,5 pontos (min=0; max=75) e o grupo não controlado zerou a mediana (min=0; max=24).

Tabela 7- Eventos Adversos apresentados em todo o grupo de pacientes

Eventos	1 mês antes	1 mês depois	3 meses depois	p*
	n (%)	n (%)	n (%)	
Insônia	0 (0,0)	2 (9,1)	1 (4,5)	0,368
Pesadelos	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Fica com o olhar perdido ou sonha acordado	0 (0,0)	1 (4,5)	1 (4,5)	0,368
Fala menos com os outros	0 (0,0) ^a	4 (18,2) ^b	1 (4,5) ^{ab}	0,039
Desinteressado pelos outros	0 (0,0)	2 (9,1)	1 (4,5)	0,368
Apetite diminuído	0 (0,0) ^a	9 (40,9) ^b	6 (27,3) ^b	0,002
Irritável	0 (0,0)	2 (9,1)	2 (9,1)	0,264
Dores de estômago	0 (0,0)	3 (13,6)	1 (4,5)	0,097
Dores de cabeça	0 (0,0)	1 (4,5)	1 (4,5)	0,368
Sonolência	0 (0,0)	1 (4,5)	2 (9,1)	0,223
Triste/Infeliz	0 (0,0)	3 (13,6)	1 (4,5)	0,097
Chora fácil	0 (0,0)	1 (4,5)	2 (9,1)	0,223
Ansioso	0 (0,0)	2 (9,1)	2 (9,1)	0,135
Rói Unhas	0 (0,0)	4 (18,2) ^a	2 (9,1) ^b	0,050 ^{ab}
Eufórico/ Feliz (fora do normal)	0 (0,0)	1 (4,5)	0 (0,0)	0,368
Tontura	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,5)	0,368
Tiques ou movimentos de nervoso	0 (0,0)	2 (9,1)	1 (4,5)	0,223
Total	0 (0,0) ^a	11 (50) ^b	12 (54,5) ^b	<0,001

* teste qui-quadrado de McNemar

Tabela8. Eventos Adversos apresentados nos grupos, de acordo com o controle obtido de crises no baseline



Eventos	Grupo não Controlado (n=12)		p*	Grupo Controlado (n=10)		p*
	1 mês depois	3 meses Depois		1 mês depois	3 meses Depois	
	N (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
Insônia	2 (16,7)	1 (8,3)	1,000	1 (10,0)	0 (0,0)	1,000
Pesadelos	1 (8,3)	1 (8,3)	1,000	0 (0,0)	1 (10,0)	1,000
Fica com o olhar perdido ou sonha acordado	1 (8,3)	0 (0,0)	1,000	2 (20,0)	2 (20,0)	1,000
Fala menos com os outros	1 (8,3)	0 (0,0)	1,000	3 (30,0)	2 (20,0)	1,000
Desinteressado pelos outros	0 (0,0)	1 (8,3)	1,000	2 (20,0)	1 (10,0)	1,000
Apetite diminuído	3 (25,0)	4 (33,3)	1,000	6 (60,0)	6 (60,0)	1,000
Irritável	0 (0,0)	2 (16,7)	0,500	2 (20,0)	2 (20,0)	1,000
Dores de estômago	0 (0,0)	0 (0,0)	1,000	3 (30,0)	2 (20,0)	1,000
Dores de cabeça	0 (0,0)	0 (0,0)	1,000	2 (20,0)	1 (10,0)	1,000
Sonolência	0 (0,0)	1 (8,3)	1,000	2 (20,0)	2 (20,0)	1,000
Triste/Infeliz	0 (0,0)	0 (0,0)	1,000	3 (30,0)	1 (10,0)	0,500
Chora fácil	0 (0,0)	1 (8,3)	1,000	1 (10,0)	2 (20,0)	1,000
Ansioso	0 (0,0)	0 (0,0)	1,000	2 (20,0)	2 (20,0)	1,000
Rói Unhas	0 (0,0)	0 (0,0)	1,000	4 (40,0)**	2 (20,0)	0,500
Eufórico/ Feliz (fora do normal)	0 (0,0)	0 (0,0)	1,000	1 (10,0)	0 (0,0)	1,000
Tontura	0 (0,0)	0 (0,0)	1,000	0 (0,0)	1 (10,0)	1,000
Tiques ou movimentos de nervoso	0 (0,0)	0 (0,0)	1,000	2 (20,0)	1 (10,0)	1,000
Total	6 (50,0)	4 (33,3)	0,687	7 (70,0)	8 (80,0)**	1,000

* teste qui-quadrado de McNemar

** apresentou diferença estatisticamente significativa para o grupo refratário no 1º mês no evento 14 e no 3º mês no total (teste qui-quadrado de Pearson; p=0,029 e p=0,043, respectivamente)

As doses médias de MFD utilizadas, respectivamente, no primeiro e terceiro mês foram de: 0,35 mg/kg (\pm 0,17) e 0,36 mg/kg (\pm 0,20) para o grupo total; 0,39 mg/kg (\pm 0,21) e 0,33 mg/kg (\pm 0,22) para o grupo controlado e de 0,31 mg/kg (\pm 0,14) e 0,38

mg/kg ($\pm 0,20$) para o grupo não controlado. A análise estatística, comparativa, das doses médias de MFD utilizadas no primeiro e no terceiro mês, intragrupo (no grupo total de pacientes e nos grupos de acordo com o controle de crises) e entre os grupos de crises controladas e não controladas não revelou diferença estatística (respectivamente $p=0,866$; $p=0,166$; $p=0,167$; $p=0,634$).



5.4 EFICÁCIA DO TRATAMENTO COM O MFD PARA OS SINTOMAS DE TDAH.

As Tabelas 9 e 10 revelam o efeito do tratamento do MFD no grupo total de pacientes e nos de crises controladas e não controladas.

Tabela 9 - Avaliação do SNAP-IV antes e após o uso de Metilfenidato

	3m antes	1m antes	1m depois	3m depois	<i>P</i> *
Diagnóstico	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Hiperatividade	14 (63,6) ^b	14 (63,6) ^b	2 (9,1) ^a	1 (4,5) ^a	<0,001
Déficit	21 (95,5) ^b	21 (95,5) ^b	9 (40,9) ^a	6 (27,3) ^a	<0,001
Atenção					
TDAH	22 (100) ^b	22 (100) ^b	9 (40,9) ^a	6 (27,3) ^a	<0,001

* Teste de *Cochran*

^{a, b} letras iguais não diferem pelo teste de *McNemar* (dados qualitativos) ajustado por *Finner*.

Tabela 10 – Avaliação dos escores do SNAP-IV em cada momento do estudo.

Variáveis	3 meses antes	1 mês antes	1 mês depois	3 meses depois	P*
	Md (P25 – P75)	Md (P25 – P75)	Md (P25 – P75)	Md (P25 – P75)	
Grupo Não controlado (n=12)					
Hiperatividade	1,4 (0,8 – 2,3) ^{ab}	1,4 (0,8 – 2,1) ^b	0,6 (0,1 – 1,1) ^a	0,4 (0,1 – 1,1) ^a	<0,001
DA	1,9 (1,6 – 2,3) ^b	1,9 (1,6 – 2,2) ^b	1,1 (0,6 – 1,7) ^{ab}	1,2 (0,6 – 1,7) ^a	<0,001
Grupo Controlado (n=10)					
Hiperatividade	1,8 (1,4 – 2,0) ^b	1,8 (1,4 – 2,3) ^b	0,8 (0,4 – 1,4) ^a	0,7 (0,4 – 1,0) ^a	0,004
DA	1,9 (1,6 – 2,3) ^b	1,9 (1,6 – 2,3) ^b	1,2 (0,7 – 1,6) ^a	0,7 (0,4 – 1,0) ^a	0,032

* Teste de Friedman

^{a,b,c} Letras iguais não diferem pelo teste de Wilcoxon/Sinal ajustado por Finner

A análise do grupo comparando os escores da escala de SNAP-IV, nos momentos antes da intervenção com o MFD e após o terceiro mês de intervenção, permite observar uma melhora do TDAH em aproximadamente 73% dos pacientes (Tabela 9). Melhora significativa nos sintomas de déficit de atenção ($p < 0,001$), ocorreu mais tardiamente nos pacientes que não tiveram as suas crises controladas, predominantemente no terceiro mês de intervenção com o MFD (Tabela 10). Esta melhora não sofreu interferência de modificações nas doses do MFD empregadas entre o 1º mês e o 3º mês de intervenção ($p > 0,20$).

6 DISCUSSÃO

As características da nossa amostra (Tabela 3) foram compatíveis com as variantes mais graves de epilepsias encontradas em centros de atendimento terciário, com todos os pacientes classificados com epilepsias de difícil controle ou refratários ao tratamento, utilizando uma mediana de 2 FAE, sendo supervisionados no centro terciário em média há 2,5 anos, 95% dos pacientes possuindo epilepsias sintomáticas ou criptogênicas, 77% dos casos de epilepsias parciais e média de duração da doença

epiléptica de 8 anos. 64% dos pacientes apresentavam crises tônico-clônica generalizada e 16,7% dos pacientes apresentavam crises com quedas (Drop-attacks). A análise comparativa dos grupos de crises controladas com os de crises não controladas demonstra grande semelhança entre as suas características, sendo as poucas discrepâncias resultantes das variáveis relacionadas à maior gravidade da doença epiléptica, nos pacientes que não tiveram as suas crises controladas. Este grupo diferiu significativamente dos controlados quanto a etiologia (75% de sintomática nos não controlados versus 60% de criptogênica no de crises controladas) e ao número de FAE utilizados no momento e ao longo de toda a vida (tabela 3).

Na faixa etária pediátrica também há uma grande correlação da gravidade dos déficits neuropsicológicos com uma maior frequência de psicopatologias [29, 31]. Isto explica a elevada prevalência de comorbidades psiquiátricas encontradas nos pacientes atendidos em centros de atendimento terciário, onde grande parte dos pacientes possuem comprometimento cognitivo. A escassez de dados na literatura descrevendo as respostas obtidas com o tratamento das psicopatologias, nos pacientes com epilepsia, se deve ao fato de que, nestes pacientes, as psicopatologias são dificilmente reconhecidas e ao princípio de se excluir pacientes com epilepsia, dos estudos que avaliam as respostas ao tratamento. A grande dificuldade no reconhecimento das comorbidades psiquiátricas ocorre principalmente pela priorização do atendimento para a obtenção de controle nas crises epilépticas, assim como, pelo obscurecimento da sintomatologia psiquiátrica pelas manifestações epilépticas e/ou efeitos adversos dos FAE [43]. Portanto, as evidências atuais, não nos fornecem subsídios para avaliar qual é a real proporção de melhora nos sintomas psiquiátricos, pela realização do tratamento nestes pacientes, nem para sugerir, se a presença de uma associação de epilepsia com comorbidades

psiquiátricas obrigaria a modificações na terapêutica, que é rotineiramente instituída nos pacientes que possuem apenas doenças psiquiátricas.

O conhecimento de que as comorbidades psiquiátricas estão presentes em mais de 60% dos pacientes que possuem epilepsias graves [77, 78], exige maior atenção para o seu reconhecimento, com fins de oportunizar uma assistência integral à saúde dos pacientes com epilepsia [11]. Contudo, apenas 40% destes pacientes, têm as suas psicopatologias reconhecidas e tratadas [29]. Na nossa amostra, através da realização do Kiddie-SADS [24] e a valorização clínica dos critérios do DSM-IV, conseguimos identificar o TDAH em 64% dos pacientes, o que está de acordo com a frequência de outros centros de atendimento terciário descritas na literatura [6, 40]. A frequência das outras psicopatologias identificadas na nossa amostra está descrita na Tabela 11.

Tabela 11- Outras comorbidades psiquiátricas identificadas nos pacientes do estudo.

Sexo	TC	TOD	TD	TAS	TAG	TIQUE	FOBIA	FOBIAE	ENCORPRESE
Masc.									
N	1	6	4	3	3	1	1	5	1
%	7%	43%	29%	21%	21%	1%	7%	36%	7%
Fem.									
N	0	0	2	0	1	0	1	0	0
%	0%	0%	33%	0%	17%	0%	17%	0%	0%
Total	1	6	6	3	4	1	2	5	1
Total %	5%	32%	32%	16%	20%	5%	11%	26%	5%

TC-Transtorno de Conduta; **TOD**- Transtorno de Oposição e desafio; **TD**- Transtorno Depressivo; **TAS**-Transtorno de Ansiedade de Separação; **TAG**- Transtorno de ansiedade generalizada; **Tique**- Transtorno de Tique; **Fobia E**- Fobia Específica;

No que se refere ao subtipo de TDAH, o combinado, presente em 60% dos nossos pacientes, foi discrepante com outras amostras da literatura de pacientes que possuem a comorbidade de TDAH com epilepsia. Contudo, isto pode ser explicado pelo fato de que as características de nossos pacientes, de possuírem exclusivamente

epilepsias graves (55% dos pacientes tiveram identificadas anormalidades estruturais no encéfalo), está de acordo com a descrição de Sherman [6], de que este fenótipo comportamental é o esperado para os pacientes que possuem epilepsias associadas a uma disfunção cerebral grave.

No processo terapêutico do TDAH primário, o principal pilar do tratamento é a utilização de fármacos psicoestimulantes, principalmente com o MFD [79]. No entanto, o alerta de piora nas crises epiléticas existente no Food and Drugs Administration (FDA) e em manuais consagrados da literatura médica como o Physician Desk Reference (PDR) [17, 80], podem limitar o emprego deste tratamento nos pacientes com epilepsia, principalmente pelo que concerne às preocupações médico-legais. As evidências que fornecem o embasamento para estas orientações de restrição para o tratamento provêm de dados pouco consistentes como, relatos de caso e estudos pré-clínicos [62, 81]. Por outro lado, apesar das limitações metodológicas, até o momento foram realizados inúmeros estudos de intervenção com o MFD que demonstram, reiteradamente, eficácia no tratamento, boa tolerabilidade e pouca interferência no controle das crises (Tabela 1). Wroblewski [82] avaliou, de forma retrospectiva, o efeito do tratamento com MFD em pacientes adultos com epilepsias graves, secundárias a traumatismo crânio-encefálico, e obteve como resultado uma tendência para melhora no controle de crises em 43% dos pacientes. Destes pacientes, outros 43% se mantiveram estáveis e apenas 14% tiveram piora na frequência de crises. Os últimos geralmente utilizavam associação do MFD com antidepressivos tricíclicos. Piora na frequência de crises, pela utilização do MFD, também já foi descrita na associação de outros fármacos com o MFD como a Bupropiona, a Venlafaxina e a Sertralina [81, 83].

Em recente revisão Parisi et al [75] recomenda que o MFD pode ser utilizado, com segurança, no tratamento de pacientes que possuam uma frequência de crises menor que uma vez por mês. Outros estudos que revisam o tema da associação de TDAH com epilepsia, também não relacionam a utilização do MFD com a piora de crises em pacientes que possuem epilepsias bem controladas [5, 8, 14, 18, 80, 81, 84]. Todavia, inexistem publicações que descrevam o efeito do tratamento do MFD, em estudos prospectivos, com uma amostra exclusiva de pacientes com epilepsias graves, com crises refratárias ou de difícil controle medicamentoso, o que dificulta a tomada de decisão para o emprego do tratamento, nestes pacientes. A análise histórica da utilização dos fármacos psicoestimulantes no tratamento de pacientes com epilepsias demonstra que, nas décadas de 50, 60 e início da década de 70 esta classe de medicação foi utilizada no tratamento de alguns tipos de epilepsias (pequeno mal e crises noturnas), assim como, para contrapor o excesso de sonolência ocasionado pelos FAE. Descrições de sucesso com este tratamento foram relatadas na literatura. [85-88]. Na metade da década de 70, a partir do relato de caso de Chamberlain [62] sobre o aparecimento de crises epiléticas em um paciente que nunca tinha apresentado crises epiléticas, que realizava o tratamento de disfunção cerebral mínima, situação hoje relacionada ao TDAH, ocorreu uma grande disseminação desta informação, que se repercute, até nos dias atuais, em órgãos como o Food and Drug Administration (FDA) e manuais como o PDR [13].

A análise de estudos pré-clínicos envolvendo a utilização de psicoestimulantes em animais demonstra que, diferentemente das outras anfetaminas, o MFD quando está associado ao tratamento com FAE, não acarreta piora na frequência de crises epiléticas em animais epiléticos [89]. As evidências colhidas das inúmeras publicações realizadas no final da década de 80 e do início da década de 90

transformaram este grande temor, de prescrever o MFD para o tratamento do TDAH, na precaução e no cuidado para a realização de tratamento nos pacientes que possuem epilepsias com crises frequentes, pelos resultados de segurança e eficácia no tratamento dos pacientes que tinham epilepsias com as crises bem controladas [15, 61, 64, 82]. Outro grande paradigma, que é a exigência de realização conjunta do tratamento com FAE, para os pacientes que apresentam alterações epileptogênicas no exame de eletroencefalograma (sem nunca terem apresentado crises epiléticas), também vem sendo modificada pelas evidências da literatura [64]. No entanto, para aproximadamente 1/3 dos pacientes com epilepsia, que possuem crises refratárias ou de difícil controle com o tratamento medicamentoso, ainda existe uma grande preocupação para o emprego de um fármaco psicoestimulante, pelo temor de piora na frequência e na gravidade das crises [75]. Isto priva quase a totalidade dos pacientes da realização do tratamento. A partir dos registros de Thomé-Souza et al. e de Shermann et al. [6, 40], que demonstraram uma grande prevalência de TDAH em pacientes atendidos em centros terciários, assim como, pelas evidências de que há um grande comprometimento nos índices de qualidade de vida pelo TDAH, foi evidenciado que é imperativa a necessidade de tratamento destes pacientes. Todavia, além de poucos, os estudos de intervenção realizados, são constituídos por amostras heterogêneas (nem todos utilizaram o critério diagnóstico atual do DSM-IV), que incluíram poucos pacientes com epilepsias e crises em atividade, o que não permite a realização de uma análise adequada do comportamento destes pacientes, perante o tratamento com o fármaco MFD (Tabela 1). Adicionalmente, poucos estudos revelam dados de responsividade com o tratamento [61, 66]. Graças a todos estes fatos, segue obscura a segurança para a realização do tratamento no grupo de pacientes que possuem epilepsias graves. Também desconhecemos se o tratamento destes pacientes exige modificações no tratamento que

é realizado, rotineiramente, nos pacientes que possuem TDAH sem associação com epilepsia.

Do nosso conhecimento, este é o primeiro estudo prospectivo que avalia o tratamento do TDAH, em uma amostra que possui, exclusivamente, pacientes com epilepsias graves, com crises em atividade, analisando a eficácia do tratamento e a interferência da prescrição do fármaco MFD, sobre a frequência e a gravidade das crises epiléticas. O nosso estudo foi desenhado estimando um tamanho de efeito moderado para o MFD sobre a frequência e a gravidade das crises epiléticas. No cálculo do tamanho amostral consideramos para a estimativa de efeito moderado do metilfenidato a faixa de 0,5–0,8 DP [90]. Logo o desenho do nosso estudo não permite que realizemos a inferência de que o MFD não promove efeito de redução no limiar para crises epiléticas, pois, para obtermos poder para analisar pequenas modificações na redução do limiar para crises epiléticas, pelo efeito do MFD, precisaríamos avaliar uma faixa <0,2 DP [90]. Isto só seria factível se tivéssemos uma amostra com pelo menos 720 pacientes. No entanto, partimos do pressuposto de que, se não conseguíssemos identificar um tamanho de efeito grande ou moderado na redução para o limiar das crises, estaríamos obtendo dados extremamente relevantes para o conhecimento da literatura. Na análise de todo o grupo de pacientes, além de não evidenciarmos um efeito na redução do limiar para as crises, para nossa surpresa, também observamos que o MFD, nas doses empregadas, exerceu um comportamento antiepilético para uma grande parcela dos pacientes (Figuras 3 e 4). Melhora importante da frequência e da gravidade das crises epiléticas, pela intervenção com o MFD, ocorreu em pacientes que possuíam critérios de refratariedade e já realizavam acompanhamento, há longa data, em um serviço de atenção terciária (Tabela 3), mesmo após serem reavaliados e terem ajustado os seus FAE (Tabela 6). Em alguns pacientes refratários, assumimos que

não seria necessária a realização de ajuste nos seus FAE, apesar de apresentarem crises epilépticas frequentes, tendo como única intervenção, a prescrição do MFD. Também ficamos surpresos, com o resultado da intervenção dos últimos pacientes, pois, neste subgrupo de pacientes, de crises não controladas, que não realizou ajuste nos seus FAE, ocorreu significância estatística para a melhora da frequência e da gravidade nas crises epilépticas (Tabela 6). A melhora na frequência de crises, considerando todo o grupo, foi de 41%. Quando foi analisado, exclusivamente, os pacientes que não obtiveram controle de crises no baseline, os resultados foram ainda mais surpreendentes pela redução de 67% na frequência de crises ($p=0,023$; Figura 2). No entanto, a ausência de outras evidências na literatura e o número reduzido de pacientes da nossa amostra, que ainda foram avaliados através de um ensaio aberto, sujeitos a inúmeros vieses, limitam a possibilidade de realizarmos esta inferência e faz com que sigamos recomendando que se tomem as devidas precauções no tratamento destes pacientes.

A grande peculiaridade do nosso estudo foi observarmos que baixas doses do MFD (média de 0,35mg/Kg) foi eficaz para o tratamento do TDAH, neste grupo de pacientes (Tabela 9). Em nosso estudo o MFD foi introduzido de forma lenta e cuidadosa, pelo temor de piora das crises, graças ao desconhecimento do seu tamanho de efeito na redução do limiar para crises. A grande frequência de efeitos adversos, aferidos pela escala de Barkley [76] (Tabela 7 e Tabela 8), limitou o aumento na dosagem do MFD, no intervalo entre o primeiro e o terceiro mês de tratamento, com o intuito de preservar a tolerabilidade do tratamento. As doses utilizadas pelo grupo, no primeiro mês de intervenção, foram suficientes para controlar, predominantemente, os sintomas de hiperatividade e de transtorno de oposição e desafio (TOD), a última, situação bastante prevalente na nossa amostra (Tabela 11) e nos pacientes que possuem TDAH primário [19]. Contudo, apesar de não ter ocorrido uma diferença significativa

entre as doses prescritas entre o primeiro e o terceiro mês de tratamento com o MFD, ao término do terceiro mês de intervenção, ocorreu uma melhora adicional nos sintomas de desatenção, sugerindo que este processo cognitivo possa responder mais lentamente ao tratamento.

Algumas hipóteses, derivadas da literatura, podem explicar a melhora ocorrida nos nossos pacientes, como (1) a correção de uma hipofunção adrenérgica e (2) a melhora da sonolência, resultante dos fatores relacionados à doença epiléptica, pela realização do tratamento com o MFD. A hipótese de que uma hipofunção adrenérgica poderia estar relacionada a uma maior propensão de desenvolver epilepsia e/ou formas graves de doença, com piora no controle das crises epiléticas, provêm do resultado de inúmeros estudos experimentais, que também relacionam esta disfunção com a presença de psicopatologias como o TDAH e o transtorno depressivo [8, 45, 64, 91]. Isto explicaria a melhora obtida tanto no controle das crises, quanto nos sintomas do TDAH dos nossos pacientes, após a realização do tratamento com o MFD. Quanto ao efeito da sonolência, sua consequência é a comprovada facilitação na formação de atividades elétricas síncronas nos circuitos neuronais afetados pela doença epiléptica que pode ser resultante da ineficiência do sono, das descargas epileptiformes, das crises epiléticas frequentes e principalmente dos efeitos adversos dos FAE [92]. Logo, faz parte das estratégias para controle das crises epiléticas uma adequação dos FAE, para minimizar este efeito da sonolência. Nos pacientes com epilepsia a sonolência deveria ser mensurada rotineiramente através da utilização de escalas, o que facilitaria a sua identificação e a realização de intervenções, quando observado que as crises estariam relacionadas à sonolência. As descrições do sucesso com a utilização de derivados anfetamínicos na década de 60, para combater a sonolência, pode ser um dos fatores para explicar a melhora das crises ocorridas nos nossos pacientes [87].

