JÚLIO AMARO DE SÁ KONESKI

Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade e epilepsia:
eficácia e segurança do metilfenidato em crianças e adolescentes
com crises epilépticas não controladas

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título
de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Neurologia

Orientador: Dr. Erasmo Barbante Casella

São Paulo
2009

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Koneski, Júlio Amaro de Sá

Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade e epilepsia : eficácia e segurança do metilfenidato em crianças e adolescentes com crises epiléticas não controladas / Júlio Amaro de Sá Koneski. -- São Paulo, 2009.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Neurologia.

Área de concentração: Neurologia.

Orientador: Erasmo Barbante Casella.

Descritores: 1.Transtorno da falta de atenção com heperatividade 2.Epilepsia
3.Metilfenidato 4.Comorbidades

USP/FM/SBD-407/09

Para

Giselle, Francisco e Rafael,

fontes de todo o meu amor.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

*Ao professor Dr. **Erasm**o Barbante Casella,
mestre e amigo, que com intensa paciência e sabedoria,
emprestou seu tempo e conhecimento,
além de uma incrível palavra de estímulo. Acreditar em mim foi um ato
de extrema confiança e generosidade.*

AGRADECIMENTOS

Ao professor **Cleiton Vaz**, pela colaboração na análise estatística dos dados desta pesquisa.

À professora **Maria Gabriela Ferreira**, responsável pela realização das avaliações neuropsicológicas.

À professora **Solange Soares Nobre**, pela revisão ortográfica.

Aos professores, colegas e funcionários da **pós-graduação da Faculdade de Medicina da USP**, por infindáveis trocas de conhecimento.

Aos professores, alunos e funcionários da **Faculdade de Medicina da Univille** e do Ambulatório de Especialidades da Univille.

Aos médicos e funcionários da **Clinica Neurológica e Neurocirúrgica de Joinville**, pelo incentivo e apoio.

A toda minha **grande família**, que acredita em mim e me incentiva.

Às **crianças e seus pais**, que aceitaram participar dessa pesquisa.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas

Resumo

Summary

1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Revisão de literatura	3
1.1.1 Transtorno de déficit de atenção / hiperatividade	3
1.1.2 Epilepsia	11
1.1.3 Epilepsia e comorbidades neuropsiquiátricas	14
1.1.4 TDAH, epilepsia e metilfenidato	21
1.2 Justificativa e relevância	26
2 OBJETIVOS	27
3 CASUÍSTICA E MÉTODOS	28
3.1 Metodologia	28
3.2 Casuística	31
4 RESULTADOS	36
5 DISCUSSÃO	39
6 CONCLUSÕES	50
7 ANEXOS	51
8 REFERÊNCIAS	55

Apêndices

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AE/Univille	Ambulatório de Especialidades da Universidade da Região de Joinville
CBCL	Inventário de Comportamentos da Infância e Adolescência (<i>Child Behavior Checklist</i>)
DAE(s)	Droga(s) antiepiléptica(s)
DSM-IV	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, quarta edição (<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – Fourth edition</i>)
EEG	Eletroencefalografia
ILAE	Liga Internacional Contra Epilepsia (<i>International League Against Epilepsy</i>)
MTA-SNAP-IV	Escala de Swanson, Nolan e Pelham, versão do Estudo de Tratamento Multimodal - quarta edição (<i>Swanson, Nolan and Pelham, versão Multimodal Treatment Study-Fourth edition</i>)
MTF	Metilfenidato
QI	Quociente de inteligência
RM	Ressonância magnética de crânio
TC	Tomografia computadorizada
TDAH	Transtorno de déficit de atenção/ hiperatividade
TDAH/c	Transtorno de déficit de atenção/ hiperatividade, subtipo combinado
TDAH/da	Transtorno de déficit de atenção/ hiperatividade, subtipo desatento
TDAH/hi	Transtorno de déficit de atenção/ hiperatividade, subtipo hiperativo / impulsivo
Univille	Universidade da Região de Joinville
WISC-III	Escala de Inteligência de Weschler - Terceira versão (<i>Weschler Intelligence Scale for Children – Third version</i>)

RESUMO

INTRODUÇÃO: O transtorno de déficit de atenção / hiperatividade (TDAH) é observado em 30-40% das crianças e adolescentes com epilepsia. Estudos recentes relataram a segurança do metilfenidato em pacientes com epilepsia controlada, porém há uma carência de estudos em pacientes com epilepsia não controlada. **OBJETIVO:** Estudar a eficácia e segurança do metilfenidato em crianças e adolescentes com diagnóstico de TDAH e epilepsia não controlada. **MÉTODOS:** Avaliação prospectiva de 24 pacientes de 7 a 16 anos, com diagnóstico de epilepsia e TDAH, no Ambulatório de Especialidades da Universidade da Região de Joinville (Univille), que preencham os seguintes critérios: pacientes com diagnóstico de epilepsia que tenham tido pelo menos duas crises epiléticas nos últimos seis meses; diagnóstico de TDAH com base nos critérios definidos pelo DSM-IV; que não tivesse recebido tratamento prévio com metilfenidato. **RESULTADOS:** A amostra foi composta de 24 pacientes, classificados pelo subtipo do TDAH em 41,7% desatento, 37,5% combinado e 20,8% hiperativo/impulsivo. Os pacientes apresentaram epilepsia parcial em 58,3% e epilepsia generalizada em 41,7%. A dose média do metilfenidato utilizada foi 0,52 mg/kg/dia (22,3 mg/dia). Tempo de seguimento foi de seis meses para todos os pacientes. Em 70,8% houve melhora dos sintomas do TDAH após seis meses de tratamento, e em 22 dos 24 pacientes (91,6%) não houve aumento da frequência de crises epiléticas. **CONCLUSÕES:** metilfenidato demonstrou-se efetivo no tratamento dos sintomas do TDAH em pacientes com epilepsia não controlada, e nos primeiros seis meses de estudo, não houve aumento significativo da frequência das crises epiléticas.

Descritores: 1. Transtorno de déficit de atenção / hiperatividade 2. Epilepsia 3. Metilfenidato 4. Comorbidades

SUMMARY

INTRODUCTION: Attention Deficit and Hyperactivity Disorder (ADHD) is observed in 30 to 40 % children and adolescents with epilepsy. Recent studies demonstrate the safety of methylphenidate (MPH) in patients with controlled epilepsy. There is a lack of studies of patients with uncontrolled epilepsy. **OBJECTIVE:** to study the efficacy and safety of MPH in children and adolescents diagnosed with ADHD and uncontrolled epilepsy. **METHODS:** We evaluated 24 patients with ages of 7 and 16 years, diagnosed with epilepsy and ADHD, outpatient speciality clinic which took place in the Ambulatório de Especialidades of the Universidade da Região de Joinville (Univille). Inclusions criterias: at least two seizures in the previous 6 months; the diagnosis of ADHD based on DSM-IV criteria. **RESULTS:** The results of 24 patients have been evaluated, classified according to subtype ADHD as the following: 41.7 % inattentive type, 37.5 % combined and 20.8% hyperactive/impulsive type. The sample was distributed as the following: partial epilepsy 58.3 % and generalized epilepsy 41.7 %. An average dose of MPH was 0.52 mg/kg/daily (22.3 mg daily). This was given for a period of 6 months to all patients. In 70.8 % the patients showed signs of improvement from ADHD symptoms and there was not increase of frequency of epileptic seizure in 22 of the 24 patients (91.6%). **CONCLUSIONS:** MPH was effective in the treatment of ADHD in patients with uncontrolled epilepsy. In the first 6 months of this study there was no increase of epileptic seizures.

Descriptors: 1. Attention deficit and hyperactivity disorder 2. Epilepsy 3. Methylphenidate 4. Comorbidities

1 INTRODUÇÃO

A associação entre Transtorno de Déficit de Atenção / Hiperatividade (TDAH) e epilepsia tem sido alvo de muitos estudos publicados recentemente¹⁻⁷. Tanto a epilepsia quanto TDAH podem causar importante impacto na vida social, escolar e emocional dos indivíduos afetados e são distúrbios com alta prevalência na infância e adolescência.

A prevalência do TDAH em crianças e adolescentes, no Brasil, é de 5%, similar ao encontrado em outros países⁸. A prevalência de epilepsia em crianças até 16 anos é de 0,5 a 1,0 %^{9,10}.

Pessoas com epilepsia apresentam elevada frequência de problemas comportamentais associados. A presença de comorbidades pode piorar o prognóstico, dificultar o tratamento com drogas antiepilépticas e, muitas vezes, se sobrepor ao diagnóstico da epilepsia¹¹. Na infância e na adolescência, os transtornos neuro-psiquiátricos mais observados, em associação com epilepsia, são o TDAH, o autismo, a depressão e a ansiedade¹¹⁻¹³. Estudos clínicos sugerem que 30-40% das pessoas com epilepsia também apresentam TDAH^{14, 15}.

O tratamento medicamentoso é o de escolha para a maioria dos pacientes com TDAH, determinando acentuada melhora nos sintomas cardinais (desatenção, hiperatividade e impulsividade) e conseqüentemente diminuindo, de modo significativo, as dificuldades acadêmicas, sociais, familiares e no trabalho^{16, 17}. O metilfenidato (MTF) é a primeira opção na terapêutica medicamentosa do TDAH o que se demonstra avaliando-se o

tamanho de efeito das diversas possibilidades medicamentosas, parâmetro mais adequado para comparar a eficácia entre medicações quando não há estudos bastante esclarecedores que avaliem diretamente a eficácia de uma medicação em relação à outra¹⁷⁻²¹.

O tamanho de efeito de uma medicação refere-se à comparação de sua eficácia em relação ao placebo para o tratamento de uma determinada doença²². Corresponde à diferença entre um grupo de pacientes que recebeu a medicação e outro que recebeu placebo, dividido pelo desvio-padrão combinado desses grupos. O tamanho de efeito igual ou maior que 0,6 é considerado grande; é definido como médio, quando entre 0,3 e 0,5 e pequeno, se menor que 0,3¹⁷⁻²⁰. O tamanho de efeito do metilfenidato, em diferentes estudos, variou de 0,8 a 1,3, consideravelmente superior ao de outras medicações disponíveis como a clonidina, a bupropiona e a imipramina que apresentam tamanho de efeito de 0,6 e da atomoxetina, com 0,7²³.

1.1 REVISÃO DE LITERATURA

1.1.1 TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO / HIPERATIVIDADE

I. Diagnóstico, histórico e epidemiologia

O TDAH é um distúrbio comportamental que se inicia na infância e persiste na vida adulta em mais da metade dos casos. Suas características básicas são a desatenção, a impulsividade e a hiperatividade²⁴.

O diagnóstico com base nos critérios estabelecidos pelo Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - quarta edição (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth edition* - DSM-IV)²⁵, requer a presença de, pelo menos, seis de nove características comportamentais de desatenção e hiperatividade / impulsividade, presentes há pelo menos seis meses, tendo iniciado antes dos sete anos de idade e resultando essa sintomatologia num funcionamento mal adaptativo e inconsistente com o nível de desenvolvimento (Anexo A). Ainda segundo o DSM-IV, em crianças com retardo mental, diagnóstico adicional de TDAH pode ser feito “apenas se os sintomas de desatenção ou hiperatividade forem excessivos para a idade mental da criança”²⁵.

O TDAH tem sido reconhecido por diferentes nomes há mais de um século. Os primeiros artigos referentes a alterações comportamentais similares ao TDAH foram relatados como complicações pós-traumatismos cranianos ou encefalites, publicados nas duas primeiras décadas do século passado, por English (1904), Hohman (1922) e Ebaugh (1923)^{26,27}. Após as

publicações associando problemas comportamentais a disfunções cerebrais, surgiram outras descrevendo o TDAH por vários termos, como “disfunção cerebral mínima” por Clements (1966), e “reação hiperkinética da infância ou adolescência” no DSM-II em 1968 ²⁶. A partir da publicação da terceira edição do DSM, em 1980, aparece o TDAH, pela primeira vez, com a denominação pela qual é reconhecido atualmente²⁸.

A prevalência varia de 2,2% até 17,8% e é provável que essa variação decorra mais das escolhas metodológicas dos diversos estudos do que das diferenças geográficas ²⁹⁻³¹. As publicações de maior rigor metodológico, do Brasil e de outros países, indicam a prevalência em torno de 5% em crianças de idade escolar ^{8, 30, 32-35}. Estudos em adultos estimam uma prevalência de 2 a 4,0% ³⁶.

II. Neurobiologia: neurotransmissores

Alterações em vias dopaminérgicas e noradrenérgicas desempenham importante papel na fisiopatologia do TDAH, apesar de não existir ainda compreensão total a respeito dos mediadores bioquímicos envolvidos ^{37, 38}. Evidências obtidas, por meio de estudos farmacológicos, de neuroimagem e de lesões cerebrais, sugerem que as catecolaminas, dopamina e noradrenalina, desempenhem papel fundamental ^{37, 39}. Mas, apesar desse maior envolvimento das catecolaminas, é provável que ocorra desequilíbrio entre os vários sistemas de neurotransmissores que interagem entre si, determinando os diferentes fenótipos observados ^{37, 40-42}. Nos últimos anos, também se atribui papel relevante a outros neurotransmissores bioquímicos

menos estudados como a serotonina, glutamina, histamina e acetilcolina^{38, 43-46}.

III. Neurobiologia: circuitos cerebrais

Pacientes com TDAH apresentam dificuldade na capacidade inibitória, o que implica em déficit na capacidade de controlar o comportamento motor e o próprio pensamento, além de não conseguir inibir os fatores que levam à distração⁴⁷. Essa dificuldade inibitória parece associar-se a déficit nos circuitos da região pré-frontal para os gânglios da base⁴⁷.

Algumas áreas e circuitos cerebrais, associadas à cognição e à atenção, são considerados candidatos ao local mais provável da disfunção dos pacientes com TDAH⁴⁸. O envolvimento dos circuitos da região pré-frontal e conexões subcorticais / fronto-estriatais é foco de vários estudos⁴⁹⁻⁵¹. Porém pesquisas com ressonância magnética funcional e estudos de imagem por tensor de difusão têm demonstrado o envolvimento de outras áreas e conexões funcionais como regiões dorsal anterior do cíngulo, do cíngulo posterior e do córtex parietal médio-posterior⁴⁸, gânglio basal, particularmente o núcleo caudado⁵², diversos circuitos que envolvem a substância branca, identificados por tratografia (estudos que examinam a integridade e a trajetória dos tratos e circuitos)⁵³ e outras regiões como amígdala, hipocampo, tálamo e cerebelo^{43, 54}.

IV. Neurobiologia: maturação, fatores ambientais e genética

Algumas pesquisas indicam que existe um atraso na maturação cortical dos pacientes com TDAH ⁵⁵⁻⁵⁷. Shaw et al.⁵⁵, utilizando técnicas computadorizadas, identificaram a trajetória do crescimento de milhares de pontos do córtex cerebral e demonstraram que a idade para atingir o pico de espessura cortical nas crianças com TDAH foi até 2,5 anos mais tarde, quando comparadas aos controles, principalmente nas regiões pré-frontais, importantes para o controle dos processos cognitivos incluindo atenção e planejamento motor ⁵⁵. Esse padrão de atraso maturacional, parece estar relacionado mais especificamente ao TDAH do que a outros transtornos neuro-psiquiátricos⁵⁶, como demonstrado em pesquisas com crianças com autismo ou com esquizofrenia que apresentam um desvio na evolução maturacional mais do que um atraso ^{58, 59}.

Fatores ambientais podem desempenhar papel importante na caracterização clínica do TDAH, ou no prognóstico, mas não há uma relação de causa/efeito ^{44, 60}. Filhos de pais com transtornos mentais, adversidades sociais e uma dinâmica familiar inadequada têm pior prognóstico evolutivo⁴⁴. Alguns estudos demonstraram que a exposição intra-útero à nicotina, é um fator de risco significativo para o desenvolvimento do TDAH nos filhos de mães fumantes⁶¹⁻⁶³.

Estudos genéticos de caráter molecular demonstram a participação de vários genes no TDAH ⁴⁰⁻⁴². Gizer et al.⁶⁴ publicaram uma revisão meta-analítica de estudos genéticos quantitativos (estudos com gêmeos e com adotados), para determinar quais genes candidatos mostram evidências

consistentes de associação com TDAH, e encontraram significativa associação para vários genes incluindo o gene do transportador de dopamina (DAT1), gene receptor D4 de dopamina (DRD4), gene do receptor D5 de dopamina (DRD5), gene do transportador de serotonina (5HTT), gene do receptor de serotonina (HTR1B) e o da proteína 25 associada a sinaptossoma (SNAP-25). Sugerem que estudos futuros explorem potenciais moderadores para essas associações, como diagnóstico de subtipos, gênero, presença de comorbidades ou exposição a fatores de riscos ambientais ⁶⁴.