Os achados de Wroblewski [82], apesar de se tratar de um grupo de pacientes adultos, também podem estar correlacionados aos nossos resultados, em face da similaridade encontrada na redução da frequência de crises (41% vs. 43%), quando consideramos todo o grupo de pacientes (figura 2).

Apesar do número reduzido de pacientes (n=5), nenhum dos pacientes do subgrupo de crises não controladas, que não realizou modificação nas doses de seus FAE (Tabela 6), apresentou piora de suas crises epiléticas pelo efeito da intervenção com o MFD. A atitude de não realizar ajustes nas doses dos FAE, nestes pacientes, se deu pelo fato de considerarmos o padrão de crises apresentadas, estável para a sua doença. Isto pode sugerir que, assim como nos pacientes que possuem crises bem controladas, os pacientes refratários, secundários a uma doença crônica e não progressiva, cujo padrão de controle de crises é considerado estável, também podem obter sucesso com o tratamento, com pouca propensão para piora das suas crises epiléticas.

Para monitorarmos a piora das crises epiléticas durante a realização do tratamento precisávamos de dados objetivos que controlassem esta ocorrência, já que alguns pacientes apresentavam, além de crises frequentes, inúmeros tipos de crises epiléticas. A escala de HASS [72], para avaliação de crianças que apresentam epilepsias graves, foi de grande utilidade no monitoramento da piora na gravidade das crises pela realização do tratamento com o MFD. Este instrumento se prestava ao reconhecimento da piora nas crises, independente da existência de uma piora na frequência das crises.

Quanto aos efeitos adversos, apesar de frequentes, apenas 3 pacientes tiveram efeitos adversos graves, que motivaram a suspensão do tratamento. O único paciente que teve piora das crises epiléticas, pertencia ao subgrupo de pacientes com crises não

controladas, que necessitou ajustes nos seus FAE no baseline. Tanto para a piora das crises epiléticas, quanto para os outros efeitos adversos graves, como o surto psicótico e as crises graves de enxaqueca, não podem ser descartados a existência de uma suscetibilidade individual, de ordem farmacogenética [93], pois ocorreram nas primeiras semanas da medicação, independente das baixas doses utilizadas e do início gradual.

Portanto, para os pacientes com epilepsias devemos desenvolver uma nova concepção para fornecermos um atendimento integral que possa prever não só um diagnóstico etiológico e o alcance de controle nas crises epiléticas, mas também, a realização de uma assistência ampla na área de saúde mental através de avaliações neuropsicológica e neuropsiquiátrica com realização de tratamento medicamentoso das comorbidades psiquiátricas e ações de reabilitação na esfera cognitiva e comportamental, principalmente para as crianças que possuem epilepsias graves e resistentes ao tratamento. A inclusão destas medidas nos protocolos de assistência dos pacientes com epilepsia poderia modificar o prognóstico psicossocial e/ou diminuir a sobrecarga dos seus cuidadores, interferindo positivamente nos aspectos de qualidade de vida destes indivíduos [6, 8, 11, 12, 31, 77, 94-96].

7. CONCLUSÃO

Neste estudo prospectivo avaliamos pacientes com baixo limiar para o desencadeamento de crises epiléticas, que possuíam a comorbidade com o TDAH. A frequência do diagnóstico de TDAH foi semelhante às descrições existentes nos centros terciários, que utilizaram os critérios para diagnóstico pelo DSM-IV, sendo a predominância do subtipo de TDAH combinado, uma decorrência da gravidade da doença epilética dos pacientes.

A eficácia do tratamento do TDAH foi monitorada pelo questionário SNAP-IV e os efeitos adversos pela escala de Barkley, que orientaram os ajustes nas doses do MFD, de acordo com a necessidade e a tolerabilidade dos pacientes. Através destes instrumentos, verificamos que uma dose baixa da medicação (média de 0,35mg/kg) foi segura e eficaz para o tratamento dos sintomas de TDAH.

A análise de todo o grupo de pacientes não demonstrou piora na frequência ou na gravidade das crises epiléticas com as doses de MFD empregadas para o tratamento do TDAH. Apesar de 41% dos pacientes terem obtido uma redução estatisticamente significativa na frequência de suas crises epiléticas, após a intervenção com o MFD, o número reduzido de pacientes avaliados por um ensaio aberto, sujeitos a viés, não permite que realizemos a inferência de que esta medicação possa exercer um efeito antiepilético. Este fato, aliado a ausência de outras evidências na literatura, faz com que sigamos recomendando precaução no tratamento destes pacientes.

No entanto, os nossos resultados demonstraram que a utilização judiciosa do MFD foi segura e eficaz para a maioria dos pacientes que possuíam epilepsias refratárias ou de difícil controle medicamentoso, que prescindiam de tratamento para o TDAH. Estes pacientes tinham uma doença epilética grave, mas estabilizada, o que sinaliza para a viabilidade da realização de tratamento nestas condições, para este grupo de pacientes. Este dado era inexistente na literatura médica.

Os efeitos adversos graves que ocorreram, apenas nas primeiras semanas do tratamento, apesar de utilizarmos doses baixas, com início lento e gradual da medicação, são indicativos de que exista uma suscetibilidade individual, inclusive para a possibilidade de piora nas crises epiléticas.

É necessário um estudo duplo-cego, com maior número de pacientes que apresentem, exclusivamente, epilepsias refratárias com elevada frequência de crises e

que sejam acompanhados por um período mais prolongado, para confirmação destes resultados. A realização de estudos de associação genética nos pacientes que apresentam efeitos adversos graves poderia elucidar a existência de uma suscetibilidade individual, o que é de extrema relevância para se antever os pacientes que não devem realizar o tratamento, assim como para identificar àqueles que poderiam se beneficiar , inclusive, com melhora na frequência e na gravidade das crises epiléticas.



8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS



- [1] American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition(DSM-IV) Washington DC: American Psychiatric Association; 1994.
- [2] Cantwell DP. Attention deficit disorder: a review of the past 10 years. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 1996 Aug;35(8):978-87.
- [3] Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and meta-regression analysis. *The American journal of psychiatry*. 2007 Jun;164(6):942-8.
- [4] Pelham WE, Foster EM, Robb JA. The economic impact of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Ambul Pediatr*. 2007 Jan-Feb;7(1 Suppl):121-31.
- [5] Dunn DW, Austin JK, Harezlak J, Ambrosius WT. ADHD and epilepsy in childhood. *Developmental medicine and child neurology*. 2003 Jan;45(1):50-4.
- [6] Sherman EM, Slick DJ, Connolly MB, Eyrl KL. ADHD, neurological correlates and health-related quality of life in severe pediatric epilepsy. *Epilepsia*. 2007 Jun;48(6):1083-91.
- [7] Hesdorffer DC, Ludvigsson P, Olafsson E, Gudmundsson G, Kjartansson O, Hauser WA. ADHD as a risk factor for incident unprovoked seizures and epilepsy in children. *Archives of general psychiatry*. 2004 Jul;61(7):731-6.
- [8] Kaufmann R, Goldberg-Stern H, Shuper A. Attention-deficit disorders and epilepsy in childhood: incidence, causative relations and treatment possibilities. *Journal of child neurology*. 2009 Jun;24(6):727-33.
- [9] Aldenkamp A, Arends J. The relative influence of epileptic EEG discharges, short nonconvulsive seizures, and type of epilepsy on cognitive function. *Epilepsia*. 2004 Jan;45(1):54-63.
- [10] Aldenkamp AP AW, Dekker MJ, Overweg J. Neuropsychological aspects of learning disabilities in epilepsy. *Epilepsia*. 1990;31((Suppl. 4)):S9-20.
- [11] Hamiwka LD, Wirrell EC. Comorbidities in pediatric epilepsy: beyond "just" treating the seizures. *Journal of child neurology*. 2009 Jun;24(6):734-42.
- [12] Salpekar JA, Dunn DW. Psychiatric and psychosocial consequences of pediatric epilepsy. *Seminars in pediatric neurology*. 2007 Dec;14(4):181-8.
- [13] Physicians' Desk Reference: 56th ed. Montvale NJ: Medical Economics, 2002.

- [14] Gonzalez-Heydrich J, Weiss M, Connolly M, Wambera K, Jan JE, Plioplys S, et al. Pharmacological management of a youth with ADHD and a seizure disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2006 Dec;45(12):1527-32.
- [15] Gross-Tsur V, Manor O, van der Meere J, Joseph A, Shalev RS. Epilepsy and attention deficit hyperactivity disorder: is methylphenidate safe and effective? *The Journal of pediatrics*. 1997 Apr;130(4):670-4.
- [16] Parisi P, Bruni O, Pia Villa M, Verrotti A, Miano S, Luchetti A, et al. The relationship between sleep and epilepsy: the effect on cognitive functioning in children. *Developmental medicine and child neurology*. Mar 29.
- [17] Baptista-Neto L, Dodds A, Rao S, Whitney J, Torres A, Gonzalez-Heydrich J. An expert opinion on methylphenidate treatment for attention deficit hyperactivity disorder in pediatric patients with epilepsy. *Expert opinion on investigational drugs*. 2008 Jan;17(1):77-84.
- [18] Hamoda HM, Guild DJ, Gumlak S, Travers BH, Gonzalez-Heydrich J. Association between attention-deficit/hyperactivity disorder and epilepsy in pediatric populations. *Expert review of neurotherapeutics*. 2009 Dec;9(12):1747-54.
- [19] Rohde LA. ADHD in Brazil: the DSM-IV criteria in a culturally different population. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2002 Sep;41(9):1131-3.
- [20] Accardo P. A rational approach to the medical assessment of the child with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatric clinics of North America*. 1999 Oct;46(5):845-56, v.
- [21] Hill P, Taylor E. An auditable protocol for treating attention deficit/hyperactivity disorder. *Archives of disease in childhood*. 2001 May;84(5):404-9.
- [22] Conners CK, . *Manual for the Conners' Rating Scale-Revised* Toronto, Ontario: Multi-Health Systems Inc. 1997.
- [23] Swanson JM, Kraemer HC, Hinshaw SP, Arnold LE, Conners CK, Abikoff HB, et al. Clinical relevance of the primary findings of the MTA: success rates based on severity of ADHD and ODD symptoms at the end of treatment. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2001 Feb;40(2):168-79.
- [24] Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, et al. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 1997 Jul;36(7):980-8.
- [25] Snyder SM, Hall JR. A meta-analysis of quantitative EEG power associated with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Clin Neurophysiol*. 2006 Oct;23(5):440-55.
- [26] Shorvon SD. The epidemiology and treatment of chronic and refractory epilepsy. *Epilepsia*. 1996;37 Suppl 2:S1-S3.



- [27] Tetto A, Manzoni P, Millul A, Beghi E, Garattini L, Tartara A, et al. The costs of epilepsy in Italy: a prospective cost-of-illness study in referral patients with disease of different severity. *Epilepsy research*. 2002 Feb;48(3):207-16.
- [28] Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *The New England journal of medicine*. 2000 Feb 3;342(5):314-9.
- [29] Ott D, Siddarth P, Gurbani S, Koh S, Tournay A, Shields WD, et al. Behavioral disorders in pediatric epilepsy: unmet psychiatric need. *Epilepsia*. 2003 Apr;44(4):591-7.
- [30] French JA. Refractory Epilepsy: Clinical Overview. *Epilepsia*. 2007;48((Suppl 1)):3-7.
- [31] Camfield P, Camfield C. Long-term prognosis for symptomatic (secondarily) generalized epilepsies: a population-based study. *Epilepsia*. 2007 Jun;48(6):1128-32.
- [32] Semah F, Picot MC, Adam C, Broglin D, Arzimanoglou A, Bazin B, et al. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology*. 1998 Nov;51(5):1256-62.
- [33] Cockerell OC, Johnson AL, Sander JW, Shorvon SD. Prognosis of epilepsy: a review and further analysis of the first nine years of the British National General Practice Study of Epilepsy, a prospective population-based study. *Epilepsia*. 1997 Jan;38(1):31-46.
- [34] Dunn DW, Austin JK. Psychiatric Aspects of Epilepsy in Children. *Behavior aspects of Epilepsy principles & practice*. New York 2008:349-54.
- [35] Escobar R SC, Hervas A, Gastaminza X, Polavieja P, Gilaberte I. Worse quality of life for children with newly diagnosed attention deficit/hyperactivity disorder compared with asthmatic and healthy children. *Pediatrics*. 2005;116:364-9.
- [36] Klassen AF MA, Fine S. Health-related quality of life in children and adolescents who have a diagnosis of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Pediatrics*. 2004;114:541-7.
- [37] Matza LS SK, Swensen AR, Revicki DA, Michelson D, Spencer T, Newcorn JH, Kratochvil CJ. . The link between health-related quality of life and clinical symptoms among children with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Developmental and Behavioral Pediatrics*. 2004;25:166-74.
- [38] Topolski TD ET, Patrick DL, Varley O, Way ME, Bruesching DP. Quality of life of adolescent males with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Journal of Attention Disorders*. 2004;7:163-73.
- [39] Trimble MR TP. Memory, anticonvulsivant drugs and seizures. . *Acta Neurol Scandinav* 1981;64(S89):31-41.

- [40] Thome-Souza S, Kuczynski E, Assumpcao F, Jr., Rzezak P, Fuentes D, Fiore L, 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 Dec;5(6):988-94.
- [41] 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 Jul;128(Pt 7):1546-55.
- [42] Joan K Aea. Behavioral Problems in Children Before First Recognized Seizures. *Pediatrics.* 2001;107(1).
- [43] Dunn DW, Kronenberger WG. Childhood epilepsy, attention problems, and ADHD: review and practical considerations. *Seminars in pediatric neurology.* 2005 Dec;12(4):222-8.
- [44] Kaufmann R, Kornreich L, Goldberg-Stern H. Unusual clinical presentation of tuberless tuberous sclerosis complex. *Journal of child neurology.* 2009 Mar;24(3):361-4.
- [45] Giorgi FS, Pizzanelli C, Biagioni F, Murri L, Fornai F. The role of norepinephrine in epilepsy: from the bench to the bedside. *Neuroscience and biobehavioral reviews.* 2004 Sep;28(5):507-24.
- [46] Binnie CD CS, Marston DL. Behavior correlates of interictal spikes. *Adv Neurol.* 1991;55:113-26.
- [47] Hastings RP BA, Daley D, Hill C. Symptoms of ADHD and their correlates in children with intellectual disabilities. *Developmental Disabilities.* 2005;26(456-468).
- [48] Noeker M HF. Neuropsychological deficiencies as a mediator between CNS dysfunction and inattentive behavior in childhood epilepsy. *Developmental Medicine & Child Neurology.* 2003;45(717-718).
- [49] Ott D CR, Guthrie D, et al.: Measures of psychopathology in children with complex partial seizures and primary generalized epilepsy with absence. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry.* 2001;40:907-14.
- [50] Piccirilli M DAP, Sciarra T, et al.: Attention problems in epilepsy: possible significance of the epileptiform focus. *Epilepsia.* 1994;35(1091-1096).
- [51] Schubert R. Attention Deficit Disorder and Epilepsy. *Pediatric neurology.* 2005;32(1):1-10.
- [52] Bordin IAS MJ, Caeiro MF. . Validação da Versão Brasileira do "Child Behavior Checklist" (CBCL) (Inventário de Comportamentos da Infância e Adolescência): dados preliminares. *Rev ABP-APAL.* 1995;17(2):55-66.



- [53] Arnsten AF, Li BM. Neurobiology of executive functions: catecholamine influences on prefrontal cortical functions. *Biological psychiatry*. 2005 Jun 1;57(11):1377-84.
- [54] Biederman J, Faraone SV. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet*. 2005 Jul 16-22;366(9481):237-48.
- [55] Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Ding YS. Imaging the effects of methylphenidate on brain dopamine: new model on its therapeutic actions for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological psychiatry*. 2005 Jun 1;57(11):1410-5.
- [56] Krause J, la Fougere C, Krause KH, Ackenheil M, Dresel SH. Influence of striatal dopamine transporter availability on the response to methylphenidate in adult patients with ADHD. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. 2005 Dec;255(6):428-31.
- [57] Volkow ND, Swanson JM. Variables that affect the clinical use and abuse of methylphenidate in the treatment of ADHD. *The American journal of psychiatry*. 2003 Nov;160(11):1909-18.
- [58] Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Logan J, Franceschi D, Maynard L, et al. Relationship between blockade of dopamine transporters by oral methylphenidate and the increases in extracellular dopamine: therapeutic implications. *Synapse (New York, NY)*. 2002 Mar 1;43(3):181-7.
- [59] Masellis M, Basile VS, Muglia P, Ozdemir V, Macciardi FM, Kennedy JL. Psychiatric pharmacogenetics: personalizing psychostimulant therapy in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Behavioural brain research*. 2002 Mar 10;130(1-2):85-90.
- [60] Weinshilboum R. Inheritance and drug response. *The New England journal of medicine*. 2003 Feb 6;348(6):529-37.
- [61] Feldman H, Crumrine P, Handen BL, Alvin R, Teodori J. Methylphenidate in children with seizures and attention-deficit disorder. *American journal of diseases of children*. 1989 Sep;143(9):1081-6.
- [62] Chamberlain RW. Letter: convulsions and ritalin? *Pediatrics*. 1974 Nov;54(5):658-9.
- [63] Semrud-Clikeman M, Nielsen KH, Clinton A, Sylvester L, Parle N, Connor RT. An intervention approach for children with teacher- and parent-identified attentional difficulties. *Journal of learning disabilities*. 1999 Nov-Dec;32(6):581-90.
- [64] Gucuyener K, Erdemoglu AK, Senol S, Serdaroglu A, Soysal S, Kockar AI. Use of methylphenidate for attention-deficit hyperactivity disorder in patients with epilepsy or electroencephalographic abnormalities. *Journal of child neurology*. 2003 Feb;18(2):109-12.



- [65] van der Feltz-Cornelis CM, Aldenkamp AP. Effectiveness and safety of methylphenidate in adult attention deficit hyperactivity disorder in patients with epilepsy: an open treatment trial. *Epilepsy Behav.* 2006 May;8(3):659-62.
- [66] Gonzalez-Heydrich J, Whitney J, Waber D, Forbes P, Hsin O, Faraone SV, et al. Adaptive phase I study of OROS methylphenidate treatment of attention deficit hyperactivity disorder with epilepsy. *Epilepsy Behav.* Jul;18(3):229-37.
- [67] Berg AT, Kelly MM. Defining intractability: comparisons among published definitions. *Epilepsia.* 2006 Feb;47(2):431-6.
- [68] Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia.* Jun;51(6):1069-77.
- [69] Baker GA. Liverpool Seizure Severity Scale revisited. *Seizure.* 1998;7(3):201-5.
- [70] French JA. Proof of efficacy trials: endpoints. *Epilepsy research.* 2001 May;45(1-3):53-6; discussion 7-9.
- [71] Wechsler D Manual for the Wechsler Intelligence Scale for Children—third edition UK, WISC-III(UK). Sidcup: The Psychological Corporation, 1991.
- [72] Carpay HA, Arts WF, Vermeulen J, Stroink H, Brouwer OF, Peters AC, 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 research.* 1996 Jul;24(3):173-81.
- [73] Hemmer SA, Pasternak JF, Zecker SG, Trommer BL. Stimulant therapy and seizure risk in children with ADHD. *Pediatric neurology.* 2001 Feb;24(2):99-102.
- [74] Handen BL, Feldman H, Gosling A, Breaux AM, McAuliffe S. Adverse side effects of methylphenidate among mentally retarded children with ADHD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry.* 1991 Mar;30(2):241-5.
- [75] Parisi P, Bruni O, Pia Villa M, Verrotti A, Miano S, Luchetti A, et al. The relationship between sleep and epilepsy: the effect on cognitive functioning in children. *Developmental medicine and child neurology.* 2010 Mar 29.
- [76] 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 Aug;86(2):184-92.
- [77] Davies S, Heyman I, Goodman R. A population survey of mental health problems in children with epilepsy. *Developmental medicine and child neurology.* 2003 May;45(5):292-5.
- [78] Rutter ML. Psycho-social disorders in childhood, and their outcome in adult life. *Journal of the Royal College of Physicians of London.* 1970 Apr;4(3):211-8.

- [79] Group: TMC. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of general psychiatry*. 1999;56:1073-86.
- [80] Tan M, Appleton R. Attention deficit and hyperactivity disorder, methylphenidate, and epilepsy. *Archives of disease in childhood*. 2005 Jan;90(1):57-9.
- [81] Graham J, Coghill D. Adverse effects of pharmacotherapies for attention-deficit hyperactivity disorder: epidemiology, prevention and management. *CNS drugs*. 2008;22(3):213-37.
- [82] Wroblewski BA, Leary JM, Phelan AM, Whyte J, Manning K. Methylphenidate and seizure frequency in brain injured patients with seizure disorders. *The Journal of clinical psychiatry*. 1992 Mar;53(3):86-9.
- [83] Tavakoli SA. Seizures associated with venlafaxine, methylphenidate and Zolpiden. *Psychosomatics*. 2003;44(3).
- [84] Torres AR, Whitney J, Gonzalez-Heydrich J. Attention-deficit/hyperactivity disorder in pediatric patients with epilepsy: review of pharmacological treatment. *Epilepsy Behav*. 2008 Feb;12(2):217-33.
- [85] Livingston S, Pauli LL. Letter: Sleep epilepsy. *British medical journal*. 1974 Oct 12;4(5936):104.
- [86] Livingston S, Pauli LL. Dextroamphetamine for epilepsy. *Jama*. 1975 Jul 21;233(3):278-9.
- [87] McNaughton FL, Lloyd-Smith D. Drugs for major epileptic seizures. *Canadian Medical Association journal*. 1965 Sep 11;93(11):607-8.
- [88] Tharp BR. Recent progress in epilepsy. *Diagnostic procedures and treatment*. *California medicine*. 1973 Jul;119(1):19-48.
- [89] Hanson GR, Jensen M, Johnson M, White HS. Distinct features of seizures induced by cocaine and amphetamine analogs. *European journal of pharmacology*. 1999 Jul 21;377(2-3):167-73.
- [90] McGough JJ, Faraone SV. Estimating the size of treatment effects: moving beyond p values. *Psychiatry (Edgmont)*. 2009 Oct;6(10):21-9.
- [91] Barry JJ, Ettinger AB, Friel P, Gilliam FG, Harden CL, Hermann B, et al. Consensus statement: the evaluation and treatment of people with epilepsy and affective disorders. *Epilepsy Behav*. 2008 Jul;13 Suppl 1:S1-29.
- [92] Happe S. Excessive daytime sleepiness and sleep disturbances in patients with neurological diseases: epidemiology and management. *Drugs*. 2003;63(24):2725-37.

[93] Stein MA, McGough JJ. The pharmacogenomic era: promise for personalizing attention deficit hyperactivity disorder therapy. *Child and adolescent psychiatric clinics of North America*. 2008 Apr;17(2):475-90, xi-xii.

[94] Austin JK, Caplan R. Behavioral and psychiatric comorbidities in pediatric epilepsy: toward an integrative model. *Epilepsia*. 2007 Sep;48(9):1639-51.

[95] Camfield CS, Camfield PR. Long-term social outcomes for children with epilepsy. *Epilepsia*. 2007;48 Suppl 9:3-5.

[96] Sillanpaa M, Schmidt D. Delayed time to first remission identifies poor long-term drug response of childhood-onset epilepsy: a prospective population-based study. *Epilepsy Behav*. 2009 Nov;16(3):507-11.

ANEXO A. Termo de consentimento informado

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

O transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, também chamado de "TDAH", é a manifestação comportamental mais freqüente da infância e adolescência, estando presente em aproximadamente 5% da população mundial, que não possui outras doenças neurológicas. Nos epiléticos o diagnóstico do **TDAH** pode ser realizado em até 70% dos pacientes, e o fármaco utilizado no tratamento também é o Metilfenidato, que leva a melhora dos sintomas em até 80% dos pacientes.

Nas crianças que apresentam epilepsias que têm as crises controladas pelo uso de fármacos antiepiléticos não há dúvidas quanto a melhora dos sintomas de **TDAH com a prescrição do Metilfenidato**. No entanto, nos pacientes com epilepsias refratárias (epilepsias graves), que são os que apresentam a mais alta prevalência de sintomas de **TDAH**, a medicação é extremamente necessária para a melhora dos sintomas comportamentais e da qualidade de vida, mas, não existem trabalhos na literatura médica descrevendo o tratamento. Há apenas uma forte tendência de recomendação para a prescrição do Metilfenidato.

Para que se possa fazer uma análise adequada da eficácia e dos efeitos colaterais desta medicação, os pacientes, os familiares e os médicos envolvidos na pesquisa não devem saber quem está recebendo as cápsulas que contêm a medicação ou as que contêm o placebo (cápsula preenchida com pó que não possui o princípio ativo).

O fármaco Metilfenidato já existe há mais de 50 anos e como qualquer outra medicação não é isento de efeitos colaterais, incluindo alguns imprevisíveis. Os paraefeitos mais freqüentes são: a diminuição no apetite, a irritabilidade, cefaléia e dor na barriga, geralmente de caráter transitórios. Piora nas crises epiléticas, também é descrita em alguns pacientes, no entanto os benefícios comportamentais e a melhora na qualidade de vida suplantam as pequenas evidências de risco de crises na decisão de se prescrever o fármaco.

A inclusão neste trabalho só será realizada após o diagnóstico do **TDAH**, estando prevista a utilização do Metilfenidato, ou placebo, por um período de três meses, nos quais todos os pacientes terão supervisão médica para monitorizar a melhora dos sintomas e a presença de efeitos colaterais.

As consultas serão realizadas em intervalos de no mínimo uma vez ao mês (definidos pela necessidade individual) e será fornecida orientação por telefone, sempre que necessária. Qualquer sintoma que for considerado significativo pela equipe médica determinará a abertura imediata do protocolo para conhecimento se o paciente está utilizando o princípio ativo (Metilfenidato).

Cabe ressaltar que a decisão de não querer participar do estudo não acarreta nenhuma mudança na assistência de saúde oferecida aos usuários do SUS e do hospital São Lucas da PUC, assim como, em qualquer momento, se assim desejarem, os pacientes podem se desligar do estudo.

Pelo presente instrumento, declaro que fui suficientemente esclarecido (a) pelos médicos Dr. Kleber Cavalcante Santos e Dra. Ana Lúcia Radziuk sobre a pesquisa científica que está sendo realizada sobre o uso do Metilfenidato no tratamento de crianças e adolescentes em pacientes com epilepsia refratária (difícil controle das crises epiléticas com fármacos), que têm o diagnóstico estabelecido de **TDAH** pelo DSM-IV.

Expresso a minha concordância e o meu consentimento para realização do procedimento acima descrito e a participação no estudo.

Porto Alegre, / /

Nome e assinatura do paciente (ou representante legal)

Documento de Identidade

Testemunha

Testemunha

ANEXO B. Instrumentos Utilizados na Pesquisa**Questionário para Pais e Professores
MTA SNAP-IV**

Nome: _____ Nº Prontuário: _____

Sexo: _____ DN: _____ Escolaridade: _____

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 () Interações () VCI ()

TCE () MGT () Distúrbio do sono ()

Observações-

DNPM

Idade- Sustentado cefálico () Sentou () Engatinhou () Caminhou()

Controle de esfíncteres ()

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 epilético-, 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. epilética- (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

Frequente 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-SADS-

Agressividade/ agitação significativa (ausente, mínimo, moderada, intensa)

Depressão/ansiedade-(ausente, mínimo, moderada, intensa)

Avaliação psicológica

WISC- QI estimado.

EEG

Análise visual-

Exames de imagem

RNM-

TC de crânio-

Exames de controle

ECG-

Controles hematológicos-

Exame físico

ESCALA DE GRAVIDADE DE CRISES (HASS)

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 enjojo, 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.

Escore total vai de 13 pontos, mais baixo até 54, o mais alto.

ESCALA 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 freqüentemente.

Comportamento	Ausente									Sério
1-Insônia/ dificuldade para dormir	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
2- Pesadelos	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
3- Fica com olhar perdido ou onha acordado	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
5- Desinteressado pelos outros	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
6- Apetite diminuído	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
7- Irritável	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
8- Dores de estômago	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
9- Dores de cabeça	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
10- Sonolência	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
11- Triste / Infeliz	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
12- Chora fácil	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
13- Ansioso	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
14- Rói as unhas	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
16- Tontura	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

Folha de Respostas da K-SADS-PL

Entrevistador : _____ Tipo: _____ Data : _____

Dados do Paciente

Nome: _____ Sexo: M F
 Iniciais: _____ Data de Nascimento: _____ Idade: _____
 Cor da pele: Branco Pardo Negro Amarelo Outra
 Outros: Gêmeo Adotado

Dados Gerais

Nome da Mãe: _____
 Endereço: _____
 Cidade: _____ Estado: _____
 Telefones: _____ Celular: _____

Visão Geral

Escolaridade: _____
 Ambiente Familiar: _____
 Status Socio-Econômico: _____
 Mãe (Escolaridade): _____ (Profissão): _____
 Pai (Escolaridade): _____ (Profissão): _____

	Passado	Atual	Início	Término	Série / Local	Especificação
Repetência						
Classe Especial						
Ajuda Especial						

Antecedentes Mórbitos

Perinatal (APGRAR): _____ Trauma físico
 Doenças
 prévias: _____
 Tratamentos anteriores
 (Internações): _____
 Medicações: _____
 -

Observações

ENURESE Pág. 16-17

	Passado	Atual	Início	Término	Comentários
1a. Noite					
b. Dia					
c. Total					
2. Desconforto					
3. Limitação					
4. Duração					(3m – 2X/sem)

Crítérios para Enurese (DSM IV)
 Passado Atual Passado e
Atual

1. Micções acidentais repetidas na cama ou roupa (involuntária ou intencional).
2. O comportamento é considerado de significado clínico seja por ocorrer duas vezes na semana por pelo menos três meses consecutivos, seja pela presença de desconforto de significado clínico ou limitação funcional.
3. Idade cronológica de pelo menos 5 anos (ou nível de desenvolvimento equivalente).
4. Não considerar enurese se as micções acidentais forem consequência, exclusivamente, do uso de drogas (ex. diuréticos) ou de problemas físicos como diabetes, infecção do trato urinário, spina bífida ou convulsões.

ENCOPRESE Pág. 18-19

	Passado	Atual	Início	Término	Comentários
1a. Dia					
b. Noite					
c. Total					
2. Desconforto					
3. Limitação					
4. Duração					(3m – 1X/mês)

Crítério para Encoprese (DSM-IV)
 Passado Atual Passado e
Atual

1. Liberação repetida de fezes em locais inapropriados (ex: roupa ou chão) involuntária ou intencional.
2. Pelo menos um evento por mês ao longo de três meses ou mais.
3. Idade cronológica de pelo menos quatro anos (ou nível de desenvolvimento equivalente).
4. Não considerar encoprese se a liberação de fezes for consequência, exclusivamente, do uso de drogas (ex. laxantes) ou de problemas físicos que não envolvam constipação (ex. diarreia crônica).

TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO / HIPERATIVIDADE Pág. 20-21 / S. 53-60

	Passado	Atual	Início	Término	Comentários
C1. Não mantém atenção					
C2. Distraído					
C3. Não fica sentado					
C4. Age Impulsivamente					
XXXXXXXXXXXXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXXXXXXXXXXXX
DESATENÇÃO	-	-	-	-	-
S1. Não Atenção Detalhes					
2. Não Escuta					
3. Não Segue Instruções					
4. Desorganizado					
5. Evita Tarefas Mentais					
6. Perde Coisas					
7. Esquecido					

HIPERAT/IMPULSIVO	-	-	-	-	-
S8. Irrequieto					
9. Corre/sobe em Coisas					
10. 'A mil'/'Todo Vapor'					
11. Brinca com barulho					
12. Responde Impulsivo					
13. Ñ Espera a vez - Filas					
14. Intromete-se / Interr.					
15. Muda Atividades					
16. Fala Excessivamente					
17. Ativ. Fisicas Perigosas					
18. Duração (6m)					
19. Idade de Início (7a)					
20. Limitações					

Evidência de TDAH (DSM-IV)
 Passado Atual Passado e
Atual

- A. **Preenche** pelo menos seis critérios de desatenção ou pelo menos seis critérios de hiperatividade/ impulsividade.
 B. **Duração dos sintomas de seis meses ou mais;**
 C. **Alguns sintomas que causam limitação estavam presentes** antes dos sete anos;
 D. **Os sintomas causam alguma limitação em dois ou mais ambientes** (p.ex., escola, trabalho, casa).
 E. **Limitação clinicamente significativa;** e F. **Não preenche critérios para Transtornos Invasivos do Desenvolvimento.**

TRANSTORNO DE OPOSIÇÃO DESAFIANTE Pág. 22-23 / S. 61-63

	Passado	Atual	Início	Término	Comentários
C1. Perde o Controle					
C2. Discute com adultos					
C3. Desobediente					
XXXXXXXXXXXXXXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXXXXXXXXXXXXXX
S1. Facilmente aborrecido					
2. Enraivecido / Ressentido					
3. Rancoroso / Vingativo					
5. Aborrece de propósito					
6. Culpa os Outros					
7. Duração (6m)					
8. Limitação					
9. <i>Precipitante (Pais?)</i>					

Evidência de TOD (DSM-IV)
 Passado Atual Passado e
Atual

1. **Atende critérios para quatro** dos oito sintomas **de oposição pesquisados** (p. ex., **perde o controle com frequência; discute muito com adultos; desafia ou recusa-se a obedecer a regras com frequência; fica aborrecido ou com raiva facilmente; ressentido, colérico/enraivecido; rancoroso ou vingativo com frequência; aborrece pessoas de propósito; culpa os outros por seus erros com frequência**); 2. **sintomas com duração de seis meses ou mais;**
 3. **deve haver evidência de limitação funcional** (social, acadêmica ou ocupacional); E
 4. **não atende critério para Transtorno da Conduta e os sintomas de oposição não ocorrem exclusivamente durante o curso de um Transtorno Psicótico, Distímia, TDM, Episódio Maníaco ou Hipomaníaco.**

TRANSTORNO DE CONDUTA Pág. 24-25 / S. 64-68

	Passado	Atual	Início	Término	Comentários
C1. Mentira / Engana					
C2. Gazeteia a escola					

C3. Inicia Brigas Físicas					
C4. Provoca os Outros					
C5. Furta					
XXXXXXXXXXXXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXXXXXXXXXXXX
S1. Atos de Vandalismo					
2. Arromba / Invade					
3. Rouba com agressão					
4. Incendeia					
5. Fora de casa à noite					
6. Foge de casa					
7. Usa armas					
8. Cruel com Pessoas					
9. Força ativ. Sexual					
10. Cruel com Animais					
11. Limitação					
12. Duração (12m)					(1 crit. últimos 6m)
<i>13. Início dos Sintomas</i>					

* **Evidência de TC (DSM-IV)** Passado Atual Passado e**Atual**

A. Preenche critério para pelo menos três dos 15 sintomas de conduta pesquisados presentes em algum momento nos últimos doze meses, com pelo menos um critério presente nos últimos seis meses: **Mente e engana; gazeteia; inicia brigas físicas; provoca, ameaça, intimida os outros; furta; faz atos de vandalismo, arromba e invade locais; rouba com agressão; incendeia; com frequência fica fora de casa à noite; foge de casa; usa armas; faz crueldade física com pessoas; força atividades sexuais, faz crueldade com animais.**

B. comportamento causa limitação clinicamente importante; e

C. se o indivíduo tiver 18 anos ou mais, não preencher critérios para Transtorno de Personalidade Antisocial.

Tipo com Início na Infância Início de pelo menos um sintoma *antes dos 10 anos.*

Tipo com Início na Adolescência Ausência de qualquer um dos critérios *antes dos 10 anos.*

Especificar gravidade: leve, moderada, grave.

TRANSTORNO DE PÂNICO Pág. 26 / S. 34-37

	Passado	Atual	Início	Término	Comentários
C1. Ataques de Pânico					
XXXXXXXXXXXXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXXXXXXXXXXXX
S1. Falta de ar					
2. Tontura / Fraqueza					
3. Palpitação					
4. Tremores					
5. Suores					
6. Sufocação					
7. Náuseas					
8. Dpers./Desrealização					
9. Dormência/Formigam.					
10. Calafrios ou Calorões					
11. Dor no Peito					
12. Medo de Morres					
13. Medo Perder Controle					
CRITÉRIOS	-	-	-	-	-
<i>14. Estímulo específico</i>					
15. Ataque Imprevisto					
16. Crise com 4 Sintomas					
18. Medo de ter Crises					

19. Intens. Em 10 min					
20. Agorafobia					
21. Limitação					

Evidência de Transtorno de Pânico (DSM-IV)
 Passado Atual Passado e Atual
e Atual

- 1) Crises inesperadas, recorrentes, com pelo menos uma crise consistindo de 4 dos sintomas associados.
- 2) **Pelo menos uma crise seguida por um mês (ou mais)** de preocupação persistente sobre ter um outra crise, ou preocupação acerca da implicação da crise ou de suas conseqüências (p. ex., **perder o controle, ter um ataque cardíaco**), ou **uma mudança importante no comportamento em função das crises;**
- 3). **Pelo menos** algumas crises **ocorreram repentinamente** com aumento de intensidade no período de 10 minutos.
- 4). Crises de pânico não são causadas por uma etiologia orgânica ou farmacológica; e 5). Crises de pânico não são mais bem explicadas por outros transtornos mentais (p.ex., PTSD, Fobia Social, Transtorno de Ansiedade de Separação).

TRANSTORNO DE ANSIEDADE DE SEPARAÇÃO Pág. 27-28 / S. 38-40

	Passado	Atual	Início	Término	Comentários
C1. Mal à Criança					
C2. Mal à fig. Ligação					
C3. Recusa Escolar					
C4. Não dorme sozinho					
C5. Medo ficar sozinho					
XXXXXXXXXXXXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXXXXXXXXXXXX
SI. Angustia Separação					
2. Ang. Antecipação Sep.					
3. Queixas Físicas Sep.					
4. Pesadelos					
5. Duração (1m)					
6. Limitação					
7. <i>Precipitante</i>					

Evidência de Transtorno de Ansiedade de Separação (DSM-IV)
 Passado Atual
Passado e Atual

1. **Preenche critérios para pelo menos três dos oito sintomas pesquisados, avaliando ansiedade associada com separações de figuras de ligação (p.ex., teme eventos calamitosos que vão causar separação; teme que danos aconteçam a figuras de ligação; recusa escolar; teme dormir fora de casa ou dormir sozinho; teme estar em casa longe de figuras de ligação; pesadelos; sintomas físicos em dias escolares ou de separação; e situação de angústia excessiva nas situações de separação);** 2. **Duração de pelo menos 4 semanas;** e 3. **O transtorno não ocorre exclusivamente durante o curso de um Transtorno Invasivo do Desenvolvimento, Esquizofrenia ou qualquer outro transtorno psicótico.**

FOBIA SOCIAL Pág. 29-31

	Passado	Atual	Início	Término	Comentários
1. Retraimento Social					
2. Medo Situações Soc.					
XXXXXXXXXXXXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXXXXXXXXXXXX
D. Ansiedade intensa					(Choro, birras, etc)
E. Evita Contato Social					
4. Duração (6m)					
5. Limitação					
6. <i>Precipitante</i>					

Evidência de Fobia Social (DSM IV)
 Passado Atual Passado e
Atual

1. **Temor acentuado e persistente de uma ou mais situações sociais ou de desempenho.**

2. Exposição a situações temidas provocam ansiedade. Em crianças pode ser expressa com choro, birras, imobilidade ou retraimento frente a pessoas estranhas.
3. Situações sociais ou de desempenho temidas são evitadas ou suportadas com ansiedade.
4. Em crianças, tem que haver evidência de capacidade de relacionamento social com pessoas conhecidas, e a ansiedade tem que ocorrer no contato em ambientes com os pares, não somente na interação com adultos.
5. Distúrbio tem duração de seis meses ou mais, em menores de 18 anos.

AGORAFOBIA E FOBIAS ESPECÍFICAS Pág. 32 / S. 41-43

	Passado	Atual	Início	Término	Comentários
C1. Fobias Específicas					
C2. Agorafobia					
C3. Evitação					
XXXXXXXXXXXXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXXXXXXXXXXXX
S1a. Altura					
b. Escuro					
c. Sangue					
d. Cachorro					
e. Outros Animais					
f. Insetos					
n. Outros					
g. Fora de Casa Sozinho					
h. Multidão					
i. Lugares abertos					
j. Viajar (Ônibus/Trem)					
k. Elevadores					
l. Lojas / Lugares fech.					
m. Pontes e Túneis					

2. Medo Excessivo					
3. Duração (6m)					
4. Limitação/Sufrimento					
5. Precipitante					
6. Pânico associado					

Fobia Específica (DSM-IV)

Passado Atual Passado e

Atual

1. Medo persistente de um ou mais estímulos delimitados; 2. O medo não deve estar relacionado à presença de outro diagnóstico do Eixo I, 3. A exposição ao estímulo fóbico provoca, quase que invariavelmente, uma resposta imediata de ansiedade, que pode assumir a forma de um Ataque de Pânico ligado à situação ou predisposto pela situação.

Nota: crianças podem exibir comportamento de choro, ataques de raiva, imobilidade ou comportamento aderente;

4. Situação fóbica é evitada ou suportada com ansiedade intensa;

5. Comportamento de esquiva interfere com o funcionamento ou há sofrimento acentuado;

6. A pessoa reconhece que o medo ou temor é excessivo ou irracional, e crianças não precisam estar conscientes de que seus temores são excessivos; 7. Duração de pelo menos seis meses.

Agorafobia (DSM-IV)

Passado Atual Passado e

Atual

A. Ansiedade por estar em lugares dos quais escapar pode ser difícil (ou constrangedor), ou no qual a ajuda pode não estar disponível no caso de ataque de pânico (p. ex. elevador, multidão).

B. Situações evitadas (p. ex. restringe viagens) ou são suportadas com acentuado mal-estar ou com ansiedade de ter um ataque de pânico/sintomas tipo pânico ou necessita a presença de alguém.

C. A ansiedade ou evitação fóbica não é melhor explicada por outro transtorno (p.ex., Fobia Social, Transtorno Obsessivo-Compulsivo, Transtorno de Estresse Pós-Traumático, Fobia Específica, Transtorno de Ansiedade de Separação).

	Passado	Atual	Início	Término	Comentários
C1. Preocupações Futuras					
C2. Queixas Somáticas					
C3. Autoconsc. Exagerada					
C4. Tensão excessiva					
XXXXXXXXXXXXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXXXXXXXXXXXX
S1. Preocup. Passadas					
2. Preocup. Competência					
3. Preocup. Desempenho					

4. Ñ Controla Preocupação					
5a. Inquietação (Fis./Mot.)					
5b. Fadiga Fácil					
5c. "Dar brancos" ansied.					
5d. Irritabilidade					
5e. Tensão Muscular					
5f. Alterações no Sono					
6. Duração (6m)					
7. Limitante/Sofrimento					
8. Precipitante					

Transtorno de Ansiedade Excessiva/Generalizada (DSM-III-R/DSM-IV) Passado Atual

Passado e Atual

1. Preenche critérios para pelo menos quatro dos sete sintomas de ansiedade pesquisados (p.ex., preocupação não realística com eventos previstos; queixas somáticas; autoconsciência exagerada; tensão excessiva; preocupação com a adequação de comportamentos passados; preocupação excessiva sobre competência; necessidade excessiva de reasssegurar-se sobre desempenho); 2. Duração de pelo menos seis meses para os sintomas; 3. Não ocorre exclusivamente durante o curso de um Transtorno de Humor, de um Transtorno Invasivo do Desenvolvimento, de Esquizofrenia ou de qualquer outro Transtorno Psicótico; e 4. O foco dos sintomas não está restrito a outros diagnósticos do Eixo I presentes (p. ex., Transtorno de Ansiedade de Separação, Transtorno Obsessivo-Compulsivo),

DSM-IV: Os critérios de 1 a 4 do DSM-III-R essencialmente não se modificaram. As pessoas também devem mencionar se têm dificuldades em controlar suas preocupações e se estas causam sofrimento e/ou limitações. Os critérios do DSM-IV são preenchidos se a criança apresenta pelo menos um dos seguintes sintomas: 1) inquietação (psíquica ou motora), nervosismo ou tensão; 2) fadiga fácil; 3) dificuldade de concentração ou com a mente dando "um branco" ao pensar; 4) irritabilidade; 5) tensão muscular; ou 6) dificuldade para iniciar ou manter o sono.

TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPULSIVO Pág. 35-36 / S. 47-51

	Passado	Atual	Início	Término	Comentários
C1. Compulsões					
C2. Obsessões					

COMPULSÕES	-	-	-	-	-
S1a. Tocar em um Objeto					
b. Contar Núm./Objetos					
c. Limpeza (mãos/louça)					
d. Conferir a mesma coisa					
e. Colecionar coisas					
f. Arrumação de Objetos					
g. Hora certa para tudo					
h. Repetir Atos/Tarefas					

<i>i. Outras</i>					
2. Intenção da Compulsão					
3. Percebe como excessivo					
4. Tempo Gasto > 1h/Dia					
5. Limitação					
6. Desconforto/Ansiedade					

OBSESSÕES	-	-	-	-	-
<i>S1a. Contaminação</i>					
<i>b. Medo de Atos Ruins</i>					
<i>c. Pensamentos Negativos</i>					
<i>d. Organização</i>					
<i>e. Sons/Imag. Estranhas</i>					
<i>f. Guardar/Juntar Coisas</i>					
<i>g. Pensamentos Religiosos</i>					
<i>h. Pensamentos Sexuais</i>					
<i>i. Outras</i>					
2. Pensamentos Intrusivos					
3. Tenta não pensar					
4. Origem do Pensamento					
5. Tempo Gasto > 1h/Dia					
6. Limitação					
7. Desconforto/Ansiedade					

* Evidência de TOC (DSM-IV)

Passado Atual Passado e

Atual

Presença de Compulsões:

1. Comportamentos repetitivos, intencionais (p.ex., de lavar as mãos, ordenação, checagem) realizados em resposta a uma obsessão ou conforme certas regras.
2. Comportamento com a intenção de neutralizar ou evitar desconforto ou alguma situação ou evento temido, entretanto este comportamento não está ligado de modo racional com aquilo que ele se propõe neutralizar ou evitar, ou é claramente excessivo.

Presença de Obsessões:

1. Idéias e pensamentos recorrentes e persistentes que, pelo menos de início são percebidos como intrusivos e sem sentido;
2. A criança tenta ignorar, reprimir ou neutralizar os pensamentos com outros pensamentos ou ações;
3. A criança reconhece que as obsessões são produto de sua mente;
4. O conteúdo das obsessões ou compulsões não deve estar relacionado a outro diagnóstico do Eixo I se presente, (p.ex., pensamentos relacionados a comida na presença de um Transtorno de Alimentação).

* **Obsessões ou compulsões** causam acentuado desconforto, consomem tempo (p. ex., uma hora/dia) ou prejudicam significativamente o funcionamento. **Obs:** Crianças não necessitam estar cientes que as obsessões ou compulsões são excessivas.