V. Sintomatologia e quadro clínico

As crianças com TDAH geralmente são muito inquietas, agitam-se, interrompem conversas, não aguardam sua vez em brincadeiras ou na escola, perdem objetos com muita frequência. Por serem impulsivos, respondem aos professores antes mesmo de ouvir uma pergunta até o final ^{65, 66}.

Na escola, cometem erros simples, por distração (troca de sinais, letras, estrutura das operações matemáticas). Porém, no geral, não têm dificuldades para aprender, mas sim para executar as tarefas, com rendimento escolar abaixo do esperado ^{67, 68}. São, por vezes, rotuladas como malandras, preguiçosas, que vivem no “mundo da lua”, especialmente porque, quando numa atividade de maior interesse, conseguem permanecer mais atentas ^{65,66}.

A apresentação clínica varia conforme a idade da criança. Os mais novos são mais inquietos e impulsivos enquanto nos adolescentes e adultos, predominam as características da desatenção^{27, 44}. Cerca de 60% dos pacientes mantêm os sintomas na vida adulta, com menor hiperatividade, persistindo a desatenção. Apresentam dificuldades no relacionamento conjugal, envolvem-se mais freqüentemente em acidentes de trânsito, apresentam problemas no emprego e maior incidência de transtornos por uso de substância psicoativa^{36, 69-72}.

O TDAH é classificado em três subtipos: a) com predomínio de sintomas de desatenção, cerca de 30 %; b) com predomínio de sintomas de hiperatividade/impulsividade, 20%; c) subtipo combinado, cerca da metade dos casos. O tipo com predomínio de sintomas de desatenção é mais freqüente no sexo feminino, e é o que mais acarreta prejuízo no rendimento escolar, enquanto no subtipo com predomínio de hiperatividade/impulsividade encontram-se crianças com maior comprometimento social^{8, 25, 73}.

VI. Tratamento

Tratamentos comportamentais e intervenções psicossociais são necessários ao adequado manejo de pacientes com TDAH^{20, 74}, porém o tratamento medicamentoso é fundamental. O metilfenidato é o psicoestimulante mais utilizado no Brasil para tratamento do TDAH⁷⁵. A dose terapêutica situa-se entre 20 e 60 mg/dia (0,3 mg/kg/dia a 1 mg/kg/dia)^{76, 77}. Como a meia-vida do metilfenidato é curta – cerca de quatro horas,

geralmente se utiliza o esquema de duas ou três doses por dia, com ajustes da dose conforme a resposta clínica^{76, 78}.

A resposta ao MTF é eficaz em mais de 70% dos pacientes⁷⁷⁻⁸⁰, sendo que pode variar conforme a dosagem utilizada, a presença de comorbidades e as associações medicamentosas^{20, 81-84}. O MTF apresenta baixa frequência de efeitos colaterais, que foram considerados leves em 3% e moderados em 10% dos casos^{77, 85}, sendo que os efeitos adversos mais observados são perda de apetite, cefaléia, dor abdominal, irritabilidade, dificuldade em iniciar o sono e, com menor frequência taquiarritmia ou hipertensão⁸⁶⁻⁸⁸. Estudos mostram que de 2 a 10% dos pacientes que utilizam MTF suspendem o uso da medicação devido aos efeitos colaterais⁸⁴.

VII. Comorbidades neuro-psiquiátricas

Estudos revelam elevadas taxas de comorbidades neuro-psiquiátricas associadas ao TDAH⁸⁹. Num consenso de especialistas internacionais, foi ressaltada a mensagem de que “comorbidade é mais norma que exceção”⁹⁰. Souza et al.⁹¹ verificaram que, no grupo de crianças e adolescentes estudados, mais de 85% apresentavam transtornos comórbidos, sendo os transtornos de conduta e desafiador de oposição os mais comuns. Outros estudos também indicam a presença de transtorno bipolar, ansiedade, depressão e tiques^{86, 92, 93}.

Estudos epidemiológicos de pessoas com epilepsia indicam uma associação freqüente com o TDAH, com taxas de 8 a 77%, dependendo da

amostra e do critério utilizado para o diagnóstico do TDAH. A maioria dos estudos mostra prevalência que varia entre 30-40%^{2, 4, 94}. Dunn et al.^{2, 15}, avaliando distúrbios comportamentais em 175 crianças e adolescentes com epilepsia, diagnosticaram o TDAH em 38,7% do total da amostra, sendo 24% com TDAH com subtipo com predomínio de desatenção, 11% com predomínio combinado e em 2,3 % do subtipo hiperativo.

Persistem controvérsias se os sintomas de desatenção, hiperatividade e impulsividade, observados em crianças com retardo mental, fazem parte das próprias características clínicas do retardo mental ou de outra comorbidade, ou trata-se realmente de TDAH associado a retardo mental⁹⁵⁻¹⁰⁰. O fato é que crianças e adolescentes com retardo mental têm risco maior de desenvolver transtornos neuro-psiquiátricos e respondem ao tratamento dos sintomas do TDAH da mesma maneira que crianças com inteligência normal^{93, 94, 97, 101}. TDAH está presente em 7 a 18% delas^{92, 98, 102}. Por outro lado, outros autores estudaram a validade do diagnóstico de TDAH em adultos com quociente de inteligência (QI) elevado e concluíram que esses indivíduos possuem um padrão de comprometimento funcional, familiar e de comorbidades psiquiátricas similar àquele encontrado na população adulta com TDAH e QI médio^{70, 103}.

1.1.2 EPILEPSIA

I. Histórico e epidemiologia

Conhecida desde a antiguidade, a epilepsia ainda hoje provoca sentimentos conflituosos e preconceituosos, de rejeição, estigmatização e inadequação para as pessoas com epilepsia e para seus familiares. A palavra epilepsia foi utilizada, pela primeira vez, por Avicena, no século XI e origina-se do verbo grego *epilambanein* que significa ser tomado, atacado ou dominado¹⁰⁴.

A epilepsia é um distúrbio que afeta pessoas de todas as idades. A incidência varia de 11 a 131/100.000 por ano e a prevalência de 1,5 - 30/1000^{9, 10}. No Brasil, em estudo realizado em Porto Alegre, Fernandes et al.¹⁰⁵ determinaram prevalência de 16,5/1000 para epilepsia ativa e 20,3/1000 para epilepsia inativa, enquanto Borges et al.¹⁰⁶, em estudo realizado na cidade de São José do Rio Preto, no estado de São Paulo, demonstraram a prevalência de 18,6/1000 habitantes.

II. Conceitos, nomenclaturas e terminologias

A Associação Brasileira de Epilepsia define epilepsia, conforme a proposta da Liga Internacional Contra Epilepsia (ILAE - *International League Against Epilepsy*) em 2005^{107,108}, como um “distúrbio cerebral causado por predisposição persistente a gerar crises epiléticas e pelas conseqüências neurobiológicas, cognitivas, psicossociais e sociais da condição, devendo ter ocorrido pelo menos uma crise epilética”.

Por crise epiléptica, define-se a “presença de sinais e/ou sintomas transitórios devidos à atividade anormal excessiva ou síncrona de neurônios cerebrais” ^{107, 108}. Pode manifestar-se de diversas formas, desde descargas interictais eletroencefalográficas até surtos prolongados, cursando com crise epiléptica isolada ou assumindo a forma de estado de mal epiléptico, condição caracterizada por crise epiléptica isolada prolongada ou por crises repetidas a curtos intervalos ¹⁰⁹⁻¹¹¹.

Define-se, ainda, síndrome epiléptica, como “distúrbio em que ocorre agrupamento de sinais e sintomas que costumeiramente ocorrem juntos, como tipo de crise, etiologia, fatores precipitantes, idade, gravidade e prognóstico” ^{104, 108}.

As crises epilépticas são classificadas, conforme a classificação internacional de 1981, em três grupos: parciais ou focais, generalizadas e crises não-classificáveis ¹⁰⁹. As crises parciais ou focais são caracterizadas pela ativação neuronal de uma determinada área do cérebro, sendo subdivididas em parcial simples, quando há preservação da consciência e parcial complexa, quando há algum comprometimento da consciência. Nas crises epilépticas generalizadas deve haver envolvimento extenso de amplas áreas cerebrais, desde o início da crise epiléptica. São consideradas não classificáveis as crises que não se enquadram nos dois subtipos descritos ¹⁰⁸⁻¹¹².

A ILAE¹¹⁰ também propõe as seguintes terminologias: síndrome epiléptica idiopática, síndrome na qual há apenas a epilepsia, sem lesão estrutural cerebral ou outro sinal ou sintoma neurológico, de presumida

origem genética e idade dependente; síndrome epiléptica sintomática, quando as crises epiléticas resultam de uma ou mais lesões cerebrais identificáveis; síndrome epiléptica provavelmente sintomática ou criptogênica, usada para definir a síndrome que se acredita ser sintomática, mas sem nenhuma etiologia definida.

As epilepsias sintomáticas podem ser sub-classificadas conforme a etiologia, os fatores de risco e a relação temporal com o fator causal, como provocada e não-provocada¹¹³. As crises epiléticas sintomáticas provocadas (também chamadas sintomáticas agudas) são aquelas desencadeadas por insulto agudo ao cérebro, de origem sistêmica, metabólica, traumática, tóxica, etc., e que freqüentemente são crises epiléticas isoladas, mas também podem ser recorrentes. As crises sintomáticas não-provocadas (ou sintomáticas remotas) resultam de encefalopatias estáticas não-progressivas, tais como seqüelas de traumatismo craniano, encefalopatia hipóxico-isquêmica ou, ainda, devido a encefalopatias progressivas como neoplasias ou doenças neurodegenerativas¹¹³.

III. Etiologia, diagnóstico e prognóstico

Quanto mais completa for a investigação, maior será a possibilidade de determinar-se a etiologia da epilepsia em cada paciente. Quase todas as doenças que atingem a substância cinzenta, algumas que atingem a substância branca e muitas doenças sistêmicas podem causar crises epiléticas¹¹⁴. Técnicas especiais de imagem do cérebro e o avanço das

pesquisas genéticas diminuem progressivamente as percentagens de pacientes com epilepsia de origem desconhecida^{111, 115}.

O prognóstico da epilepsia depende, sobretudo, da etiologia, do tipo, do diagnóstico e de tratamentos adequados. A maioria das epilepsias tem bom prognóstico, com possibilidade de remissão de até 70% em cinco anos¹¹⁴.

1.1.3 EPILEPSIA E COMORBIDADES NEURO-PSIQUIÁTRICAS

A interpretação dos sintomas psiquiátricos como consequência natural das crises epiléticas ou como efeito colateral das drogas antiepiléticas (DAEs) pode ser responsável por avaliação e tratamento psiquiátrico inadequados^{116, 117}.

Diversos estudos indicam a presença de comorbidades psiquiátricas entre 40% e 70% das pessoas com epilepsia^{118, 119}, e essas comorbidades podem interferir significativamente no prognóstico, na qualidade de vida e no tratamento^{15, 120}. A epilepsia e o uso de DAEs podem igualmente afetar essas condições associadas^{88, 116, 117}.

I. Doenças psiquiátricas e epilepsia

Hanssen-Bauer et al.¹¹⁶ investigaram a ocorrência de doenças psiquiátricas em 74 crianças e adolescentes que freqüentavam um centro terciário de tratamento de epilepsia na Noruega e encontraram 77% com possível ou provável distúrbio psiquiátrico associado. Outros estudos

populacionais referem freqüências maiores de doenças comportamentais em pessoas com epilepsia não-complicada quando comparadas com outras doenças crônicas de origem não-neurológica ou com a população geral ^{116, 121}.

Num estudo epidemiológico de base populacional, realizado no Reino Unido, com o objetivo de determinar a prevalência e fatores de risco para o desenvolvimento de distúrbios comportamentais e emocionais em crianças e adolescentes com epilepsia, Turkey et al.¹¹⁸ identificaram a gravidade da epilepsia como um fator de risco para problemas emocionais e depressão, enquanto o comprometimento cognitivo estava relacionado a problemas comportamentais, especificamente problemas de conduta e TDAH. A gravidade da epilepsia também foi identificada, por Sherman et al.¹²², como um fator determinante para a associação TDAH / epilepsia.

No Brasil, Thomé-Souza et al.¹²³, estudando fatores determinantes para o tipo de distúrbio psiquiátrico num grupo de 78 crianças e adolescentes com epilepsia, encontraram 70% com algum transtorno psiquiátrico, sendo depressão (36,4%) e TDAH (29,1%) os mais comuns, e a epilepsia parcial foi o tipo de epilepsia mais significativamente associado aos distúrbios psiquiátricos.

II. Epilepsia e TDAH

Hermann et al.¹²⁴ estudaram 76 crianças e adolescentes com epilepsia idiopática de início recente e compararam a um grupo controle de 62 crianças saudáveis. Encontraram que 31% das crianças com epilepsia

apresentavam TDAH e somente 6% no grupo controle, sendo o subtipo desatento o mais comum e, além disso, os sintomas de TDAH na maioria dos casos precediam o aparecimento da primeira crise epiléptica.

Davies et al.¹¹⁹ observaram a presença de sintomas de TDAH em 12% das crianças com epilepsia, em 2,1 % das crianças com diabetes mellitus e em 2,2% nos controles, enquanto McDermott et al.¹²¹ observaram-na em 28% das crianças com epilepsia, em 12 % das crianças com cardiopatia e em 5% nos controles. Hoare e Mann¹²⁵ encontraram sintomas de desatenção em 30% dos pacientes com epilepsia, comparados com 10% nos controles, enquanto Caplan et al.¹²⁶ encontraram TDAH, transtorno desafiador de oposição ou transtorno de conduta em 25 % das pessoas com epilepsia estudadas.

Mesmo quando estudadas crianças com epilepsia de início recente (há menos de um ano), comparadas com grupo controle, foi demonstrada maior frequência de depressão (22% contra 4%), ansiedade (35,8% contra 22%) e TDAH (26,4% contra 10%)⁹⁴. Nesse mesmo grupo de pacientes, Jones et al.⁹⁴ observaram que um subgrupo (45%) já apresentava algum tipo de transtorno antes da primeira crise epiléptica, sugerindo influência de fatores neurobiológicos pré-existent, independentes da crise ou síndrome epiléptica, ou do tratamento medicamentoso^{94, 124, 127}.

III. Epilepsia e retardo mental

Outra associação freqüente, em pessoas com epilepsia, é a presença de retardo mental¹²⁸. A presença de déficit cognitivo na população geral é de

0,8-0,9%, e estima-se que a presença de epilepsia nessa população seja de 16 até 50%, aumentando conforme a gravidade do déficit cognitivo^{128, 129}. Acredita-se que, em média, 25% das pessoas com epilepsia podem ter comprometimento cognitivo¹³⁰. Essa população de pacientes, com epilepsia e deficiência mental, com maior frequência, tem epilepsia refratária, faz uso de politerapia e tem pior qualidade de vida¹²⁸⁻¹³⁰. Assim como as crianças com TDAH, crianças e adolescentes com epilepsia também têm pior rendimento escolar, quando comparadas a crianças sem epilepsia e com o mesmo nível cognitivo¹³¹.

IV. Diagnóstico de TDAH em pessoas com epilepsia

Em centros especializados de epilepsia, uma avaliação sistemática de crianças em vista ao diagnóstico de TDAH raramente é empregada¹¹⁹. O déficit de atenção em paciente com epilepsia deve ser avaliado com cuidado. Para Aldenkamp et al.¹⁴, quando há déficit atencional em paciente epilético, deve-se, inicialmente, considerar a hipótese de um sintoma secundário ao diagnóstico de epilepsia, e não TDAH. A desatenção pode dever-se a crises epiléticas subclínicas, sonolência secundária às DAEs, distúrbios cognitivos e comportamentais, além de associação com TDAH^{4, 14, 118, 132}.

V. Possíveis mecanismos fisiopatológicos comuns

Muitas hipóteses tentam explicar a associação entre TDAH e epilepsia: as duas condições dividem a mesma base neuropsicológica;

poderiam ter uma mesma predisposição genética; influência das DAEs na atenção e no comportamento; poderiam ter uma fisiopatologia comum, como na epilepsia de lobo frontal e, ainda, presença de atividade epileptiforme subclínica^{4, 5, 14, 118, 124, 133-138}. Discute-se também a possibilidade de a relação epilepsia / TDAH tratar-se de uma “comorbidade sucessiva”, ou seja, a possibilidade de que a epilepsia diminua o limiar para o desenvolvimento do TDAH¹²².