TRANSTORNOS DE TIQUE Pág. 37 / S. 70-73

	Passado	Atual	Início	Término	Comentários
C1. Tiques Motores					(Mín. 1 mês)
C2. Tiques Vocais					(Mín. 1 mês)
XXXXXXXXXXXXXXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXXXXXXXXXXXXXX
Tique Motor Simples	-	-	-	-	-
<i>S1. Pisca Muito os Olhos</i>					
<i>2. Outros Tiques Faciais</i>					
<i>3. Mov. com a Cabeça</i>					

4. <i>Sacode os Ombros</i>					
5. <i>Mov. com os Braços</i>					
6. <i>Retorce a Bariga</i>					
7. <i>Mov. com as Pernas</i>					
8. <i>Outros</i>					
Tique Motor Complexo	-	-	-	-	-
1. <i>Toques em Coisas</i>					
2. <i>Dar Saltos / Giros</i>					
3. <i>Ecopraxia / Ecocinese</i>					
4. <i>Auto-agressão</i>					
5. <i>Outros</i>					
XXXXXXXXXXXXXXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXXXXXXXXXXXXXX
Tique Vocal Simples	-	-	-	-	-
1. <i>Barulhos c/ garganta</i>					
2. <i>Expirar Nariz / Grunir</i>					
3. <i>Outros</i>					
Tique Vocal Complexo	-	-	-	-	-
1. <i>Repete própr palavras</i>					
2. <i>Repete palavras Outros</i>					
3. <i>Coprolalia</i>					
4. <i>Insultos pejorativos</i>					
5. <i>Outros</i>					

	Passado	Atual	Início	Término	Comentários
S6. Limitação/Sufrimento					
* DURAÇÃO (12m)					<input type="checkbox"/> Sem sint. > 3m
* Transtorno de Tourette					

* **Critérios para Transtorno de Tourette (DSM-IV)**

Passado Atual

Passado e Atual

1. **Presença de tiques motores múltiplos E um ou mais tiques vocais em algum momento da doença, embora não necessariamente concomitantes;** 2. **Tiques que ocorrem várias vezes ao dia (usualmente em surtos), quase todos os dias ou, de modo intermitente, ao longo de mais de um ano;** 3. **com início antes dos 18 anos, com intervalo livre de tique menor que três meses e que os sintomas causem acentuado sofrimento ou limitação funcional;** E
4. **Tiques que não sejam devidos a condições orgânicas (p. ex., Coreia de Huntington's, encefalite pós-viral) ou psicofarmacológicas (drogas estimulantes).**

* **Transtorno de Tique Vocal ou Motor Crônico (DSM-IV):**

Passado Atual Passado

e Atual

1. **Tiques motores ou vocais (únicos ou múltiplos) presentes em algum momento da doença, porém não concomitantes;** 2 **que ocorrem muitas vezes ao dia, quase todos os dias, ou, de modo intermitente, ao longo de mais de um ano;** 3. **com início antes dos 18 anos, que o intervalo livre de tique seja menor que três meses, que não atenda critérios para Transtorno de Tourette e que os sintomas causem acentuado sofrimento ou limitação;** e 4. **que não sejam devido a condições orgânicas (p. ex., Coreia de Huntington's, encefalite pós-viral) ou psicofarmacológicas (drogas estimulantes).**

* **Transtorno Transitório de Tiques (DSM-IV):**

Passado Atual Passado

e Atual

1. **Tiques vocais ou motores únicos ou múltiplos;** 2. **que ocorrem várias vezes ao dia, quase todos os dias, com duração mínima de quatro semanas, mas por período inferior a 12 meses consecutivos;** 3. **com início antes dos 18 anos, e que os sintomas causem importante sofrimento ou limitação;** e 4. **que não atendem critérios para Transtorno de Tourette ou Transtorno do Tique Motor ou Vocal Crônico.**

TRANSTORNOS DEPRESSIVOS Pág. 38-43 / S. 3-14

	Passado	Atual	Início	Término	Comentários
--	---------	-------	--------	---------	-------------

C1. Humor Deprimido					
C2. Irritabilidade/Raiva					
C3. Anedonia / Apatia					
<i>C4a. Atos fís. Autolesivos</i>					
4b. Pens. Sobre Morte					
4c. Ideação Suicida					
4d. Atos Suicidas					
4e. Atos de Letalidade					
XXXXXXXXXXXXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXXXXXXXXXXXX
<i>*S1. Ñ Reativ. do Humor</i>					
*2. Humor Dif. do Luto					
<i>*3. Var. Humor Diurno</i>					
4a. Insônia Inicial					
4b. Insônia Média					
4c. Insônia Terminal					
4d. Inv. Ciclo Circadiano					
4e. Sono Ñ Reparador					
4f. Hipersonia					
*5. Fadiga/Falta Energia					
6a. Dim. Concentração					
6b. Indecisão					
7a. Diminuição Apetite					
7b. Perda de Peso					
7c. Aumento Apetite					
7d. Ganho de Peso					
8a. Agitação					
8b. Lentificação Motora					
9a. Auto-Imagem Negat.					
9b. Culpa Excessiva					

*10. Desesperança (Dist.)					
*11. Sensível à Rejeição					

*1. Precipitante (Ajust.)					
2. Pior c/ Menstruação					
3. Limitações					
*DURAÇÃO (>2 sem)					
*DURAÇÃO (1 ano)					<input type="checkbox"/> Sem sint. > 2m

* Evidência de Transtorno Depressivo Maior – TDM (DSM-IV) Passado Atual Passado e

Atual

1) Atende critérios para TDM se, pelo menos, cinco sintomas depressivos estiverem presentes durante o mesmo período de duas semanas, incluindo obrigatoriamente humor deprimido/ humor irritável e/ou anedonia (itens do rastreamento). Para completar os cinco, alguns desses sintomas devem estar presentes: autodesvalorização/culpa, alterações do sono, fadiga, problemas de concentração indecisão; mudanças no apetite/peso; alterações psicomotoras, ou pensamentos recorrentes de morte/suicídio; e 2) que uma etiologia orgânica/farmacológica tenha sido descartada; 3) que a depressão não seja uma reação normal à perda de alguém amado; 4) que em nenhum momento tenha havido delírios ou alucinações por pelo menos duas semanas na ausência de sintomas afetivos evidentes; 5) não atende critérios para Esquizofrenia ou Transtorno Esquizofreniforme. 6) não atende critérios para Episódio Misto (DSM-IV).

* Evidência de Distímia (DSM-IV)

Passado Atual Passado e

Atual

Humor deprimido (ou irritável), mais dias assim do que sem alteração do humor, por pelo menos um ano, e dois ou mais dos seguintes sintomas adicionais durante todo aquele período: alteração do apetite, alteração do sono; fadiga; baixa auto-estima; pouca concentração/dificuldade de tomar decisões ou *sentimentos de desesperança*.
Nenhuma evidência de TDM durante o primeiro ano do problema, sem história anterior de episódios maníacos ou de episódios hipomaniacos inequívocos, não superposto a um transtorno psicótico crônico e nenhuma evidência de uma etiologia orgânica / farmacológica.

Distímia – Tipo Primária: Alteração do humor não está relacionada a um Transtorno não afetivo do Eixo I, pré-existente, crônico, (p.ex., Anorexia, Transtornos de Ansiedade) nem a um Transtorno do Eixo III.

Distímia – Tipo Secundário: Alteração do humor está aparentemente relacionada a um Transtorno não afetivo do Eixo I, pré-existente, crônico, ou do Eixo III.

Critérios para Depressão Melancólica

Passado Atual Passado e

Atual

Atende critérios para TDM, tem perda de prazer em todas ou quase todas as atividades ou falta de reatividade. Também três ou mais dos seguintes sintomas estão presentes: qualidade distinta do humor depressivo (**humor diferente do sentimento vivenciado com a morte ou perda de alguém amado**); depressão piora de manhã, insônia terminal (2 horas ou mais); alterações psicomotoras **acentuadas**; anorexia ou perda de peso; ou culpa inadequada ou excessiva.

Evidência de Depressão Atípica

Passado Atual Passado e

Atual

Atende critérios para TDM, Distímia, ou T. Depressivo SOE com humor depressivo responsivo a eventos positivos e pelo menos 2 das seguintes características estão presentes: hipersonia, inibição psicomotora/sensação de “peso nos membros“ (Fadiga intensa), aumento de apetite ou ganho de peso e extrema sensibilidade à rejeição.

Evidência de Padrão Sazonal

Passado Atual Passado e

Atual

Existe uma relação temporal de regularidade entre o início de um episódio de Depressão Maior Recorrente (ou Transtorno Depressivo SOE), e um período determinado de 60 dias no ano (p.ex. aparecimento regular de depressão no outono e inverno especialmente no hemisfério norte onde as estações do ano são bem definidas). Não inclua casos nos quais existe um efeito óbvio de estressores psicossociais relacionados à sazonalidade.

Evidência de TDM com Características Psicóticas

Passado Atual Passado e

Atual

1) Pessoa atende critérios de TDM, e 2) em algum momento durante episódio de TDM, de modo concomitante a pessoa teve delírios ou alucinações, incoerência, acentuado afrouxamento das associações de idéias, comportamento catatônico ou afeto embotado / inapropriado; e 3) sintomas psicóticos presentes somente durante o episódio de TDM.

Evidência de Transtorno Esquizoafetivo –Tipo Depressivo

Passado Atual Passado e

e Atual

1) Pessoa atende critérios para TDM; e 2) em algum momento, de modo concomitante ao TDM teve delírios ou alucinações, incoerência, acentuado afrouxamento das associações de idéias, comportamento catatônico ou afeto embotado / inapropriado; e 3) teve delírios ou alucinações por pelo menos duas semanas na ausência de sintomas depressivos evidentes sem que tenha havido período assintomático (entre os itens 2 e 3)..

Evidência de Transtorno de Ajustamento com Humor Depressivo

Passado Atual

Passado e Atual

1) Uma reação a um estressor psicossocial identificável (ou múltiplos estressores) que ocorre dentro de três meses do início do estressor (es). 2) Evidência de limitações ou sofrimento maior do que esperado em decorrência do(s) estressor (es). 3) Presença de sintomas depressivos que não atendem os critérios para qualquer transtorno mental específico e não representam luto. 4) Duração não ultrapassa seis meses após o término do(s) estressor(es).

MANIA Pág. 44-45 / S. 15-18

	Passado	Atual	Início	Término	Comentários
* C1. Humor Exaltado					
** IRRITABILIDADE					
C2. Nec. Dim. de Sono					
C3. Aum. Atividades					
C.4 Pens. Acelerados					
XXXXXXXXXXXXXXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXXXXXXXXXXXXXX
S1. Grandiosidade					

2. Pressão de Fala					
3. Falta de Critica					
4. Distraibilidade					
5. Inquiet. Psicomotora					
6. Influ.. de Substâncias					
7. Duração (7 dias)					
** Duração (4 dias)					
8. Limitação					
8d. Hospitalização					

Evidência de Mania Passado Atual Passado e**Atual**

1) Período distinto de humor anormalmente exaltado ou irritável, com duração de, pelo menos, uma semana (ou qualquer duração se a hospitalização é necessária); 2) durante a perturbação do humor pelo menos três dos seguintes sintomas (quatro se o humor for só irritável): **auto-estima exagerada/grandiosidade, necessidade de sono diminuída, verborria/pressão para falar; fuga de idéias/aceleração do pensamento, distraibilidade, aumento da atividade/inquietação psicomotora, envolvimento em atividades que sugerem falta de crítica;** 3) durante a alteração do humor, limitação acentuada ou hospitalização.; 4) etiologia orgânica / farmacológica descartada; 5) em nenhum momento tenha tido delírios ou alucinações ou sem sintomas depressivos acentuados por pelo menos duas semanas; e

6) não atende critérios para Esquizofrenia ou T. Esquizofreniforme.

Evidência de Hipomania Passado Atual Passado e**Atual**

Mesmo critério para mania, mas SEM evidência de limitação funcional, **acrescido da** duração de 4 dias ou mais.

Evidência de Ciclotimia Passado Atual Passado e**Atual**

Pelo menos por um ano, presença de numerosos episódios hipomaniacos e numerosos períodos de humor depressivo ou perda de prazer **que não atendam critério para Transtorno Depressivo Maior**. Durante esse período de um ano, a pessoa não esteve sem os sintomas por mais do que dois meses, a cada vez.

Evidência de Transtorno Esquizoafetivo – Tipo Maníaco Passado Atual Passado e**Atual**

1) **Indivíduo atende critérios para episódio maníaco;** 2) em algum momento, **concomitante ao episódio de mania, o indivíduo teve delírios ou alucinações, incoerência, acentuado afrouxamento de associações de idéias, comportamento catatônico ou afeto embotado / inadequado;** 3) teve delírios ou alucinações por pelo menos duas semanas na ausência de sintomas maníacos **evidentes sem que tenha havido período assintomático (entre os itens 2 e 3).**

PSICOSES Pág. 46-47 / S. 20-32

	Passado	Atual	Início	Término	Comentários
C1. Alucinações					
C2. Delírios					

ALUCINAÇÕES	-	-	-	-	-
1. Alucinações Auditivas					
a. Sons Não-Verbais					
b. Vozes de Comando					
c. Vozes Comentando					
d. Vozes conversando					
e. Pens. em Voz Alta					
f. Outras					
2. Localização das Vozes	-	-	-	-	-
a. Dentro da Cabeça					
b. Fora da Cabeça					
c. Combinado					

3. Alucinações Visuais					
4. Alucinações Táteis					
5. Alucinações Olfativas					
<i>6. Ilusões</i>					
<i>7. Aceitação Cultural</i>					
8. Duração (1mês)					<input type="checkbox"/> Com Sint. > 6m
<i>9-11. Associações</i>					
<i>12. Precipitante</i>					

DELÍRIOS	-	-	-	-	-
1. Delírio de Grandeza					
2. Delírio de Culpa					
3. Delírio de Influência					
4. Delírio Hipocondríaco					
5. Niilismo					
6. Difusão dos Pensam.					
7. Inserção de Pensam.					
8. Roubo de Pensamento					
9. Mens. da Tv/Radio					
10. Delírio Persecutório					
11. Leitura da Sua Mente					
12. Delírio de Referência					
13. Outros					
<i>14. Subcultura / Família</i>					
<i>15. Delírios Múltiplos</i>					
<i>16-18. Associações</i>					
<i>19. Precipitante</i>					
20. Duração (1mês)					<input type="checkbox"/> Com Sint. > 6m

OUTROS SINTOMAS	-	-	-	-	-
<i>1a. Afeto Embotado</i>					
<i>b. Afeto Iadequado</i>					
<i>2a. Incoerência</i>					
<i>b. Afroux. Associações</i>					
3. Catatonismo					
4. Prej. Funcionamento					

Crítérios para Esquizofrenia: Passado Atual Passado e**Atual**

A. Característica dos sintomas psicóticos: Pelo menos dois dos seguintes, cada um presente por um determinado tempo durante um período de um mês (ou menos se os sintomas foram tratados com sucesso): 1. delírios 2. alucinações 3. discurso desorganizado (p.ex., descarrilhamento freqüente, incoerência, ou acentuado afrouxamento de associações) 4. comportamento catatônico ou amplamente desorganizado) 5. sintomas negativos (p. ex., embotamento do afeto, alogia ou avolição) Nota: Somente um sintoma de A é necessário se os delírios são bizarros, ou as alucinações consistem de uma voz contínua comentando os pensamentos ou o comportamento da pessoa ou de duas ou mais vozes conversando entre si. B. Durante o curso do distúrbio o funcionamento em uma ou mais áreas tais como trabalho, relações interpessoais e os cuidados pessoais estão acentuadamente abaixo do nível mais alto alcançado anteriormente ao distúrbio (falha em alcançar o nível de desenvolvimento social esperado, se de início na infância); C. Sinais contínuos do distúrbio por pelo menos seis meses. O período de seis meses tem que incluir uma fase ativa (de pelo menos uma semana, a menos que os sintomas tenham sido tratados com sucesso) durante a qual há sintomas psicóticos característico de esquizofrenia (sintomas em A) e/ou uma fase prodrômica ou residual se a fase ativa durou menos de seis meses;

D. Transtorno Depressivo Maior ou Maníaco, se presente durante a fase ativa do distúrbio (sintomas de A) foi relativamente breve em relação à duração do distúrbio. Transtorno Esquizoafetivo e do Humor com traços psicóticos foram descartados; E. Etiologia orgânica e psicofarmacológica foram descartada.

Critérios para Transtorno Esquizofreniforme:

Passado Atual Passado

e Atual

É necessário atender os critérios de A, D, e E para Esquizofrenia; Um episódio do distúrbio (incluindo a fase prodrômica, ativa e residual) durar pelo menos um mês, mas menos de seis meses;

Critério para Psicose Reativa Breve:

Passado Atual Passado e

Atual

A. Presença de discurso desorganizado, delírios, alucinações ou comportamento desorganizado ou catatônico;

B. Duração de episódio de pelo menos um dia e não mais de um mês, com eventual retorno ao nível de

funcionamento prémorbido; C. Não ser devido a Transtorno de Humor Psicótico, Esquizofrenia, causa

orgânica ou de etiologia psicofarmacológica Especifique se: com estressor(es) intenso(s); sem estressor(es)

intenso(s); ou de início no pós-parto.

TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO Pág. 48-55

	Passado	Atual	Início	Término	Comentários
C1. Eventos Traumáticos					
<i>a. Acidente de Carro</i>					
<i>b. Outros Acidentes</i>					
<i>c. Fogo</i>					
<i>d. Testemunha desastre</i>					
<i>e. Test. Transgr. Violenta</i>					
<i>f. Vítima Violência Física</i>					
<i>g. Notícias Traumáticas</i>					
<i>h. Test. Violência Doméstica</i>					
<i>i. Abuso Físico</i>					
<i>j. Abuso Sexual</i>					
<i>k. Outros</i>					
XXXXXXXXXXXXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXXXXXXXXXXXX
1. Pens/Imag Recorrentes – A1					
2. Evita Pens/Sent. Traumat – B1					
3. Pesadelos (Recorrentes) – A2					
4. Insônia – C1					
5. Irritabilidade / Raiva – C2					
XXXXXXXXXXXXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXXXXXXXXXXXX
S1. Reencenação – A1					
2a. Episódios Dissociativos – A3					
b. Ilusões traumáticas – A3					
c. Alucinações Trauma – A3					
3. Medo a Estímulos trauma – A4					
4. Evita Sit. que lembram – B2					
5. Ñ Lembra Partes trauma – B3					
6. Dim. Interesse Atividades – B4					
7. Desligamento Afetivo – B5					
8. Redução das Emoções – B6					
9. Sens. Futuro Interromp. – B7					
10. Redução Concentração – C3					
11. Hipervigilância – C4					
12. Sobressalto Exagerado – C5					
13. Reatividade Fisiológica – A5					
14. Limitação / Sofrimento					
15. Duração (1mês)					

Critérios para TEPT (DSM-IV): Passado Atual Passado**e Atual**

A - Pelo menos um dos itens de Revivência: O evento traumático é persistentemente revivenciado de um (ou mais) dos seguintes modos: 1. Relembrações recorrentes, intrusivas e aflitivas do evento, incluindo imagens, pensamentos ou percepções (em crianças pequenas podem se manifestar por meio de brincadeiras repetitivas sobre o trauma). 2. Sonhos aflitivos com o evento (em crianças pequenas podem ocorrer pesadelos inespecíficos). 3. Age ou sente como se o evento traumático estivesse ocorrendo novamente (episódios dissociativos, ilusões ou alucinações). 4. Intensa sensação aflitiva devido à exposição a estímulos que se parecem ou simbolizam aspectos do trauma. 5. Reatividade fisiológica a estímulos.

B - Pelo menos três dos itens de Evitação Persistente: 1. Evita pensamentos, sentimentos ou conversas associadas ao trauma. 2. Evita atividades lugares ou pessoas que façam lembrar o trauma. 3. Incapacidade de lembrar importantes aspectos do trauma. 4. Diminuído interesse ou participação em atividades importantes. 5. Sentimento de desapego ou desligamento afetivo. 6. Incapacidade para sentir emoções. 7. Sentimento de um futuro limitado.

C - Pelo menos dois dos itens de Excitabilidade Acentuada: 1. Insônia. 2. Irritabilidade. 3. Dificuldade de concentração. 4. Hipervigilância. 5. Resposta de sobressalto exagerada.

D - Duração de pelo menos um mês; e

E - Evidência de sofrimento clinicamente significativo ou limitação funcional.

Evidência de Transtorno de Estresse Agudo (DSM-IV): Passado Atual Passado**e Atual**

Seja ao vivenciar, seja imediatamente após vivenciar o acontecimento traumático, três dos seguintes sintomas dissociativos são claramente confirmados: 1) Sensação subjetiva de embotamento, desapego ou ausência de resposta emocional; 2) Diminuição da percepção do ambiente circundante (p.ex., estar atordoado); 3) Desrealização; 4) Despersonalização; ou 5) Incapacidade de lembrar aspectos importantes do trauma. Além disso, se o acontecimento traumático é revivido, há evidência de evitação acentuada de estímulos que despertam recordação do trauma, sintomas acentuados de maior excitabilidade e limitação no funcionamento. Os sintomas persistem por pelo menos dois dias e no máximo por quatro semanas, e ocorrem até quatro semanas após o evento traumático.

ANOREXIA NERVOSA Pág. 56 / S. 74

	Passado	Atual	Início	Término	Comentários
C1. Medo de Ficar Gorda					
2. Magreza					
XXXXXXXXXXXXXXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXXXXXXXXXXXXXX
S1. Dist. Imagem Corpo					
2. Amenorréia					

*** Evidência de Anorexia Nervosa (DSM-IV)** Passado Atual Passado e**Atual**

1. Recusa a manter o peso corporal em um nível igual ou acima do mínimo normal adequado à idade e à altura (p.ex., perda de peso levando à manutenção do peso corporal abaixo de 85% do peso corporal esperado; ou não alcançou o peso esperado durante o período do crescimento, levando a um peso corporal menor que 85% do esperado). 2. Medo intenso de ganhar peso ou de se tornar gorda, mesmo estando com o peso abaixo do normal. 3. Alteração no modo de vivenciar o peso ou a forma do corpo, ou negação do baixo peso atual. 4. nas mulheres pós-menarca ocorre amenorréia, isto é, ausência de pelo menos três ciclos menstruais consecutivos (considera-se que uma mulher tem amenorréia se a menstruação ocorre apenas após a administração de hormônio, p. ex., estrógeno).

Tipo Restritivo: Durante o episódio atual de anorexia nervosa, a pessoa não se envolve regularmente em comportamentos de compulsão alimentar ou de purgação (isto é, auto-indução de vômito ou uso indevido de laxantes, diuréticos ou enemas).

Tipo Compulsão Alimentar/ Purgação

Durante o episódio atual de anorexia nervosa a pessoa se envolve regularmente em comportamentos de compulsão alimentar ou de purgação.

BULIMIA NERVOSA Pág. 75-76 / S. 57-58

	Passado	Atual	Início	Término	Comentários
1. Métodos Perder Peso					
a. Remédios					

b. Laxantes					
c. Diuréticos					
d. Vômitos					
e. Exercícios					
f. Líquidos não-calóricos					
g. Frequência					(2X/sem)
2. Compulsão Alimentar					(2X/sem)
XXXXXXXXXXXXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXXXXXXXXXXXX
S1. Perda de Controle					
2. Preocup Excessiva Peso					
3. Duração (3m)					

* Evidência de Bulimia Nervosa (DSM-IV)

Passado Atual Passado e

Atual

A. Episódios recorrentes de compulsão alimentar. Um episódio de compulsão alimentar é caracterizado por:

1) Comer num breve período de tempo (p.ex., num período de duas horas) uma quantidade de comida considerada certamente maior do que aquela que a maioria das pessoas comeria durante um período de tempo similar e em circunstâncias semelhantes). 2) Uma sensação de falta de controle durante os episódios, isto é, um sentimento de que não pode parar de comer ou controlar o que ou o quanto está comendo..

B. Comportamento compensatório inadequado e recorrente, com o fim de prevenir o aumento de peso, como auto-indução de vômitos, uso indevido de laxantes, diuréticos, enemas ou outros medicamentos, jejuns ou exercícios excessivos.

C. Os episódios de compulsão alimentar e os comportamentos compensatórios inadequados ocorrem, em média, pelo menos duas vezes por semana por três meses.

D. A auto-avaliação é indevidamente influenciada pela forma e peso do corpo.

E. O distúrbio não ocorre exclusivamente durante episódios de anorexia nervosa.

Tipo com purgação: Durante o episódio atual de bulimia nervosa, a pessoa se envolve regularmente na auto-indução de vômitos ou no uso indevido de laxantes, diuréticos ou enemas.

Tipo sem purgação: Durante o episódio atual de bulimia nervosa, a pessoa usou outros comportamentos compensatórios inadequados, tais como jejuns ou exercícios excessivos, mas não se envolveu regularmente na autoindução de vômitos ou no uso indevido de laxantes, diuréticos ou enemas.