Mecanismos comuns: estudos de ressonância quantitativa e volumetria

Hermann et al.¹²⁴ apresentaram uma pesquisa que procura correlacionar alterações estruturais cerebrais em pacientes com TDAH e epilepsia. Estudaram 76 crianças e adolescentes com epilepsia idiopática de início recente e compararam-nas a um grupo controle de 62 crianças saudáveis. A análise por ressonância magnética quantitativa demonstrou que o TDAH, em pacientes epiléticos, estava associado com um significativo aumento da substância cinzenta em regiões do lobo frontal, e o tronco cerebral era significativamente menor¹²⁴. Como nesse grupo foi observado também que os sintomas de TDAH, na maioria dos casos, precedia o aparecimento da primeira crise epilética, os autores levantaram a hipótese de que esse achado poderia ser uma alteração estática, ou seja, não-progressiva, e observaram ainda que esse achado é diferente daqueles encontrados em outros estudos de volumetria cerebral em pacientes com TDAH que demonstraram alterações em outras regiões além da frontal, como cerebelo, corpo caloso e caudato^{57, 139, 140}.

Bechtel et al.¹³⁷ estudaram um grupo com 14 meninos com TDAH e epilepsia, comparando-o a um grupo de oito meninos com TDAH sem epilepsia e a um grupo controle com 12 meninos saudáveis, avaliando os mapas obtidos por meio de técnicas de imagem por tensores de difusão, com a avaliação da anisotropia fracionada, focando o estudo nas regiões do cerebelo. Procuraram identificar se há correlação entre epilepsia, TDAH e cerebelo, uma vez que alguns estudos de volumetria cerebral têm sugerido fortemente a participação do cerebelo no TDAH, e por não haver evidência do envolvimento do cerebelo na epilepsia. Encontraram conexões cerebelares deficientes em ambos os grupos (TDAH com e sem epilepsia), e sugerem que pacientes com TDAH e epilepsia poderiam ter uma mesma patologia cerebelar que os pacientes com TDAH sem epilepsia.

Em outros estudos, Kanemura et al.^{141, 142} compararam o crescimento do volume cerebral das regiões frontais e pré-frontais em crianças com epilepsia benigna da infância com paroxismos centrotemporais (EBPCT) com comprometimento cognitivo e comportamental, com crianças com EBPCT sem distúrbios comportamentais. Demonstraram que houve diferença na volumetria entre esses dois grupos e concluíram que a EBPCT, com presença de alterações comportamentais, apresentava maior alteração volumétrica de lobo frontal.

Mecanismos comuns: estudos de eletroencefalografia

Alguns estudos demonstram ser mais freqüente a presença de anomalias eletroencefalográficas em pacientes com TDAH, quando

comparados à população geral¹⁴³⁻¹⁴⁶, e questiona-se também qual o risco de crise epilética em pacientes com TDAH que mostram descargas epileptiformes no EEG^{134, 135, 147-151}.

Richter et al.¹⁴³ encontraram alterações epileptiformes em 6,1% de 347 crianças e adolescentes com TDAH sem epilepsia, e Reséndiz-Aparício et al.¹⁴⁴, num estudo retrospectivo onde foram analisados 1000 traçados eletroencefalográficos em crianças e adolescentes com transtornos psiquiátricos (sendo 422 com TDAH), encontraram alterações epileptiformes em 7,1%, enquanto se estima que, na população geral, a prevalência seja de 3,5%¹⁵².

Apesar de várias alterações eletroencefalográficas terem sido descritas em pacientes com TDAH, sua significância patogênica ainda não foi determinada^{130, 143, 153, 154}. A mais importante e consistente anomalia eletroencefalográfica encontrada, em pacientes com TDAH, parece ser o aumento das ondas tetas durante condições de repouso, mais evidente em regiões frontais^{154, 155}.

Para alguns pesquisadores, essas anomalias eletroencefalográficas indicam que devem existir alterações em circuitos neuronais, que não apresentam manifestações neurológicas específicas como a epilepsia, mas sim, poderiam ser a causa dos sintomas psiquiátricos, como quadros psicóticos, alucinações, disforia, irritabilidade e distúrbios de atenção^{143, 144}.

Clarke et al.¹⁵⁰ analisaram o efeito dos psicoestimulantes (metilfenidato e dextanfetamina) sobre o EEG de um grupo de 50 meninos com TDAH sem epilepsia, comparando-os com grupo controle, antes e seis

meses após o uso do psicostimulante. Observaram que a utilização dos estimulantes resultou em normalização das alterações eletroencefalográficas.

1.1.4 TDAH, EPILEPSIA E METILFENIDATO

A reconhecida eficácia do MTF no tratamento do TDAH sugere que essa medicação deveria ser utilizada também nas crianças com epilepsia associada^{77, 133}. Durante muito tempo, acreditou-se que o MTF poderia provocar crises epiléticas em pacientes vulneráveis ou diminuir o limiar epileptogênico. O PDR (*Physicians' Desk Reference*)¹⁵⁶, manual de recomendações e orientações às prescrições de drogas comercialmente disponíveis, amplamente utilizado pelos médicos americanos, e anualmente revisado, adverte e recomenda precaução ao se utilizar o MTF em pessoas com epilepsia, sendo que, na presença de crise epilética, sua prescrição deveria ser suspensa, apesar de não haver nenhum estudo controlado que demonstre efetivamente essa maior vulnerabilidade^{1, 3-7, 69, 147, 148, 157-159}.

I. Risco de crises epiléticas em pessoas que utilizam drogas psicotrópicas

Pessoas com epilepsia frequentemente necessitam de outras drogas psicotrópicas, especialmente antidepressivos e antipsicóticos, o que aumenta a preocupação dos médicos ao prescrevê-las sem que se conheça o real potencial epileptogênico de cada uma dessas associações^{147, 158-162}.

A taxa de incidência de crise epiléptica, em pacientes tratados com doses terapêuticas dos antidepressivos e antipsicóticos mais utilizados, variam de 0,1 a 1,5% ¹⁴⁷, enquanto, na população geral, o risco de primeira crise epiléptica não provocada é de 0,7 a 1,0% ^{9, 131}. Em pacientes que fizeram uso de uma dose excessiva, o risco de crise epiléptica aumenta consideravelmente, variando de 4 a 30% ¹⁴⁷.

Kanner¹⁵⁸, após extensa revisão da literatura, concluiu que os antidepressivos podem ser utilizados com segurança em pacientes com epilepsia, sendo os inibidores seletivos da recaptação da serotonina os mais seguros. Clomipramina, maprotilina, amoxapina, bupropiona, clorpromazina e clozapina deveriam ser evitados ^{147, 157, 160, 162-165}.

II. Risco de crise epiléptica em pessoas que utilizam MTF

Não existem publicações que evidenciem que tratamento a curto ou longo prazo com MTF aumente o risco de ocorrência de crises epilépticas^{1-4, 147, 148, 158, 161}. Alguns autores sugerem que o MTF seja considerado apenas como opção no tratamento de crianças com TDAH moderado ou grave e com crises epilépticas bem controladas. Para epilepsia sem crises controladas, poderia ser uma opção, levando-se em consideração o impacto negativo de não tratar-se os sintomas do TDAH, porém observando-se, antes do início do MTF, a adequação do uso das DAEs, intervenções psicossociais e alternativas ao tratamento^{6, 74, 157}.

No primeiro estudo com crianças e adolescentes com TDAH e epilepsia que utilizou MTF, publicado em 1986 por McBride et al.¹⁶⁶, foram

analisadas 20 crianças: oito tinham tido pelo menos uma crise nos 12 meses que antecederam o uso do MTF e 12 crianças estavam livres de crises há mais de um ano, sendo que, em ambos os grupos, não se observou aumento na frequência das crises epiléticas. Depois desse estudo, foram publicados somente outros onze: três retrospectivos, seis prospectivos e dois duplo-cegos controlados^{3, 69, 148, 149, 167-173}. Nessas 12 publicações, somente seis incluíram pacientes com epilepsia não controlada. As principais características desses estudos estão demonstradas na Tabela 1.

A atomoxetina, um inibidor da recaptação da norepinefrina, também tem demonstrado eficácia no tratamento do TDAH¹⁷⁴. Hernández e Barragán¹⁷⁵, num estudo retrospectivo com 27 crianças, não observaram a exacerbação do número de crises epiléticas em nenhuma. Wernicke et al.¹⁷⁴ também relataram ser a atomoxetina segura quando utilizada em crianças com epilepsia controlada.

Tabela 1 - Estudos sobre eficácia e segurança do MTF em pacientes com TDAH e epilepsia

Referência	Estudo	Resultado
Feldman et al. ¹⁷¹ , controlado, 1989	10 crianças com crises controladas (sem crises há três meses); duplo-cego, placebo	- Nenhuma aumentou a frequência de crises;
Wroblewski et al. ¹⁶⁷ , retrospectivo, 1992	Uso de MTF em 30 pacientes desatentos e epiléticos, com epilepsia ativa, pós-TCE	- sem piora das crises em 26 pacientes
Finck, et al. ¹⁶⁸ , prospectivo, 1995	20 crianças, vários tipos de epilepsia	- não houve aumento na frequência de crises
Gross-Tsur et al. ⁶⁹ , prospectivo, 1997	25 crianças com crises controladas; cinco com crises não controladas; oito semanas de MTF	- sem crises no grupo dos epiléticos controlados; - 3/5 crianças com epilepsia ativa aumentaram frequência das crises após MTF
Semrud-Clikeman, Wical ¹⁶⁹ , prospectivo, controlado, 1999	12 crianças com epilepsia parcial complexa	- sem piora das crises
Hemmer et al. ¹⁴⁸ , retrospectivo, 2001	30 crianças com TDAH, com alterações epileptiformes no EEG e sem epilepsia	- 4/30 desenvolveram crises
Moore et al. ¹⁷⁰ , prospectivo, 2002	oito adultos (três crises não controladas)	- um aumentou a frequência de crise
Gucuyener et al. ¹⁴⁹ , prospectivo, 2003	57 crianças com epilepsia ativa, e 62 com alteração no EEG, sem epilepsia	- cinco dos 57 pacientes com epilepsia aumentaram a frequência de crises
van der Feltz-Cornelis e Aldenkamp ³ , prospectivo, 2006	Seis adultos (três epilepsia, três crises psicogênicas);	- sem piora das crises epiléticas
Gonzalez-Heydrich et al. ¹⁷² , (apud Baptista et al. ⁶), duplo-cego, placebo, 2006	27 pacientes, MTF por 10 meses; um mês sem crise antes	- três pacientes apresentaram crises epiléticas (sendo um com placebo)
Gonzalez-Heydrich et al. ¹⁷³ , (apud Torres et al. ⁷), retrospectivo, 2004.	36 crianças com epilepsia, (19 com crises não-controladas)- comparou MTF com dextroanfetamina	- 1/19 crises não controladas usando MTF aumentou a frequência de crise epilética

III. Possíveis interações entre MTF e DAEs

Alguns estudos procuram relacionar interações medicamentosas entre o MTF e as DAEs, porém não foram demonstrados os possíveis efeitos do MTF de uma maneira clara^{147, 148, 158, 159, 173, 176}. Kupferberg et al.¹⁷⁷ não encontraram nenhuma mudança significativa nos níveis plasmáticos de fenobarbital, fenitoína ou primidona em 11 adultos com epilepsia que também faziam uso de MTF, enquanto que, em outros relatos de casos, foram descritas alterações nos níveis plasmáticos em associação de MTF com fenitoína, ou com carbamazepina^{178, 179}.

Efeitos adversos em resposta ao uso de MTF e DAEs já foram demonstrados, na maioria das vezes, em relatos de casos. Gara et al.¹⁸⁰ relataram dois casos de crianças que estavam em uso de ácido valpróico e desenvolveram discinesia imediatamente após associação com MTF. Gay e Ryan¹⁸¹ também relataram um caso de discinesia imediatamente após o início do MTF, porém em criança que não usava nenhuma DAE.

1.2 JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA

Apesar dos problemas atencionais e das dificuldades específicas do aprendizado em crianças com epilepsia poderem existir independentes, os problemas de atenção são um dos melhores indicadores do desempenho acadêmico de crianças com epilepsia^{132, 182}.

O tratamento adequado das alterações comportamentais melhora a qualidade de vida das pessoas com epilepsia. Fatores psicossociais não contribuem significativamente na etiologia do TDAH mas representam papel importante na gravidade e na persistência dos sintomas^{47, 60, 183}.

Durante longo tempo, acreditou-se que o MTF poderia provocar crises epiléticas em pacientes susceptíveis, apesar de não haver nenhum estudo controlado que demonstrasse efetivamente essa assertiva.

Pessoas com epilepsia não controlada com maior frequência apresentam problemas de atenção, de comportamento, pior desempenho escolar e poderiam efetivamente beneficiar-se do uso de psicoestimulantes⁸².

Apesar da falta de estudos duplo-cegos e randomizados, em pessoas com epilepsia e TDAH, para avaliar a segurança do MTF, os estudos abertos e a opinião dos principais estudiosos do assunto permitem que se considere como eficaz e segura a utilização desse estimulante em pacientes com epilepsia controlada^{6,15, 82}. Por outro lado, a inexistência de estudos que incluam um número significativo de crianças e adolescentes com epilepsia não controlada justifica a realização desta pesquisa.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Estudar a utilização do metilfenidato em crianças e adolescentes com sintomas de TDAH e epilepsia com crises epiléticas não completamente controladas.

2.2 Objetivos Específicos

1. Avaliar a eficácia do MTF em controlar os sintomas do TDAH na amostra estudada;
2. Avaliar se a utilização do MTF aumenta a frequência de crises epiléticas;
3. Analisar a frequência dos diferentes subtipos de TDAH na amostra de pacientes com epilepsia;
4. Analisar e correlacionar as alterações eletroencefalográficas com os subtipos de TDAH.

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo prospectivo, realizado no Ambulatório de Especialidades da Universidade da Região de Joinville (Univille), onde o pesquisador principal é professor e responsável pelo atendimento do ambulatório de neurologia pediátrica. Foram incluídas crianças e adolescentes, com diagnóstico de epilepsia e TDAH.

Crítérios de inclusão

- a) Idade entre 7 e 16 anos;
- b) Pacientes com diagnóstico de epilepsia, que tenham tido pelo menos duas crises epilépticas nos últimos seis meses; e que estejam em uso de droga antiepiléptica;
- c) Preencher os critérios diagnósticos do TDAH definidos pelo DSM-IV²⁵
- d) Não tenham usado MTF anteriormente;

Avaliações

- a) Avaliação do tipo de crise epiléptica, segundo os critérios definidos pela ILAE^{109, 110, 112,}
- b) Avaliação de comorbidades através da aplicação do Inventário de Comportamentos da Infância e Adolescência (CBCL - *Child Behavior Checklist*)¹⁸⁴⁻¹⁸⁶. Nos casos que foram identificados indivíduos com possível psicopatologia, estas foram classificados conforme os critérios do DSM-IV²⁵.

- c) Eletroencefalograma antes do início do tratamento com MTF;
- d) Tomografia de crânio e/ou ressonância magnética conforme indicação clínica;
- e) Avaliação neuropsicológica, através da Escala de Inteligência de Weschler (WISC-III)¹⁸⁷.

Utilização do metilfenidato

Foi iniciado o tratamento medicamentoso do TDAH, sem suspender nem fazer ajustes nas doses das DAEs que o paciente estava utilizando, prescrevendo-se cloridrato de metilfenidato 5 mg, em uma ou duas tomadas ao dia, com aumentos semanais de 10 mg, não excedendo 25 mg por dose, nem 60 mg por dia⁷⁶⁻⁷⁸. Tais aumentos levaram em consideração a resposta clínica, assim como o aparecimento de efeitos colaterais.

Acompanhamento e evolução

Foi feita a avaliação da eficácia do tratamento medicamentoso com MTF após um, dois, quatro e seis meses, por meio da escala para pais e professores MTA-SNAP-IV (Escala de Swanson, Nolan e Pelham, versão do Estudo de Tratamento Multimodal - quarta edição, Anexo B)¹⁸⁸.

Os responsáveis pelos pacientes receberam, na avaliação inicial, uma Ficha de Registro de Crises Epilépticas (Apêndice 1). O pesquisador principal deveria ser informado de cada crise epiléptica que um sujeito da pesquisa apresentasse, quando então eram analisadas as características

das crises e feita a avaliação da necessidade de se suspender ou de se continuar o tratamento com MTF.

Os responsáveis dos sujeitos incluídos foram informados sobre a pesquisa e consentiram em participar da mesma, assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice 2). O projeto desta pesquisa foi submetido à análise do Comitê de Ética em Pesquisa da Univille – COEP (ofício n. 005/2007-PRPPG/COEP), e à Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq, da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (protocolo 0504/07), tendo sido aprovado pelos dois comitês (Anexos C e D).

Foi elaborado um protocolo de atendimento desses pacientes (Apêndice 3) com base de dados criada no programa Excel® (*Office 2000*), e os resultados foram submetidos à análise estatística, usando-se o teste t-pareado, com nível de significância de 5%.

Normalização adotada

Este projeto de tese está apresentado de acordo com as normas elaboradas pelo Serviço de Biblioteca e Documentação da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, constantes do “*Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*” em vigor no momento desta apresentação¹⁸⁹. Referências: adaptadas de *Internacional Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver); abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

3.2 CASUÍSTICA

A amostra é composta por 24 crianças e adolescentes, dos quais 18 (75%) são meninos, com idade média de 14 anos e quatro meses (± 1 ano e 10 meses), com idade mínima de sete anos e um mês e máxima de 16 anos e nove meses. Todos os 24 sujeitos preencheram os critérios do DSM-IV para o diagnóstico de TDAH.

Na tabela a seguir, estão demonstradas as características da amostra quanto à presença ou não de repetição de ano escolar e a avaliação cognitiva.

Tabela 2 - Escolaridade (presença ou não de repetência de ano escolar) e avaliação cognitiva – AE/Univille – 2009

Característica	Frequência n (%)
Ano escolar	
Adequado para idade	13 (54,2%)
Abaixo (uma ou + repetências)	11 (45,8%)
WISC-III ^a (média, $\pm$ DP)	
QI total	79 ($\pm 10,9$)
QI verbal	80 ($\pm 9,5$)
QI execução	76 ($\pm 8,5$)

a, Escala de Inteligência de Weschler - Terceira versão¹⁸⁷

Na tabela 3, são apresentadas as características da epilepsia, quanto ao tipo de crise, tempo da doença, frequência de crises antes da inclusão no estudo e etiologia das crises epiléticas. A caracterização da população estudada, de cada paciente individualmente, está demonstrada na tabela 4.

Tabela 3 - Características clínicas da epilepsia encontradas nos pacientes com TDAH – AE/Univille – 2009

Características	Frequência n (%)
Duração da epilepsia	médio: 6 anos e 6 meses ($\pm 3,5$) mínimo: 8 meses máximo: 13 anos e 1 mês
Frequência de crises epilépticas nos seis meses anteriores ao início do MTF	
2 crises	11 (45,8%)
3 a 5 crises	7 (29,1%)
acima de 5 crises	6 (25,0%)
Número de DAE em uso no início da utilização do MTF ^a	
Monoterapia	16 (66,7%)
Politerapia	8 (33,3%)
Tipo de epilepsia ^b	
Epilepsia parcial	14 (58,3%)
Epilepsia generalizada	10 (41,7%)
Etiologia	
Sintomática	14 (58,3%)
Provavelmente sintomática	3 (12,5%)
Idiopática	7 (29,2%)
EEG (anormalidades epileptiforme)	
Generalizadas	10 (41,7%)
Focais	14 (58,3%)
Temporal	5 (20,8%)
Frontal	5 (20,8%)
Centro-temporal	2 (8,3%)
Parieto-occipital	2 (8,3%)

a, DAEs utilizadas: fenobarbital, carbamazepina, valproato de sódio, oxcarbazepina, topiramato, lamotrigina, clobazam; b, classificação ILAE^{109, 110}.

Tabela 4 - Caracterização da população estudada, e resultados obtidos em cada paciente - AE/Univille – 2009

Paciente	Idade (anos e meses), gênero, ano escolar e QI total	Subtipo do TDAH e comorbidade	Tempo de epilepsia (anos, meses)	Tipo, síndrome e etiologia da epilepsia	EEG (anormalidades, localização)	DAEs	Dose média diária do MTF (mg/dia e mg/kg/dia)	Eficácia	Quantidade de crises epiléticas	
									Antes do MTF	Após MTF
1	13,1 - M; normal; 84	TDAH/da S/ Comorbidade	9,0	P sintomática Toxo congênita	Focal, Temporal	OXC	30 (0,62)	Melhor	2	1
2	16,6 - M; abaixo; 79	TDAH/c S/ Comorbidade	7,2	P sintomática EMT	Focal, Temporal	CBZ	30 (0,47)	Melhor	2	0
3	13,1 - F; abaixo; 68	TDAH/da S/ Comorbidade	7,0	P prov. sint. TC / RM normais	Focal, Frontal	CBZ, FB, CLO	15 (0,32)	Igual	4	4
4	11 - M; abaixo; 81	TDAH/c TODO	5,7	G idiopática -mioclônica TC /RM normais	Generalizadas, Poliponta-ondas	FB	20 (0,54)	Pior	5	8
5	14, 2 - F; normal; 81	TDAH/da Depressão	6,0	G idiopática (Ausência) TC / RM normais	Generalizada, ponta-ondas 3hz/s	VPA	30 (0,50)	Melhor	> 10	>10
6	11,9 - F; abaixo; 69	TDAH/da TAG	8,5	P sintomática PT, PC, SHI	Focal, Frontal	VPA, OXC	20 (0,55)	Melhor	2	0
7	11,4 - M; normal;86	TDAH/hi S/ Comorbidade	2,6	P idiopática (Rolândica) TC/RM normais	Focal, Centro-temporal	CBZ	20 (0,55)	Melhor	2	2
8	7,1 - M; normal; 89	TDAH/c S/ Comorbidade	5,0	P sintomática PC, SHI	Focal, Frontal	OXC	15 (0,62)	Melhor	3	1
9	14,8 - M; abaixo; 78	TDAH/c S/ Comorbidade	6,1	G sintomática RM gliose PV	Generalizadas, Difusas	CBZ, VPA	20 (0,33)	Igual	2	1
10	14, 9 - M; normal; 80	TDAH/da Depressão	11	P sintomática PC hemiparético	Focal Parieto-occipital	CBZ	25 (0,46)	Igual	2	2
11	11, 2 - F; abaixo; 58	TDAH/da TAF	7,1	G sintomática Neurofibromatose 1	Generalizadas	CLO, TPM, OXC	30 (0,67)	Melhor	>10	>10
12	13, 10 - F; abaixo; 69	TDAH/c TAG	6,7	G sintomática SHI	Generalizadas	VPA	20 (0,50)	Melhor	2	0
13	15 - M; normal; 92	TDAH/hi S/ Comorbidade	13,1	P sintomática PT, PC, SHI	Focal, Frontal	OXC, VPA	20 (0,32)	Melhor	5	2
14	16,3 - M; normal; 89	TDAH/da Depressão	10	G Idiopática (Ausência) RM normal	Generalizada, ponta-ondas 3hz/s	VPA	30 (0,51)	Melhor	>10	> 10

Tabela 4 - Caracterização da população estudada, e resultados obtidos em cada paciente - AE/Univille – 2009 (continuação)

Paciente	Idade (anos e meses), gênero, ano escolar e QI total	Subtipo do TDAH e comorbidade	Tempo de epilepsia (anos, meses)	Tipo, síndrome e etiologia da epilepsia	EEG (anormalidades, localização)	DAEs	Dose média diária do MTF (mg/dia e mg/kg/dia)	Eficácia	Quantidade de crises epiléticas	
									Antes do MTF	Após MTF
15	7,3 - M; normal; 84	TDAH/c S/ Comorbidade	11,9	G sintomática AgCC	Generalizadas	FB, VPA	20 (0,83)	Melhor	>10	6
16	12,4 - F; abaixo; 86	TDAH/da TODO	5,3	P prov. sint. TC/ RM normais	Focal, Temporal	CBZ	20 (0,47)	Melhor	2	2
17	15,1 - M; abaixo; 60	TDAH/hi S/ Comorbidade	10,2	G sintomática (SLG) EMT, gliose PV	Generalizadas, Polipontas	VPA, CBZ, FB	15 (0,33)	Pior	>10	>10
18	13,3 - M; abaixo; 54	TDAH/c TDO	6,6	P sintomática Porencefalia	Focal, Parieto-occipital	CBZ	30 (0,64)	Melhor	3	3
19	11,9 - M; normal; 84	TDAH/da S/ Comorbidade	1,7	P idiopática (Rolândica) RM normal	Focal, Centro-temporal	CBZ	20 (0,51)	Igual	2	0
20	14,1 - M; abaixo; 86	TDAH/da TAG	12	P sintomática EMT	Focal, Temporal	LTC, OXC, CLO	20 (0,40)	Melhor	>10	>10
21	9, 2 - M; normal; 83	TDAH/c S/ Comorbidade	2,4	G idiopática (TC desp) RM normal	Generalizadas, Ondas lentas, Ponta-ondas	VPA	20 (0,71)	Melhor	2	1
22	16,9 - M; normal; 97	TDAH/hi TAG	10	P prov. sint. RM normal	Focal, Temporal	CBZ	30 (0,46)	Igual	3	0
23	7, 1 - M; normal; 79	TDAH/hi S/ Comorbidade	8 m	P idiopática RM normal	Focal, Frontal	OXC	15 (0,63)	Melhor	3	1
24	12,5 - M; normal; 80	TDAH/c S/ Comorbidade	2,2	G Sintomática M. neonatal	Generalizadas	VPA	20 (0,45)	Melhor	2	2

M, masculino; **F**, feminino; **TDAH/da**, TDAH subtipo desatento; **TDAH/c**, TDAH subtipo combinado; **TDAH/hi**, TDAH subtipo hiperativo/impulsivo; **TAG**, transtorno de ansiedade generalizada; **TAF**, transtorno de ansiedade fóbica; **TDO**, transtorno desafiador de oposição; **P**, epilepsia parcial; **G**, epilepsia generalizada; **prov. sint.**, provavelmente sintomática; **TC desp**, epilepsia tônico-clônica do despertar; **Toxo**, toxoplasmose; **EMT**, esclerose mesial temporal; **PT**, prematuridade; **SHI**, síndrome hipóxico-isquêmico; **PC**, paralisia cerebral; **PV**, periventricular; **AgCC**, agenesia de corpo caloso; **SLG**, síndrome de Lennox-Gastaut; **M. neonatal**, meningite neonatal; **TC**, tomografia de crânio; **RM**, ressonância magnética de crânio; **EEG**, eletroencefalografia; **OXC**, oxcarbazepina; **CBZ**, carbamazepina; **FB**, fenobarbital; **LTC**, lamotrigina; **CLO**, clobazam; **VPA**, ácido valpróico; **TPM**, topiramato.

Na tabela 5 são apresentados os diagnósticos de TDAH conforme os subtipos e a presença ou não de comorbidades com outros transtornos psiquiátricos.

Tabela 5 - Característica do TDAH, quanto aos subtipos e presença de comorbidades – AE/Univille – 2009

Característica	Frequência n (%)
TDAH – Subtipo	
Desatento	10 (41,7%)
Combinado	9 (37,5%)
Hiperativo / Impulsivo	5 (20,8%)
Presença de comorbidade	11 (45,8%)
Transtorno de ansiedade	5 (20,8%)
Depressão	3 (12,5%)
Transtorno desafiador opositivo	3 (12,5%)

4 RESULTADOS

Na tabela 6, estão apresentadas as localizações dos focos de atividade epileptiforme, conforme os subtipos de TDAH.

Tabela 6 - Localização das anormalidades epileptiformes conforme os subtipos de TDAH - AE/ Univille - 2009

Localização da anormalidade epileptiforme	Subtipos n (%)			Total	p [*]
	TDAH/hi	TDAH/da	TDAH/c		
Focal	4 (16,7%)	7 (29,1%)	3 (12,5%)	14 (58,3%)	
Frontal	2 (8,3%)	2 (8,3%)	1 (4,2%)	5 (20,8%)	
Temporal	1 (4,2%)	3 (12,5%)	1 (4,2%)	5 (20,8%)	
Centro-temporal	1 (4,2%)	1 (4,2%)	0	2 (8,3%)	
Parieto-occipital	0	1 (4,2%)	1 (4,2%)	2 (8,3%)	
Generalizada	1 (4,2%)	3 (12,5%)	6 (25%)	10 (41,7%)	

Teste-t, pareado, bicaudal. $p < 0,05$, significância estatística.

Generalizadas e focais: $p = 0,60$

Focais (TDAH/hi e TDAH/da): $p = 0,21$

Focais (TDAH/hi e TDAH/c): $p = 0,63$

Focais (TDAH/da e TDAH/c): $p = 0,09$

O MTF foi utilizado numa dosagem média de $0,52 (\pm 0,13)$ mg/kg/dia, equivalente a $22,3 (\pm 5,51)$ mg/dia, com variação de 0,40 a 0,86 mg/kg/dia.

Demonstram-se, na tabela 7, os resultados dos escores médios obtidos a partir das respostas de pais e professores ao questionário MTA-SNAP-IV¹⁸⁸, antes e depois da introdução do MTF. Os resultados da eficácia do MTF, obtido a partir das respostas ao MTA-SNAP-IV em controlar os sintomas do TDAH estão apresentados na tabela 8.

Tabela 7 - Resultado das médias dos escores da escala MTA-SNAP-IV, antes do metilfenidato e após seis meses de uso - AE/Univille - 2009

	ANTES DO MTF ^a	APÓS MTF	p*
Desatenção			
Pais	2,04	1,33	< 0,001
Professores	2,20	1,23	< 0,001
Hiperatividade/Impulsividade			
Pais	2,09	1,25	< 0,001
Professores	1,75	1,12	< 0,001
TDO ^b			
Pais	0,75	0,56	< 0,001
Professores	0,56	0,37	< 0,001

*teste-t, pareado bicaudal. p < 0,05, significância estatística.

a, MTF= metilfenidato; b, TDO= transtorno desafiador de oposição

Tabela 8 - Eficácia do MTF em controlar os sintomas do TDAH após seis meses de metilfenidato, de acordo com a escala MTA-SNAP-IV - AE/Univille – 2009

Eficácia do MTF	Frequência	p*
Melhor	17 (70,83%)	< 0,001
Igual	5 (20,83%)	< 0,001
Pior	2 (8,33%)	< 0,001

*teste-t, pareado bicaudal. p < 0,05, significância estatística.

A frequência de crises epiléticas nos primeiros seis meses após o início da utilização do MTF está apresentada na tabela 9. Foi considerado que houve piora, quando ocorreu aumento do número de crises epiléticas comparadas aos seis meses anteriores.

Tabela 9 - Frequência de crises epiléticas seis meses após início do metilfenidato – AE/Univille – 2009

Frequência de crises	n	%	p*
Sem piora (sem crises, com menos ou igual)	22	(91,6%)	< 0,001
Piora	2	(8,3%)	< 0,001

*teste-t, pareado, bicaudal. $p < 0,05$, significância estatística

5 DISCUSSÃO

A amostra apresentou uma maior frequência de meninos (3:1), o que está de acordo com a maioria dos estudos epidemiológicos^{9, 29, 30}. Estudos também apontam maior tendência de epilepsia no sexo masculino¹⁹⁰ mas esse fator não fez aumentar a relação entre meninos e meninas.

A expressão clínica da epilepsia difere com a idade. Crianças e adolescentes são vulneráveis em qualquer idade e mostram também maior frequência de epilepsia ativa, ocorrendo declínio no início da vida adulta^{114, 190}. A idade média encontrada no presente estudo (14 anos e quatro meses) foi mais alta que a encontrada por outros autores que também estudaram crianças e adolescentes com epilepsia e TDAH. Gross-Tsur et al.⁶⁹, Finck et al.¹⁶⁸, Semrud-Clickeman et al.¹⁶⁹ e Gucuyener et al.¹⁴⁹ encontraram, em seus grupos, idades médias entre 8,9 e 9,9 anos.

No presente estudo, optou-se por incluir crianças com sintomas de TDAH, conforme os critérios do DSM-IV, mesmo quando tinham QI baixo, pelo fato de que estas crianças podem responder ao tratamento dos sintomas do TDAH da mesma maneira que crianças com inteligência normal e pelo fato de que vários estudos sugerem que o TDAH é um diagnóstico válido também para as crianças com retardo mental⁹⁵⁻⁹⁷. Foram incluídas aquelas crianças nas quais os sintomas de desatenção e hiperatividade foram excessivos para a idade mental, conforme preconizado pelo DSM-IV²⁵.

Na amostra deste estudo, observou-se que 45,8% (11 pacientes) apresentaram, pelo menos, uma repetência de ano escolar e o QI total

médio encontrado foi de 79. Estudos indicam que crianças com TDAH correm risco de fracasso escolar duas a três vezes maiores do que crianças sem TDAH e com inteligência equivalente. Observa-se, ainda, discrepância entre o potencial intelectual e o desempenho acadêmico, mesmo entre crianças com inteligência superior à média⁶⁷.

Kinney et al.¹⁹¹ compararam dois grupos de crianças com TDAH, um grupo com e o outro sem epilepsia; encontraram que as crianças do grupo com epilepsia tinham escores significativamente mais baixos na escala de inteligência (WISC). Gucuyener et al.¹⁴⁹ encontraram, no grupo de crianças com TDAH e epilepsia, um QI médio total de 89 enquanto, no grupo controle, de crianças com TDAH e alterações eletroencefalográficas porém sem epilepsia, o QI médio demonstrado foi 97. Semrud-Clikeman e Wical¹⁶⁹ estudaram crianças com epilepsia parcial complexa com e sem TDAH, comparando a grupos controles e encontraram que o grupo com TDAH e epilepsia tinha a média de QI total mais baixa (84), seguido dos grupos com epilepsia somente (86,4), grupo somente com TDAH (92) e controles sem TDAH e sem epilepsia (104).