USO DE CIGARROS / FUMO Pág. 59

	Passado	Atual	Início	Término	Comentários
C1a. Já Fumou					
b. Já Mascou Fumo					
XXXXXXXXXXXXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXXXXXXXXXXXX
S2a. Qtd. Uso Atual	-	-			
b. Maior Qtd. de Uso	-	-			
3. Início Uso Regular					
4. Já Tentou Largar					
5. Já Largou					

USO / ABUSO DE ÁLCOOL Pág. 60 / S. 77-82

	Passado	Atual	Início	Término	Comentários
C1a. Início uso Regular					
b. 2 drinks/sem – mín. 4X					
XXXXXXXXXXXXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXXXXXXXXXXXX
1. Máx. em um só dia					(3 ou + drinks)
2. Máx. em uma semana					(3 ou + dias)
3. Preocupação de Outros					
XXXXXXXXXXXXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXXXXXXXXXXXX
S1. Frequência					(3 ou + vezes/sem)
2. Quantidade					(3 ou + drinks/sem)

3. Uso Mais q/ planejado					
4. Conseq – Físicas					
5. Conseq – Riscos					
6. Conseq - Psicológicas					
7. Conseq - Ocupacional					
8. Conseq – Social					
9. Conseq – Legais					
10. Intoxic. Obrigações					
11. Atividades Reduzidas					
12. Tempo Consumido					
13. Tolerância					
14. Tentou Parar					
15. Abstinência					
16. Uso Aliviar Sintomas					
17. Duração (12m)					

Evidência de Abuso de Álcool (DSM-IV): Passado Atual Passado e**Atual**

Um ou mais dos seguintes critérios: uso continuado apesar das conseqüências ocupacionais (escola/trabalho) ou sociais recorrentes devido ao uso ou exacerbado por ele; uso recorrente em situações fisicamente perigosas; problemas legais recorrentes; uso recorrente de droga quando o esperado é que cumprisse suas principais obrigações; ocorrendo nos últimos 12 meses.

Evidência de Dependência em Relação ao Álcool (DSM-IV): Passado Atual Passado e**Atual**

Três ou mais dos seguintes sintomas ocorrendo, simultaneamente, em algum momento durante o mesmo período de doze meses: 1) Uso maior do que o planejado; 2) Uso continuado, apesar de problemas físicos, psicológicos, sociais recorrentes ou comportamento de risco; 3) Atividades sociais, ocupacionais ou recreacionais importantes não realizadas ou reduzidas por abuso do álcool; 4) Tempo de consumo; 5) Tolerância (aumento de 50% ou mais do uso da substância para atingir o efeito ou a intoxicação desejada); 6) Esforços malsucedidos para interromper ou controlar o consumo do álcool; 7) Apresentou sintomas de abstinência; ou 8) Uso da bebida para aliviar os sintomas de abstinência.

Nota: O abuso ou a dependência de álcool pode estar associado com qualquer dos seguintes padrões de uso: 1) Ingestão diária e constante de grandes quantidades de álcool; 2) Uso intenso e constante de bebidas limitado aos finais de semana; 3) Períodos longos de sobriedade entremeados com ataques diários de ingerir bebidas intensamente durando muitas semanas ou mais.

USO / ABUSO DE SUBSTÂNCIAS Pág. 62-63 / S. 83-93

	Passado	Atual	Início	Término	Comentários
C1. Uso de Drogas					
C2. Freq (1X/mês)					
XXXXXXXXXXXXXXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXXXXXXXXXXXXXX
S1. Frequência					(3 ou + vezes/sem)
2. Uso Mais q/ planejado					
3. Conseq – Físicas					
4. Conseq – Riscos					
5. Conseq - Psicológicas					
6. Conseq - Ocupacional					
7. Conseq – Social					
8. Conseq - Legais					
9. Intoxic. Obrigações					
10. Atividades Reduzidas					
11. Tempo Consumido					
12. Tolerância					

13. Tentou Parar					
14. Abstinência					
15. Uso Aliviar Sintomas					
16. Duração (12m)					

Evidência de Abuso de Substâncias (DSM-IV)
 Passado Atual Passado e
Atual

Uma ou mais das seguintes características: uso continuado apesar das conseqüências ocupacionais (escola/trabalho) ou sociais recorrentes devido ao uso ou exacerbado por ele; uso recorrente em situações fisicamente perigosas; problemas legais recorrentes; uso recorrente de droga quando o esperado é que cumprisse suas principais obrigações; ocorrendo nos últimos 12 meses.

Evidência de Dependência de Substâncias (DSM-IV)
 Passado Atual Passado e
Atual

Três ou mais dos seguintes sintomas ocorrendo em algum momento durante um mesmo período, nos últimos doze meses: 1) Uso maior do que o planejado; 2) Uso continuado apesar de problemas físicos, psicológicos, sociais recorrentes ou comportamento de risco; 3) Atividades sociais, ocupacionais ou recreacionais importantes não realizadas ou reduzidas por abuso de drogas; 4) Tempo de consumo; 5) Tolerância (aumento de 50% ou mais do uso da substância para atingir o efeito ou intoxicação desejada); 6) Esforços malsucedidos para interromper ou controlar o consumo de droga; 7) Apresentou sintomas de abstinência; ou 8) Uso de drogas para aliviar os sintomas.

DISTÚRBO DE LINGUAGEM (K-SADS-E) Pág. 78

	Passado	Atual	Início	Término	Comentários
1. Lento começar Falar					
1a. Trocava Letras					
2. Difícil compreende-lo					(Após 5 anos)
3. Avaliação antes 5 anos					
4. Avaliação depois 5 anos					
5. Fonoaudióloga					
6. Tratamento p/ Fala					
7. Duração tratamento					
8. Continua c/ dificuldade					

Evidência Distúrbio de Linguagem
 Passado Atual
Passado e Atual

Para preencher os critérios, os sintomas 1(um) e 2(dois), além de um dos sintomas 3 a 5 precisam ser codificados positivamente. Os critérios para Distúrbio de Linguagem subclínico serão preenchidos se o entrevistado tiver uma má pronúncia das sibilantes (parassigmatismo) ou se a questão 6 (seis) for positiva. Se os critérios não forem preenchidos mas a questão 6 (seis) for codificada positivamente apresente o caso ao comitê de revisão.

TRANSTORNO GLOBAL DO DESENVOLVIMENTO/AUTISMO (K-SADS-E) Pág. 82-83

	Passado	Atual	Início	Término	Comentários
1a. Repetia palavras – B5					
1b. Pronomes errados – B5					
1c. Falava sozinho – B6					
2. Criança Carinhosa					
3. Interage como esperado					
4. Já disseram q tinha TGD					
XXXXXXXXXXXXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXXXXXXXXXXXX
A1. Deslig. de Sentimentos					
A2. Não Buscava ajuda					
A3. Não Imitava Outros					

A4. Dificil Brincar Outros					
A5. Não Fazia Amizades					
B1. Incapaz Comunicar-se					
B2. Evita Contato c/ Outros					
B3. Não gosta Histórinhas					
B4. Fala Monótona					
C1. Comport. Repetitivo					
C2. Lig. Prolongada Objetos					
C3. Irritado c/ Muda Móveis					
C4. Irritado c/ Muda Horários					
C5. Interesse Restrito					

Evidência de Autismo:
 Passado Atual Passado e
Atual**A. Início dos Sintomas durante a primeira infância ou infância****B. Ao menos oito dos 16 sintomas, com pelo menos dois em cada cluster (A, B e C)****Evidência de Transtorno Global do Desenvolvimento:**
 Passado Atual Passado e
Atual**A. Deve haver um Autismo Sublimiar, isto é, mais do que quatro dos 16 sintomas;****B. Pelo menos com um sintoma em cada cluster**

ANEXO C. Versão em inglês do artigo de revisão

Relationship between ADHD and epilepsy and opportunities for research

Abstract

Children with epilepsy have a significant risk for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), a common source of impairment. The evidence available at this time support use of Methylphenidate for the treatment of ADHD. This review summarise the evidence for the neurodevelopmental origins of these comorbidities and that other factors are involved, with an emphasis on future clinical and research challenges.

KEYWORDS- Childhood epilepsy, ADHD, neurodevelopment, behavioral aspects of childhood epilepsy, neuroimaging, EEG, stimulant medication.

Introduction

ADHD is the most common neuropsychiatric disorder in childhood ^{1, 2}. Studies of population samples and from tertiary centers show that the prevalence of childhood epilepsy in association with symptoms of ADHD is high, in order measuring approximately 20% to 60% respectively ^{3, 4}. This association significantly compromises the quality of life and psychosocial prognosis of individuals and their caretakers, bringing relevant economic costs to society ⁵⁻⁷. Despite such serious implications, as well as other psychiatric comorbidities of epilepsy, the symptoms of ADHD are little followed, recognized, and treated, mainly because of the presence of factors related to epilepsy, which are the main focus of care of these patients ^{8, 9}. In both, primary and ADHD associated to epilepsy, MPH is the main drug used for treatment, having proven effective in improving the symptoms of attention deficit ¹⁰⁻¹². The warnings (fear) about its analeptic effect, currently only relates to the treatment of patients with uncontrolled

seizures. However, in this situation, the judicious use of MPH should be performed to secure improvement in aspects of quality of life of patients and their caregivers ^{7, 13}.

More than 50 years have passed since the first description of the symptoms of ADHD ¹⁴ in epileptic patients and little is known about the factors involved in the relationship between ADHD and epilepsy ¹⁵. Except in complicated epilepsy, where structural abnormalities are identified, the factors involved in the genesis of psychiatric comorbidity in epileptic patients are not yet identified. Studies of population samples show that the prevalence of psychiatric comorbidities is higher in complicated forms of epilepsy ^{16, 17}. However, in uncomplicated forms, the prevalence was also higher when compared to controls and other non-neurological diseases. The fact that in patients with newly diagnosed idiopathic epilepsy (without structural abnormalities), cognitive and behavioral abnormalities start before the onset of seizures points to a common abnormality, underlying both situations ¹⁸. The fact that the current diagnostic criteria of DSM-IV was only used in a few studies, combined with heterogeneity in samples of patients with epilepsy, does not allow further studies with greater power of inference, such as meta analysis.

Experimental data in rats and baboons suggests that the process of epileptogênese stems from abnormalities in the development of cortical maturation, involving neurogenesis, neuroplasticity, apoptosis and changes in the transcription of the brain. All these factors are susceptible to genetic and environmental influences ⁹. According to this theory the cognitive and behavioral abnormalities are part of the beginning of the epileptogênese, culminating with the appearance of recurrent seizures. If you apply these findings to reasoning in clinical practice, one imagines that this dysfunction is not expressed early, because the symptoms usually are not detected in young children (0-3 years). Neurophysiologic studies, the development of neuroimaging techniques and knowledge of neuropsychological profiles ^{19, 20} already allow identification of endophenotypes of ADHD in some epileptics. This will enable research in homogeneous groups, identifying key genes involved in the relationship between ADHD and epilepsy. Understanding of physiopathological mechanisms is essential to realize both curative therapies of epilepsy, as well as related psychiatric co-morbidities. However, as we are still far from full knowledge of both, the neurobiological basis of epilepsy as well as related psychiatric co-morbidities, including ADHD, we can only present the evaluation of aspects of therapeutic management and the results of some diagnostic procedures, searching for inferences which bring us closer to an understanding of the relationship between ADHD and epilepsy. This is an extremely relevant topic and subject of numerous research opportunities.

Evidence from neuroimaging studies

The normal trajectory of brain development is already known thanks to modern techniques of magnetic resonance imaging ^{21, 22}. In the formation of neural circuits, including those responsible for cognitive skills, there is a sequence of changes in the late childhood and early adolescence, occurring predominantly in frontal and parietal regions. Selective

elimination of synapses not used, cortical pruning and increasing myelinization result in reduction of the volume of gray matter and increased white matter volume²³. Besides normal brain development, the trajectory of brain development in individuals with primary ADHD, primary generalized idiopathic epilepsy and idiopathic epilepsy co-morbid with ADHD has also been documented. Besides normal brain development, the trajectory of brain development in individuals with ADHD²⁴⁻²⁶ idiopathic epilepsy²⁷⁻²⁹, This allows us to draw parallels between the normal development of ADHD and development in patients with ADHD associated to idiopathic epilepsy.

In a recent publication was the first documented cortical delay maturation of individuals with ADHD, comparing them with healthy controls²⁶ It was shown that the peak of cortical thickening in the pre-frontal (PFC) region of individuals with ADHD was only 5 years after the typically developing controls. The relationship of this area with symptoms of the disorder could be demonstrated in MRI studies where activation volume of this area was done by MPH, with the improvement of ADHD symptoms³⁰. Despite the heterogeneity of clinical samples, ADHD shows great consistency for replication of findings from neuroimaging, reduction of volume in areas of PFC, dorsolateral frontal, caudate, pallidus, corpus callosum and cerebellum, suggesting that the brain is diffusely changed²⁵. These findings contrast with those of other problems in neurodevelopment, such as autism, which shows global growth in the volume of the brain³¹, and with the increased volume in certain regions of the brain in idiopathic epilepsy co-morbid with ADHD has also been documented^{27,29}. In patients with primary ADHD the primary motor cortex was the only area where early maturation occurred, which combined with the late maturation of the motor control region of the above, may be responsible for the syndrome of excessive motor activity²⁶. Hermann was elegantly able to evaluate the relationship between the ADHD and the newly diagnosed idiopathic epilepsy, detecting clinical and neuroimaging endophenotypes that showed

statistical significance, even without the separate groups of epileptic syndromes¹⁵. The losses in psychomotor processing and increased volume of frontal lobe regions pre-frontal, sensory-motor and supplementary motor area (areas congruent with the control of executive functions) by the thickening of gray matter, were the most significant factors. The reason for the increase in volume of gray matter in idiopathic epilepsy is still unknown. These data, however, are extremely important to identify subgroups of patients eligible for evaluation using techniques of genetic analysis of microstructure. Evidence that symptoms of ADHD and cognitive/educational problems before the onset of epilepsy suggest that this process may be a static abnormality^{15, 18, 32}.

Relationship between ADHD and abnormalities on electroencephalogram (EEG)

In patients with ADHD, despite EEGs showing a high prevalence of epileptiform EEG abnormalities (5-60% vs 3% of controls)³³, there is consensus that there is no need for an EEG to evaluate and diagnose ADHD primary (without epilepsy). This decision is based on many evidences that prove,

- I) That quantitative analysis of the EEG does not diagnose ADHD³⁴
- II) The presence of IED's does not predict the risk of attacks using the MPH or the prognosis of developing epilepsy³⁸ and, therefore,
- III) The presence of abnormalities in the EEG does not change the therapeutic strategy for the primary ADHD³⁹.

The completion of EEG in patients with evidence of abnormalities, generates conflict in the therapeutic decisions of clinical practice, mainly by case reports of increased seizures with the use of MPH⁴⁰, and because of IEDs sometimes related to cognitive symptoms, conceptualized as Transient Cognitive Impairment (TCI)^{35, 36} mimic symptoms of ADHD⁴¹. The risk of seizures in patients with Interictal Epileptiform Discharges (IEDs) in the EEG will be discussed in the next topic.

The diagnosis of TCI using IEDs requires an accurate assessment of neuropsychological status³⁷. The EEG, complicates the diagnosis of TCI and, moreover, leaves doubt about the diagnosis of ADHD. Detection of exceptional situations in which there is a need for an EEG examination in patients with symptoms of ADHD is needed.

Thus, patients who submit:

I) sudden drop of school performance (evidence of seizures or absence seizures subtle imperceptible)

II) Events or disturbances in sleep (sleep epilepsy or disturbances in IED's-ESES).

III) Nonspecific symptoms associated with past history of neurological disease or epilepsy and the family;

IV) Neuropsychological damage prevailing in recent memory, attention and language, may be the exceptions to the request for an EEG.

Additionally, the EEG finding of frequent IEDs in the EEG record of wakefulness with eyes open should be valued for the diagnosis of TCI³⁶. Almost all the studies that evaluated TCI were consistent with the interference of IEDs in cognition. Binnie after excluding patients with absence seizures noted a similar prevalence in the development of TCI in both focal discharges as widespread in the EEG. There are many evidences showing that in the case of TCI the decrease in the frequency of IEDs, the use of new Antiepileptic Drugs (AEDs) (levetiracetam) and Valproic Acid, correlate with improvement in psychosocial function. However, with exception of proven TCI, the routine use of AEDs is not justified in the treatment of cognitive and behavioral problems in all patients with subclinical EEG discharges. The completion of research by validation of multimodal batteries of testing, easy and, facilitating the recognition of TCI, while taking into account the exceptional cases in which the symptoms of ADHD indicate the need for differentiated treatment with FAE and

not

with

MPH.

Aspects of treatment in the relationship between ADHD and epilepsy

Unlike the treatment of ADHD alone, ADHD in epilepsy studies are not double-blind placebo-controlled, defining what the ideal treatment for the problems of childcare. Drugs, especially psychostimulants, are considered the first line treatment in these patients ^{38, 42}. We can not forget that the first step of treatment will always be a review of factors related to disease and epileptic seizures, nocturnal seizures and discontrol, AEDs and frequent IEDs, causing TCI (All symptoms of injury in foster care) ⁴². Long term, there is great concern about the use of MPH in children vulnerable to seizures. Scientific research is trying to clarify the safety of this medication by assessing it's effect in patients with epileptiform EEG abnormalities and epileptic patients who have symptoms of ADHD (Table 1). Despite the higher prevalence of IEDs in the EEG, especially central-temporal spikes in patients with ADHD and without epilepsy, one can say that the consequences of the EEG findings are not clear and should not influence the treatment of ADHD. Regarding the use of MPH in patients with epilepsy, the scientific evidence of safety and the benefits of treatment of ADHD symptoms are clearly positive in the group of patients with epilepsy having controlled seizures ^{43, 44}, but in patients with uncontrolled seizures data are still limited and insufficient. Moreover, in these patients, the available evidence is not sufficient to counter-indicate judicious use, where there is the expectation of benefits for symptoms of attention deficit and improvement in quality of life ⁴⁵. Another fact that should be taken into account is that the clinical response is variable among individuals and depends on pre-existing clinical factors and on pharmacogenetics / pharmacogenomics that predispose an individual sensibility. In the current stage of knowledge it is not possible to identify individuals susceptible to the adverse effects of MPH. As to the current evidence, MPH provides security for its use in most cases

of epilepsy co-morbid with ADHD. The effect of methylphenidate in reducing the threshold of seizures is not great, however, the magnitude of effect has not yet been estimated. An equivalence study designed and containing patients with frequent seizures, which observes the variation in the basal frequency of crises, long term, will help in resolving this issue. The difficulties in this study are the costs involved, the sample size, and ethical aspects of maintaining patients in a double-blind trial for a prolonged period. The analysis pharmacogenetics / pharmacogenomics of MPH could also identify patients at risk of adverse effects with treatment.

Current evidence and research opportunities for The development of a complementary method of high specificity and sensitivity for the diagnosis of ADHD will serve to aid in situations where the clinical criteria for diagnosis is doubtful. The difficulty encountered in the diagnosis of ADHD in patients with frequent IEDs, could be remedied by the development of a practical means of recognition of TCI using IEDs. Diagnosis in these patients would allow safe and appropriate management. The EEG is one of the methods proposed for primary diagnosis of ADHD, however, neurophysiological findings, compatible with the diagnosis, are not found only in the situation of ADHD. Prospective studies to assess situations that leave doubts as to the diagnostic method must be performed before their use in daily clinical practice.

Finally the study of micro-genetic structures in homogeneous groups could reveal the key genes and molecular processes involved in the association of ADHD with epilepsy. The endophenotypes already identified in patients with idiopathic epilepsy, and idiopathic epilepsy with ADHD may bring advances in our knowledge of these relationships and expectations of change in therapeutic strategies.

Table 1. Summary of trials with Methylphenidate

Author	Study	Result	Effect on outcome crisis	Remarks
Feldman et al. Am J Dis Child,1989	Double blind placebo controlled crossover	Improvement of ADHD symptoms	Did not cause seizures.	Did not alter EEG. Few patients (n=10)
Finck et al. Ann Neurol,1995	Open-label trial	Improvement of ADHD symptoms	No increase in seizures.	Improvement in neurologic soft signs. Rare side effects. (n=20)
Gross-Tsur et al. J Pediatr,1997	Open-label trial (n=30)	Improvement of ADHD symptoms	Of the 5 children uncontrolled, 3 had an increase in seizure frequency.	The changes in seizure frequency were not significant.
Semrud-Clikeman et al. (Epilepsia,1999)	Retrospective	Improvement of ADHD symptoms	Was not investigated seizure frequency.	Were eliminated uncontrolled seizures. Only 12 patients with ADHD and epilepsy.
Gucuyener et al. J. Child Neurol,2003	Open-label trial (n=57)	Improvement of ADHD symptoms	Methylphenidate was safe in children with active and uncomplicated epilepsy.	Beneficial effect on EEG. Seizure frequency did not change from baseline. Brain scans were normal for all childrens..
Van der Feltz-cornelis et al. Epilepsy& Behavior, 2006	Open-label trial	Improvement of ADHD symptoms	Did not cause seizures in adults.	Few patients (6)
Gonzalez-Heydrich, J. et al. 2010 ⁴⁶	Double blind placebo controlled crossover of MPH OROS	Improvement of ADHD symptoms	Few seizures during the active (5) and placebo arms (3) to confidently assess seizure risk	No serious adverse events. Potential safety concerns require further study. (n=33)

REFERÊNCIAS

1. Cantwell DP. Attention deficit disorder: a review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35:978-987.
2. 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.
3. McDermott S, Coker AL, Mani S, et al. A population-based analysis of behavior problems in children with cerebral palsy. *J Pediatr Psychol* 1996;21:447-463.
4. 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.
5. Pelham WE, Foster EM, Robb JA. The economic impact of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Ambul Pediatr* 2007;7:121-131.
6. Tetto A, Manzoni P, Millul A, et al. The costs of epilepsy in Italy: a prospective cost-of-illness study in referral patients with disease of different severity. *Epilepsy Res* 2002;48:207-216.
7. 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.
8. Ott D, Siddarth P, Gurbani S, et al. Behavioral disorders in pediatric epilepsy: unmet psychiatric need. *Epilepsia* 2003;44:591-597.
9. Hermann B, Seidenberg M, Jones J. The neurobehavioural comorbidities of epilepsy: can a natural history be developed? *Lancet Neurol* 2008;7:151-160.
10. Semrud-Clikeman M, Nielsen KH, Clinton A, Sylvester L, Parle N, Connor RT. An intervention approach for children with teacher- and parent-identified attentional difficulties. *J Learn Disabil* 1999;32:581-590.
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. Gucuyener K, Erdemoglu AK, Senol S, Serdaroglu A, Soysal S, Kockar AI. Use of methylphenidate for attention-deficit hyperactivity disorder in patients with epilepsy or electroencephalographic abnormalities. *J Child Neurol* 2003;18:109-112.
13. Graham J, Coghill D. Adverse effects of pharmacotherapies for attention-deficit hyperactivity disorder: epidemiology, prevention and management. *CNS Drugs* 2008;22:213-237.

14. Ounsted C. The hyperkinetic syndrome in epileptic children. *Lancet* 1955;269:303-311.
15. 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.
16. Rutter ML. Psycho-social disorders in childhood, and their outcome in adult life. *J R Coll Physicians Lond* 1970;4:211-218.
17. Davies S, Heyman I, Goodman R. A population survey of mental health problems in children with epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 2003;45:292-295.
18. Hesdorffer DC, Ludvigsson P, Olafsson E, Gudmundsson G, Kjartansson O, Hauser WA. ADHD as a risk factor for incident unprovoked seizures and epilepsy in children. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:731-736.
19. Barkley RA, Grodzinsky G, DuPaul GJ. Frontal lobe functions in attention deficit disorder with and without hyperactivity: a review and research report. *J Abnorm Child Psychol* 1992;20:163-188.
20. Doyle AE. Executive functions in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry* 2006;67 Suppl 8:21-26.
21. Giedd JN, Blumenthal J, Jeffries NO, et al. Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nat Neurosci* 1999;2:861-863.
22. Wilke M, Krageloh-Mann I, Holland SK. Global and local development of gray and white matter volume in normal children and adolescents. *Exp Brain Res* 2007;178:296-307.
23. Gogtay N, Giedd JN, Lusk L, et al. Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:8174-8179.
24. Giedd JN, Blumenthal J, Molloy E, Castellanos FX. Brain imaging of attention deficit/hyperactivity disorder. *Ann N Y Acad Sci* 2001;931:33-49.
25. Shaw P, Lerch J, Greenstein D, et al. Longitudinal mapping of cortical thickness and clinical outcome in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:540-549.
26. Shaw P, Eckstrand K, Sharp W, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:19649-19654.
27. Betting LE, Mory SB, Li LM, et al. Voxel-based morphometry in patients with idiopathic generalized epilepsies. *Neuroimage* 2006;32:498-502.
28. Betting LE, Mory SB, Lopes-Cendes I, et al. MRI reveals structural abnormalities in patients with idiopathic generalized epilepsy. *Neurology* 2006;67:848-852.