O comprometimento cognitivo, em pessoas com epilepsia, está relacionado a diversos fatores, entre eles o tipo de crise, a idade de início, a resposta ao tratamento e a etiologia^{128, 192, 193}. A atividade epileptiforme “subclínica” no EEG pode acompanhar-se de distúrbio cognitivo transitório, mesmo na ausência de crises epiléticas^{192, 194, 195}. Os mecanismos exatos pelos quais as pessoas com epilepsia apresentam déficit de atenção são

desconhecidos e parecem ser diferentes entre epilepsias focais e generalizadas^{192, 193}.

A amostra foi bastante heterogênea em relação às características da epilepsia (tabela 3). Observaram-se desde pacientes que tiveram a primeira crise epilética precocemente (oito meses de idade), até aqueles que apresentaram a primeira crise no início da adolescência (13 anos); crises epiléticas parciais (58%) ou generalizadas (42%) em proporções similares. Houve maior frequência de epilepsias sintomáticas ou provavelmente sintomáticas, observados em 17 pacientes (70%). Gonzalez-Heydrich et al.¹⁷³ relataram, em sua amostra com 36 crianças com TDAH e epilepsia, que 29 (81%), apresentavam epilepsia parcial, sendo 22% sintomáticas, enquanto Sherman et al.¹²² observaram que, das 203 crianças de seu estudo que pesquisava a prevalência de TDAH em pacientes com epilepsia grave, 74% tinham epilepsia parcial.

A heterogeneidade da amostra - não houve predomínio de um tipo de crise ou síndrome epilética, foi importante no sentido de impedir que este estudo ficasse restrito a um grupo específico. Dessa forma, os resultados aqui apresentados poderiam ser inferidos para a população epilética geral, embora seja essa inferência limitada pela pequena amostra desta pesquisa.

A presença de anomalias eletroencefalográficas, em pacientes com TDAH, é demonstrada por diversos autores, porém não há consenso quanto à especificidade dessas alterações^{135, 143, 144}. Alguns estudos indicam serem mais evidentes as anomalias eletroencefalográficas nas regiões frontais^{145,}

Em todos os EEG da presente amostra, por tratar-se de crianças e adolescentes com crises epiléticas não controladas, foram observadas anormalidades eletrográficas, com diversos padrões epileptiformes, com predomínio das alterações focais (58%), sendo que, em 42% delas, o foco era em região temporal ou frontal; enquanto anomalias epileptiformes generalizadas, foram observadas em 10 pacientes (41,7%) - tabela 3.

Diferente do que se observa na maioria das amostras de TDAH sem epilepsia, que indicam o predomínio do subtipo combinado (TDAH/c)^{8, 31, 44, 196}, no presente estudo encontrou-se uma maior frequência de crianças e adolescentes com TDAH com o subtipo desatento (TDAH/da), 10 dos 24 pacientes (41,7%).

Estudos clínicos que procuraram identificar a prevalência do TDAH em pacientes com epilepsia, também encontraram maior frequência do TDAH/da^{2, 122, 124, 136}. Sherman et al.¹²² encontraram 40% TDAH/da contra 18% TDAH subtipo hiperativo/impulsivo (TDAH/hi), enquanto Dunn et al.², num estudo com 175 crianças e adolescentes com epilepsia e problemas comportamentais, encontraram o TDAH em 37,7% do total da amostra, sendo o subtipo desatento também o mais frequente (63%), seguido do TDAH/c, com 30,3% e do TDAH/hi com 6%. No estudo de Hermann et al.¹²⁴, 12 de 23 crianças (52,1%), apresentavam TDAH/da.

Esse predomínio do subtipo desatento é uma das principais peculiaridades nessa população de crianças e adolescentes com epilepsia e TDAH^{2, 124}. Isso talvez esteja relacionado aos mecanismos fisiopatológicos comuns ao TDAH e epilepsia^{57, 124, 137, 143}.

Algumas DAEs tais como fenobarbital, topiramato e gabapentina, podem provocar hiperatividade e desatenção, mesmo em monoterapia e baixas doses, enquanto que fenitoína, oxcarbazepina e tiagabina, não se associam a comprometimento da atenção e do comportamento e, ainda, carbamazepina e lamotrigina poderiam inclusive melhorar a atenção e o comportamento¹⁵⁷⁻¹⁵⁹.

Procurou-se correlacionar as alterações eletroencefalográficas com os subtipos do TDAH encontrados no presente estudo (tabela 6). Observou-se que tanto anomalias epileptiformes focais quanto generalizadas estão presentes nos três subtipos do TDAH. Alterações focais foram mais frequentemente observadas nos subtipos TDAH/hi e TDAH/da, enquanto no TDAH/c foram mais freqüentes as anomalias generalizadas, sendo que não houve diferença estatisticamente significativa quando comparados os diferentes subtipos.

Poucos estudos dedicaram-se a comparar as localizações das anomalias eletroencefalográficas com as diferenças clínicas do TDAH. Dunn et al.² não constatarem diferenças significativas no EEG de 95 crianças e adolescentes com TDAH e epilepsia, quando compararam os diferentes subtipos de TDAH com a localização da anormalidade epileptiforme, encontrando tanto anomalias focais (frontais, temporais, centrais ou parietais) quanto generalizadas em proporções similares.

A presença de comorbidade psiquiátrica, em pacientes com TDAH, pode alterar o prognóstico e mudar o tratamento do TDAH⁹¹. Além da epilepsia e do TDAH, encontrou-se, nesse estudo, que 11 das 24 crianças e

adolescentes (45,8%) apresentavam algum outro diagnóstico psiquiátrico, sendo que sintomas de internalização foram os mais freqüentes (transtorno de ansiedade e depressão em oito dos 11 pacientes).

Hermann et al.¹²⁴ estudaram um grupo de crianças e adolescentes com epilepsia e TDAH e compararam-no a um grupo controle de crianças e adolescentes com epilepsia sem TDAH. Encontraram nos dois grupos, em proporções similares, depressão, ansiedade, tiques e transtornos psicóticos. Mas encontraram uma proporção significativamente maior de transtorno desafiador opositivo no grupo de epilepsia com TDAH.

Na amostra composta por 28 crianças e adolescentes, estudada por Souza et al.⁹¹, na qual foi observada uma taxa de comorbidades muito maior que a deste estudo (45,8% contra 85,7%), a presença de epilepsia foi considerada critério de exclusão. Por outro lado, estudos que pesquisaram a presença de comorbidade em pacientes com TDAH a partir de grupos de crianças com epilepsia, também encontraram a prevalência dos transtornos de ansiedade e depressão^{94, 123, 197}.

Muitos estudos controlados demonstram a eficácia dos psicoestimulantes no tratamento do TDAH, que gira em torno de 70% na maioria dos estudos^{44, 75, 76, 79, 90, 198}. No Brasil, Guerreiro et al.⁸⁰ relataram uma resposta satisfatória em 79,1% de uma amostra de 24 pacientes com TDAH sem epilepsia.

Várias escalas servem como instrumentos de avaliação, acompanhamento e auxiliam no diagnóstico do TDAH^{188, 199-201}. Neste estudo, optou-se por utilizar o SNAP-IV-MTA, para acompanhar a eficácia do

tratamento que inclui, além dos 18 itens correspondentes ao diagnóstico do TDAH, oito sintomas correspondentes ao transtorno desafiador e de oposição, por ser um questionário de domínio público, que utiliza uma escala com escores quantitativos de quatro pontos, com versão em português¹⁸⁸.

A amostra deste estudo demonstrou que o uso do MTF é também eficaz para os pacientes com o diagnóstico de epilepsia e TDAH. Foi observada a eficácia do MTF em melhorar os sintomas do TDAH em 70,8% dos pacientes.

Foram encontradas, 12 publicações que utilizaram MTF em pacientes com epilepsia e TDAH. Duas não relatam seus resultados quanto à eficácia^{3, 148}; duas relataram que a eficácia foi de 100% da amostra estudada^{167, 170}; seis descreveram-na como “melhora” ou “melhora significativa”^{166, 168, 169, 171-173}. Gross-Tsur et al.⁶⁹ e Gucuyener et al.¹⁴⁹ relataram taxas de melhora similares às deste estudo (70 e 77% respectivamente). Moore et al.¹⁷⁰ concluíram, em seu estudo com oito adultos epiléticos, que a utilização do MTF promoveu melhora dos efeitos sedativos das DAEs, melhora na qualidade de vida, sem significativa piora na frequência das crises epiléticas.

Dessas 12 publicações acerca do uso do MTF em pessoas com epilepsia e TDAH, oito especificaram a dose do MTF utilizado que variou de 0,3 a 1,0 mg/kg/dia, com dose média de 0,6 mg/kg/dia^{3, 69, 148, 149, 166, 168, 171, 173}, dose média também utilizada para pacientes com TDAH sem epilepsia⁷⁷, e que está de acordo com a dose média utilizada no presente estudo (0,52 mg/kg/dia).

Na amostra aqui apresentada, o MTF demonstrou-se seguro, não aumentando a frequência das crises epiléticas na quase totalidade dos casos (91,6%), conforme demonstrado na tabela 8.

Somente em sete das 12 publicações que utilizaram MTF em pessoas com epilepsia, foram incluídos pacientes com crises epiléticas não controladas pelo menos nos três meses que antecederam o início do estudo. Em quatro estudos, a amostra era composta de menos de 10 pacientes: McBride et al.¹⁶⁶ oito pacientes, Groos-Tsur et al.⁶⁹ cinco pacientes, Moore et al.¹⁷⁰ e Van der Feltz-Cornelis et al.³ com três pacientes adultos em cada estudo. Wroblewski et al.¹⁶⁷ estudaram 30 pacientes adultos com epilepsia pós-traumatismo de crânio, enquanto Gonzalez-Heydrich et al.¹⁷³ num estudo controlado comparando o uso do MTF com dextroanfetamina, incluíram, em sua amostra, 19 crianças e adolescentes com TDAH e epilepsia. O estudo que incluiu a maior amostra foi o de Gucuyener et al.¹⁴⁹ com 57 crianças e adolescentes.

Em nenhum desses estudos, como tampouco naqueles em que foram pesquisados pacientes com epilepsia controlada^{168, 169, 171} ou apenas com alteração epileptiforme eletroencefalográfica e sem crise epilética¹⁴⁸, constatou-se aumento da frequência ou aparecimento de crises epiléticas após utilização do MTF.

Hemmer et al.¹⁴⁸ utilizaram MTF para tratar os sintomas do TDAH em um grupo de 205 crianças e adolescentes, das quais 30 tinham alteração epileptiforme no EEG (15,4%), sem epilepsia. Observaram que, 12 meses após o início do MTF, ocorreu crise epilética em uma das 175 crianças sem

anomalias no EEG e, em três das 30, com alteração no EEG, concluíram que a ocorrência de crise epiléptica em 4/205 pacientes (2%) não é “excepcionalmente alarmante”, tendo em vista a estimativa de 1% de ocorrência de crise epiléptica não febril até 14 anos de idade e de 0,4-0,8% até 11 anos de idade^{148, 151}.

Os dois pacientes do presente estudo que aumentaram a frequência das crises epiléticas após a introdução do MTF, são os mesmos que também não referiram melhora dos sintomas do TDAH após seis meses de uso do MTF (tabela 4, pacientes 4 e 17).

Um desses pacientes que apresentou piora na frequência das crises epiléticas, apresenta TDAH/c, apresentava transtorno desafiador opositivo, com rendimento escolar ruim, porém com QI normal (81). Epilepsia generalizada idiopática, com descargas generalizadas ao EEG, TC e RNM de crânio normais. Estava em uso de MTF em dose média (0,54 mg/kg/dia), e fenobarbital. Nos seis meses antes do início do MTF, havia apresentado cinco crises epiléticas e, nos seis meses após, oito crises.

O outro paciente que apresentou piora apresentava TDAH/hi, sem comorbidade psiquiátrica associada, com diagnóstico de Síndrome de Lennox-Gastaut. Epilepsia generalizada, sintomática, secundária à encefalopatia hipóxico isquêmica perinatal, com EEG demonstrando descargas generalizadas com polipontas e apresentava, ainda, imagem na RNM de crânio sugestiva de esclerose hipocampal e retardo mental (QI total 60). Estava em uso de politerapia (valproato, carbamazepina e fenobarbital), e já apresentava grande frequência de crises epiléticas antes do início do

MTF. Esse paciente estava em uso de uma dose média de MTF, considerada baixa (0,33 mg/kg/dia).

Limitações do estudo

O tamanho reduzido da amostra torna difícil que as análises estatísticas forneçam dados epidemiológicos significativos. O principal fator que contribuiu para a limitação da amostra foi a recusa dos pacientes e/ou seus responsáveis em participar do estudo.

O pequeno número de pacientes incluídos não permitiu que, após a divisão da amostra em crises parciais ou generalizadas e nas diferentes anormalidades eletroencefalográficas, fosse feita uma correlação entre elas e o desfecho; além disso, a variedade das DAEs utilizadas e em diferentes esquemas (sete diferentes fármacos, em monoterapias ou em diferentes associações), também não permitiu a correlação com o desfecho.

Sugestões e recomendações

Os resultados positivos deste e de outros estudos quanto à eficácia e à segurança do MTF, permitem prescrevê-lo para pessoas com crises epiléticas não controladas, com certa segurança, enquanto se aguardam estudos de base populacional, randomizados e duplo-cegos. Porém, quando a prescrição de MTF em pacientes epiléticos for necessária, algumas recomendações são pertinentes:

- a. informar os pacientes que se pode utilizar MTF porém, devido ao pequeno número de estudos controlados, uma observação cuidadosa deverá ser feita;
- b. avaliar o grau de impacto do TDAH na qualidade de vida do paciente e a adequada indicação do MTF;
- c. certificar-se de que o paciente esteja recebendo adequadamente intervenções psicossociais, bem como orientação familiar e escolar quanto ao TDAH;
- d. ter um registro adequado da frequência das crises epiléticas antes do início do MTF;
- e. avaliar cuidadosamente o diagnóstico da epilepsia e otimizar o uso das DAEs;
- f. observar atentamente as interações medicamentosas, quando se estiver utilizando mais de uma DAE ou se o paciente estiver utilizando alguma outra droga psicotrópica;
- g. solicitar dosagens séricas das DAEs e, se possível, do MTF regularmente;
- h. não se utilizar o MTF por períodos mais prolongados que o necessário.

6 CONCLUSÕES

1. No presente estudo, o uso do MTF em pacientes com TDAH e epilepsia demonstrou-se eficaz em 17/24 pacientes (70,8%) em controlar os sintomas do TDAH;
2. O uso do MTF foi seguro, não ocorrendo o aumento da frequência das crises epiléticas em 22 dos 24 pacientes da amostra (91,6%);
3. Na nossa amostra não foi possível observar um predomínio de um subtipo específico do TDAH, porém o subtipo do TDAH mais observado em associação à epilepsia foi com predomínio de desatenção (41,7%), seguido do subtipo combinado (37,5%);
4. Não houve diferença estatisticamente significativa quando comparada a frequência das alterações eletroencefalográficas generalizadas ou focais ($p=0,60$), ou quando comparadas as localizações das anormalidades epileptiformes focais, entre os diferentes subtipos de TDAH.

7 ANEXOS

Anexo A

Critérios do DSM-IV, para TDAH²⁵

A. Ou 1 ou 2

1) seis (ou mais) dos seguintes sintomas de desatenção persistiram por pelo menos 6 meses, em grau mal-adaptativo e inconsistente com o nível de desenvolvimento:

Desatenção:

- (a) freqüentemente deixa de prestar atenção a detalhes ou comete erros por descuido em atividades escolares, de trabalho ou outras
- (b) com freqüência tem dificuldades para manter a atenção em tarefas ou atividades lúdicas
- (c) com freqüência parece não escutar quando lhe dirigem a palavra
- (d) com freqüência não segue instruções e não termina seus deveres escolares, tarefas domésticas ou deveres profissionais (não devido a comportamento de oposição ou incapacidade de compreender instruções)
- (e) com freqüência tem dificuldade para organizar tarefas e atividades
- (f) com freqüência evita, antipatiza ou reluta a envolver-se em tarefas que exijam esforço mental constante (como tarefas escolares ou deveres de casa)
- (g) com freqüência perde coisas necessárias para tarefas ou atividades (por ex., brinquedos, tarefas escolares, lápis, livros ou outros materiais)
- (h) é facilmente distraído por estímulos alheios à tarefa
- (i) com freqüência apresenta esquecimento em atividades diárias

(2) seis (ou mais) dos seguintes sintomas de hiperatividade persistiram por pelo menos 6 meses, em grau mal-adaptativo e inconsistente com o nível de desenvolvimento:

Hiperatividade:

- (a) freqüentemente agita as mãos ou os pés ou se remexe na cadeira
- (b) freqüentemente abandona sua cadeira em sala de aula ou outras situações nas quais se espera que permaneça sentado
- (c) freqüentemente corre ou escala em demasia, em situações nas quais isto é inapropriado (em adolescentes e adultos, pode estar limitado a sensações subjetivas de inquietação)
- (d) com freqüência tem dificuldade para brincar ou se envolver silenciosamente em atividades de lazer
- (e) está freqüentemente "a mil" ou muitas vezes age como se estivesse "a todo vapor"
- (f) freqüentemente fala em demasia

Impulsividade:

- (g) freqüentemente dá respostas precipitadas antes de as perguntas terem sido completadas
- (h) com freqüência tem dificuldade para aguardar sua vez
- (i) freqüentemente interrompe ou se mete em assuntos de outros (por ex., intromete-se em conversas ou brincadeiras)

B. Alguns sintomas de hiperatividade-impulsividade ou desatenção que causaram prejuízo estavam presentes antes dos 7 anos de idade.

C. Algum prejuízo causado pelos sintomas está presente em dois ou mais contextos (por ex., na escola [ou trabalho] e em casa).

D. Deve haver claras evidências de prejuízo clinicamente significativo no funcionamento social, acadêmico ou ocupacional.

E. Os sintomas não ocorrem exclusivamente durante o curso de um Transtorno Invasivo do Desenvolvimento, Esquizofrenia ou outro Transtorno Psicótico e não são melhor explicados por outro transtorno mental (por ex., Transtorno do Humor, Transtorno de Ansiedade, Transtorno Dissociativo ou um Transtorno da Personalidade).

Anexo B

MTA - SNAP-IV

NOME: _____

DATA: _____ SÉRIE: _____

PROFESSOR (a): _____ Telefone para contato: _____

Para cada item, escolha a coluna que **melhor** descreve o(a) aluno(a) e marque um **X**:

		Nem um pouco	Só um pouco	Bastante	Demais
1	Não consegue prestar muita atenção a detalhes ou comete erros por descuido nos trabalhos da escola ou tarefas				
2	Tem dificuldade de manter a atenção em tarefas ou atividades de lazer				
3	Parece não estar ouvindo quando se fala diretamente com ele				
4	Não segue instruções até o fim e não termina deveres da escola, tarefas ou obrigações.				
5	Tem dificuldade para organizar tarefas e atividades				
6	Evita, não gosta ou se envolve contra vontade em tarefas que exigem esforço mental prolongado.				
7	Perde coisas necessárias para atividades (por exemplo: brinquedos, deveres da escola, lápis ou livros)				
8	Distrai-se com estímulos externos				
9	É esquecido em atividades do dia-a-dia				
10	Mexe com as mãos ou os pés ou se remexe na cadeira				
11	Sai do lugar na sala de aula ou em outras situações em que se espera que fique sentado				
12	Corre de um lado para outro ou sobe demais nas coisas em situações em que isto é inapropriado				
13	Tem dificuldade em brincar ou envolver-se em atividades de lazer de forma calma				
14	Não pára ou freqüentemente está a “mil por hora”				
15	Fala em excesso				
16	Responde as perguntas de forma precipitada antes de elas terem sido terminadas				
17	Tem dificuldade de esperar sua vez				
18	Interrompe os outros ou se intromete (por exemplo, mete-se nas conversas/jogos)				
19	Descontrola-se				
20	Discute com adultos				
21	Desafia ativamente ou se recusa a atender pedidos ou regras de adultos				
22	Faz coisas de propósito que incomodam outras pessoas				
23	Culpa os outros pelos seus erros ou mau comportamento				
24	É irritável ou facilmente incomodado pelos outros				
25	É zangado e ressentido				
26	É maldoso ou vingativo				

ANEXO C

Universidade da Região de Joinville - **UNIVILLE**
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação PRPPG
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
Fone: 3461-9039 comitetica@univille.edu.br

Joinville, 15 de março de 2007

OFÍCIO N.º 005/2007 - PRPPG/COEP

Para Prof. Julio Amaro de Sá Koneski
Projeto de Pesquisa
UNIVILLE

Apresentamos a seguir o parecer do Projeto de Pesquisa: **“TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE E EPILEPSIA: EFICÁCIA E SEGURANÇA DO METILFENIDATO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM CRISES CONVULSIVAS NÃO ADEQUADAMENTE CONTROLADAS”**, de sua autoria.

O referido projeto foi analisado e verificou-se que atende plenamente aos parâmetros descritos na Resolução 196/96 e suas complementares, dessa forma está aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNIVILLE.

Atenciosamente,

Dina C. Condeixa
Dina C. Condeixa

Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa da UNIVILLE

Membros do Comitê de Ética em Pesquisas da UNIVILLE:

Carlos J. Serapião, Dina Carazzai Condeixa, Elzira Munhoz, Lucinda Clarita Boehm, Marco F. Mastroeni, Mariluci Neis Carelli, Maristela Adamovski, Paulo Henrique C. de França.

ANEXO D

Ao
Departamento de Neurologia

O Presidente da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em **26.06.07**, tomou ciência da execução do Protocolo de Pesquisa nº **0504/07**, intitulado: **"TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE E EPILEPSIA: EFICÁCIA E SEGURANÇA DO METILFENIDATO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM CRISES CONVULSIVAS NÃO ADEQUADAMENTE CONTROLADAS"**.

No que tange sua parte empírica será desenvolvido na **UNIVERSIDADE DA REGIÃO DE JOINVILLE-UNIVILLE**, tendo seu Comitê de Ética aprovado o estudo em 15.03.07.

Pesquisador Responsável: **Prof. Dr. Ricardo Nitrini**

Pesquisador Executante: **Dr. Júlio Amaro de Sá Koneski**

CAPPesq, 26 de junho de 2007.

PROF. DR. EDUARDO MASSAD
Presidente da Comissão Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

8 REFERÊNCIAS

1. Tan M, Appleton R. Attention deficit and hyperactivity disorder, methylphenidate, and epilepsy. *Arch Dis Child*. 2005 Jan;90(1):57-9.
2. Dunn DW, Austin JK, Harezlak J, Ambrosius WT. ADHD and epilepsy in childhood. *Dev Med Child Neurol*. 2003 Jan;45(1):50-4.
3. 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;8:659-62.
4. Schubert R. Attention deficit disorder and epilepsy. *Pediatr Neurol*. 2005 Jan;32(1):1-10.
5. Parisi P, Moavero R, Verrotti A, Curatolo P. Attention deficit hyperactivity disorder in children with epilepsy. *Brain Dev*. 2009 Apr 13.
6. 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 Jan;17(1):77-84.
7. 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.
8. Rohde LA, Biederman J, Busnello EA, Zimmermann H, Schmitz M, Martins S, et al. ADHD in a school sample of Brazilian adolescents: a study of prevalence, comorbid conditions, and impairments. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1999 Jun;38(6):716-22.
9. Hauser WA. The prevalence and incidence of convulsive disorders in children. *Epilepsia*. 1994;35 Suppl 2:S1-6.
10. Shinnar S, Pellock JM. Update on the epidemiology and prognosis of pediatric epilepsy. *J Child Neurol*. 2002 Jan;17 Suppl 1:S4-17.
11. Pellock JM. Understanding co-morbidities affecting children with epilepsy. *Neurology*. 2004 Mar 9;62(5 Suppl 2):S17-23.

12. Wiegartz P, Seidenberg M, Woodard A, Gidal B, Hermann B. Co-morbid psychiatric disorder in chronic epilepsy: recognition and etiology of depression. *Neurology*. 1999;53(5 Suppl 2):S3-8.
13. Dunn DW, Austin JK. Differential diagnosis and treatment of psychiatric disorders in children and adolescents with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2004 Oct;5 Suppl 3:S10-7.
14. Aldenkamp AP, Arzimanoglou A, Reijs R, Van Mil S. Optimizing therapy of seizures in children and adolescents with ADHD. *Neurology*. 2006 Dec 26;67(12 Suppl 4):S49-51.
15. Dunn DW, Austin JK, Perkins SM. Prevalence of psychopathology in childhood epilepsy: categorical and dimensional measures. *Dev Med Child Neurol*. 2009 May;51(5):364-72.
16. Faraone SV, Spencer T, Aleardi M, Pagano C, Biederman J. Meta-analysis of the efficacy of methylphenidate for treating adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2004 Feb;24(1):24-9.
17. Spencer T, Biederman J, Wilens T. Pharmacotherapy of attention deficit hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2000;9:77-97.
18. Connor DF, Fletcher KE, Swanson JM. A meta-analysis of clonidine for symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1999 Dec;38(12):1551-9.
19. Meszaros A, Czobor P, Balint S, Simon V, Bitter I. [Pharmacotherapy of adult Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): a systematic review]. *Psychiatr Hung*. 2007;22(4):259-70.
20. Van der Oord S, Prins PJ, Oosterlaan J, Emmelkamp PM. Efficacy of methylphenidate, psychosocial treatments and their combination in school-aged children with ADHD: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev*. 2008 Jun;28(5):783-800.
21. Wilens TE, Haight BR, Horrigan JP, Hudziak JJ, Rosenthal NE, Connor DF, et al. Bupropion XL in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled study. *Biol Psychiatry*. 2005 Apr 1;57(7):793-801.

22. Rosenthal R, Rubin, DB. Meta-analytic procedures for combining studies with multiple effect sizes. *Psychological Bulletin*. 1986; 99:400-06.
23. Michelson D, Faries D, Wernicke J, Kelsey D, Kendrick K, Sallee FR, et al. Atomoxetine in the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled, dose-response study. *Pediatrics*. 2001 Nov;108(5):E83.
24. Mattos P, Abreu PB, Grevet E. O TDAH no adulto. In: Rohde LA, Mattos P. *Princípios e práticas em TDAH*. Porto Alegre: Artmed, 2003. p.219-36.
25. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorder (DSM- IV). 4 th ed. Washington, DC: American Psychiatry Association, 1994.
26. Millichap JG. Etiologic classification of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2008 Feb;121(2):e358-65.
27. Doyle R. The history of adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 2004 Jun;27(2):203-14.
28. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mantal disorders. 3rd ed. Washington DC: American Psychiatric Association (APA); 1980.
29. 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 Jun;164(6):942-8.
30. Skounti M, Philalithis A, Galanakis E. Variations in prevalence of attention deficit hyperactivity disorder worldwide. *Eur J Pediatr*. 2007;166:117-23.
31. Faraone SV, Sergeant J, Gillberg C, Biederman J. The worldwide prevalence of ADHD: is it an American condition? *World Psychiatry*. 2003 Jun;2(2):104-13.
32. Guardiola A, Fuchs FD, Rotta NT. Prevalence of attention-deficit hyperactivity disorders in students. Comparison between DSM-IV and neuropsychological criteria. *Arq Neuropsiquiatr*. 2000 Jun;58(2B):401-7.
33. Poeta LS, Rosa Neto F. estudo epidemiológico dos sintomas do TDAH e Transtornos de Comportamento em escolares da rede pública de Florianópolis usando a EDAH. *Rev Bras Psiquiatr*. 2004 Sep;26:150-5.

34. Freire AC, Ponde MP. Estudo piloto da prevalência do TDAH entre crianças escolares na cidade de Salvador, Bahia, Brasil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005 Jun;63(2B):474-8.
35. Vasconcelos MM, Werner J, Jr., Malheiros AF, Lima DF, Santos IS, Barbosa JB. Prevalência do transtorno de déficit de atenção/hiperatividade numa escola pública primária. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003 Mar;61(1):67-73.
36. Kessler RC, Adler L, Barkley R, Biederman J, Conners CK, Demler O, et al. The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry*. 2006 Apr;163(4):716-23.
37. Prince J. Catecholamine dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder: an update. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28(3 Suppl):S39-45.
38. Wilens TE. Effects of methylphenidate on the catecholaminergic system in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2008 Jun;28(3 Suppl 2):S46-53.
39. Levy F. Dopamine vs noradrenaline: inverted-U effects and ADHD theories. *Aust N Z J Psychiatry*. 2009 Feb;43(2):101-8.
40. Mick E, Faraone SV. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2008 Apr;17(2):261-84, vii-viii.
41. Roman T, Rohde LA, Hutz MH. Polymorphisms of the dopamine transporter gene: influence on response to methylphenidate in attention deficit-hyperactivity disorder. *Am J Pharmacogenomics*. 2004;4(2):83-92.
42. Khan SA, Faraone SV. The genetics of ADHD: a literature review of 2005. *Curr Psychiatry Rep*. 2006 Oct;8(5):393-7.
43. Perlov E, Philipsen A, Matthies S, Drieling T, Maier S, Bubl E, et al. Spectroscopic findings in attention-deficit/hyperactivity disorder: Review and meta-analysis. *World J Biol Psychiatry*. 2008 Dec 12:1-11.
44. Biederman J, Faraone SV. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet*. 2005 Jul 16-22;366(9481):237-48.

45. Szobot CM, Shih MC, Schaefer T, Junior N, Hoexter MQ, Fu YK, et al. Methylphenidate DAT binding in adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder comorbid with Substance Use Disorder--a single photon emission computed tomography with [Tc(99m)]TRODAT-1 study. *Neuroimage*. 2008 Apr 15;40(3):1195-201.
46. Barkley RA, Edwards G, Laneri M, Fletcher K, Metevia L. Executive functioning, temporal discounting, and sense of time in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and oppositional defiant disorder (ODD). *J Abnorm Child Psychol*. 2001 Dec;29(6):541-56.
47. Barkley RA. Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull*. 1997 Jan;121(1):65-94.
48. Castellanos FX, Margulies DS, Kelly C, Uddin LQ, Ghaffari M, Kirsch A, et al. Cingulate-precuneus interactions: a new locus of dysfunction in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2008;63:332-7.
49. Tannock R. Attention deficit hyperactivity disorder: advances in cognitive, neurobiological, and genetic research. *J Child Psychol Psychiatry*. 1998 Jan;39(1):65-99.
50. Casey BJ, Castellanos FX, Giedd JN, Marsh WL, Hamburger SD, Schubert AB, et al. Implication of right frontostriatal circuitry in response inhibition and attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997 Mar;36(3):374-83.
51. Bush G, Frazier JA, Rauch SL, Seidman LJ, Whalen PJ, Jenike MA, et al. Anterior cingulate cortex dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder revealed by fMRI and the Counting Stroop. *Biol Psychiatry*. 1999 Jun 15;45(12):1542-52.
52. Silk TJ, Vance A, Rinehart N, Bradshaw JL, Cunnington R. Structural development of the basal ganglia in attention deficit hyperactivity disorder: a diffusion tensor imaging study. *Psychiatry Res*. 2009 Jun 30;172(3):220-5.

53. Silk TJ, Vance A, Rinehart N, Bradshaw JL, Cunnington R. White-matter abnormalities in attention deficit hyperactivity disorder: a diffusion tensor imaging study. *Hum Brain Mapp.* 2009 Sep;30(9):2757-65.
54. Lee JS, Kim BN, Kang E, Lee DS, Kim YK, Chung JK, et al. Regional cerebral blood flow in children with attention deficit hyperactivity disorder: comparison before and after methylphenidate treatment. *Hum Brain Mapp.* 2005 Mar;24(3):157-64.
55. Shaw P, Eckstrand K, Sharp W, Blumenthal J, Lerch JP, Greenstein D, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(49):19649-54.
56. Rubia K. Neuro-anatomic evidence for the maturational delay hypothesis of ADHD. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007 Dec 11;104(50):19663-4.
57. Castellanos FX, Lee PP, Sharp W, Jeffries NO, Greenstein DK, Clasen LS, et al. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Jama.* 2002 Oct 9;288(14):1740-8.
58. Greenstein D, Lerch J, Shaw P, Clasen L, Giedd J, Gochman P, et al. Childhood onset schizophrenia: cortical brain abnormalities as young adults. *J Child Psychol Psychiatry.* 2006 Oct;47(10):1003-12.
59. Ben Bashat D, Kronfeld-Duenias V, Zachor DA, Ekstein PM, Hendler T, Tarrasch R, et al. Accelerated maturation of white matter in young children with autism: a high b value DWI study. *Neuroimage.* 2007 Aug 1;37(1):40-7.
60. Vasconcelos MM, Malheiros AF, Werner J, Jr., Brito AR, Barbosa JB, Santos IS, et al. Contribuição dos fatores de risco psicossociais para o transtorno de déficit de atenção/hiperatividade. *Arq Neuropsiquiatr.* 2005 Mar;63(1):68-74.
61. Braun JM, Kahn RS, Froehlich T, Auinger P, Lanphear BP. Exposures to environmental toxicants and attention deficit hyperactivity disorder in U.S. children. *Environ Health Perspect.* 2006 Dec;114(12):1904-9.