29. Betting LE, Mory SB, Lopes-Cendes I, et al. MRI volumetry shows increased anterior thalamic volumes in patients with absence seizures. *Epilepsy Behav* 2006;8:575-580.
30. Zang YF, Jin Z, Weng XC, et al. Functional MRI in attention-deficit hyperactivity disorder: evidence for hypofrontality. *Brain Dev* 2005;27:544-550.
31. Courchesne E, Karns CM, Davis HR, et al. Unusual brain growth patterns in early life in patients with autistic disorder: an MRI study. *Neurology* 2001;57:245-254.
32. Ostrom 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;128:1546-1555.
33. Silvestri R, Gagliano A, Calarese T, et al. Ictal and interictal EEG abnormalities in ADHD children recorded over night by video-polysomnography. *Epilepsy Res* 2007;75:130-137.
34. Snyder SM, Hall JR. A meta-analysis of quantitative EEG power associated with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Clin Neurophysiol* 2006;23:440-455.
35. Aarts JH, Binnie CD, Smit AM, Wilkins AJ. Selective cognitive impairment during focal and generalized epileptiform EEG activity. *Brain* 1984;107 (Pt 1):293-308.
36. Binnie CD. Cognitive impairment during epileptiform discharges: is it ever justifiable to treat the EEG? *Lancet Neurol* 2003;2:725-730.
37. Deonna T, Zesiger P, Davidoff V, Maeder M, Mayor C, Roulet E. Benign partial epilepsy of childhood: a longitudinal neuropsychological and EEG study of cognitive function. *Dev Med Child Neurol* 2000;42:595-603.
38. Gucuyener K, Erdemoglu AK, Senol S, Serdaroglu A, Soysal S, Kockar AI. Use of methylphenidate for attention-deficit hyperactivity disorder in patients with epilepsy or electroencephalographic abnormalities. *J Child Neurol* 2003;18:109-112.
39. Tan M, Appleton R. Attention deficit and hyperactivity disorder, methylphenidate, and epilepsy. *Arch Dis Child* 2005;90:57-59.
40. Chamberlain RW. Letter: convulsions and ritalin? *Pediatrics* 1974;54:658-659.
41. Aldenkamp AP, Arends J. Effects of epileptiform EEG discharges on cognitive function: is the concept of "transient cognitive impairment" still valid? *Epilepsy Behav* 2004;5 Suppl 1:S25-34.
42. Dunn DW, Kronenberger WG. Childhood epilepsy, attention problems, and ADHD: review and practical considerations. *Semin Pediatr Neurol* 2005;12:222-228.
43. Dunn DW, Austin JK, Harezlak J, Ambrosius WT. ADHD and epilepsy in childhood. *Dev Med Child Neurol* 2003;45:50-54.

44. 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.
45. 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.
46. Gonzalez-Heydrich J, Whitney J, Waber D, et al. Adaptive phase I study of OROS methylphenidate treatment of attention deficit hyperactivity disorder with epilepsy. *Epilepsy Behav*;18:229-237.

ANEXO D. Versão em Português do artigo Submetido à revista Neurology

É possível utilizar fármacos psicoestimulantes no tratamento do TDAH de pacientes com epilepsias graves?

Objetivo – o objetivo do estudo foi avaliar a eficácia e a segurança do tratamento do Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade em crianças e adolescentes com epilepsia e crises epiléticas em atividade.

Métodos – 22 de um total de 75 crianças com média de idade ($11,4 \pm 3,7$) recebendo tratamento com drogas antiepiléticas, atendidas em um centro de atendimento terciário para epilepsia, tiveram os critérios de inclusão no estudo, apresentando pelo menos uma crise epilética nos últimos três meses. O diagnóstico do Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) foi realizado por uma entrevista clínica com identificação de sintomas de acordo com os critérios do DSM-IV. Também foram realizados o KIDDIE-SADS e o SNAP-IV. Durante os três meses iniciais do estudo as crianças foram tratadas apenas com Fármacos antiepiléticos (FAE). Nos 3 meses restantes o Metilfenidato (MFD) foi iniciado e ajustado para doses terapêuticas. A segurança no tratamento com o MFD foi avaliada pelas mudanças na frequência e na gravidade das crises epiléticas comparando o período do baseline ao período de tratamento com o MFD. As escalas de HASS e Barkley foram utilizadas, respectivamente, para avaliar mudanças sobre a gravidade das crises e os efeitos adversos provocados com a prescrição do MFD. Melhoras nos sintomas do TDAH foram avaliadas pelos escores do SNAP-IV.

Resultados – A análise de todo o grupo demonstrou melhora na frequência e na gravidade das crises epiléticas pelo efeito da intervenção com o MFD.

Conclusão – O MFD, em baixa dose, foi efetivo para o tratamento dos sintomas de TDAH, com boa tolerabilidade e segurança nos pacientes com epilepsia ativa. É necessário um estudo duplo cego, envolvendo apenas sujeitos com epilepsias refratárias e elevada frequência de crises, para confirmação deste efeito do MFD e da redução na frequência e na gravidade das crises epiléticas.

Palavras Chave: TDAH; Crises epiléticas, Epilepsia Grave; Epilepsia Refratária; Epilepsia de difícil controle; metilfenidato, doenças psiquiátricas

Introdução

Nos pacientes com epilepsia, mesmo quando as crises já estão há muito tempo controladas, há uma forte perspectiva de comprometimento no prognóstico psicossocial ¹, que é fortemente atribuída a existência de comorbidades psiquiátricas ²⁻⁴. A prevalência estimada da epilepsia varia em torno de 1% ⁵, sendo 1/3 dos casos pacientes com epilepsias graves, que possuem crises refratárias ou de difícil controle, aonde é mais frequente a etiologia sintomática ou criptogênica ⁶. Nestes pacientes, em 60% das vezes pode ser diagnosticada

uma doença psiquiátrica, que pode ocasionar mais sofrimento do que determinados tipos de crises epiléticas, muito embora, apenas uma pequena parcela destes doentes venham receber tratamento da sua psicopatologia ⁷. Esta situação, além do alto custo social, acarreta mais sofrimento para os pacientes e sobrecarga para as famílias ^{8,9}. Diferentemente, dos pacientes com epilepsias não refratárias, em que a maior parte das comorbidades não possuem uma relação direta de causalidade, nos pacientes refratários, a presença de um dano estrutural do encéfalo, se soma aos fatores ambientais, sociais, biológicos e genéticos na determinação das doenças psiquiátricas. Contudo, esta íntima relação, não é, per se, suficiente para explicar a co-ocorrência de epilepsia com as doenças psiquiátricas ^{2,10}.

Assim como nos pacientes que não possuem epilepsia, a síndrome comportamental mais comum da faixa etária de crianças e adolescentes é o TDAH. Estudos epidemiológicos demonstram taxas de prevalência que variam de 12-40%, que é ainda mais elevada, com valor superior a 60%, em pacientes atendidos nos centros terciários de epilepsia ¹¹⁻¹³. Uma tentativa de explicar a elevada prevalência dos sintomas de TDAH nas unidades terciárias é a presença do efeito cumulativo resultante dos prejuízos múltiplos das redes neurais, nos pacientes que possuem epilepsias graves, que geralmente têm associado um baixo Quociente de Inteligência (QI). Este efeito, quando analisado sobre os sintomas de TDAH, ocorre mesmo após ajustes para gravidade das crises epiléticas, sugerindo que, um baixo score do QI, esteja relacionado com sintomas de TDAH ¹⁴. As advertências de que o tratamento com o MFD promove uma redução no limiar para o desencadeamento de crises epiléticas vêm, há longa data, limitando a possibilidade de realização de tratamento em pacientes que possuem a associação de TDAH com Epilepsia ¹⁵, embora a segurança, a eficácia e a boa tolerabilidade do MFD venham sendo demonstradas em estudos retrospectivos, ensaios abertos e placebo-controlados, realizados com pacientes que têm crises epiléticas bem controladas ^{11,16}. Nos pacientes que não têm suas crises controladas, ainda não há dados que possa orientar a tomada

de decisão para o emprego do tratamento com o MFD, o que dificulta a sua utilização, apesar dos conhecidos prejuízos na qualidade de vida da criança e da sua família ^{11, 17, 18}. Nosso estudo incluiu pacientes com crises epiléticas frequentes e de difícil controle, por considerarmos que há uma grande necessidade de tratamento neste grupo de pacientes. Além de analisarmos a eficácia do tratamento com o MFD, este grupo de pacientes fortalece a capacidade de detecção de efeitos sobre a redução no limiar de crises. As descrições de sucesso no tratamento com o MFD e derivados anfetamínicos em pacientes epiléticos por lesões traumáticas do encéfalo, na Síndrome de Landau-Kleffner, nos pacientes com tumor cerebral e nas crises epiléticas durante sono, nos encorajou sobre a possibilidade de obtermos resultados favoráveis com este tratamento ^{11, 19-23}.

Métodos

Pacientes atendidos no Programa de epilepsia do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica-RS incluem candidatos, de todas as faixas etárias, para cirurgia de epilepsia, pacientes que já realizaram a cirurgia e os que possuem epilepsias graves, sem critério atual para indicação do tratamento cirúrgico. O grupo de estudo compreende pacientes de 6 a 16 anos de idade avaliados durante o período de Março de 2008 a Dezembro de 2009 com o diagnóstico de TDAH de acordo com os critérios do DSM-IV ²⁴. Uma vez incluído no estudo, todos os pacientes foram reavaliados quanto ao diagnóstico de sua síndrome epilética de acordo com a classificação da Liga Internacional de Epilepsia (ILAE) ²⁵. Outros critérios para a inclusão foram (1) Estar recebendo regime e doses adequadas de FAE e (2) apresentar pelo menos uma crise nos últimos três meses. Critérios de Exclusão foram (1) Apresentar deficit auditivo ou visual, (2) apresentar doença neurológica progressiva e (3) Apresentar outras doenças incompatíveis com o tratamento (ex.: Glaucoma, Cardiopatias e Nefropatias).

As Crianças atendidas sequencialmente, neste período, no programa de epilepsia, tiveram os sintomas de TDAH identificados pelo questionário de Swanson, Nolan e Pelham, Versão IV (SNAP-IV)²⁶. Todos os pacientes que apresentavam escore significativo no SNAP-IV foram avaliados com uma entrevista clínica para o estabelecimento do diagnóstico de TDAH e do seu subtipo, de acordo com os critérios estabelecidos pelo DSM-IV. Os participantes também realizaram o KIDDIE-SADS- Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age (K-SADS)²⁷ com pesquisadores treinados. Um comitê clínico formado por pediatra neurologistas e psicólogos revisou todos os resultados para a confirmação do diagnóstico de TDAH, assim como identificar outras comorbidades psiquiátricas, ambos pela presença dos critérios estabelecidos no DSM-IV. A gravidade das crises percebida pelos pais ou cuidadores foi quantificada através da escala de Hague Severity Seizure Scale (HASS)²⁸ que é um questionário que possui 13 itens que avaliam os sintomas presentes no período ictal e pós-ictal, baseando-se nas crises que vêm ocorrendo nos últimos 3 meses. Esta escala possui alta confiabilidade em termos de estabilidade teste-reteste e de consistência externa, alcançando escores que variam de 13 (ausência de crises) até 52 (crise mais grave). O tempo total de duração do estudo foi de seis meses. Nos 3 meses iniciais (baseline), algumas crianças ajustaram seu tratamento com FAE e outras não necessitaram modificar o seu tratamento. Nos 3 meses seguintes o MFD foi adicionado ao tratamento e não foi realizada nenhuma modificação no tratamento com as FAE. O MFD foi iniciado em doses baixas, com aumento gradual de acordo com a tolerabilidade do paciente até que se atingisse uma dose terapêutica. Nos pacientes com peso inferior a 30Kg a dose inicial foi de 2,5 mg com aumentos na mesma proporção de dose a cada 5-7 dias. Nos que possuíam peso superior a 30Kg a dose inicial foi de 5mg com ajuste nas doses de maneira semelhante ao ocorrido nos pacientes menores. A eficácia e a segurança com o tratamento do MFD foram avaliadas mensalmente pelo controle da frequência de crises e dos escores que eram aferidos nas escalas de HASS, SNAP-IV e

Barkley²⁹. Além de possuir os telefones móveis dos pesquisadores para receber orientações a qualquer momento, a equipe de neurologia do hospital foi informada sobre a realização do estudo, para o atendimento de possíveis intercorrências. Para efeito de análise estatística foram considerados como marcos, o período de um e de três meses, antes e depois, da intervenção com MFD. Foi considerada significância estatística os valores de p menores do que 0,05. A versão 17.0 do SPSS foi utilizada para a análise estatística dos dados.

Tabela 1-Variáveis Demográficas e Epiléticas

Variáveis	Não controlados(n=12)	Controlados (n=10)	p
Idade média +/- DP	11,4 +/- 3,7	10,9 +/- 2,6	0,712
Idade de início crises- Md (P25 – P75)	2,8 (0,1 – 7,0)	2 (0,3 – 6,0)	0,918
Tempo Epilepsia – média +/- DP	8.55 +/- 3.97	7.77+/- 5.02	0,698
Tempo PUC (meses)	25 (11 – 78)	28 (23,5 – 66)	0,412
Sexo – n (%)			
M	9 (75,0)	7 (70,0)	2,000
F	3 (25,0)	3 (30,0)	
Tipo de Epilepsia – n (%)			
Generalizada	2 (16,7)	3 (30,0)	0,624
Focal	10 (83,3)	7 (70,0)	
Etiologia – n (%)			
Criptogênica	3 (25)	6 (60)	0,088
Sintomática	9 (75)	3 (30)	
Idiopática	0 (0)	1(10)	
n FAE antes MFD – Md (P25 – P75)	2,0 (2,0 – 3,0)	1,5 (1,0 – 2,3)	0,069
n FAE Utilizados – Md (P25 – P75)	5 (3 – 6)	3 (2 – 4,2)	0,080
Nº de FAE com falhas no tratamento	2 (1 – 3)	1(1,0 – 2,0)	0,123
Tipo crise – n (%)			
Parcial complexa	2 (16,7)	3 (30,0)	0,269
TCG	0 (0,0)	1(10,0)	
Ausência primária	0 (0,0)	1(10,0)	
Secundariamente generalizadas	8 (66,7)	4 (40,0)	
Múltiplos tipos de crise + TCG	0 (0,0)	1(10,0)	
Drop Attacks	2 (16,7)	0 (0,0)	

Tempo PUC- Acompanhamento em hospital terciário; **FAE-** Fármacos antiepiléticos; **TCG-Tônico-Clônico** Generalizado; **Drop Attacks-** Crises com quedas; **Idade de início das Crises-** Anos; **Idade Média-** Anos; **Tempo de Epilepsia-** Anos

Resultados

Dos 75 pacientes avaliados durante o período de 2007 a 2009, 27 não apresentavam sintomas significativos de TDAH e em 48 (64%) ocorreu o diagnóstico de TDAH. Outros pacientes foram excluídos: Por não apresentar crises em atividade (n=19), por possuir doença neurológica progressiva (n=1) e por não aceitar participar do estudo (n=1). Dos 27 pacientes que restaram, 2 realizaram cirurgia para o tratamento de epilepsia, durante o período de baseline, um paciente não aderiu adequadamente ao tratamento com FAE e 2 não retornaram após a prescrição do MFD. Estes pacientes não foram incluídos na análise estatística. Assim, o grupo de estudo compreendeu 22 pacientes com a idade de 6 a 16 anos com o diagnóstico de TDAH associado a epilepsia graves com crises em atividade. Ao término do baseline, período em que alguns pacientes realizaram ajustes nas doses das FAE, 10 pacientes obtiveram controle das crises e 12 permaneciam apresentando crises (não controlados). No término do período de intervenção, 18 pacientes utilizavam o MFD. Dos pacientes que apresentaram eventos adversos graves, aumento na frequência de crises epiléticas ocorreu em apenas um paciente, sendo os outros efeitos adversos graves a piora das crises de enxaqueca em um paciente assintomático no baseline (n=1) e o desenvolvimento de sintomas psicóticos (n=1), ambos ocorreram nas primeiras semanas de tratamento. Outro paciente (n=1) suspendeu o tratamento por apresentar perda de cabelos, que se intensificou após o 2º mês de tratamento. A análise da frequência mensal de crises e dos escores das escalas de HASS, SNAP-IV e Barkley não revelou uma distribuição simétrica (Kolmogorov-Smirnov test), portanto, as variações ocorridas intragrupo foram analisadas através da utilização de testes estatísticos não paramétricos. Os dados aferidos antes e após a intervenção com o MFD foram comparados (Friedman and Wilcoxon's signed-ranks test).

Análise da frequência de crises

No período de intervenção ocorreu aumento na frequência de crises em 4 pacientes. Destes, apenas um paciente teve que suspender o MFD pela piora notória na frequência de crises ocorrida durante a 1º semana de intervenção. No restante (n=3), ocorreu um leve aumento na frequência das crises apenas no terceiro mês de intervenção, com frequência inferior às crises apresentadas no primeiro mês do baseline, que não interferiram com a manutenção do tratamento após o término do estudo. De forma surpreendente, um paciente que no momento da intervenção possuía uma frequência de 10 crises epiléticas/mês, obteve controle total das crises após o início do tratamento com o MFD. Este era o único paciente do estudo que utilizava FAE em monoterapia (2º monoterapia com carbamazepina). A análise de todo o grupo (tabela 1) demonstrou redução na frequência de crises, no terceiro mês do período de baseline, que permaneceu durante todo o período do estudo em que houve a intervenção com o MFD. Analisando apenas o subgrupo de pacientes que, no período de baseline, não obteve controle de crises e não necessitou de ajustes nas suas FAE (Tabela 3), foi observado, após a utilização do MFD, surpreendente redução na frequência de crises epiléticas ($p < 0,007$). O gráfico 1 ilustra o comportamento das crises epiléticas ocorrido

Tabela1 – Avaliação da frequência e da gravidade das crises

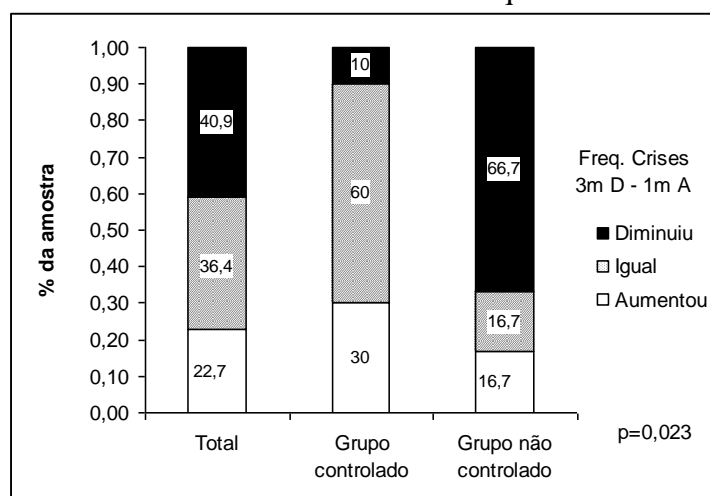
Variáveis (n=22)	3 meses antes Md (P25 – P75)	1 mês antes Md (P25 – P75)	1 mês depois Md (P25 – P75)	3 meses depois Md (P25 – P75)	p*
Freq crises	6 (1 – 10) ^b	1,5 (0 – 9) ^a	0 (0 – 2) ^a	1,5 (0 – 5) ^a	<0,001
Gravidade crises	31 (25 – 36) ^c	22 (13 – 32) ^b	13 (13 – 25) ^a	16 (13 – 27) ^{a,b}	<0,001

* Teste de Friedman

^{a,b,c} Letras iguais não diferem pelo teste de Wilcoxon ajustado por Finner

após a intervenção com o MFD.

Gráfico 1-Efeito do MFD sobre a Frequência de crises



3m D- 3 meses após a intervenção; **1m A-** 1 mês após a intervenção

Tabela 2 – Avaliação da frequência e gravidade das crises nos subgrupos.

Variáveis	3 meses antes Md (P25 – P75)	1 mês antes Md (P25 – P75)	1 mês depois Md (P25 – P75)	3 meses depois Md (P25 – P75)	p*
Grupo Não controlado (n=12)					
Freq crises	8 (3 – 21) ^b	8 (2,5 – 11,5) ^{a,b}	2 (2 – 5) ^{a,b}	3,5 (0,5 – 5) ^a	0,003
Gravidade crises	33,5 (25 – 36) ^b	30,5 (23 – 34) ^{a,b}	24 (17,5 – 32) ^a	21,5 (13,5 – 32,5) ^a	0,016
Grupo Controlado (n=10)					
Freq crises	1,5 (1 – 8,5) ^b	0 (0 – 0) ^a	0 (0 – 0) ^a	0 (0 – 1,5) ^a	<0,001
Gravidade crises	28,5 (25 – 33,8) ^b	13 (13 – 13) ^a	13 (13 – 13) ^a	13 (13 – 19,3) ^a	<0,001

* Teste de Friedman

^{a,b,c} Letras iguais não diferem pelo teste de Wilcoxon ajustado por Finner

Tabela 3– Avaliação detalhada da frequência e gravidade das crises nos subgrupos.

Variáveis	3 meses antes Md (P25 – P75)	1 mês antes Md (P25 – P75)	1 mês depois Md (P25 – P75)	3 meses depois Md (P25 – P75)	p*
Grupo Não controlado c/ ajuste (n=7)					
Freq crises	10 (2 – 100)	10 (2 – 24)	4 (0 – 56)	5 (0 – 56)	0,223
Gravidade crises	28 (24 – 36)	24 (21 – 32)	24 (13 – 32)	19 (13 – 31)	0,304
Grupo Não controlado s/ ajuste (n=5)					
Freq crises	7 (3,5 – 9) ^b	5 (3 – 9) ^b	2 (2 – 2,5) ^{a,b}	2 (1 – 3,5) ^a	0,007
Gravidade crises	34 (33,5 – 37,5) ^b	34 (31 – 36,5) ^{a,b}	24 (18 – 33) ^a	24 (15 – 36,5) ^{a,b}	0,038
Grupo Controlado c/ ajuste (n=7)					
Freq crises	1 (1 – 10) ^b	0 (0 – 0) ^a	0 (0 – 0) ^a	0 (0 – 1) ^a	0,001
Gravidade crises	30 (27 – 36) ^b	13 (13 – 13) ^a	13 (13 – 13) ^a	13 (13 – 17) ^a	<0,001
Grupo Controlado s/ ajuste (n=3)					
Freq crises	2 (1 – 8)	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)	0 (0 – 3)	0,119
Gravidade crises	25 (23 – 25)	13 (13 – 13)	13 (13 – 13)	13 (13 – 26)	0,119

* Teste de Friedman

^{a,b,c} Letras iguais não diferem pelo teste de Wilcoxon

Gravidades de crises – Nenhum paciente apresentou piora significativa nos escores de gravidade de crises, aferido pela escala de HASS, quando comparado os períodos antes e após a intervenção com o MFD. A análise do escore da mediana da escala de HASS, em todo o grupo, demonstrou uma melhora significativa na gravidade de crises no primeiro mês após intervenção com MFD ($p=0,001$). Houve uma tendência de redução nos escores para gravidade de crises de 22 (13-32), no momento da intervenção com o MFD, para 16 (13-27) no terceiro mês de intervenção. A análise dos subgrupos revelou que a melhora nos escores de gravidade de crises pela intervenção com o MFD ocorreu, de forma mais marcante, no subgrupo de pacientes que seguiam apresentando crises epiléticas no momento da intervenção, principalmente nos que não sofreram reajuste nos seus FAE durante o período de baseline.