62. Schmitz M, Denardin D, Laufer Silva T, Pianca T, Hutz MH, Faraone S, et al. Smoking during pregnancy and attention-deficit/hyperactivity disorder, predominantly inattentive type: a case-control study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006 Nov;45(11):1338-45.
63. Biederman J, Monuteaux MC, Faraone SV, Mick E. Parsing the associations between prenatal exposure to nicotine and offspring psychopathology in a nonreferred sample. *J Adolesc Health*. 2009 Aug;45(2):142-8.
64. Gizer IR, Ficks C, Waldman ID. Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Hum Genet*. 2009 Jul;126(1):51-90.
65. Barkley RA. *Transtorno de Déficit de Atenção / Hiperatividade: guia completo e autorizado para pais, professores e profissionais da saúde*. Porto Alegre: Artmed; 2002.p.35-64.
66. Koneski JAS. Transtorno de déficit de atenção / hiperatividade. *Rev Cat Ped* 2007; 10(10):22-24.
67. Benczik, EBP. *TDAH: um guia de orientações para profissionais*. 2 ed. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2002. 110p.
68. Pastura GM, Mattos P, Araujo AP. Desempenho escolar e transtorno de deficit de atenção e hiperatividade. *Rev Psiqu Clin*. 2005; 32(6):324-29.
69. 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 Apr;130(4):670-4.
70. Balint S, Czobor P, Komlosi S, Meszaros A, Simon V, Bitter I. Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): gender- and age-related differences in neurocognition. *Psychol Med*. 2009 Aug;39(8):1337-45.
71. Mattos P, Palmini A, Salgado CA, Segenreich D, et al. Painel brasileiro de especialistas sobre diagnóstico do transtorno de deficit de atenção / hiperatividade (TDAH) em adultos. *Rev Psiquiatr RS* 2006; 28(1):50-60.
72. da Silva MA, Louza MR, Vallada HP. Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults: social-demographic profile from a university hospital ADHD outpatient unit in Sao Paulo, Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2006 Sep;64(3A):563-7.

73. Lubke GH, Muthen B, Moilanen IK, McGough JJ, Loo SK, Swanson JM, et al. Subtypes versus severity differences in attention-deficit/hyperactivity disorder in the Northern Finnish Birth Cohort. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007 Dec;46(12):1584-93.
74. Fabiano GA, Pelham WE, Jr., Coles EK, Gnagy EM, Chronis-Tuscano A, O'Connor BC. A meta-analysis of behavioral treatments for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Psychol Rev*. 2009 Mar;29(2):129-40.
75. Szobot CM, Ketzer C, Parente MA, Biederman J, Rohde LA. The acute effect of methylphenidate in Brazilian male children and adolescents with ADHD: a randomized clinical trial. *J Atten Disord*. 2004 Oct;8(2):37-43.
76. Greenhill LL, Pliszka S, Dulcan MK, Bernet W, Arnold V, Beitchman J, et al. Summary of the practice parameter for the use of stimulant medications in the treatment of children, adolescents, and adults. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001 Nov;40(11):1352-5.
77. Teicher MH, Polcari A, Foley M, Valente E, McGreenery CE, Chang WW, et al. Methylphenidate blood levels and therapeutic response in children with attention-deficit hyperactivity disorder: I. Effects of different dosing regimens. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2006 Aug;16(4):416-31.
78. Greenhill LL, Pliszka S, Dulcan MK, Bernet W, Arnold V, Beitchman J, et al. Practice parameter for the use of stimulant medications in the treatment of children, adolescents, and adults. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002 Feb;41(2 Suppl):26S-49S.
79. The MTA Cooperative Group. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. Multimodal Treatment Study of Children with ADHD. *Arch Gen Psychiatry*. 1999 Dec;56(12):1073-86.
80. Guerreiro MM, Montenegro MA, Piva RT, Moura-Ribeiro MV. Distúrbio do déficit de atenção: tratamento com metilfenidato. *Arq Neuropsiquiatr*. 1996 Mar;54(1):25-9.

81. Garcia SP, Guimaraes J, Zampieri JF, Martinez AL, Polanczyk G, Rohde LA. Response to methylphenidate in children and adolescents with ADHD: does comorbid anxiety disorders matters? *J Neural Transm.* 2009 May;116(5):631-6.
82. Biederman J, Monuteaux MC, Spencer T, Wilens TE, Faraone SV. Do stimulants protect against psychiatric disorders in youth with ADHD? A 10-year follow-up study. *Pediatrics.* 2009 Jul;124(1):71-8.
83. Teicher MH, Polcari A, McGreenery CE. Utility of objective measures of activity and attention in the assessment of therapeutic response to stimulants in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2008 Jun;18(3):265-70.
84. 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. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2001 Feb;40(2):168-79.
85. 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(2):184-92.
86. Kendall T, Taylor E, Perez A, Taylor C. Diagnosis and management of attention-deficit/hyperactivity disorder in children, young people, and adults: summary of NICE guidance. *Bmj.* 2008;337:a1239.
87. Graham J, Coghill D. Adverse effects of pharmacotherapies for attention-deficit hyperactivity disorder: epidemiology, prevention and management. *CNS Drugs.* 2008;22(3):213-37.
88. Nissen SE. ADHD drugs and cardiovascular risk. *N Engl J Med.* 2006 Apr 6;354(14):1445-8.
89. Kadesjo B, Gillberg C. The comorbidity of ADHD in the general population of Swedish school-age children. *J Child Psychol Psychiatry.* 2001 May;42(4):487-92.

90. Kutcher S, Aman M, Brooks SJ, Buitelaar J, van Daalen E, Fegert J, et al. International consensus statement on attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and disruptive behaviour disorders (DBDs): clinical implications and treatment practice suggestions. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2004 Jan;14(1):11-28.
91. Souza I, Serra MA, Mattos P, Franco VA. Comorbidades em crianças e adolescentes com transtorno do déficit de atenção: resultados preliminares. *Arq Neuropsiquiatr*. 2001 Jun;59(2-B):401-406.
92. Biederman J, Newcorn J, Sprich S. Comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder with conduct, depressive, anxiety, and other disorders. *Am J Psychiatry*. 1991 May;148(5):564-77.
93. Ghanizadeh A. Psychiatric comorbidity differences in clinic-referred children and adolescents with ADHD according to the subtypes and gender. *J Child Neurol*. 2009 Jun;24(6):679-84.
94. Jones JE, Watson R, Sheth R, Caplan R, Koehn M, Seidenberg M, et al. Psychiatric comorbidity in children with new onset epilepsy. *Dev Med Child Neurol*. 2007 Jul;49(7):493-7.
95. Correia Filho AG, Bodanese R, Silva TL, Alvares JP, Aman M, Rohde LA. Comparison of risperidone and methylphenidate for reducing ADHD symptoms in children and adolescents with moderate mental retardation. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005 Aug;44(8):748-55.
96. Weber P, Lutschg J. Methylphenidate treatment. *Pediatr Neurol*. 2002 Apr;26(4):261-6.
97. Handen BL, McAuliffe S, Janosky J, Feldman H, Breaux AM. A playroom observation procedure to assess children with mental retardation and ADHD. *J Abnorm Child Psychol*. 1998 Aug;26(4):269-77.
98. Fernandez-Jaen A. Attention deficit hyperactivity disorder and mental retardation. *Rev Neurol*. 2006 Feb 13;42 Suppl 2:S25-7.
99. Deutsch CK, Dube WV, McIlvane WJ. Attention deficits, Attention-Deficit Hyperactivity Disorder, and intellectual disabilities. *Dev Disabil Res Rev*. 2008;14(4):285-92.

100. Antshel KM, Phillips MH, Gordon M, Barkley R, Faraone SV. Is ADHD a valid disorder in children with intellectual delays? Clin Psychol Rev. 2006 Sep;26(5):555-72.
101. Aman MG, Buican B, Arnold LE. Methylphenidate treatment in children with borderline IQ and mental retardation: analysis of three aggregated studies. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2003 Spring;13(1):29-40.
102. Gillberg C, Persson E, Grufman M, Themner U. Psychiatric disorders in mildly and severely mentally retarded urban children and adolescents: epidemiological aspects. Br J Psychiatry. 1986 Jul;149:68-74.
103. Antshel KM, Faraone SV, Maglione K, Doyle A, Fried R, Seidman L, et al. Is adult attention deficit hyperactivity disorder a valid diagnosis in the presence of high IQ? Psychol Med. 2009 Aug;39(8):1325-35.
104. Yacubian EMT. *Epilepsia da antiguidade ao segundo milênio: saindo das sombras*. São Paulo: Lemos Ed; 2000. p.15-30.
105. Fernandes JG, Schmidt MI, Monte TL, Tozzi S, Sander JWAS. Prevalence of epilepsy: the Porto Alegre study. Epilepsia 1992; (suppl3):132.
106. Borges MA, Min LL, Guerreiro CA, Yacubian EM, Cordeiro JA, Tognola WA, et al. Urban prevalence of epilepsy: populational study in Sao Jose do Rio Preto, a medium-sized city in Brazil. Arq Neuropsiquiatr. 2004 Jun;62(2A):199-204.
107. Guilhoto LM, Muszkat RS, Yacubian EMT. Consenso terminológico da Associação Brasileira de Epilepsia. J Epilepsy Clin Neurophysiol 2006; 12(3):175-177.
108. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). Epilepsia. 2005 Apr;46(4):470-2.
109. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Epilepsia. 1981; 22(4):489-501.

110. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1989 Jul-Aug;30(4):389-99.
111. Yacubian EMT, Garzon E. *Semiologia das crises epilépticas*. São Paulo: Lemos Ed; 2003. p. 9-12.
112. Engel J, Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2001 Jun;42(6):796-803.
113. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1993 Jul-Aug;34(4):592-6.
114. Guerreiro CA, Guerreiro MM, Cendes F, Lopes-Cendes I. I. Considerações gerais. In: Guerreiro CA, Guerreiro MM, Cendes F, Lopes-Cendes I eds. *Epilepsia*. São Paulo: Lemos Ed; 2000. p.1-10.
115. 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.
116. Hanssen-Bauer K, Heyerdahl S, Eriksson AS. Mental health problems in children and adolescents referred to a national epilepsy center. *Epilepsy Behav*. 2007 Mar;10(2):255-62.
117. Sanchez-Carpintero R, Neville BG. Attentional ability in children with epilepsy. *Epilepsia*. 2003 Oct;44(10):1340-9.
118. Turkey A, Beavis JM, Thapar AK, Kerr MP. Psychopathology in children and adolescents with epilepsy: an investigation of predictive variables. *Epilepsy Behav*. 2008 Jan;12(1):136-44.
119. Davies S, Heyman I, Goodman R. A population survey of mental health problems in children with epilepsy. *Dev Med Child Neurol*. 2003 May;45(5):292-5.
120. Zaccara G. Neurological comorbidity and epilepsy: implications for treatment. *Acta Neurol Scand*. 2009 Jul;120(1):1-15.

121. McDermott S, Coker AL, Mani S, Krishnaswami S, Nagle RJ, Barnett-Queen LL, et al. A population-based analysis of behavior problems in children with cerebral palsy. *J Pediatr Psychol*. 1996 Jun;21(3):447-63.
122. 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.
123. 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.
124. Hermann B, Jones J, Dabbs K, Allen CA, Sheth R, Fine J, et al. The frequency, complications and aetiology of ADHD in new onset paediatric epilepsy. *Brain*. 2007 Dec;130(Pt 12):3135-48.
125. Hoare P, Mann H. Self-esteem and behavioural adjustment in children with epilepsy and children with diabetes. *J Psychosom Res*. 1994 Nov;38:859-69.
126. Caplan R, Arbelle S, Magharious W, Guthrie D, Komo S, Shields WD, et al. Psychopathology in pediatric complex partial and primary generalized epilepsy. *Dev Med Child Neurol*. 1998 Dec;40(12):805-11.
127. Hermann BP, Jones J, Sheth R, Seidenberg M. Cognitive and magnetic resonance volumetric abnormalities in new-onset pediatric epilepsy. *Semin Pediatr Neurol*. 2007 Dec;14(4):173-80.
128. van Blarikom W, Tan IY, Aldenkamp AP, van Gennep AT. Epilepsy, intellectual disability, and living environment: a critical review. *Epilepsy Behav*. 2006 Aug;9(1):14-8.
129. Morgan CL, Baxter H, Kerr MP. Prevalence of epilepsy and associated health service utilization and mortality among patients with intellectual disability. *Am J Ment Retard*. 2003 Sep;108(5):293-300.
130. Espie CA, Watkins J, Curtice L, Espie A, Duncan R, Ryan JA, et al. Psychopathology in people with epilepsy and intellectual disability; an investigation of potential explanatory variables. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003 Nov;74(11):1485-92.

131. Holden EW, Thanh Nguyen H, Grossman E, Robinson S, Nelson LS, Gunter MJ, et al. Estimating prevalence, incidence, and disease-related mortality for patients with epilepsy in managed care organizations. *Epilepsia*. 2005 Feb;46(2):311-9.
132. Fastenau PS, Jianzhao S, Dunn DW, Austin JK. Academic underachievement among children with epilepsy: proportion exceeding psychometric criteria for learning disability and associated risk factors. *J Learn Disabil*. 2008 May-Jun;41(3):195-207.
133. Dunn DW, Kronenberger WG. Childhood epilepsy, attention problems, and ADHD: review and practical considerations. *Semin Pediatr Neurol*. 2005 Dec;12(4):222-8.
134. 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 Jul;61(7):731-6.
135. Palmini A. Transtorno de Hiperatividade / Déficit de Atenção, Descargas Epileptiformes ao EEG, crises epilépticas, e epilepsia: abordagem prática de intrigantes associações. *J Epilepsy Clin Neurophysiol* 2004; 10: 53-8.
136. Kaufmann R, Goldberg-Stern H, Shuper A. Attention-deficit disorders and epilepsy in childhood: incidence, causative relations and treatment possibilities. *J Child Neurol*. 2009 Jun;24(6):727-33.
137. Bechtel N, Kobel M, Penner IK, Klarhofer M, Scheffler K, Opwis K, et al. Decreased fractional anisotropy in the middle cerebellar peduncle in children with epilepsy and/or attention deficit/hyperactivity disorder: a preliminary study. *Epilepsy Behav*. 2009 Jul;15(3):294-8.
138. Ben-Ari Y, Holmes GL. Effects of seizures on developmental processes in the immature brain. *Lancet Neurol*. 2006 Dec;5(12):1055-63.
139. Giedd JN, Blumenthal J, Molloy E, Castellanos FX. Brain imaging of attention deficit/hyperactivity disorder. *Ann N Y Acad Sci*. 2001 Jun;931:33-49.
140. Hendren RL, De Backer I, Pandina GJ. Review of neuroimaging studies of child and adolescent psychiatric disorders from the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2000 Jul;39(7):815-28.

141. Kanemura H, Aihara M. Growth disturbance of frontal lobe in BCECTS presenting with frontal dysfunction. *Brain Dev.* 2009 Jan 23.
142. Kanemura H, Aihara M, Aoki S, Araki T, Nakazawa S. Development of the prefrontal lobe in infants and children: a three-dimensional magnetic resonance volumetric study. *Brain Dev.* 2003 Apr;25(3):195-9.
143. Richer LP, Shevell MI, Rosenblatt BR. Epileptiform abnormalities in children with attention-deficit-hyperactivity disorder. *Pediatr Neurol.* 2002 Feb;26(2):125-9.
144. Resendiz-Aparicio JC, Coiscou-Dominguez NR, Yanez-Acosta L, Rodriguez-Rodriguez E, Rivera-Quintero J, Aguirre-Garcia E, et al. Actividad epileptiforme em trastornos psiquiátricos infantiles. *Rev Neurol.* 2008 Jun 1-15;46(11):660-3.
145. Swartwood JN, Swartwood MO, Lubar JF, Timmermann DL. EEG differences in ADHD-combined type during baseline and cognitive tasks. *Pediatr Neurol.* 2003 Mar;28(3):199-204.
146. Silvestri R, Gagliano A, Calarese T, Arico I, Cedro C, Condurso R, et al. Ictal and interictal EEG abnormalities in ADHD children recorded over night by video-polysomnography. *Epilepsy Res.* 2007 Jul;75(2-3):130-7.
147. Pisani F, Oteri G, Costa C, Di Raimondo G, Di Perri R. Effects of psychotropic drugs on seizure threshold. *Drug Saf.* 2002;25(2):91-110.
148. Hemmer SA, Pasternak JF, Zecker SG, Trommer BL. Stimulant therapy and seizure risk in children with ADHD. *Pediatr Neurol.* 2001 Feb;24(2):99-102.
149. 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 Feb;18(2):109-12.
150. Clarke AR, Barry RJ, Bond D, McCarthy R, Selikowitz M. Effects of stimulant medications on the EEG of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychopharmacology (Berl).* 2002 Nov;164(3):277-84.