Eficácia do tratamento

Melhora nos sintomas de TDAH ocorreu após o primeiro mês de tratamento com o MFD, exceto para os sintomas atencionais, que ocorreram predominantemente no terceiro mês de intervenção. A melhora atencional ocorreu sem a interferência de modificações significativas nas doses do MFD, entre o primeiro e terceiro mês ($p > 0,20$). Ao término do terceiro mês de tratamento, a análise de todo o grupo demonstrou melhora dos sintomas de TDAH em 80% dos pacientes. Não houve diferença entre a dose média do MFD utilizada pelos subgrupos de crises não controladas e os de crises controladas.

Efeitos Colaterais

60% dos pacientes apresentaram efeitos colaterais, toleráveis, pela utilização do MFD, sendo mais frequente o sintoma de redução no apetite. Os eventos adversos foram detectados e monitorados pela escala de Barkley. Uma vez detectado um escore de gravidade nos sintomas da escala, era avaliada a necessidade de ajustes na dose do MFD. A análise de todo o grupo não demonstrou diferenças quanto a natureza e a proporção de efeitos adversos apresentados entre o 1º e o 3º mês de tratamento. A análise dos subgrupos quanto a frequência dos efeitos adversos demonstrou maior incidência de eventos no subgrupo de pacientes com crises controladas.

Discussão

É de extrema relevância a identificação e o tratamento de TDAH e de outras comorbidades psiquiátricas, nas crianças e adolescentes com epilepsia⁷. A associação de sintomas cognitivos e comportamentais possui piora comprovada nos índices de qualidade de vida e no prognóstico psicossocial. No entanto, além da dificuldade para o reconhecimento das comorbidades, ainda existe uma forte resistência dos médicos para a utilização de

psicofármacos, principalmente nos pacientes que não têm as suas crises controladas^{4, 30, 31}. No que tange especificamente ao tratamento destes pacientes com o MFD a advertência de que esta medicação promove redução no limiar para o desencadeamento de crises epiléticas, propõe os médicos principalmente no que diz respeito às preocupações médico-legais.

As características dos nossos pacientes são compatíveis com as formas mais graves de epilepsia, encontradas em centros de atendimento terciário, onde predominam pacientes com crises refratárias ou com dificuldades para o controle das crises (Tabela 1). Na nossa amostra houve uma maior prevalência do subtipo combinado de TDAH, comparado ao subtipo desatento (59% vs 36%), que se justifica pelas considerações da Shermann de que o subtipo Combinado é considerado um marcador das epilepsias graves e/ ou disfunção cerebral grave¹³. Do nosso conhecimento este é o primeiro estudo que avalia de forma prospectiva o tratamento do TDAH em crianças e adolescentes que possuem exclusivamente epilepsias consideradas graves. O desenho do estudo se baseou nas evidências existentes de que crises epiléticas não são facilmente desencadeadas pelo MFD¹¹, o que supõe, ao menos, uma interferência de magnitude de efeito moderada (0,5-0,8 DP) na redução do limiar para o desencadeamento de crises epiléticas³². A ausência de estudos neste grupo de pacientes nos fez iniciar lentamente a medicação controlando os efeitos colaterais pela escala de Barkley, uma vez adquirida uma melhora significativa dos sintomas de TDAH (mensurada pelos escores do SNAP), era estabelecida a dose do MFD. 60% dos pacientes apresentaram efeitos colaterais, toleráveis, com o MFD no primeiro mês da intervenção, não ocorrendo diferença desta prevalência no terceiro mês (p=1,000). A redução do apetite foi o sintoma mais frequente, Surpreendendo o fato da maior prevalência de efeitos adversos no subgrupo de pacientes que tinham as suas crises controladas (80% vs 33%). A análise de todo o grupo demonstrou melhora significativa nos sintomas do TDAH em 80% dos pacientes, sendo a eficácia no tratamento, considerando o diagnóstico de TDAH de proporção semelhante à

descrita na literatura (73%)^{15,33}. Os efeitos sobre a melhora na frequência e na gravidade das crises puderam ser melhor avaliados no subgrupo de pacientes que não tiveram suas crises controladas, pela redução nos escores de gravidade e diminuição na frequência de crises epiléticas, após o tratamento com MFD (Tabela 3). Wroblewski²², de forma semelhante ao nosso estudo, observou uma tendência para redução na frequência das crises através de uma análise retrospectiva da prescrição do MFD para adultos que apresentavam crises epiléticas, por epilepsia secundária a lesão traumática do encéfalo. Melhora no controle de crises noturnas e também de pacientes com SLK são descritas com a prescrição de derivados de anfetaminas²¹.

Os efeitos adversos das descargas no EEG, dos FAE e da ineficiência do sono promovem um efeito marcado sobre o estado de vigiância dos pacientes com epilepsia³⁴. Estes fatores podem resultar em facilitação ou piora da frequência de crises epiléticas. Portanto, é parte do tratamento a realização de modificações ou de ajustes nos FAE, para minimizar o efeito excessivo de sonolência. Na década de 60 e no início da década de 70 os estimulantes derivados de anfetaminas eram prescritos para enfrentar a sonolência obtendo também uma melhora no controle de crises²³. O tratamento com MFD produz modulação do tônus catecolaminérgico no mesencefalo, estriado, tálamo e córtex cerebral, através do aumento da dopamina e da estimulação de receptores α_2 noradrenérgicos. Isto promove melhora no estado de vigiância e nos sintomas de TDAH. Estudos epidemiológicos demonstram que o TDAH e a depressão são mais frequentes nos pacientes epiléticos. Como tanto nestas doenças psiquiátricas, quanto na epilepsia existe hipofunção catecolaminérgica, há indícios de que este possa ser o substrato patológico comum para ambas as situações e o tratamento de ambas situações seria corrigir a disfunção no sistema noradrenérgico (NE)³⁵⁻³⁷. De fato, assim como o tratamento do TDAH com atomoxetina e o uso de antidepressivos NE, o tratamento com estimulação do nervo Vago (VNS) requer a existência de integridade do

sistema NE no Locus Coeruleus (maior fonte de NE para o SNC). Alguns FAE como a FNT, VPA, CBZ e PB também têm como parte do seu mecanismo de ação atividade NE³⁵. No que diz respeito a ação dopaminérgica, embora nunca tenha sido descrito crises desencadeadas exclusivamente pela administração de agonistas D1 para animais, ela pode ser facilmente precipitada se houver interferência com a dopamina cerebral pela administração de Reserpina. Portanto, acentuação das crises epiléticas é uma característica específica da estimulação dos receptores D1 de dopamina³⁸. Resultados conflitantes são descritos na avaliação de estudos com animais. Warter³⁹, avaliando ratos epiléticos encontrou efeito protetor sobre as crises com a administração de agonistas D1 e exacerbação das crises pelo efeito de antagonistas D1. Isto nos leva a crer que uma parte considerável das informações ainda se encontram em um nível superficial do conhecimento.

Neste estudo prospectivo avaliamos, de forma propositada, pacientes com alto risco para desenvolver crises epiléticas. Os melhores resultados do tratamento com o MFD foi obtido nos pacientes que obtiveram total controle de suas crises no período de baseline e nos pacientes refratários, que utilizavam politerapia e altas doses de FAE, que julgamos manifestar um perfil de estabilidade nas suas crises, pois, apesar de apresentarem uma elevada frequência de crises (até mais que 3 crises/por dia), assumimos que não seria necessário a realização de modificações do seu tratamento com FAE durante o baseline. Adicionalmente, a maior parte dos pacientes teve as suas crises classificadas como, no máximo, de moderada gravidade pela escala da HASS, e o único paciente que piorou da frequência de crises não apresentou piora na gravidade das crises. Estes fatos sugerem que, assim como nas epilepsias não refratárias, a obtenção do melhor controle possível de crises em pacientes com epilepsias refratárias, com indícios de estabilidade, fornece segurança para o tratamento de pacientes com epilepsias graves. Quanto aos efeitos adversos graves que forçaram a suspensão do tratamento, o fato de terem ocorrido precocemente (nas primeiras semanas), serem

infreqüentes e de natureza diversa e independente do inicio gradual e da dose utilizada, sugerem a existência de uma suscetibilidade individual, por provável mecanismo farmacogenético⁴⁰.

Conclusão-

Pelas escassas evidências da literatura, nós continuamos recomendando cautela no manejo destes pacientes, pela heterogeneidade etiológica das amostras dos centros de atendimento terciário, até que outros estudos, com maior poder, possam realizar maiores inferências. A identificação dos mecanismos envolvidos na proteção ou na maior suscetibilidade para crises, assim como de outros eventos adversos, seria de extrema importância para a perspectiva futura de programação individualizada do tratamento, permitindo o reconhecimento prévio das situações de risco ou de benefício com a utilização do MFD. Apesar das limitações do nosso estudo quanto ao tamanho da amostra e aos vieses próprios de um ensaio aberto, os nossos resultados alertam sobre a possibilidade de se considerar o tratamento para a maioria dos pacientes que possuem TDAH associado com epilepsias graves, que sejam considerados estáveis, mesmo com uma freqüência de crises $>1/\text{mês}$, pois a análise do grupo não demonstrou piora significativa na freqüência e na gravidade das crises epiléticas, assim como a existência de outros eventos adversos graves. È necessário a realização de um estudo duplo-cego em uma amostra com pacientes que possuam epilepsias refratárias com elevada freqüência de crises para melhor avaliação deste fenômeno. Também deve ser considerado a realização de estudos de associação genética para os indivíduos que apresentam efeitos adversos graves com o MFD.

REFERÊNCIAS

1. Sillanpaa M. Children with epilepsy as adults: outcome after 30 years of follow-up. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1990;368:1-78.
2. Davies S, Heyman I, Goodman R. A population survey of mental health problems in children with epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 2003;45:292-295.
3. Austin JK, Caplan R. Behavioral and psychiatric comorbidities in pediatric epilepsy: toward an integrative model. *Epilepsia* 2007;48:1639-1651.
4. Salpekar JA, Dunn DW. Psychiatric and psychosocial consequences of pediatric epilepsy. *Semin Pediatr Neurol* 2007;14:181-188.
5. Sander JW, Shorvon SD. Epidemiology of the epilepsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61:433-443.
6. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000;342:314-319.
7. Ott D, Siddarth P, Gurbani S, et al. Behavioral disorders in pediatric epilepsy: unmet psychiatric need. *Epilepsia* 2003;44:591-597.
8. Pelham WE, Foster EM, Robb JA. The economic impact of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Ambul Pediatr* 2007;7:121-131.
9. Tetto A, Manzoni P, Millul A, et al. The costs of epilepsy in Italy: a prospective cost-of-illness study in referral patients with disease of different severity. *Epilepsy Res* 2002;48:207-216.
10. Hermann B, Seidenberg M, Jones J. The neurobehavioural comorbidities of epilepsy: can a natural history be developed? *Lancet Neurol* 2008;7:151-160.

11. Baptista-Neto L, Dodds A, Rao S, Whitney J, Torres A, Gonzalez-Heydrich J. An expert opinion on methylphenidate treatment for attention deficit hyperactivity disorder in pediatric patients with epilepsy. *Expert Opin Investig Drugs* 2008;17:77-84.
12. 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.
13. 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.
14. Buelow JM, Austin JK, Perkins SM, Shen J, Dunn DW, Fastenau PS. Behavior and mental health problems in children with epilepsy and low IQ. *Dev Med Child Neurol* 2003;45:683-692.
15. 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.
16. Gonzalez-Heydrich J, Whitney J, Waber D, et al. Adaptive phase I study of OROS methylphenidate treatment of attention deficit hyperactivity disorder with epilepsy. *Epilepsy Behav*;18:229-237.
17. Kaufmann R, Goldberg-Stern H, Shuper A. Attention-deficit disorders and epilepsy in childhood: incidence, causative relations and treatment possibilities. *J Child Neurol* 2009;24:727-733.
18. Parisi P, Moavero R, Verrotti A, Curatolo P. Attention deficit hyperactivity disorder in children with epilepsy. *Brain Dev*;32:10-16.
19. Livingston S, Pauli LL. Letter: Sleep epilepsy. *Br Med J* 1974;4:104.
20. Livingston S, Pauli LL. Dextroamphetamine for epilepsy. *Jama* 1975;233:278-279.
21. Marescaux C, Hirsch E, Finck S, et al. Landau-Kleffner syndrome: a pharmacologic study of five cases. *Epilepsia* 1990;31:768-777.

22. Wroblewski BA, Leary JM, Phelan AM, Whyte J, Manning K. Methylphenidate and seizure frequency in brain injured patients with seizure disorders. *J Clin Psychiatry* 1992;53:86-89.
23. McNaughton FL, Lloyd-Smith D. Drugs for major epileptic seizures. *Can Med Assoc J* 1965;93:607-608.
24. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition(DSM-IV); Washington DC: American Psychiatric Association; 1994.
25. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1989;30:389-399.
26. Swanson JM, Kraemer HC, Hinshaw SP, et al. Clinical relevance of the primary findings of the MTA: success rates based on severity of ADHD and ODD symptoms at the end of treatment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:168-179.
27. 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.
28. 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;24:173-181.
29. 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.

30. Torres AR, Whitney J, Gonzalez-Heydrich J. Attention-deficit/hyperactivity disorder in pediatric patients with epilepsy: review of pharmacological treatment. *Epilepsy Behav* 2008;12:217-233.
31. Pisani F, Oteri G, Costa C, Di Raimondo G, Di Perri R. Effects of psychotropic drugs on seizure threshold. *Drug Saf* 2002;25:91-110.
32. McGough JJ, Faraone SV. Estimating the size of treatment effects: moving beyond p values. *Psychiatry (Edgmont)* 2009;6:21-29.
33. Handen BL, Feldman H, Gosling A, Breaux AM, McAuliffe S. Adverse side effects of methylphenidate among mentally retarded children with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1991;30:241-245.
34. Dinner DS. *Epilepsy and Sleep: Physiological and Clinical Relationships*. Cleveland, Ohio, U.S.A.: Elsevier, (2001).
35. Giorgi FS, Pizzanelli C, Biagioni F, Murri L, Fornai F. The role of norepinephrine in epilepsy: from the bench to the bedside. *Neurosci Biobehav Rev* 2004;28:507-524.
36. Barry JJ, Ettinger AB, Friel P, et al. Consensus statement: the evaluation and treatment of people with epilepsy and affective disorders. *Epilepsy Behav* 2008;13 Suppl 1:S1-29.
37. Wilens TE. Effects of methylphenidate on the catecholaminergic system in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:S46-53.
38. Starr MS. The role of dopamine in epilepsy. *Synapse* 1996;22:159-194.
39. Warter JM, Vergnes M, Depaulis A, et al. Effects of drugs affecting dopaminergic neurotransmission in rats with spontaneous petit mal-like seizures. *Neuropharmacology* 1988;27:269-274.
40. Depondt C. Pharmacogenetics in neuropsychiatric diseases: epilepsy as a model. *Acta Neurol Belg* 2006;106:157-167.

ANEXO E. Manuscrito da submissão e Artigo Submetido à revista Neurology

NEUROLOGY MS ID#: NEUROLOGY/2010/356964

MS TITLE: Impact of methylphenidate on seizure frequency and severity in children with ADHD and difficult-to-treat epilepsies

Dear Dr. Palmini:

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.

----- End of Forwarded Message

Impact of methylphenidate on seizure frequency and severity in children with ADHD and difficult-to-treat epilepsies

K. Santos, MD ¹, A.L. Radziuk, MD ¹, R. Rotert, Psych ¹, F. Bastos ¹, Psych, C. Oliveira, MD *, A. Palmira, MD, PhD ^{1,2,3,4}

¹Severe Epilepsies Outpatient Clinic, Neurology Service ; ² Porto Alegre Epilepsy Surgery Program, Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS); ³Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, PUCRS, Porto Alegre, Brazil; and ⁴ The Brain Institute (InsCer), PUCRS, Porto Alegre, Brazil. * Consultant in Biostatistics

Key Words: difficult-to-treat epilepsies, ADHD, methylphenidate

Title character count: 101

Number of words in the abstract: 231

Number of words in the body of the manuscript: 2358

Number of references: 40 (38 for the main text and the last 2 for the supplementary table)

Number of pages: 26

Number of tables: 3

Number of figures: 2

Supporting information: Supplementary, electronic file name: table e-1

Dr. Ceres Oliveira, a consultant in statistics, performed the statistical analyses

Corresponding author:

André Palmmini
Serviço de Neurologia
Hospital São Lucas da PUCRS
Av. Ipiranga, 6690 #220
90610-000, Porto Alegre, RS, Brasil
Phone/FAX: +55 51 3339 4936
E-mail: apalmini@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. Santos's master degree.

Involvement of the authors:

Kleber Santos and Ana Lucia Radziuk collected the data and actively participated in the design of the study and interpretation of the findings. Rosana Rotert and Fernanda Bastos performed the IQ evaluations and participated in group discussions which led to the final format of the manuscript. Andre Palmmini supervised the study and wrote the manuscript.

Disclosures:

Dr. A.L. Radziuk has nothing to disclose
Dr. K. Santos has nothing to disclose
Dr. A Palmmini 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 attention deficit / hyperactivity disorder (ADHD) is frequent, but because of concerns with the use of stimulants in this population, there is no data on the impact of such treatment on ADHD symptoms and in seizure frequency and severity. ***Objective:*** The aim of the study was to evaluate the effectiveness and safety of methylphenidate in children and adolescents with ADHD and difficult-to-treat epilepsies. ***Methods:*** Open label, non-controlled trial, with intention-to-treat analysis following 22 patients for 6 months. After 3 months of baseline, during which antiepileptic drugs (AEDs) were adjusted, methylphenidate was started and epilepsy and ADHD variables were assessed according to clinical interview, Swanson, Nolan and Pelham questionnaire (SNAP-IV), Hague Seizure Severity Scale (HASS) and the Side Effects Rating Scale. ***Results:*** In 4 patients, seizure frequency increased but only one withdrew for this reason. ADHD symptoms significantly improved with methylphenidate, with a mean dose of 0.35 mg/kg/day; at study end, 73% of patients no longer fulfilled DSM-IV criteria. In addition, there was a significant reduction in seizure severity, with median scores on the HASS scale decreasing from 22 to 13, two months after methylphenidate onset. Side effects were tolerable for the majority of patients. ***Conclusion:*** These preliminary data provide class IV evidence that methylphenidate is safe and effective to treat ADHD symptoms in patients with difficult-to-treat epilepsies and has a positive impact on seizure severity.

Psychosocial outcomes, are being increasingly regarded as important in epilepsy¹⁻³, because around 60% of patients have significant behavioral abnormalities or a psychiatric diagnosis^{3,4}. Not infrequently, the latter are even more disabling than the seizures, yet in only a minority are behavioral abnormalities identified and treated⁵. The added morbidity of recurrent seizures and the associated psychiatric disorders contribute to the limited opportunities these patients have to integrate in society^{6,7}. Particularly in patients with more severe epilepsies, it is likely that structural and electrical abnormalities interact with social and genetic factors in determining the high prevalence of co-morbid psychiatric disorders^{8,9}.

ADHD is the most common psychiatric co-morbidity in children with epilepsy, affecting between 12 to 60% of patients, the higher figures applying to children with refractory seizures seen at tertiary epilepsy centers¹⁰⁻¹². Managing ADHD in the context of difficult-to-control or refractory seizures is challenging because of the long held view that stimulants decrease seizure threshold¹³. Interestingly, this view has not been supported by available data which point instead to good tolerability, safety and efficacy of methylphenidate in patients with epilepsy¹⁴⁻¹⁶ except when doses in the high end of the spectrum, above 1.2 mg/kg/day, were used¹⁷. However, these studies -summarized in the supplementary table (e-1) - included mostly patients with well-controlled seizures, and although they have some practical relevance, they do not inform the management of the large number of children with difficult-to-treat or refractory seizures who present the highest prevalence of co-morbidity with ADHD¹⁸. In fact, we are unaware of prospective studies of pharmacological treatment of ADHD in patients with active, difficult-to-treat epilepsies. We wanted to know whether methylphenidate is effective and, more importantly, safe to treat ADHD in children and adolescents with difficult-to-control or refractory seizures. Particularly, we wanted to assess seizure frequency and severity before and after methylphenidate. We were encouraged to conduct this study not only by the pressing need to offer some alleviation to the behavioral

abnormalities of these children but also by the successful use of stimulants in patients with traumatic brain injuries, Landau-Kleffner syndrome, brain tumors and other disorders¹⁹⁻²³.

Patients and methods

This is an open label, uncontrolled trial providing class IV evidence. Patients were recruited at the Severe Epilepsies Outpatient Clinic of the Hospital São Lucas, PUCRS, in Porto Alegre. Between March 2008 and December 2009 we screened 75 children and adolescents who were already followed at the clinic for variable periods of time, aged 6 to 16 years, who also had behavioral abnormalities or difficulties at school. We sought ADHD symptoms with the Swanson, Nolan and Pelham questionnaire (SNAP-IV)²⁴ and retained the 22 who (i) fulfilled DSM-IV ADHD criteria²⁵, (ii) had active epilepsy manifested by at least one seizure in the 3 months preceding inclusion, on adequate doses of at least 2 antiepileptic drugs (AED) judged to be appropriate for the epilepsy syndrome and (iii) whose parents consented to inclusion. We excluded 27 patients who did not fulfill DSM-IV criteria, 19 who did not have active epilepsy at the time of the study, 4 with a progressive neurological disorder, 2 who underwent epilepsy surgery during baseline, and one whose parents declined inclusion. At study end, 18 of the 22 patients were still receiving methylphenidate. Of the 4 who discontinued, 2 had severe constitutional side effects, alopecia and headache. One other discontinued because of significant agitation and the fourth was the only patient who had to stop methylphenidate due to significant worsening in seizure frequency. This was a 16 year-old boy with complex partial seizures and normal MRI who had an average of 5 seizures/week during baseline, despite a combination of carbamazepine 1400 mg/day and clobazam 20 mg/day. In the first week of methylphenidate titration, seizure frequency doubled. No secondary generalization occurred, however. These 4 patients were included in the intention-to-treat analysis as last observation carried forward (LOCF).

Evaluation procedures

ADHD symptoms were initially screened by the SNAP-IV and patients with a score ≥ 1.5 underwent a clinical interview by two neurologists to establish the diagnosis of ADHD and its subtype according to DSM-IV criteria. A trained rater then applied the Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age (K-SADS)²⁶. The Weschler Intelligence Scale for Children -WISC III-²⁷ determined the presence of mental retardation when the score was ≤ 69 , according to International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems ICD-10²⁸. Seizure severity was quantified with the Hague Seizure Severity Scale (HASS)²⁹, an inventory of 13 ictal and postictal problems, reliable in terms of test-retest stability and internal consistency. Scores range from from 13 (no seizures) to 52 (maximum seizure severity) and it has been validated for children²⁹.

The outline of the study is illustrated in Figure 1. Patients were followed for 6 months and during the initial 3 months (baseline period) AED treatment was adjusted to optimize seizure control and to verify the impact of these adjustments on ADHD symptoms. Overall, 14 of the 22 patients (63%) had AED adjustments during this period, always involving increases in dosage. Following these first 3 months, further changes in AED were not allowed. Methylphenidate was then added and slowly titrated at a rate of 2,5 mg/week in children with less and at 5mg/week in children with more than 30kg. Efficacy and safety were controlled monthly by clinical interview and the HASS, the SNAP-IV and the Side Effects Rating Scale³⁰. The latter probes 17 symptoms and scores each from 0 (absent) to 9 (severe). We considered for statistical analysis only those symptoms reaching the threshold score of 7 – 9. We did not measure serum levels of AED during the study.

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 and 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 analysis included data obtained at four time points: 1 and 3 months before and after the introduction of methylphenidate. Seizure frequency and the scores of the HASS, SNAP-IV and the Side Effects Rating Scales were not normally distributed (Kolmogorov-Smirnov test). Therefore, within-subject factor changes were analyzed using non-parametric statistics. Associations between quantitative variables were tested with Spearman's correlation. Mann-Whitney or Kruskal-Wallis procedures, respectively, were used to compare medians if data derived from 2 or more groups. Quantitative data obtained before and after intervention with methylphenidate were compared with Friedman and Wilcoxon's signed-ranks test adjusted by Finner to control for type I error. Finally, Cochran's Q and McNemar test adjusted by Finner were applied. Significance level was established at 5%. For an alpha of 0.05 and a power of 90%, it was calculated that 22 patients needed to be observed before and after the intervention to detect a difference of 1 standard deviation in the HASS scores. The SPSS software version 17.0 was used for data analysis.

Results

Table 1 illustrates the socio-demographic and epilepsy variables. Seven patients had severe perinatal hypoxia with diffuse or localized MRI atrophic lesions. Another 6 had

malformations of cortical development or tuberous sclerosis some of whom were being considered for surgical treatment, 1 had bilateral asymmetrical hippocampal malformations and the other 8 did not have structural lesions identified on MRI. Adjustments in AED treatment during baseline led to seizure control in 10 patients, whereas the other 12 continued seizing. Although 6 patients had multifocal or generalized symptomatic epilepsies, none had Lennox-Gastaut or other syndromes involving re-entrant absence seizures or myoclonic status epilepticus.

ADHD symptoms

Group analysis showed that ADHD symptoms did not improve with AED adjustments alone. On the other hand, improvement was already observed after the first month of methylphenidate treatment, and by the end of the study 73% of the patients had entered into remission with sub-threshold SNAP-IV scores. Average methylphenidate doses at months 1 and 3 were respectively 0,35 and 0,36 mg/kg/d (Table 2).

Side effects of methylphenidate

Sixty % of the patients had side effects, most commonly reduction of appetite. Adverse effects were rigorously monitored with the Barkley scale and adjustments in the dose of methylphenidate were performed according to symptom severity. There were no differences in the type and frequency of side effects between the first and third month on methylphenidate.

Seizure frequency

An increase in seizure frequency occurred in four patients, but only one needed to discontinue methylphenidate because an important deterioration occurred in the first week of

treatment (see above). In the other 3, seizure frequency increased slightly during the third month of methylphenidate use, but parents judged that this should not interfere with maintenance of treatment. Group analyses showed that seizure frequency decreased during baseline, following adjustment of AED treatment and this effect remained for the 3 months after methylphenidate onset (Table 3).

Seizure severity

No patient had significant worsening of seizure severity compared to baseline. Instead, median HASS scores showed a significant reduction in seizure severity in the first month after treatment with methylphenidate ($p < 0.001$) (Table 3). The only variable significantly associated with reduction in seizure severity was degree of improvement of oppositional defiant symptoms at study end, compared to before introduction of methylphenidate. Figure 2 presents individual data on the evolution of seizure frequency and severity throughout the study. ($r_s = -0,459$; $p = 0,037$).

Discussion

We wanted to know whether methylphenidate could be safely used in children and adolescents at higher risk for seizures. We showed that slow titration of methylphenidate with doses averaging 0,35 mg/kg but reaching 0,8mg/kg/dia in some patients did not lead to loss of seizure control in the vast majority of patients with difficult-to-control seizures nor led to worsening in those with refractory seizures. The only patient who had an increase in seizure frequency did not have a concomitant worsening in severity. Finally, methylphenidate was not only safe in regard to seizures, but was well tolerated by most patients, despite concomitant

AED polytherapy. Severe side effects leading to discontinuation occurred early, were independent of dosage and suggest individual susceptibility³⁸.

It is clinically relevant to screen for and treat ADHD in children and adolescents with difficult-to-treat epilepsy, because behavioral and cognitive symptoms worsen health-related quality of life⁶. However, there is some resistance to use psychotropic drugs in patients whose seizures are not under control^{2, 31, 32} and the common view that methylphenidate may decrease seizure threshold creates a particularly important clinical dilemma.

The patients included here are routinely seen in tertiary epilepsy centers in that they have active epilepsies whose seizures are either difficult to control or refractory to AEDs. In contrast to patients with milder types of epilepsies and seizures under control, in whom the inattentive ADHD subtype predominates³³, we and others¹¹ found a higher prevalence of the combined ADHD subtype in our patients.

To our knowledge this is the first study prospectively evaluating methylphenidate treatment for ADHD exclusively in patients with active, difficult-to-treat epilepsies. Because previous data is lacking, we slowly titrated methylphenidate doses and adjustments were performed according to adverse effects³⁰. Once significant improvement according to clinical impression and SNAP-IV scores was achieved, doses were maintained. Sixty % of the patients had tolerable side effects, particularly reduced appetite, during the first month on methylphenidate, with similar figures extending to the third month. We found no evidence that AED adjustments alone improved ADHD symptoms (Table 2; supplementary table 1). This was not unexpected because all adjustments involved increased AED dosages, which could, instead, worsen those symptoms. The need to adjust –and often increase - AED dosages is an integral part of the management of patients with difficult-to-treat epilepsies in everyday practice. We did not measure serum levels of AED nor counted pills between visits. However, all patients had had monitoring of AED levels over the years at the clinic, the

dosages used were compatible with therapeutic levels and adherence was indirectly confirmed by the initial improvement in seizure frequency and severity during the first 3 months of the study, before methylphenidate was introduced.

A major additional finding was that in doses averaging 0,35mg/kg/day methylphenidate also improved the frequency and severity of seizures in patients with difficult-to-treat epilepsies. We do not know whether such improvement was accompanied by changes in EEG, because we did not obtain EEGs after onset of methylphenidate. In this regard, we believe available data ^{18,19} does not lend support to use EEG findings as predictors of seizure occurrence with methylphenidate in patients with epilepsy. Thus, we decided not to base any decision upon an EEG following onset of methylphenidate.

A favorable impact of methylphenidate on seizures had already been noted, in a retrospective analysis of adults with seizures secondary to traumatic brain injury ²³. Furthermore, transient improvement in seizure frequency with amphetamine derivatives has been observed in patients with Landau-Kleffner syndrome ²¹.

Improvement in seizure frequency and severity with methylphenidate may involve interference with vigilance and monoaminergic tone. Level of vigilance in patients with severe epilepsies may be adversely affected by epileptic discharges, AED polytherapy and sleep inefficiency ³⁴. In the past, psychostimulants were used to improve vigilance in patients with epilepsy and occasionally also improved seizure control ²².

A major limitation of open label, non-controlled trials, is that outcome is apparently related to the intervention, because other alternatives are not tested. For instance, we cannot exclude the possibility that the sheer inclusion of the patients in the study with increased interaction with medical personnel might have improved adherence to treatment schedules leading to a better control of seizures and ADHD symptoms. Furthermore, we cannot rule out the possibility that seizure control or ADHD symptoms would have improved with AED

adjustments alone; or else, better seizure control could have had an independent impact on ADHD symptoms. As we alluded to above, AED adjustments were always in the direction of increasing dosages, making it less likely to have improved ADHD symptoms. Also, we have been following most of the patients included here for several years and their seizure control had always been irregular and difficult, irrespective of the AED adjustments performed over the years. It is therefore unlikely that a large difference would be found in comparison to a control group without methylphenidate. Although our main goal was to study the potentially negative impact of methylphenidate in seizure frequency and severity, we believe these patients had an improvement in seizure control specifically because methylphenidate was added. Finally, comparison with a control group could have highlighted differences in seizure control and pointed to some deleterious effect of methylphenidate which was not apparent in the open label design.

These possibilities notwithstanding, our main finding was that comparing patients before and after stimulant treatment we preliminarily answered the most relevant question of this study, namely, how safe it is to treat ADHD symptoms in these patients. Despite the limitations related to a small series of patients evaluated with an open label design, our results suggest that methylphenidate can be used in children and adolescents with ADHD and difficult-to-treat epilepsies. We believe these data, as preliminary as they should be considered, should encourage further exploration of the possibilities that low to medium doses of methylphenidate are safe for children and adolescents with difficult to treat or refractory seizures and may even have antiepileptic efficacy in this particular population. That dose may be an issue was suggested by a recent study showing an increase in the risk of having a seizure

with high doses of methylphenidate¹⁷. A randomized, placebo-controlled, double-blind design following a larger number patients for longer periods may provide more solid

answers, determine whether there may be some relation between the etiology of the epilepsy and response to methylphenidate and also help characterize prognostic factors to identify patients at risk.

References

1. Sillanpaa M. Children with epilepsy as adults: outcome after 30 years of follow-up. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1990;368:1-78.
2. Salpekar JA, Dunn DW. Psychiatric and psychosocial consequences of pediatric epilepsy. *Semin Pediatr Neurol* 2007;14:181-188.
3. Davies S, Heyman I, Goodman R. A population survey of mental health problems in children with epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 2003;45:292-295.
4. Rutter ML. Psycho-social disorders in childhood, and their outcome in adult life. *J R Coll Physicians Lond* 1970;4:211-218.
5. Ott D, Siddarth P, Gurbani S, et al. Behavioral disorders in pediatric epilepsy: unmet psychiatric need. *Epilepsia* 2003;44:591-597.

6. Camfield CS, Camfield PR. Long-term social outcomes for children with epilepsy. *Epilepsia* 2007;48 Suppl 9:3-5.
7. Sillanpaa M, Helen Cross J. The psychosocial impact of epilepsy in childhood. *Epilepsy Behav* 2009;15 Suppl 1:S5-10.
8. Gaitatzis A, Carroll K, Majeed A, J WS. The epidemiology of the comorbidity of epilepsy in the general population. *Epilepsia* 2004;45:1613-1622.
9. Seidenberg M, Pulsipher DT, Hermann B. Association of epilepsy and comorbid conditions. *Future Neurol* 2009;4:663-668.
10. Committee on Quality Improvement SoA-DHD. Clinical Practice Guideline: Diagnosis and Evaluation of the Child With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. 2000:1158-1170.
11. 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.
12. Buelow JM, Austin JK, Perkins SM, Shen J, Dunn DW, Fastenau PS. Behavior and mental health problems in children with epilepsy and low IQ. *Dev Med Child Neurol* 2003;45:683-692.
13. Chamberlain RW. Letter: convulsions and ritalin? *Pediatrics* 1974;54:658-659.

14. 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.
15. 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.
16. Gucuyener K, Erdemoglu AK, Senol S, Serdaroglu A, Soysal S, Kockar AI. Use of methylphenidate for attention-deficit hyperactivity disorder in patients with epilepsy or electroencephalographic abnormalities. *J Child Neurol* 2003;18:109-112.
17. Gonzalez-Heydrich J, Whitney J, Waber D, et al. Adaptive phase I study of OROS methylphenidate treatment of attention deficit hyperactivity disorder with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2010;18:229-237.
18. 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.
19. Baptista-Neto L, Dodds A, Rao S, Whitney J, Torres A, Gonzalez-Heydrich J. An expert opinion on methylphenidate treatment for attention deficit hyperactivity disorder in pediatric patients with epilepsy. *Expert Opin Investig Drugs* 2008;17:77-84.
20. Livingston S, Pauli LL. Dextroamphetamine for epilepsy. *JAMA* 1975;233:278-279.

21. Marescaux C, Hirsch E, Finck S, et al. Landau-Kleffner syndrome: a pharmacologic study of five cases. *Epilepsia* 1990;31:768-777.
22. Auckland NL. Drugs for Petit Mal. *Can Med Assoc J* 1965;93:707-708.
23. Wroblewski BA, Leary JM, Phelan AM, Whyte J, Manning K. Methylphenidate and seizure frequency in brain injured patients with seizure disorders. *J Clin Psychiatry* 1992;53:86-89.
24. Swanson JM, Kraemer HC, Hinshaw SP, et al. Clinical relevance of the primary findings of the MTA: success rates based on severity of ADHD and ODD symptoms at the end of treatment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:168-179.
25. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition(DSM-IV) Washington DC: AmericanPsychiatric Association, 1994.
26. 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.
27. Wechsler D, ed. Manual for the Wechsler Intelligence Scale for Children-WISC-III. third edition edition. UK The Psychological Corporation, 1991.

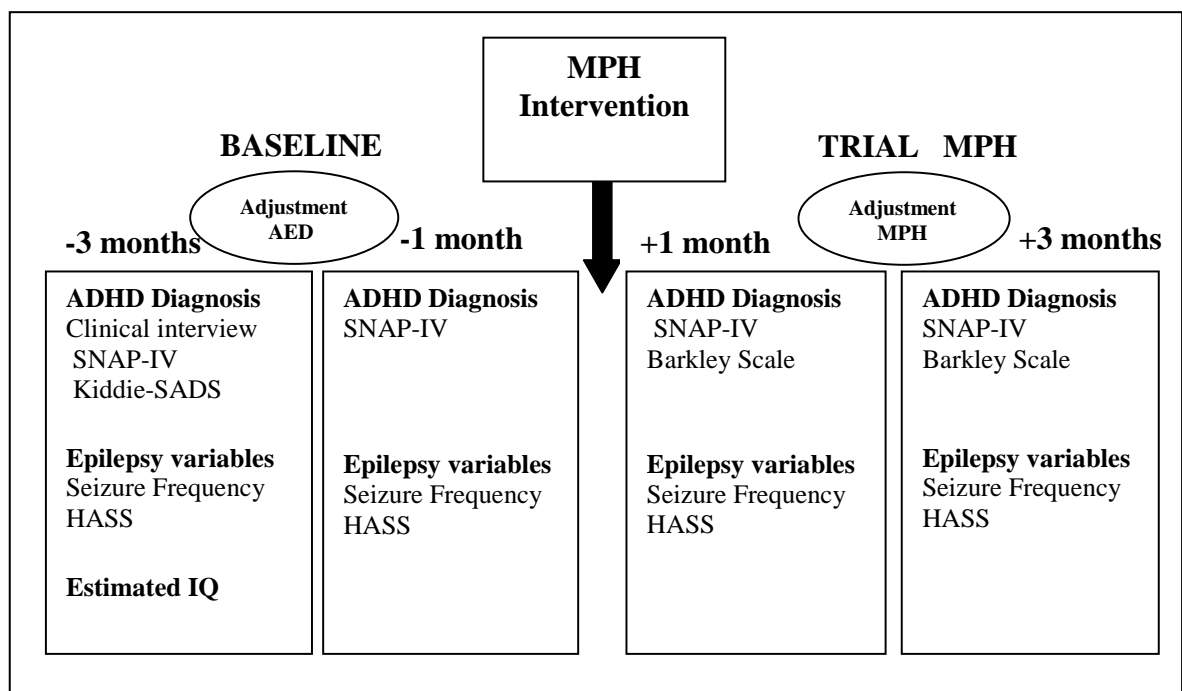
28. World Health Organization. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. Clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: World Health Organization; World Health Organization;1992.
29. Carpay HA, Arts WF, Vermeulen J, et al. Parent-completed scales for measuring seizure severity and severity of side-effects of antiepileptic drugs in childhood epilepsy: development and psychometric analysis. *Epilepsy Res* 1996;24:173-181.
30. 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.
31. Pisani F, Oteri G, Costa C, Di Raimondo G, Di Perri R. Effects of psychotropic drugs on seizure threshold. *Drug Saf* 2002;25:91-110.
32. Torres AR, Whitney J, Gonzalez-Heydrich J. Attention-deficit/hyperactivity disorder in pediatric patients with epilepsy: review of pharmacological treatment. *Epilepsy Behav* 2008;12:217-233.
33. 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.
34. Dinner DS, Lüders HO (eds): *Epilepsy and Sleep*. San Diego, CA, Academic Press, 2001.

35. Wernicke JF, KC; Dunn, D Seizure risk in patients with attentiondeficit–hyperactivity disorder treated with atomoxetine. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2007;49:498–502.
36. Giorgi FS, Pizzanelli C, Biagioni F, Murri L, Fornai F. The role of norepinephrine in epilepsy: from the bench to the bedside. *Neurosci Biobehav Rev* 2004;28:507-524.
37. Warter JM, Vergnes M, Depaulis A, et al. Effects of drugs affecting dopaminergic neurotransmission in rats with spontaneous petit mal-like seizures. *Neuropharmacology* 1988;27:269-274.
38. Depondt C. Pharmacogenetics in neuropsychiatric diseases: epilepsy as a model. *Acta Neurol Belg* 2006;106:157-167.
39. Finck S M-LM, Becache E, et al. Attention-deficit hyperactivity disorder in epileptic children: a new indication for methylphenidate. *Ann Neurol*. 1995;38:520.
40. Semrud-Clikeman M, Wical B. Components of attention in children with complex partial seizures with and without ADHD. *Epilepsia* 1999;40:211-215.

Acknowledgements:

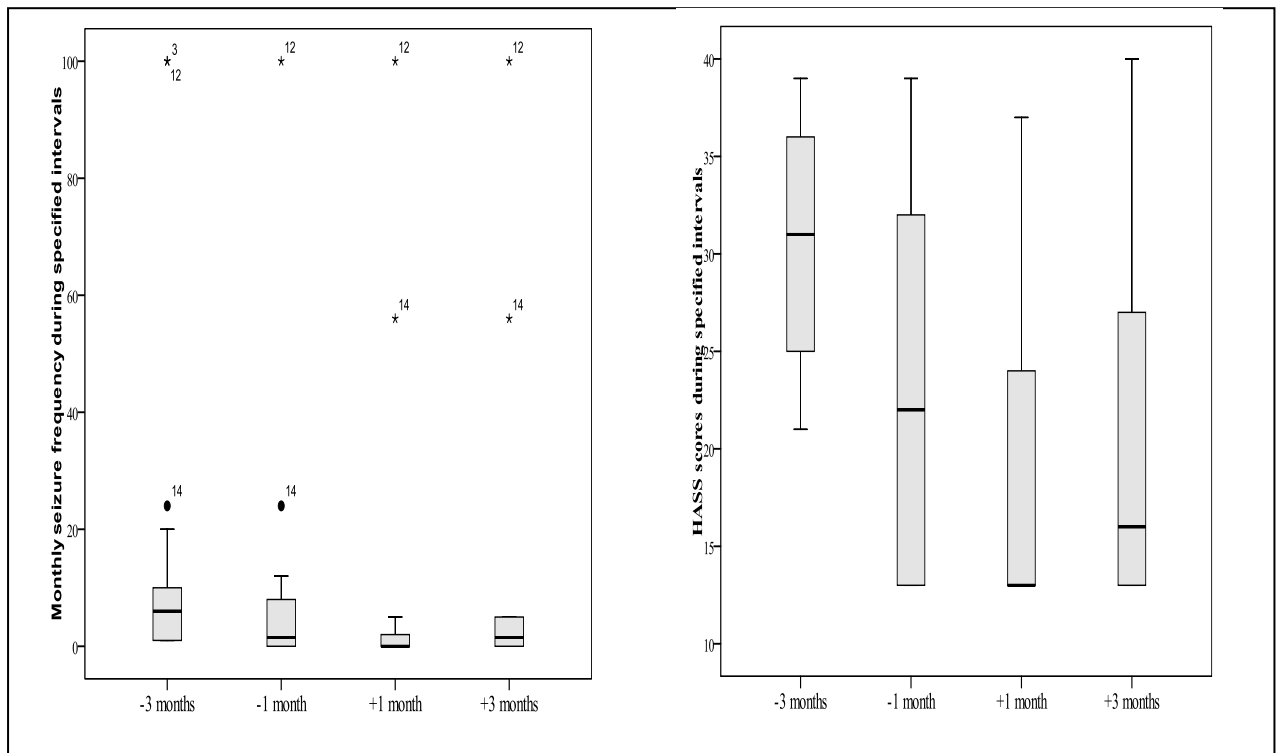
We are indebted to our colleagues, both staff and residents, at the Severe Epilepsies Outpatient Clinic, for continued support during the study. We thank Drs. Christian Zeni and Luis Rohde, from the Attention Deficit / Hyperactivity Disorder Program (PRODAH), Hospital de Clinicas, Universidade Federal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

Figure 1 - Outline of the study



ADHD-Attention deficit hyperactivity disorder; **Barley**- Adverse events MPH scale; **HASS**- Hague Severity Seizure Scale; **IQ**- Intelligence Quotient (WISC); **Kiddie-SADS**- Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia in Children; **Seizure Frequency**- Monthly Seizure Frequency; **SNAP-IV**: Swanson, Nolan, And Pelham Scale of ADHD symptoms, according to DSM-IV.

Figure 2 – Seizure frequency and severity before (-3, -1) and after (+1, +3) methylphenidate onset at specified time points.



HASS= Hague Severity Seizure Scale

Bold lines represent median scores. Boundaries of the boxes are the 75th and 25th percentile of the data set. Vertical lines indicate median \pm 1.5 times interquartile ranges. Circles and stars are individual patients who are outliers in regard to the median seizure frequency at specified time points.

Table 1 – Demographic and clinical characteristics

Variables	n=22
Age (years) – Mean \pm SD	11.2 \pm 3.16
Age of onset of seizures (years) – Median (IR)	2.5 (0.5 – 6.3)
Epilepsy duration (years) – Median (IR)	7,0 (5 – 12)
Follow-up in a tertiary center (months) – Median (IR)	28 (16.8 – 69.0)
Gender – n (%)	
Male	16 (72.7)
Female	6 (27.3)
Epileptic syndrome – n (%)	
Generalized	5 (22.7)
Partial	17 (77.3)
Etiology – n(%)	
Cryptogenic	9 (40.9)
Symptomatic	12 (54.5)
Idiopathic	1 (4.5)
Seizure types – n (%)	
Partial only	5 (22.7)
Primarily or secondarily generalized	17 (81.3)
ADHD subtype – n (%)	
Hyperactive	1 (4.5)
Inattentive	8 (36.4)
Combined	13 (59.1)
ODD – n(%)	11 (50.0)
Intelligence Quotient (WISC test) - Mean \pm SD [range]	74.3 \pm 25.5 [34 – 106]

IR= Interquartile range: 25th and 75th percentiles difference; **ODD**= Oppositional Defiant Disorder; **ADHD**= Attention Deficit Hyperactivity Disorder

Table 2 – ADHD symptoms and threshold for diagnosis

	- 3 months	- 1 month	+ 1 month	+ 3 months	P-value*
Average MPH Dose			0.35 mg/kg	0.36 mg/kg	0.866
(± SD); [range]			(± 0.17) [0.14-0.80]	(± 0.20) [0.19-0.67]	
Symptoms	n (%)	N (%)	n (%)	n (%)	
Hyperactivity	14 (63.6) ^b	14 (63.6) ^b	2 (9.1) ^a	1 (4.5) ^a	<0.001
Inattention	21 (95.5) ^b	21 (95.5) ^b	9 (40.9) ^a	6 (27.3) ^a	<0.001
ADHD diagnosis	22 (100) ^b	22 (100) ^b	9 (40.9) ^a	6 (27.3) ^a	<0.001

* Cochran's test

^{a,b} Same letter do not differ by the McNemar test adjusted by Finner at 5% (p<0.05)

Table 3 – Seizure frequency and severity throughout the study

Seizures (n=22)	- 3 months Median (IR)	- 1 month Median (IR)	+ 1 month Median (IR)	+ 3 months Median (IR)	P-value*
Frequency	6 (1 – 10) ^b	1.5 (0 – 9) ^a	0 (0 – 2) ^a	1.5 (0 – 5) ^a	<0.001
Severity	31 (25 – 36) ^c	22 (13 – 32) ^b	13 (13 – 25) ^a	16 (13 – 27) ^{a,b}	<0.001

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

* Friedman test

^{a,b,c} Same letter does not differ by the Wilcoxon test adjusted by Finner at 5% (p<0.05)

Supplementary table - Summary of trials with methylphenidate to treat ADHD in children and adolescents with epilepsy (supplementary material) *

Author	Study design (n)	Status of seizure control at inclusion	Effect on ADHD symptoms	Effect on seizures
Feldman et al. ¹⁷	Double blind placebo-controlled crossover (n=10)	Controlled	Significant improvement	Unchanged
Finck et al. ⁴⁵	Open-label (n=20)	Controlled	Significant improvement	Unchanged
Gross-Tsur et al. ¹⁸	Open-label (n=30)	5/30 uncontrolled	Significant improvement	Unchanged for the 25 previously well controlled; 3/5 uncontrolled at inclusion worsened seizure frequency
Semrud-Clikeman et al. ⁴⁰	Retrospective (n=12)	Controlled	Significant improvement	Not evaluated
Gucuyener et al. ¹⁹	Open-label trial (n=57)	Degree of control not clearly stated. Only 5/57 on polytherapy	Significant improvement	Unchanged
Gonzalez-Heydrich et al. ²⁰	Double blind placebo controlled crossover (n=33)	Controlled	Significant improvement	5/33 increased frequency during active medication and 3/33 while on placebo

*References are numbered according to the text