151. McAfee AT, Chilcott KE, Johannes CB, Hornbuckle K, Hauser WA, Walker AM. The incidence of first provoked and unprovoked seizure in pediatric patients with and without psychiatric diagnoses. *Epilepsia*. 2007 Jun;48(6):1075-82.
152. Cavazzuti GB, Cappella L, Nalin A. Longitudinal study of epileptiform EEG patterns in normal children. *Epilepsia*. 1980 Feb;21(1):43-55.
153. Castaneda-Cabrero C, Lorenzo-Sanz G, Caro-Martinez E, Galan-Sanchez JM, Saez-Alvarez J, Quintana-Aparicio P, et al. Alteraciones electroencefalográficas en niños con trastorno por déficit de atención con hiperactividad. *Rev Neurol*. 2003 Nov 16-30;37(10):904-8.
154. Hermens DF, Soei EX, Clarke SD, Kohn MR, Gordon E, Williams LM. Resting EEG theta activity predicts cognitive performance in attention-deficit hyperactivity disorder. *Pediatr Neurol*. 2005 Apr;32(4):248-56.
155. Mann CA, Lubar JF, Zimmerman AW, Miller CA, Muenchen RA. Quantitative analysis of EEG in boys with attention-deficit-hyperactivity disorder: controlled study with clinical implications. *Pediatr Neurol*. 1992;8:30-6.
156. Physician's Desk Reference 2007. Montvale, NJ; Thomson PDR, 2007.
157. 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. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006 Dec;45(12):1527-32.
158. Kanner AM. The use of psychotropic drugs in epilepsy: what every neurologist should know. *Semin Neurol*. 2008 Jul;28(3):379-88.
159. Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF, Cloyd JC, Glauser TA, Johannessen SI, et al. Antiepileptic drugs--best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2008 Jul;49(7):1239-76.
160. Schertz M, Steinberg T. Seizures induced by the combination treatment of methylphenidate and sertraline. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2008 Jun;18(3):301-3.

161. Mulas F, Tellez de Meneses M, Hernandez-Muela S, Mattos L, Pitarch I. Trastorno por deficit de atención e hiperactividad y epilepsia. *Rev Neurol*. 2004 Jul 16-31;39(2):192-5.
162. Alper K, Schwartz KA, Kolts RL, Khan A. Seizure incidence in psychopharmacological clinical trials: an analysis of Food and Drug Administration (FDA) summary basis of approval reports. *Biol Psychiatry*. 2007 Aug 15;62(4):345-54.
163. Tavakoli SA, Gleason OC. Seizures associated with venlafaxine, methylphenidate, and zolpidem. *Psychosomatics*. 2003 May-Jun;44(3):262-4.
164. Ickowicz A. Bupropion-methylphenidate combination and grand mal seizures. *Can J Psychiatry*. 2002 Oct;47(8):790-1.
165. Feron FJ, Hendriksen JG, Nicolai J, Vles JS. New-onset seizures: a possible association with clonidine? *Pediatr Neurol*. 2008 Feb;38(2):147-9.
166. McBride MC, Wang DD, Torres CF. Methylphenidate in therapeutic doses does not lower seizures threshold. *Ann Neurol* 1986; 20:428.
167. 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 Mar;53(3):86-9.
168. Finck S, Metz-Lutz MN, Becache E, Danion A et al. Attention-deficit hyperactivity disorder in epileptic children: a new indication for methylphenidate? *Ann Neurol*. 1995 sept;38(3):520.
169. Semrud-Clikeman M, Wical B. Components of attention in children with complex partial seizures with and without ADHD. *Epilepsia*. 1999 Feb;40(2):211-5.
170. Moore JL, McAuley JW, Long L, Bornstein R. An Evaluation of the Effects of Methylphenidate on Outcomes in Adult Epilepsy Patients. *Epilepsy Behav*. 2002 Feb;3(1):92-5.
171. Feldman H, Crumrine P, Handen BL, Alvin R, Teodori J. Methylphenidate in children with seizures and attention-deficit disorder. *Am J Dis Child*. 1989 Sep;143(9):1081-6.

172. Gonzalez-Heydrich J, Whitney J, Hsin O, et al. Efficacy of OROS®MPH for treatment oh ADHD plus epilepsy. San Diego: American Academy of Child and Adolescent Psychiatry Meeting, 2006 apud 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 Jan;17(1):77-84.
173. Gonzalez-Heydrich J, Hsin O, Hickory M, et al. Comparasions of response to stimulant preparation in pediatric epilepsy. Paper presented at the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry Meeting; Washington, DC; October, 2004 apud 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.
174. Wernicke JF, Holdridge KC, Jin L, Edison T, Zhang S, Bangs ME, et al. Seizure risk in patients with attention-deficit-hyperactivity disorder treated with atomoxetine. *Dev Med Child Neurol*. 2007 Jul;49(7):498-502.
175. Hernández AJC, Barragán PEJ. Efficacy of atomoxetine treatment in children with ADHD and epilepsy. *Epilepsia*. 2005;(suppl 6):241.
176. Markowitz JS, Morrison SD, DeVane CL. Drug interactions with psychostimulants. *Int Clin Psychopharmacol*. 1999 Jan;14(1):1-18.
177. Kupferberg HJ, Jeffery W, Hunninghake DB. Effect of methylphenidate on plasma anticonvulsant levels. *Clin Pharmacol Ther*. 1972 Mar;13:201-4.
178. Ghofrani M. Possible phenytoin-methylphenidate interaction. *Dev Med Child Neurol*. 1988 Apr;30(2):267-8.
179. Schaller JL, Behar D. Carbamazepine and methylphenidate in ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1999 Feb;38(2):112-3.
180. Gara L, Roberts W. Adverse response to methylphenidate in combination with valproic acid. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2000;10(1):39-43.
181. Gay CT, Ryan SG. Paroxysmal kinesigenic dystonia after methylphenidate administration. *J Child Neurol*. 1994 Jan;9(1):45-6.

182. Williams J, Phillips T, Griebel ML, Sharp GB, Lange B, Edgar T, et al. Factors Associated with Academic Achievement in Children with Controlled Epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2001 Jun;2(3):217-23.
183. Fleitlich B, Goodman R. Social factors associated with child mental health problems in Brazil: cross sectional survey. *Bmj.* 2001;323(7313):599-600.
184. Bordin IA, Mari JJ, Caeiro MF. Validação da versão brasileira do "Child Behavior Checklist" (CBCL) (Inventário de comportamentos da infância e adolescência): dados preliminares. *Revista ABP-APAL.* 1995; 17: 55-66.
185. Duarte CS, Bordin IA. Instrumentos de avaliação. *Rev Bras Psiquiatr* 2000; 22(supl II): 55-8.
186. Lampert TL, Polanczyk G, Tramontina S, Mardini V, Rohde LA. Diagnostic performance of the CBCL-Attention Problem Scale as a screening measure in a sample of Brazilian children with ADHD. *J Atten Disord.* 2004 Oct;8(2):63-71.
187. Weschler D. WISC-III: Escala de Inteligência de Weschler para Crianças. Adaptação e Padronização Brasileira. 1a ed. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2002.
188. Mattos P, Serra-Pinheiro MA, Rohde LA, Pinto D. Apresentação de uma versão em português para o uso no Brasil do instrumento MTA-SNAP-IV de avaliação de sintomas de TDAH e sintomas de transtorno desafiador e de oposição. *Rev Psiquiatr RS set/dez 2006; 28(3):290-7.*
189. Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.* Cunha AC, Freddi MJAL, Crestana MF, et al. 2ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.
190. Hauser WA. Recent developments in the epidemiology of epilepsy. *Acta Neurol Scand Suppl.* 1995;162:17-21.
191. Kinney RO, Shaywitz BA, Shaywitz SE, Sarwar M, Holahan JM. Epilepsy in children with attention deficit disorder: cognitive, behavioral, and neuroanatomic indices. *Pediatr Neurol.* 1990 Jan-Feb;6(1):31-7.
192. Binnie CD. Cognitive performance, subtle seizures, and the EEG. *Epilepsia.* 2001;42 Suppl 1:16-8; discussion 9-20.

193. Laporte N, Sebire G, Gillerot Y, Guerrini R, Ghariani S. Cognitive epilepsy: ADHD related to focal EEG discharges. *Pediatr Neurol.* 2002;27:307-11.
194. Fonseca LC, Tedrus GM, Lalloni DT, Tella LM, Maluf P, Sousa VD. Distúrbio cognitivo transitório associado a atividade epileptiforme generalizada ou difusa durante o eletroencefalograma. *Arq Neuropsiquiatr.* 2005 Sep;63(3B):817-24.
195. Aldenkamp A, van Bronswijk K, Braken M, Diepman LA, Verwey LE, van den Wittenboer G. A clinical comparative study evaluating the effect of epilepsy versus ADHD on timed cognitive tasks in children. *Child Neuropsychol.* 2000 Sep;6(3):209-17.
196. Lahey BB, Pelham WE, Loney J, Lee SS, Willcutt E. Instability of the DSM-IV Subtypes of ADHD from preschool through elementary school. *Arch Gen Psychiatry.* 2005 Aug;62(8):896-902.
197. Gonzalez-Heydrich J, Dodds A, Whitney J, MacMillan C, Waber D, Faraone SV, et al. Psychiatric disorders and behavioral characteristics of pediatric patients with both epilepsy and attention-deficit hyperactivity disorder. *Epilepsy Behav.* 2007 May;10(3):384-8.
198. Spencer T, Biederman J, Wilens T, Harding M, O'Donnell D, Griffin S. Pharmacotherapy of attention-deficit hyperactivity disorder across the life cycle. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1996 Apr;35(4):409-32.
199. Conners CK, Sitarenios G, Parker JD, Epstein JN. The revised Conners' Parent Rating Scale (CPRS-R): factor structure, reliability, and criterion validity. *J Abnorm Child Psychol.* 1998 Aug;26(4):257-68.
200. Conners CK, Sitarenios G, Parker JD, Epstein JN. Revision and restandardization of the Conners Teacher Rating Scale (CTRS-R): factor structure, reliability, and criterion validity. *J Abnorm Child Psychol.* 1998 Aug;26(4):279-91.
201. de Andrade ER, Scheuer C. Análise da eficácia do metilfenidato usando a versão abreviada do questionário de Conners em TDAH. *Arq Neuropsiquiatr.* 2004 Mar;62(1):81-5.

Apêndice 1

FICHA DE REGISTRO DE CRISES

Nome:

Registro n.:

Data:

Hora:

Duração:

Descreva aqui como foi a crise:

Data:

Hora:

Duração:

Descreva aqui como foi a crise:

Data:

Hora:

Duração:

Descreva aqui como foi a crise:

Apêndice 2

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRO E ESCLARECIDO

Estamos realizando esta pesquisa com o objetivo de avaliar, se a medicação Metilfenidato, poderia ser utilizada com segurança e eficácia, sem aumentar a frequência de crises epiléticas para crianças com hiperatividade e que sejam portadoras de Epilepsia.

Esta medicação já é utilizada com segurança e é muito eficaz em crianças hiperativas e com epilepsia controlada, porém não se sabe ao certo, se pacientes que não têm a epilepsia controlada, poderia aumentar a frequência de suas crises epiléticas. Para participar desta pesquisa, seu filho (a), utilizará a medicação, em associação com a outra medicação que já utiliza, e serão reavaliados pelo pesquisador principal em um, dois, quatro e seis meses.

Não será submetido há nenhum exame extra, porém serão necessárias algumas entrevistas / consultas adicionais. O uso da medicação não deverá trazer nenhum desconforto e os possíveis efeitos colaterais que poderão ocorrer são leves e transitórios: dor de cabeça, falta de apetite, dificuldade de iniciar o sono ou irritação. Porém espera-se que benefícios sejam obtidos em relação à concentração e atenção, com melhora no desempenho escolar e social.

O risco maior no uso desta medicação será aumentar a frequência de crises epiléticas. Se isto ocorrer, as providências a serem tomadas serão: a) fazer contato com o médico-assistente pesquisador, nos endereços citados acima; b) a medicação será interrompida se houver um aumento considerável na frequência das crises epiléticas, em comum acordo entre os familiares responsáveis pelo paciente e o médico assistente; c) não será necessária a substituição ou introdução de uma nova medicação ou de um tratamento complementar, bastando apenas, a retirada da medicação metilfenidato; d) não está previsto nenhum tipo de indenização.

Esta pesquisa é parte de um estudo para elaboração de tese de doutorado em Neurologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, e este projeto foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Univille e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, conforme o disposto na Resolução n. 196/96 do Conselho Nacional de Saúde.

Embora o(a) Sr(a) venha a aceitar a participar desta pesquisa, está garantido que o(a) Sr(a) poderá desistir a qualquer momento, inclusive sem nenhum motivo, bastando para isso, informar sua decisão de desistência, da maneira que achar mais conveniente.

Foi esclarecido ainda que, por ser uma participação voluntária e sem interesse financeiro, o(a) Sr(a) não terá direito a nenhuma remuneração. A participação na pesquisa não incorrerá em riscos ou prejuízos de qualquer natureza.

Os dados referentes ao Sr(a) serão sigilosos e privados, sendo que o(a) sr(a) poderá solicitar informações durante todas as fases da pesquisa, inclusive após a publicação da mesma.

ATENÇÃO: A sua participação em qualquer tipo de pesquisa é voluntária. Em caso de dúvidas quanto aos seus direitos, escreva para o Comitê de Ética em Pesquisas da Univille. Endereço: Campus Universitário – Bom Retiro, Caixa Postal 246 – CEP 89201-972 – Joinville (SC).

CONSENTIMENTO PÓS-INFORMADO

Eu _____,
responsável legal pelo menor _____, fui esclarecido
(a) plenamente sobre a pesquisa “TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO /
HIPERATIVIDADE E EPILEPSIA: EFICÁCIA E SEGURANÇA DO METILFENIDATO EM
CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM CRISES EPILÉPTICAS NÃO CONTROLADAS”, e
concordo em participar da mesma.

Joinville (SC) _____ de _____ de 200__.

Assinatura _____

RG: _____

Apêndice 3

PROTOCOLO - PESQUISA:

TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO / HIPERATIVIDADE E EPILEPSIA: EFICÁCIA E SEGURANÇA DO METILFENIDATO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM CRISES EPILEPTICAS NÃO ADEQUADAMENTE CONTROLADAS

NOME:

ENDERECO:

TELEPHONE:

PAI / MÃE:

IDADE: DN: sexo M F

HISTÓRIA CLÍNICA:

--

ESCOLA:

FONE:

municipal

estadual

particular

SÉRIE: REPETENTE: não sim n. de vezes ()
normal acima abaixo

PROFESSORA:

RENDIMENTO ESCOLAR: ótimo bom satisfatório ruim

WISC:

DIAGNÓSTICO

TDAH: combinado desatento hiperativo / impulsivo

DSM-IV:

SNAP-IV:

CBCCL:

CONNERS:

COMORBIDADES: NÃO

TAG	TOD	DEPRESSÃO	THB	TC	TIQUES TOURETTE	ENURESE
TUJP						

T.APRENDIZADO:

EPILEPSIA

Idade de início: tempo de evolução:

Total de crise: até 2 de 3 a 5 6-10 10-20 mais de 20

Freqüência de crises nos últimos 6 meses:

últimos 30 días:

últimos 60 dias:

últimos 120 días:

Medicação atual:

1.	dose/kg/dia
2.	dose/kg/dia
3.	dose/kg/dia
4.	dose/kg/dia

Medicações utilizadas anteriormente: 1. 2. 3. 4.

TIPO DE EPILEPSIA

1. benign grave

2.generalizada parcial simples complexa p-g 2^a.

EEG: normal alterado

TOMOGRAFIA DE CRÂNIO:

RESSONÂNCIA DE CRÂNIO:

DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO:

DIAGNÓSTICO EPILEPSIA:

PESO:

ESTATURA:

PA:

FC:

METILFENIDATO:

DATA INÍCIO MTF:

DOSE:

KG /dia

horário:

SEGUIMENTO

30 / 60 / 120 / 180 DIAS - DATA:

ACOMPANHANTE:

1. ESCALAS

1. CONNERS:

2. SNAP- IV:

3. CBCL:

2. RELATÓRIO DE CRISES:

1. NÃO

2. SIM - QUANTAS :

DIA: HORA:

TEMPO DE DURAÇÃO:

DESCRIÇÃO:

3. ANTIEPILÉPTICO

1. igual

2. modificação - qual:

4. METILFENIDATO : IGUAL

dose:

kg/dia

horário:

5. EFEITOS COLATERAIS:

cefaléia anorexia n/v dor abdominal dificuldade sono

irritabilidade apatia agressividade arritmia

hipo/hipertensão

OUTROS:

6. PESO:

ESTATURA:

PA:

FC: