

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**QUALIDADE DE VIDA E CONTROLE DE CRISES EPILEPTICAS CONFORME
DEFINIÇÃO DA *INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY***

JULIANA SANTOS VARELA

Porto Alegre, Brasil

2016

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**QUALIDADE DE VIDA E CONTROLE DE CRISES EPILEPTICAS CONFORME
DEFINIÇÃO DA *INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY***

JULIANA SANTOS VARELA

Orientador: Prof. Dr. Marino Muxfeldt Bianchin

Dissertação apresentada como requisito parcial
para obtenção do título de Mestre em
Medicina: Ciências Médicas, da Universidade
Federal do Rio Grande do Sul, Programa de
Pós-Graduação em Medicina: Ciências
Médicas.

Porto Alegre, Brasil

2016

“Pertence a cada homem só aquilo que ele é capaz de conseguir, e apenas enquanto for capaz de conservá-lo.”

Thomas Hobbes (1588-1679)

AGRADECIMENTOS

À Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, pela minha formação em nível de graduação e pós-graduação.

Ao Hospital de Clínicas da UFRGS, pela oportunidade de realizar a Residência Médica e coletar os dados da pesquisa deste trabalho.

Ao Serviço de Neurologia Hospital de Clínicas da UFRGS, pela minha formação, desde a iniciação científica. A todos os professores, preceptores, funcionários e residentes que me ajudaram nesta caminhada.

Ao Programa de Pós-Graduação Ciências Médicas, pela oportunidade de realização deste trabalho.

Ao Prof Marino Muxfeldt Bianchin pela oportunidade e pela orientação neste trabalho.

Aos pacientes, que se disponibilizaram a participar da coleta de dados deste trabalho, de forma muito cordial e com muito interesse e paciência.

Ao acadêmico e futuro colega Mateus Damiani Monteiro pela ajuda durante a realização deste trabalho.

À minha amiga Isabel Cristina Bandeira da Silva, cuja ajuda e companheirismo foi essencial para a realização deste trabalho.

À equipe do ambulatório de epilepsia do HCPA pela ajuda na realização desse trabalho, em especial Dra Carolina Torres, Dr José Augusto Bragatti, Dra Suzana Schonwald e os residentes e fellows.

Aos amigos do Serviço de Neurologia que, na convivência diária, tornaram as dificuldades mais superáveis, em especial, a Ana Luiza Louzada, Ana Cristina Oliveira, Pablo Winckler e Bianca Madeira.

Dedico este trabalho à minha família, em especial aos meus pais José Luiz e Maria do Carmo, meu irmão Fernando, minha cunhada Fernanda e aos meus sobrinhos Lucas e Felipe, pelo apoio constante em todos os momentos da minha vida e por serem sempre o meu norte e meu porto seguro.

BANCA EXAMINADORA

Dra. Juliana Ávila Duarte, Serviço de Radiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.

Dra. Suzana Veiga Schonwald, Serviço de Neurologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.

Dr. Carlos Roberto de Mello Rieder, Serviço de Neurologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.

Dr. Artur Francisco Schumacher Schuh, Departamento de Farmacologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

RESUMO

Base teórica: A epilepsia é uma doença neurológica crônica, que causa grande impacto na qualidade de vida dos pacientes afetados. Isto se deve a fatores psicossociais e outros associados à própria epilepsia, além dos efeitos adversos das medicações utilizadas no tratamento. Estima-se que o controle satisfatório das crises seja alcançado em apenas uma parte dos pacientes e, muitas vezes, às custas de efeitos adversos significativos, principalmente nos pacientes com epilepsia refratária. Devido à falta de padronização na definição de epilepsia refratária, que dificulta a sua identificação e o cuidado dos pacientes, em 2010 a ILAE (*International League Against Epilepsy*) propôs uma classificação para identificar pacientes controlado e não controlados e às custas de efeitos adversos ou não. **Objetivo:** O presente trabalho tem como objetivo aplicar os critérios de epilepsia fármaco-resistente, propostos pela ILAE em 2010, em pacientes com epilepsia em acompanhamento em um centro de referência e avaliar os efeitos adversos de medicações sobre a qualidade de vida, através da aplicação de questionários padronizados. **Métodos:** Foram incluídos 81 pacientes com diagnóstico definido de epilepsia em acompanhamento em um centro terciário. Todos os pacientes tinham mais de 18 anos, estavam em uso de droga antiepiléptica em dose estável por pelo menos 3 meses, não foram diagnosticados com outras comorbidades clínicas ou psiquiátricas e não estavam em uso regular de nenhuma outra medicação que não o DAE. Os pacientes foram classificados em quatro grupos seguindo as orientações da ILAE: 1A (crises controladas, sem efeitos adversos); 2A (crises não controladas, sem efeitos adversos); 1B (crises controladas, com efeitos adversos), 2B (crises não controladas, com efeitos adversos). Na avaliação da qualidade de vida foi

utilizado o questionário QOLIE-31 (*Quality of life in epilepsy-31*) e para auxiliar na avaliação da presença de efeitos adversos foi utilizada a escala LAEP (*Liverpool adverse effects profile*). **Conclusão:** Os pacientes dos grupos com pior controle de crises (2A e 2B) mostraram piores escores de qualidade de vida, enquanto que os grupos com controle de crises (1A e 1B) mostraram melhor qualidade de vida, independente da presença de efeitos adversos. A escala LAEP foi útil na avaliação de efeitos adversos por ajudar a diminuir a subjetividade desta avaliação. É conhecido da literatura que o controle de crises e a presença de efeitos adversos podem impactar negativamente na qualidade de vida dos pacientes com epilepsia. No nosso trabalho, a presença de efeitos adversos não foi um fator que influenciou na qualidade de vida, o que pode estar associado ao número das amostras.

Palavras-chave: epilepsia fármaco-resistente; ILAE; qualidade de vida; controle de crises, LAEP.

ABSTRACT

Background: Epilepsy is a chronic neurological disease that causes a great impact in the quality of life of the patients. This is related not only due to psychosocial factors but also due to factors associated with the disease itself, as well as to the antiepileptic drugs adverse effects. It is estimated that the good seizure control will be achieved for only some patients and many times with significant adverse effects, mainly in patients with drug resistant epilepsy. Since there was no defined criteria for refractory epilepsy, making the identification and care of these patients more difficult, in 2010 the International League Against Epilepsy (ILAE) suggested a classification to identify patients with good seizure control or uncontrolled seizures, with or without adverse effects. **Objectives:** Our work aims to use the ILAE 2010 criteria to identify patients with drug resistant epilepsy in patients of a referral center and to evaluate their quality of life and the presence of antiepileptic drugs adverse effects. **Methods:** It was included 81 patients with a defined diagnosis of epilepsy, all patients were 18 years old or older, were using an antiepileptic drug in a stable dose for at least 3 months, did not have other clinical or psychiatric diagnosis and were not using any other medication than the antiepileptic drug. Patients were classified in four groups, according to ILAE guidelines: 1A (good seizure control, no adverse effects); 2A (no seizure control, no adverse effects); 1B (good seizure control, with adverse effects), 2B (no seizure control, with adverse effects). For the evaluation of quality of life it was used the QOLIE-31 (*Quality of life in epilepsy-31*) questionnaire and for the evaluation of adverse effects it was used the LAEP (*Liverpool adverse effects profile*) questionnaire. **Conclusion:** Patients from groups with poor seizure control (2A and 2B) showed worse scores for quality of life while patients

from groups with good seizure control (1A and 2A) showed better scores, regardless the presence of adverse effects. The LAEP scale was useful for the evaluation of adverse effects, since it helped to decrease the subjectivity in the evaluation. It is known from literature that seizure control and adverse effects have a negative impact the quality of life in patients with epilepsy. In our study, we were not able to show that the presence of adverse effects influenced the quality of life, this may be associated with the sample size.

Keywords; drug resistant epilepsy; ILAE, quality of life, seizure control.

Lista de Figuras

Figura 1	Diagrama de estratégias para localização e seleção de informações.....	16
-----------------	--	----

Lista de Tabelas

Tabela 1	Estudos utilizando os critérios de epilepsia fármaco-resistente da ILAE 2010	24
-----------------	--	----

Lista de Abreviaturas

SIGLA	Significado
ILAE	<i>International League Against Epilepsy</i>
DAE(s)	Droga(s) antiepiléptica(s)
EFR	Epilepsia fármaco-resistente
GABA	Ácido gama-aminobutírico- <i>Gama aminobutyric acid</i>
QOLIE-31	<i>Quality of life in epilepsy-31</i>
LAEP	<i>Liverpool adverse events profile</i>

SUMÁRIO

RESUMO.....	7
ABSTRACT.....	9
1.INTRODUÇÃO.....	15
2.ESTRATÉGIAS PARA LOCALIZAÇÃO E SELEÇÃO DE INFORMAÇÕES	18
3, REVISÃO DA LITERATURA.....	20
3.1. Qualidade de vida na epilepsia.....	22
3.2. Transtornos psiquiátricos e epilepsia.....	20
3.3. Epilepsia fármaco-resistente.....	24
3.3.1. Epilepsia fármaco-resistente segundo a International League Against Epilepsy.....	26
4. OBJETIVOS.....	28
5. REFERÊNCIAS.....	29
6. METODOLOGIA.....	39
6.1. Aspectos gerais.....	39
6.2. Pacientes, materiais e métodos.....	40
7. MANUSCRITO 1.....	43
8. MANUSCRITO 2.....	58
9.CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS.....	73
10. ANEXOS.....	75
10.1 Anexo I – Entrevista estruturada e ficha clinica.....	75
10.2. Anexo II – Termo de consentimento livre e esclarecido.....	78
10.3. Anexo III – Questionário QOLIE-31 (Quality of Life in Epilepsy).....	80
10.4. Anexo IV – Questionário LAEP (Liverpool Adverse Effects Profile).	87

1. Introdução

Epilepsia é um termo usado para designar um grupo de doenças que têm como principal característica a ocorrência de crises recorrentes não provocadas (Panayioutopoulos et al, 2010), resultante do excesso de atividade neuronal ou de um desequilíbrio de mecanismos inibitórios e excitatórios (Fisher et al, 2005; Scharfman et al, 2007). É um transtorno crônico e frequente, que atinge cerca de 50 milhões de pessoas em todo o mundo (Asconapé et al, 2010; Sander, 2013) e que provoca interferências em diversos planos da vida do paciente e, conseqüentemente, na sua qualidade de vida. Ao longo dos anos, a *International League Against Epilepsy* (ILAE) classificou os tipos de crises e as diferentes etiologias que levam às crises epiléticas, com revisões e adaptações ao longo do tempo, sendo a primeira classificação publicada em 1960 (Berg et al 2010). Inicialmente, as classificações se baseavam em observações e opiniões de especialistas mas, com a melhora das técnicas de investigação diagnóstica e, principalmente, dos avanços das técnicas de genômica e de neuroimagem, além da introdução de novos conceitos de biologia molecular, cada vez mais foram necessárias revisões padronizadas (Berg et al, 2010). Estas atualizações buscam esclarecer e entender os mecanismos da doença e trazer os novos conceitos científicos para a prática clínica. Em 2010, a ILAE publicou uma classificação que vem sendo utilizada na prática clínica (Berg et al 2010) e que foi recentemente atualizada em 2016 (Scheffer et al, 2016). De acordo com a classificação de 2010, as crises epiléticas generalizadas são aquelas que se iniciam e se propagam rapidamente por redes bilaterais, sendo posteriormente subdivididas em tônico-clônica, ausência, clônica, tônica, atônica e mioclônica. Por outro lado, as crises epiléticas focais são as que iniciam dentro de redes

limitadas a um hemisfério. Quanto à classificação da etiologia, é recomendado o uso dos termos “genético” para se referir a epilepsias causadas pelo resultado direto de um defeito genético conhecido ou presumido, tendo as crises como principal sintoma; “estrutural/metabólico” quando há doença ou condição metabólica ou estrutural associada, com aumento significativo do risco de crises epiléticas, como por exemplo, infecções, trauma e acidente vascular cerebral e “desconhecido” para se referir a crises com natureza subjacente desconhecida, podendo haver um defeito genético ou uma doença ainda não reconhecida como causa principal (Berg et al, 2010). Em 2016, a ILAE publicou uma atualização dessa classificação, propondo que ela seja feita ao longo da investigação diagnóstica seguindo etapas ou níveis (Scheffer et al, 2016). No primeiro nível, após estabelecer que o evento paroxístico é uma crise, se tenta definir o tipo de crise (focal, generalizada, focal e generalizada ou desconhecida se focal ou generalizada), o que corresponde ao segundo nível de classificação. No terceiro nível, seria feita uma classificação em síndromes, com a integração de dados da clínica e com o auxílio de ferramentas diagnósticas, como o EEG. No quarto nível, as informações obtidas são integradas com a etiologia, com a ressalva de que a pesquisa da etiologia da epilepsia é feita em todos os níveis do diagnóstico e da classificação.

As classificações e revisões atualizadas foram importantes ao longo dos anos, no cuidado dos pacientes e no entendimento dos mecanismos das doenças causadoras de crises e das próprias crises.

O manejo da epilepsia pode ser feito com drogas antiepiléticas (DAEs), dieta, terapias hormonais, neuroestimulação ou cirurgia. O uso de DAEs é a abordagem mais comum. Aproximadamente 60-70% dos pacientes apresentam

resposta adequada com terapia farmacológica antiepiléptica (Asconapé et al, 2010). As DAEs buscam o controle das crises, através de diferentes mecanismos de ação, como bloqueio de canais de sódio (por exemplo carbamazepina e fenitoína), ativação de receptores do ácido gama-aminobutírico (GABA), como por exemplo fenobarbital e clobazam, ação em canais de cálcio (como gabapentina e etossuximida) ou múltiplos mecanismos de ação (por exemplo ácido valpróico e topiramato) (Stephen et al, 2012). Nos últimos anos, com o aumento da quantidade de medicamentos disponíveis, o processo de seleção de medicamentos se tornou mais complexo, devendo-se considerar alguns outros fatores. O princípio básico da seleção é o tipo de crise a ser tratado, mas devem ser considerados também a eficácia do medicamento para o tipo de crise, a tolerabilidade, a posologia e a facilidade do uso, além das comorbidades do paciente. No caso das mulheres em idade fértil, deve-se atentar para o maior risco de interferência das DAEs com os métodos contraceptivos e o risco de possíveis efeitos teratogênicos, no caso de gestação. Nos idosos, é importante atentar para a maior sensibilidade aos efeitos adversos e a menor tolerabilidade, dando preferência a drogas com melhor perfil de tolerabilidade (Asconapé et al, 2010). Os efeitos adversos mais bem tolerados parecem estar relacionados com os sintomas físicos e fisiológicos, enquanto os menos aceitos pelos pacientes são os efeitos adversos que interferem em funções cognitivas como memória ou concentração ou que causam sintomas psiquiátricos como agressividade, humor deprimido e irritabilidade (Witt et al, 2013).

2. ESTRATÉGIAS DE LOCALIZAÇÃO E SELEÇÃO DE INFORMAÇÕES

A revisão da literatura, neste trabalho, foi focada no estudo do uso dos critérios para a definição da epilepsia fármaco-resistente sobre a qualidade de vida destes pacientes, além da associação de epilepsia fármaco-resistente com doenças psiquiátricas. Foram realizadas pesquisas nas bases de dados dos portais PubMed, LILACs e SciELO. Os seguintes termos foram utilizados: *drug-resistant epilepsy, ILAE, drug-resistant epilepsy, quality of life; drug-resistant; psychiatric disorders*. A pesquisa de estudos utilizando os critérios de epilepsia fármaco-resistente da ILAE foi restringida a artigos publicados após o ano de 2010 (quando foram publicados os critérios da ILAE). Foram excluídos os artigos sobre comparações de técnicas cirúrgicas; os estudos de usos de novas DAEs; os estudos associados a cirurgia da epilepsia e as técnicas de estimulação de nervo vago. Nas revisões de epilepsia, doenças psiquiátricas e epilepsia fármaco-resistente foram incluídos artigos de 2000-2016. O diagrama abaixo (Figura 1) representa as estratégias de localização e seleção de informações.

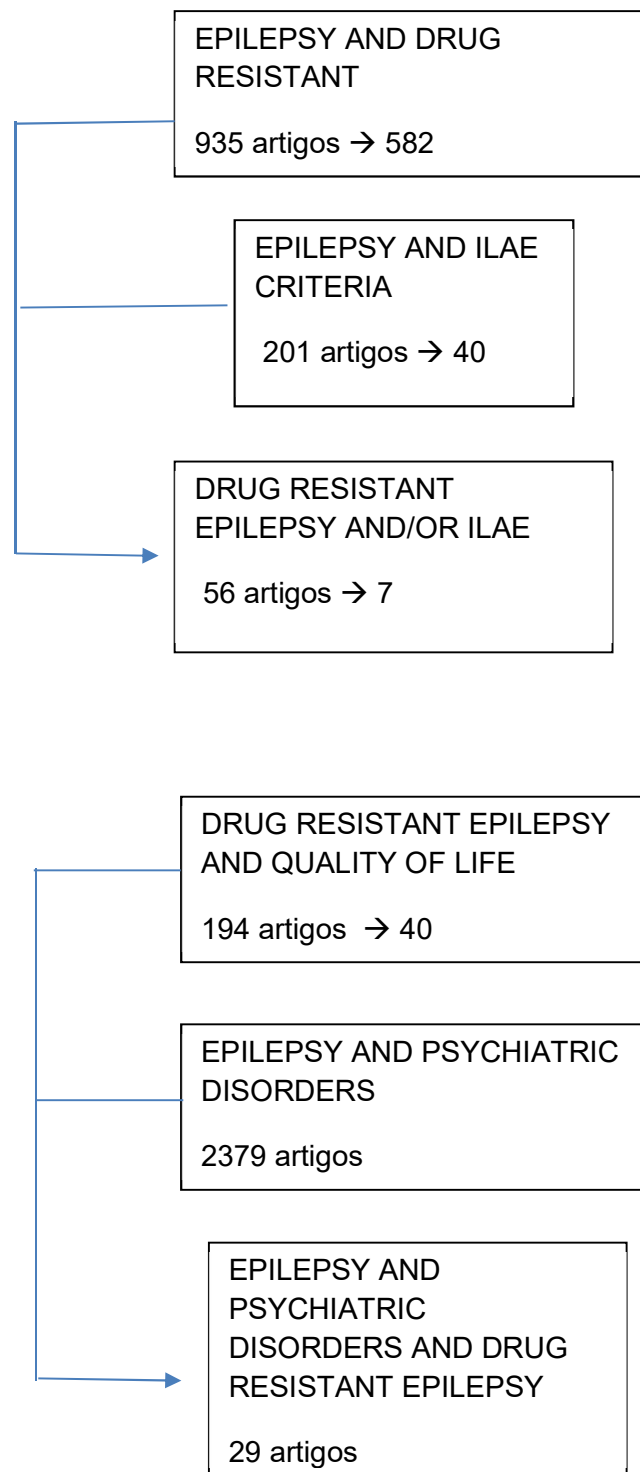


Figura 1 – Diagrama de estratégias empregadas para a localização e seleção de informações.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1. Qualidade de vida na epilepsia

Diversos fatores causam interferências em diferentes aspectos da vida do paciente com epilepsia, como por exemplo o uso das drogas anti-epilépticas (DAEs) e seus efeitos adversos, além dos impactos do diagnóstico nas atividades laborais e da vida diária. Isto faz com que os portadores desta doença tenham alterações no funcionamento social, cognitivo, emocional e psicossocial (Swinkels et al, 2005) e estejam sujeitos a um maior risco de transtornos cognitivos, comportamentais e/ou psicossociais em, pelo menos, algum momento da vida. Aproximadamente 6% dos pacientes com epilepsia sofrem de transtorno psiquiátrico e, em pacientes com epilepsia de lobo temporal e epilepsia refratária, a prevalência de comorbidade psiquiátrica pode chegar a 60-80% (Gaitatzis et al, 2004). Além disso, existem outros fatores que tendem a contribuir para uma pior qualidade de vida desses pacientes, tais como as crises (principalmente quando não controladas), as comorbidades associadas e as próprias medicações, que fazem parte do tratamento (Yue et al, 2011), mas que podem gerar efeitos adversos e, assim, mais um fator de interferência negativa na qualidade de vida. A presença de transtornos psiquiátricos como depressão e ansiedade, além da eficácia e tolerabilidade das drogas antiepilépticas (DAEs) foram associadas com pior qualidade de vida (Elsharkway et al, 2012; Kwan et al 2009; Akdemir et al 2015; Dibuti et al, 2003; Luoni et al, 2011; Senol et al, 2007; Tedrus et al, 2013; Tlusta et al, 2009; Yue et al, 2011; deKinderen et al, 2016). Outro fator, também observado como interferente na qualidade de vida, foi a ocupação (Elsharkway et al, 2012; Gu et al, 2016; Tlusta et al, 2009). Após o diagnóstico de epilepsia, alguns pacientes podem ter dificuldades de encontrar

ou de manter seus empregos, o que é considerado um dos fatores mais importantes para o funcionamento social (de Boer et al, 2005; Gu et al, 2016). Isto que pode refletir no status social, renda e prestígio social, sendo fortemente associado ao status socioeconômico (Gu et al, 2016). Outros autores associam a pior qualidade de vida do paciente com epilepsia também com variáveis clínicas, demográficas e socioeconômicas, como idade avançada (Senol et al, 2007; Tlusta et al, 2009), distúrbios do sono (Alanis-Guevara et al, 2005; Kwan et al 2009), nível socioeconômico mais baixo, desemprego (Gu et al, 2016, Alanis-Guevara et al, 2005; Tlusta et al, 2009), maior duração da doença (Ghekt et al 2007; Senol et al, 2007; Yue et al, 2011) e pior controle de crises ou uso de maior número de DAEs (Alanis-Guevara et al, 2005; Akdemir et al 2015; Dibuti et al, 2003; Ghekt et al, 2007; Piperidou et al, 2008; Senol et al, 2007; Tedrus et al, 2013; Tlusta et al, 2009; Yue et al, 2011). Os pacientes com pior controle de crises necessitam de uso de maior quantidade de medicamentos e em doses mais altas, contribuindo para aumento da frequência de efeitos adversos. A ocorrência destes efeitos é uma das principais causas de falha de tratamento, que leva à descontinuação precoce do tratamento, podendo alcançar até 25% (Perucca et al, 2012) dos pacientes ou à impossibilidade de aumento da dose até níveis eficazes. Os efeitos adversos podem aumentar a morbidade, a incapacidade e a mortalidade, além da necessidade de utilização de recursos de saúde pública e, conseqüentemente, os custos dos sistemas de saúde pública (Kwan, et al, 2012; Perucca et al, 2009; Gilliam et al, 2004; Su et al, 2000). Os efeitos adversos das DAEs estão, ainda, associados com a pior qualidade de vida e parecem ser dependentes da dose (Perucca et al, 2012). Além disso, os pacientes podem se sentir inseguros com a eficácia do tratamento e haver uma

influência negativa no bem-estar cognitivo e funcional (Bala et al, 2016). Dessa forma, a identificação e minimização dos efeitos adversos resultam em um impacto positivo na qualidade de vida do paciente (Gilliam et al, 2004;Uij et al, 2009). Alguns autores encontraram piores indicadores de qualidade de vida nas avaliações feitas através das escalas de qualidade de vida em pacientes do sexo feminino (Alanis-Guevara et al, 2005; Dibuti et al, 2003; Tedrus et al, 2013), enquanto outros não observaram diferença entre os gêneros (Piperidou et al, 2008; Bala et al, 2016; Tlusta et al, 2009; Yue et al,2011). Esta diferença entre os estudos é atribuída a diferenças culturais e a diferentes papéis funcionais entre homens e mulheres nas sociedades, que podem levar a diferentes acessos a serviços de saúde e de suporte social. Um fator destacado, por alguns autores, é o estigma em relação à epilepsia, que leva a um impacto negativo no bem estar psicológico e pode ser um dos fatores mais desestabilizadores no paciente (Ghekt et al,2007).

3.2. Transtornos psiquiátricos e epilepsia

Os transtornos psiquiátricos são comuns em pacientes com epilepsia, com frequência estimada de cerca de 20-40% deles (Devinsky, 2003), podendo chegar até 50%, segundo alguns autores (La France et al, 2008). Nos pacientes com epilepsia fármaco-resistente (EFR), esta prevalência costuma ser ainda mais alta (Devinsky, 2003; La France et al 2008). Pacientes com epilepsia têm um risco três vezes maior de desenvolver depressão e ansiedade do que os pacientes sem a doença (Fiest et al, 2013; Brandt et al, 2010) e podem ter risco maior de transtornos de humor e ansiedade do que pacientes com outras doenças crônicas, como por exemplo a asma (Kwong et al, 2016).

Os tipos de epilepsia com maiores índices de transtornos psiquiátricos são a epilepsia de lobo temporal e de lobo frontal (Kanner, 2007). Os distúrbios cognitivos, transtornos de humor (principalmente depressão), transtornos de ansiedade, psicóticos e de personalidade são os mais comuns nesta população (Swinkels et al 2005; Gaitatzis et al 2004; Devinsky, 2003). A comorbidade psiquiátrica parece estar associada à gravidade e à cronicidade da epilepsia (Akdemir et al 2015, Gonçalves 2011, Kanner, 2008; VanOol et al 2016), mas também parece ter associação com fatores endógenos como o efeito das crises (como um sintoma paraictal), fatores genéticos e mecanismos patogênicos comuns, incluindo receptores glutamatérgicos (Dederweure et al, 2015), alterações na transmissão de serotonina e noradrenalina e alterações estruturais em locais do sistema límbico como hipocampo, córtex mesofrontal e amígdala (Kanner, 2008; Kanner, 2007; Brandt et al, 2016). Além disso, há a associação com fatores ambientais, como os iatrogênicos (uso de DAEs por exemplo), psicossociais e comorbidades somáticas (Swinkels et al, 2005; Gaitatzis et al, 2004; Devinsky, 2003; LaFrance et al, 2008; Verotti et al, 2014). A presença de transtornos psiquiátricos está intimamente ligada à qualidade de vida do paciente com epilepsia e, muitas vezes, não é diagnosticada e tratada adequadamente (Fiest et al, 2014; Devinsky, 2003; Fiest et al, 2016; Gonçalves et al, 2011; Brandt et al, 2016). Estas comorbidades também afetam o controle das crises, influenciam no uso dos sistemas de saúde pública e contribuem para os efeitos adversos das DAEs (Fiest et al, 2016; Gonçalves et al, 2011). Pacientes com sintomas de depressão e ansiedade apresentam maior frequência de efeitos adversos relacionados às DAEs (Kanner et al, 2012), se sentem mais estigmatizados pela doença e apresentam maiores índices de ideação suicida

(Verotti et al, 2014). As comorbidades psiquiátricas se apresentam de diversas formas e o seu diagnóstico e tratamento podem ser difíceis (Devinsky, 2003, Fiest et al, 2016; Kanner, 2008, Kanner, 2007); além disso, elas podem levar a outras complicações, como maior risco de suicídio e abuso de substâncias (Fiest et al, 2014; Devinsky, 2003; Kanner, 2007).

3.3 Epilepsia fármaco-resistente

Entre os pacientes com epilepsia, alguns apresentam alta frequência de crises, mesmo usando terapia farmacológica otimizada, porém não está clara a proporção verdadeira da epilepsia fármaco resistente (Picot et al, 2008). Estima-se que as crises de 47% dos pacientes podem ser controladas com um fármaco, 13% necessitam de um segundo agente e 4% só serão controlada com um terceiro fármaco ou com a combinação deles (Kwan et al, 2000). Alguns autores sugerem que aproximadamente 22% dos pacientes terão epilepsia fármaco-resistente (Kwan et al, 2011). Além da pior qualidade de vida, a EFR está associada a um maior risco de morte prematura, comprometimento psicossocial (Kwan et al, 2011; Espinosa-Jovel et al, 2015; Pickrell et al, 2015; Sanchez-Alvarez et al, 2012; Akdemir et al 2015; Alanis-Guevara et al, 2005; Dibuti et al, 2003; Ghekt et al, 2007), aumento do risco de desenvolver transtornos psiquiátricos e da morbimortalidade associada à epilepsia (Pati et al, 2010). Além disso, a EFR causa impactos significativos nos sistemas de saúde pública (Espinosa-Jovel et al, 2015). Uma das grandes dificuldades na estimativa desta proporção é a falta de critérios uniformizados e, conseqüentemente, de uma padronização da definição de epilepsia fármaco-resistente, dificultando a comparação entre os estudos. Outro aspecto importante, na avaliação de

pacientes com crises não controladas, é a distinção entre pacientes com EFR verdadeira e pacientes sem controle de crises e que poderiam se beneficiar de outras manipulações farmacológicas (pseudorresistência) (Kwan et al, 2011; Hao et al, 2013; Espinosa-Jovel et al, 2015). A pseudorresistência pode chegar até 25% dos pacientes com EFR (Sanchez-Alvarez et al, 2012) e pode ser explicada por algumas causas como o uso de drogas inadequadas ao tipo de crise, uso de drogas em doses inadequadas, fatores de estilos de vida como uso de álcool e drogas, privação de sono e a má-aderência ao tratamento, que é apontada como um dos principais fatores de falha de tratamento (Espinosa-Jovel et al, 2015, Kwan et al, 2011; Gonzalez et al, 2014). Outra causa importante, que deve ser considerada nestes casos, é o grupo dos diagnósticos diferenciais da epilepsia como por exemplo crises não epiléticas psicogênicas, síncope e eventos neurológicos episódicos como acidentes isquêmicos transitórios (Kwan et al, 2011, Espinosa-Jovel et al, 2015; Lopez-Gonzalez et al, 2014; Pickrell et al, 2015). Portanto, no paciente que apresenta crises refratárias a diversos esquemas terapêuticos, ocasionalmente pode ser necessária uma revisão da história clínica e da confirmação diagnóstica, além de uma revisão de abordagens terapêuticas já utilizadas, para verificar sua adequação. A identificação destes pacientes é importante, não só para proporcionar uma melhor qualidade de vida, mas também para selecionar prováveis candidatos cirúrgicos e oferecer esta outra alternativa de tratamento, que tem se consolidado como uma opção eficaz e segura. (Gonzalez, 2014; Sanchez-Alvarez et al, 2012).

3.3.1 Definição de EFR segundo a *International League Against Epilepsy* (ILAE)

Em 2010, a *International League Against Epilepsy* (ILAE) publicou uma definição de EFR, resultante de um consenso, com o objetivo de padronizar a definição de EFR e assim, melhorar o cuidado ao paciente e facilitar a pesquisa clínica (Kwan et al, 2010). Segundo este consenso, a definição seria formada a partir da classificação do desfecho de cada intervenção terapêutica (farmacológica ou não farmacológica). Dessa forma, o esquema de classificação seria formado pelos componentes mais relevantes de dois desfechos clínicos: controle de crises e ocorrência de efeitos adversos. A EFR seria definida como a falha de esquemas adequados de duas DAEs toleradas e apropriadas (em monoterapia ou combinação), para alcançar o controle sustentado de crises.

Desde esta publicação, alguns estudos já aplicaram estes critérios para tentar estimar a proporção de pacientes com EFR (Kong et al, 2014; Giussani et al, 2016); comparar a prevalência de pacientes com EFR em pacientes com diagnóstico recente e pacientes com tratamento crônico (Hao et al, 2013); estabelecer a validade e confiabilidade dos critérios de EFR propostos pela ILAE em uma população clínica (Telez-Zenteno et al, 2014); testar a definição de EFR para avaliar resposta ao tratamento, observar as características e a evolução temporal da EFR (Ramos-Lizana et al, 2012), os riscos de desenvolver EFR (Ramos-Lizana et al, 2012; Voll et al, 2015) e avaliar a sua aplicabilidade na prática clínica (de Toffol et al, 2012) (Tabela 1). Entretanto, ainda não foram realizados estudos de prevalência de EFR segundo os critérios da ILAE em populações brasileiras, bem como da avaliação da associação de qualidade de vida em pacientes com epilepsia.

Tabela 1 - Estudos utilizando os critérios de epilepsia fármaco-resistente da ILAE 2010

Autores	Ano	n	Tipo de estudo/Local	Objetivos	Conclusões
Ramos-Lizana et al	2012	508	Coorte/Espanha	Testar a classificação da ILAE de EFR em um estudo de coorte para investigar aspectos da epilepsia na infância.	A definição da ILAE é um critério amplo, pode levar à maior incidência de EFR; sugere-se a inclusão de critérios adicionais como alta frequência de crises ou falha a 3 DAEs para melhor identificar os pacientes com EFR.
de Toffol et al	2012	668	Observacional transversal multicêntrico/Espanha e França	Testar a aplicabilidade dos critérios da ILAE na prática clínica.	Novos critérios da ILAE devem ser acompanhados de medidas educacionais para que os médicos conheçam suas limitações.
Hao et al	2013	505	Transversal multicêntrico/Escócia e China	Uso de critérios da ILAE de EFR para ajudar a identificar pseudorresistência.	Pacientes que podem ser classificados como EFR não são necessariamente não controlados, sendo importante identificar fatores de pseudorresistência.
Telez-Zenteno et al	2014	Fase 1: 97 registros médicos Fase 2: 250 pacientes	Canadá	Avaliar a confiabilidade e validade dos critérios de EFR da ILAE em uma população clínica.	Definição da ILAE é válida e confiável, desde que estejam disponíveis todas as variáveis necessárias para a classificação.
Kong et al	2014	557	Coorte/Cingapura	Determinar a proporção de EFR em uma população adulta de pacientes com epilepsia.	Recomendações da ILAE são realistas e práticas; prevalência de EFR 21,5%
Voll et al	2015	118	Caso-controle/Canadá	Identificar fatores de risco para desenvolvimento de EFR	Fatores identificados como de risco para EFR foram similares aos de outros estudos: idade de início da epilepsia, atraso de desenvolvimento, autismo, etiologia criptogênica, mais de um tipo de crise,

					historia de status epilepticus, qualquer síndrome epiléptica, mais de uma crise por mês.
Giussani et al	2016	1431	Coorte/ Itália	Cálculo da prevalência de epilepsia ativa e EFR em uma amostra populacional de uma área geográfica bem delimitada usando a definição da ILAE; cálculo da proporção de casos incidentes que desenvolvem EFR	Frequência de 15,6% de EFR e 10,5% de casos incidentes; critérios da ILAE são limitados a estudos epidemiológicos porque decisões clínicas não podem ser padronizadas

4. OBJETIVOS

4.1 Avaliar a prevalência de pacientes classificados nas categorias de desfechos propostas pela classificação da ILAE de 2010 (pacientes livres de crises, pacientes com epilepsia fármaco-resistente e indeterminados, com ou sem efeitos adversos), em uma coorte de pacientes atendidos no ambulatório de epilepsia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

4.2 Avaliar a qualidade de vida em pacientes com epilepsia e sua relação com a classificação de fármaco-resistência conforme os critérios propostos pela ILAE.

4.3 Avaliar a frequência e caracterizar os efeitos adversos pelo uso de drogas anticonvulsivantes em pacientes com epilepsia na coorte estudada.

5. REFERÊNCIAS

Akdemir V, Sut N, Guldiken B. Factors affecting the quality of life in drug-resistant epilepsy patients. *Acta Neurol Belg*, 2016, March.

Alanis-Guevara I, Peña E, Corona T, López-Ayala T, López-Meza E, López-Gomez M. Sleep disturbances, socioeconomic status, and seizure control as main predictors of quality of life in epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2005 , (7): 481-485.

Asconapé JJ. The selection of antiepileptic drugs for the treatment of children and adults. *Neurol Clin* 2010 28, (4): 843-852.

Bala, A, Szantoch M, Gleinert A, Rysz A, Marchel A. Differences in quality of life of women and men with drug-resistant epilepsy in Poland. *Epilepsy & Behavior* 2016, (60): 95-98.

Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross, JH, van Emde Boas W, Engel J, French J, Glauser TA, Mathern GW, Moshé SL, Nordli D, Plouin P, Scheffer I.E. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE commission on classification and terminology 2005-2009, *Epilepsia*, 2010, 51 (4), 676-685.

Brandt C, Mula M. Anxiety disorders in people with epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2016, (59): 87-91.

Brandt C, Schoendiest, M., Trentowska M, May TW, Pohlmann-Eden B, Tuschen-Caffier B, Schrecke M, Fueratsch N, Witte-Boelt K, Ebner A. Prevalence of anxiety disorders in patients with refractory focal epilepsy – a prospective clinic based survey. *Epilepsy & Behavior* 2010, 17: 259-263.

da Silva TI, Ciconelli RM, Alonso NB, Azevedo AM, Westphal-Guitti AC, Pascalicchio TF, Marques CM, Caboclo LO, Cramer JA, Sakamoto AC, Yacuban EM. Validity and reliability of the Portuguese version of the quality of life in epilepsy inventory (QOLIE-31) for Brazil. *Epilepsy & Behavior* 2007 , 10 (2): 234-241.

de Boer HM. Overview and perspectives of employment in people with epilepsy. *Epilepsia* 2005, 46; (Suppl 1): 52-54.

de Kinderen RJA, Wijnen BFM, van Breukelen G, Postulart D, Majoie MHJM, Aldenkamp AD, Eveers SMAA. From clinically relevant outcome measures to quality of life in epilepsy: a time trade-off study. *Epilepsy Research* 2016, (125): 24-31.

de Toffol B, Zélicourt M, Vespignani H, Fagnani F, Laurendeau C, Lévy-Bachelot, L, Murat C, Gasalla T, Arzimanoglou A, Villaneuva V. ESPERA Study: Applicability of the new ILAE criteria for antiepileptic drug resistance of focal epilepsies in current clinical practice. *Epilepsy & Behavior* 2012 (25): 166-169.

Dedeurwaerdere, S., Boets, S., Janssens, P., Lavreysen, H., Steckler, T. In the grey zone between epilepsy and schizophrenia: alterations in group II metabotropic glutamate receptors. *Acta Neurol Belg*, 115, 2015.

Devinsky O. Psychiatric comorbidity in patients with epilepsy: implications for diagnosis and treatment. *Epilepsy & Behavior* 2003, (4): S2-S10.

Dibuti M, Shakarishvili R. Influence of clinical, demographic and socioeconomic variables on quality of life in patients with epilepsy: findings from Georgian study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003 (74): 570-573.

Elsharkawy AE, Thorbecke R, Ebner A, May TW. Determinants of quality of life in patients with refractory focal epilepsy who were not eligible for surgery or who rejected surgery. *Epilepsy & Behavior* 2012 (24): 249-255.

Espinosa-Jovel CA, Sobrino-Mejía FE. Farmacorresistencia en epilepsia. Conceptos clínicos y neurobiológicos. *Rev Neurol* 2015 (61):159-166.

Fiest KM, Dykeman J, Patten SB, Wiebe S, Kaplan GG, Maxwell CJ, Bulloch AGM, Jette N. Depression and epilepsy a systematic review and metanalysis. *Neurology* 2013, 80.

Fiest KM, Patten SB, Altura KC, Bulloch AGM, Maxwell CJ, Wiebe S, Macrodimitris S, Jetté N. Patterns and frequency of the treatments of depression in persons with epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2014 (39):59-64.

Fiest KM, Patten SB, Jetté N. Screening for depression and anxiety in epilepsy. *Neurol Clin* 2016 (34): 351-361.

Fisher, RS, van Emde Boas, W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel P. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005, (46):4.

Gaitatzis A, Trimble MR, Sander JW. The psychiatric comorbidity of epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2004, (110): 207-220.

Ghekt AB, Mitrokhina TV, Lebedeva AV, Dzugaeva FK, Milchakova LE, Lokshina OB, Feygina AA, Gusev EI. Factors influencing in quality of life in people with epilepsy. *Seizure* 2007, (16): 128-133.

Gilliam F, Carter J, Vahle V. Tolerability of antiseizure medications: implications for health outcomes. *Neurology* 2004; 63 (suppl 4): S9-12.

Gilliam FG, Fessler AJ, Baker G, Vahle V, Carter J, Attarian H. Systematic screening allows reduction of adverse antiepileptic drug effects: a randomized trial. *Neurology* 2004 (62):23-27.

Giussani G, Canelli V, Bianchi E, Franchi C, Nobili A, Erba G, Beghi E. A population based study of active and drug-resistant epilepsy in Northern Italy. *Epilepsy & Behavior*, 2016, (55): 30-37.

Gonçalves EB, Cendes F. Depression in patients with refractory temporal lobe epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr* 2016, 69;(5):775-777.

Gonzalez FJL, Osório XR, Rein AGN, Martines CM, Ferandéz JS, Haba VV, Pedraza AJD, Cerdá JMM. Epilepsia resistente a fármacos. Conceptos y alternativas terapéuticas. *Neurologia* 2015, 30; (7): 439-445.

Gu XM, Ding CY, Wang N, Xu CF, Chen ZJ, Wang Q, Yao Q, Wang FL. Influence of occupational status on the quality of life of Chinese adult patients with epilepsy. *Chin Med J (Eng)* 2016, 129 (11): 1285-1290.

Hao X, Goldberg D, Kelly K, Stephen L, Kwan P, Brodie JM. Uncontrolled epilepsy is not necessarily the same as drug-resistant epilepsy: Differences between populations with newly diagnosed epilepsy and chronic epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2013 (29): 4-6.

Kanner AM, Barry JJ, Gilliam F, Hermann B, Meador K.F. Depressive and anxiety disorders in epilepsy: do they differ in their potential to worsen common antiepileptic drug-related adverse events? *Epilepsia* 2012, 53 (6): 1104-1108.

Kanner AM. Epilepsy and mood disorders. *Epilepsia* 2007, 48 (Suppl. 9): 39-45

Kanner, A.M., Mood disorders and epilepsy: a neurobiologic perspective of their relationship. *Dialogues Clin Neurosci*, 2008 (10):39-45.

Kong ST, Ho CS, Ho PC, Lim, SH. Prevalence of drug resistant epilepsy in adults with epilepsy attending a neurology clinic of a tertiary referral hospital in Singapore. *Epilepsy Research* 2014, 108, 1253-1262.

Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Hauser WA, Mathern G, Moshé SL, Perucca E, Wiebe S, French J. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010, 51 (6): 1069-1077.

Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000; (342): 314-19.

Kwan P, Schachter SC, Brodie MJ. Drug-resistant epilepsy. *New Engl J Med* 2011, (365):919-926.

Kwan P, Yu E, Leung H, Leon T, Mychaskiw MA. Association of subjective anxiety, depression and sleep disturbance with quality of life ratings in adults with epilepsy. *Epilepsia*, 2009, 50 (5): 1059-1066.

Kwong KL, Lam D, Tsui S, Ngan M, Tsang B, Lai TS, Lam SM. Anxiety and depression in adolescents with epilepsy. *Journal Child Neurol* 2016, 31 (2):203-210.

LaFrance WC, Kanner AM, Hermann B. Psychiatric comorbidities in epilepsy. *Int Rev Neurobiol* 2008, (83):347-383.

Luoni C, Bisulli F, Canevini MP, De Sarro G, Fattore C, Galimberti CA, Gatti G, La Neve A, Muscas G, Specchio LM, Striano S, Perucca E. Determinants of health related quality of life in pharmaco-resistant epilepsy: results from a large multicenter study of consecutively enrolled patients using validated quantitative assessments. *Epilepsia* 2011, 52 (12): 2181-2191.

Martins HH, Alonso NB, Vidal-Dourado M, Carbonel TD, de Araújo Filho GM, Caboclo LO, Yacubian EM, Guilhoto LM. Are adverse effects of antiepileptic drugs different in symptomatic partial and idiopathic generalized epilepsies? The Portuguese-Brazilian validation of the Liverpool Adverse Effects Profile. *Epilepsy & Behavior* 2011, (3):511-517.

Panayiotopoulos CP, Benbadis SR, Beran RG, Berg AT, Engel Jr J, Galanopoulou AS, Kaplan PW, Koutroumanidis M, Moshe SL, Nordli Jr DR, Serratos JM, Sisodiya SM, Tatum WO, Valeta T, Wilner A, Editors. *Atlas of Epilepsies*. Springer, 2010.

Pati S, Alexopoulos AV. Pharmaco-resistant epilepsy: from pathogenesis to current and emerging therapies. *Clev Clin J Med*, 2010 77, (7):457-467.

Perucca P, Carter J, Vahle V, Gilliam FG. Adverse antiepileptic drug effects: toward a clinically and neurobiologically relevant taxonomy. *Neurology* 2009; (72):1223-29.

Perucca P, Gilliam FG. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol* 2012 (11): 789-802.

Pickrell OW, Smith PEM. Treatment of resistant epilepsy. *Clin Med* 2014, 14 (6):s1-s6.

Picot MC, Baldy-Moulinier M, Daurés JP, Dujols P, Crispell A. The prevalence of epilepsy and pharmaco-resistant epilepsy in adults: A population-based study in a Western European country. *Epilepsia* 2008, 49 (7):1230-1238.

Piperidou C, Karlovasitou A, Triantafyllou N, Dimitrakoudi N, Terzoudi A, Mavraki, A, Trypsianis G, Vadikolias K, Heliopoulos I, Vassilopoulos D, Balogiannis S. Association of demographic, clinical and treatment variables with quality of life of patients with epilepsy in Greece. *Qual Life Res* 2008, (17): 987-996.

Ramos-Lizana J, Rodriguez-Lucenilla MI, Aguilera-López P, Aguirre-Rodriguez J, Cassinello-García E. A study of drug-resistant childhood epilepsy testing the new ILAE criteria. *Seizure* 2012, (21): 266-272.

Sanchez-Alvarez JC, Gil-Nagel A, Casas-Fernández C, Mauri-Llerda JA, Salas-Puig J, Sancho-Rieger J. Epilepsia resistente a fármacos antiepilépticos: recomendaciones de actuación diagnóstica e terapéutica em España. *Rev Neurol* 2012, 27 (9): 575-584.

Sander JW. Comorbidity and premature mortality in epilepsy. *The Lancet* 2013, 382, 1618-1619.

Scharfman H.E. Neurobiology of epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2007, 7; (4): 348-354.

Scheffer IE, French J, Hirsch E., Jain S., Mathern GW., Moshé SL, Perucca E, Tomson T, Wiebe S, Zhang Y-H, Zuberi SM. Classification of the epilepsies: new concepts for discussion and debate – Special report of the ILAE classification task force of the commission for the classification and terminology. *EpilepsiaOpen* 2016 (1):37-44.

Senol V, Soyuer F, Arman F, Öztürk A. Influence of fatigue, depression, and demographic, socioeconomic and clinical variables on quality of life of patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2007 (10): 96-104.

Stephen LJ, Brodie MJ. Antiepileptic drug monotherapy versus polytherapy: pursuing seizure freedom and tolerability in adults. *Curr Op Neurol* 2012 25 (2):164-172.

Suh DC, Woodall BS, Shin SK, Hermes-De Santis ER. Clinical and economic impact of adverse drug reactions in hospitalized patients. *Ann Pharmacother* 2000; (34): 1373-1379.

Swinkels, WAM, Kuyk J, van Dyck R, Spinhoven P. Psychiatric comorbidity in epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2005, (7): 37-50.

Tedrus GMAS, Fonseca LC, Carvalho RM. Epilepsy and quality of life: socio-demographic and clinical aspects, and psychiatric comorbidity. *Arq Neuropsiq* 2013; 71 (6): 385-391.

Télez-Zenteno JF, Hernández-Ronquillo L, Buckley S, Zahagun R, Rizvi S. A validation of the new definition of drug-resistant epilepsy by the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 2014, 55 (6): 829-834.

Tlusta E, Zarubova J, Simko J, Hodjikova H, Salek S, Vleck J. Clinical and demographic characteristics predicting QOL in patients with epilepsy in Czech Republic: how this can influence practice. *Seizure*, 2009 (18):85-89.

Uijl SG, Uiterwaal CS, Aldenkamp AP, et al. Adjustment of treatment increases quality of life in patients with epilepsy: a randomized controlled pragmatic trial. *Eur J Neurol* 2009; (16): 1173-77. In: Perucca, P., Gilliam, F.G. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol* 11 (2012) 789-802.

van Ool JS, Snoeijen-Schouwenaar FM, Schelhaas HJ, Tan IY, Aldenkamp AD, Hendriksen JGM. A systematic review of psychiatric comorbidities in patients with both epilepsy and intellectual disability. *Epilepsy & Behavior* 2016, (60): 130-137.

Verotti A, Carrozzino D, Millions M, Minna M, Fulcheri M. Epilepsy and its main psychiatric comorbidities in adults and children. *J Neurol Sci* 2014 (343): 23-29.

Voll A, Hernández-Ronquillo L, Buckley S, Téllez-Zenteno JF. Predicting drug resistance in adult patients with generalized epilepsy: a case-control study. *Epilepsy & Behavior*, 2015 ,(53): 126-130.

Witt JA, Elger CE, Helmstaedter C. Which drug-induced side effects will be tolerated in the prospect of seizure control? *Epilepsy & Behavior* 2013 (29): 141-143.

Yue L, Yu P, Zhao D, Wu D, Zhu G, Hong Z. Determinants of quality of life in people with epilepsy and their gender differences. *Epilepsy & Behavior* 2011 (22): 692-696.

6. METODOLOGIA

6.1 Aspectos Gerais

Este estudo foi realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Os pacientes selecionados foram aqueles em acompanhamento no ambulatório de Epilepsia do Serviço de Neurologia do HCPA. Durante as consultas de rotina, os pacientes foram convidados a participar do estudo, sendo agendada uma consulta posterior para a coleta de dados e aplicação de questionários.

Foram comparadas as características clínicas, neurológicas, eletroencefalográficas e de neuroimagem, além de aspectos relacionados à qualidade de vida de pacientes, classificados nas categorias de desfechos

propostas pela classificação da ILAE (2010): pacientes livres de crises, pacientes com epilepsia fármaco-resistente e indeterminados, com ou sem ocorrência de efeitos adversos.

6.2 Pacientes, materiais e métodos

O estudo foi realizado através de revisão de prontuários, entrevistas e aplicação de questionários com os pacientes do ambulatório de Epilepsia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Foi realizada a revisão de prontuários para a coleta de dados clínicos, neurológicos e de exames complementares. Os pacientes foram classificados em uma das categorias de desfechos propostas pela ILAE, em 2010 (pacientes livres de crises, pacientes com epilepsia fármaco-resistente e indeterminados, com ou sem ocorrência de efeitos adversos), seguindo as instruções da publicação do consenso.

Foram incluídos pacientes com mais de 18 anos, com diagnóstico definido de epilepsia, com capacidade de entender e responder os questionários, pacientes em uso de DAE em dose estável há, pelo menos, um mês e que não tenham outras comorbidades, inclusive comorbidades psiquiátricas.

Os pacientes foram classificados de acordo com os critérios do consenso da ILAE publicados em 2010 (16). O desfecho de uma intervenção é classificado com base no controle das crises (Categoria 1) ou não controle (Categoria 2). Para ser considerado livre de crises, o paciente não deve apresentar nenhum tipo de crise e nem auras. Os autores também chamam a atenção para o fato de que as crises de escape devam ser consideradas como falha de tratamento, mas crises por má-aderência não o sejam. Para avaliar o tempo adequado para se

considerar um paciente livre de crises, se recomenda um intervalo três vezes como o período intercrises mais longo, que deve ser determinado nos últimos 12 meses (já que não se indica alteração ou início de intervenção para crises que ocorrem menos de uma vez ao ano) ou de, pelo menos, 12 meses; deve-se considerar o que for mais longo. O paciente será classificado como indeterminado, quando estiver sem crises por um período três vezes o período intercrise mais longo, mas inferior a 12 meses. Além disso, a intervenção deve ser considerada apropriada ou adequada. Segundo a recomendação da ILAE, uma intervenção é apropriada quando tem eficácia já demonstrada, preferencialmente em ensaios clínicos randomizados, devido ao melhor grau de evidência. Uma intervenção é adequada, quando aplicada com dose/intensidade adequada por tempo suficiente. Caso o desfecho não seja classificado como Categoria 1 ou 2, ele é designado como indeterminado (Categoria 3). Posteriormente, cada categoria é subdividida de acordo com a ocorrência de efeitos adversos: A (não), B (sim) e C (indeterminado).

Na avaliação de qualidade de vida, foi aplicado o questionário QOLIE-31 (*Quality of Life in Epilepsy Inventory*), instrumento específico para pacientes com epilepsia, já validado e adaptado para uso na população brasileira (21). Ele consiste em um questionário composto de 30 itens organizados em 5 categorias (preocupação com as crises, bem-estar emocional, energia/fadiga, funcionamento cognitivo, efeitos de medicações, qualidade de vida em geral e um item adicional sobre estado geral de saúde). Após sua aplicação, é obtido um escore final de 0 a 100, com os valores mais altos indicando melhor qualidade de vida.

Os efeitos adversos das DAEs foram avaliados através da LAEP (*Liverpool Adverse Events Profile*), instrumento desenvolvido para a avaliação de efeitos adversos relacionados com o uso de drogas antiepilépticas, validado para uso na população brasileira. Ele apresenta boas propriedades psicométricas e é útil na avaliação das percepções das DAEs pelos pacientes. (22). Ele consiste de um questionário, que é respondido pelo próprio paciente, com 19 itens específicos da epilepsia, usando uma escala de 1 a 4, sendo 4 indicativo de ocorrências mais frequentes. No total, é obtido um escore, que varia de 19 a 76.

Os pacientes participaram de forma voluntária e não foram submetidos a nenhum risco maior, além de eventual desconforto em responder questionários, já que o estudo consistiu apenas em aplicações de questionários e entrevista. Foi aplicado o termo de consentimento livre e a pesquisa foi esclarecida a todos os pacientes. Além disso, o projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

7. MANUSCRITO 1

USING THE LIVERPOOL ADVERSE EFFECTS PROFILE FOR THE EVALUATION OF ADVERSE EFFECTS IN THE ILAE CLASSIFICATION OF DRUG RESISTANT EPILEPSY

Juliana Santos Varela¹, Mateus Damiani Monteiro, Marino Muxfeldt Bianchin^{1,2}

- 1- Post Graduation Programme in Medicine: Medical Sciences – Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil.
- 2- Basic Research and Advanced Investigations in Neurology (BRAIN), Experimental Research Centre. Centro de Tratamento de Epilepsia Refratária (CETER). Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil.

Corresponding author:

Marino M. Bianchin

Basic Research and Advanced Investigations in Neurology (BRAIN),
Experimental Research Centre. Centro de Tratamento de Epilepsia
Refratária (CETER)

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos, 2350, CEP 90035-903

Porto Alegre, Brazil

Email: mmbianchin@hotmail.com

ABSTRACT

In 2010, the International League Against Epilepsy published a classification criteria for drug resistant epilepsy based on two outcomes: the seizure control and the presence of adverse effects. When evaluating adverse effects related to antiepileptic drugs, the physician may face the inherent subjectivity related to this evaluation. In order to reduce this subjectivity and assist the physician in the identification of adverse effects, we suggest the use of a questionnaire to objectively help in this evaluation. We chose a cutoff point of 23 points. Patients with a score of 23 or less were considered as having no adverse effects. There was no difference in the mean LAEP scores between groups 1A

and 2A but we found a significant difference between groups 1A and 2B, groups 1A and 2B and groups 2A and 1B. We concluded that the LAEP scale could be a useful way to reduce the subjectivity in the evaluation of adverse effects and help in the classification for drug resistant epilepsy suggested by the ILAE.

INTRODUCTION

It is estimated that around 25% of patients with epilepsy have refractory epilepsy (1), but the true prevalence is not known. Over the years, authors and institutions have used different definitions for drug resistant epilepsy. This has made the characterization and identification of the true prevalence of this population more difficult. In order to make the identification of these patients more objective and practical, in 2010 the International League Against Epilepsy (ILAE) proposed a classification scheme based on seizure control and occurrence of adverse effects (2).

In the ILAE categorization scheme, one of the main point to be observed is the occurrence of adverse effects related to the antiepileptic drugs (AEDs). According to these guidelines, the evaluation of adverse effects should be done by the treating physician. However, one of the problems that may arise in this evaluation is the inherent subjectivity, given that symptoms related to AEDs effects may be inespecific and similar to symptoms related to the use of other medications as well as other clinical or psychiatric disorders. The use of a scale, the Liverpool Adverse Effects Profile (LAEP) was suggested in this work, in order to reduce the subjectivity when evaluating adverse effects due to AEDs.

The LAEP is a scale developed to evaluate the most common adverse effects related to AEDs (3). It is shown to have good psychometric properties and

to be useful for the perception of AEDs adverse effects by the patients (4). In this work, we evaluate the use of LAEP scale for the evaluation of the adverse effects related to the antiepileptic drugs when categorizing patients with epilepsy according to the ILAE 2010 categorization scheme. We also evaluated the prevalence of patients with drug resistant epilepsy when categorized as proposed by the ILAE 2010 categorization scheme in an university hospital that is a reference center for epilepsy treatment in our country, as well as the frequency of the adverse effects related to the antiepileptic drugs.

MATERIALS AND METHODS

In a cross-sectional study, we evaluated 81 patients with epilepsy from the Epilepsy Clinics of the Neurology division of Hospital de Clínicas de Porto Alegre, a tertiary center located in the south of Brazil. Patients were evaluated through a single interview when it was collected general demographic data and applied the LAEP scale. Data was also collected from medical records. Inclusion criteria were: 18 years or older, defined diagnosis of epilepsy, use of AED in a stable dose for at least 1 month, no other comorbidities or use of other medications. Since the LAEP questionnaire is a self-applied scale, we excluded patients with cognitive impairments or other conditions that could impair the application of the scale. Patients using other medications than the antiepileptic drugs and patients with other diagnosed clinical or psychiatric comorbidities were also excluded.

Using data from the interviews and medical records, patients were categorized according to the ILAE outcome categories (seizure free - category 1, no seizure control - category 2 and undetermined - category 3), with adverse effects (category A) or without adverse effects (category B). To be considered seizure free, patients should not have any kind of seizure or aura. Outbreak

seizures should be considered as treatment failure, but seizures associated with poor adherence to treatment should not. To evaluate the adequate amount of time to consider a patient seizure free, it is recommended an interval three times the longest seizure free interval, that should be determined in the last 12 months or at least 12 months, whichever is longest. Patient will be categorized as “undetermined” when seizure free for an interval three times the longest seizure free period but inferior to 12 months. Besides, the intervention should be considered as adequate or appropriate. According to ILAE, an intervention is appropriate when its efficacy had been demonstrated, if possible in randomized clinical trials and adequate when used with suitable dosis/intensity for a proper amount of time. In case the outcome is not categorized as 1 or 2, it designated as undetermined (category 3). After this, each category is subdivided according to the occurrence of adverse effects as follow: A (no), B (yes), C (undetermined) (2). For the evaluation of adverse effects, the ILAE suggests that the treating physician makes a clinical judgment based on medical exams and interviews with the patient and family members but also recognizes that elements of subjectivity of such evaluation are unavoidable. In order to reduce that subjectivity, we used the LAEP score to evaluate adverse effects related to AEDs. This questionnaire is a self-administered 19-item questionnaire. Each item ranges from 1 to 4, with 4 indicating the most frequent occurrences. Final scores ranges from 19-76. We used the Brazilian-Portuguese version translated and validated in the study of Martins et al, 2011 (4). Although that are no cutoff points established for this questionnaire in the literature, we arbitrarily chose 23 as a cutoff point, as we considered these patients to have low/mild side effects. There was 1 patient with

a score of 20 and none with a score of 19, four patients scored 21 and 3 patients scored 22. The remaining patients showed scores 23 or higher.

For the statistical analysis, it was used the Student t-test or Mann-Whitney test for continuous variables, depending on the normality of data distribution. For evaluations of mean differences among the groups we used one-way ANOVA with Dunnett's test for pos-hoc analysis. Categorical variables were analyzed by the Chi-square test or Fisher's exact test when required. The results are reported as mean \pm SD for continuous variables or absolute values and percentages for categorical variables. The results were considered significantly different when $p < 0.05$. All statistical analyses were performed using the SPSS version 17.0 software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

RESULTS

In our sample of 81 patients, 41 (50,6%) were women and 40 (49,4%) were men. The demographic data is described in Table 1. The most common types of epilepsy were in the group of the focal epilepsies ($n=69$; 85,2%). In this group, there were patients with a variety of neuroimaging findings, including gliosis ($n=14$), hippocampal sclerosis ($n=11$), vascular malformations ($n=2$) and neurocisticercosis ($n=7$), but most of them had normal neuroimaging exams ($n=28$). All patients performed either CT scan or MRI. Regarding the use of drugs, most patients were in monotherapy ($n=51$, 62,9%) and not using benzodiazepines ($n=60$, 74%), and the most used AEDs were carbamazepine ($n=53$) and phenobarbital ($n=21$). The frequency of used AEDs is described in Figure 3. The most frequent observed adverse effects related to AEDs were headache ($n= 49$), memory problems ($n=49$) and sleepiness ($n=49$), followed by

difficulty in concentrating ($n=38$) and restlessness ($n=37$). The frequency of adverse effects is showed in Figure 4.

For the group 1A ($n=13$, seizure and adverse effects free), the mean for the LAEP score was $21,53 \pm 1,33$ and for group 1B ($n= 27$, seizure free but with adverse effects) was $34,37 \pm 7,4$. For groups 2A ($n=5$, with seizures but no adverse effects) and 2B ($n=36$, with seizures and adverse effects) the mean scores were $20,2 \pm 0,44$ and $39,0 \pm 8,8$ respectively. It was noted a statistical significant difference ($p<0,01$) between groups 1A (mean = $21,53 \pm 1,33$) and 1B (mean = $34,37 \pm 7,4$), between groups 1A (mean = $21,53 \pm 1,33$) and 2B (mean = $39,0 \pm 8,8$) and between groups 1B (mean = $34,37 \pm 7,4$) and 2A (mean = $20,2 \pm 0,44$). The mean LAEP scores for each group are shown in Figure 5.

DISCUSSION

For the LAEP scale, the lowest the score is, the fewer side effects are present. The groups with the lowest LAEP scores were the groups 1A e 2A, classified respectively as "seizure free and no adverse effects" and "no seizure free and no adverse effects", according to the ILAE classification. The highest scores were found in the groups 1B and 2B, classified as "seizure free but with adverse effects" and "no seizure free and adverse effects". The mean of x and y was significantly different.

The LAEP scale is a self-applied questionnaire, easy to understand, allows to be used quickly in the clinical practice and may represent a way to reduce the inherent subjectivity when evaluating adverse effects of medications. Adverse effects are one of the causes of discontinuation of treatment and have significant influences in the quality of life. One of the disadvantages of this scale is that some of the items are very inespecific and may be related to other clinical or

psychiatric diseases as well as the use of other medications, such as "weight gain" or "difficulty in concentrating", thus making difficult to distinguish symptoms due to psychiatric or clinical diseases, AEDs or other medications (5). It is also known from previous studies that patients with epilepsy may have a higher prevalence of psychiatric disorders, which have an impact in the treatment outcomes and are risk factors for drug resistant epilepsy (6). Patients with psychiatric disorders like anxiety and depression may overreport emotional and physical complaints that may be associated with the AED or may arise at the same time during the treatment but not be related with the AED or heighten sensitivity to symptoms. Kim et al (6) has found that the items more significantly affected by anxiety and depression were dizziness, nervousness and/or agitation, restlessness and upset stomach. Previous works, like the one by Jovanovic et al (7), proposed the use of the LAEP score without four items that could be more related to anxiety and/or depression ("restlessness", "feelings of anger or aggression towards others", "nervousness and/or agitation", "depression"). To reduce that effect, we excluded patients with other diagnosed clinical and psychiatric comorbidities and/or using other medications than the AEDs. Probably due to that, our sample had a mean age of 40 years and not included elderly patients that commonly use other medications and have other diagnoses of clinical diseases. We found that the most common adverse effects were memory problems, sleepiness and headache. Items that are related to emotional/cognitive and sleep/cephalgia/coordination domains have been previously related to depression (6) and the global LAEP score have been previously correlated with anxiety and depression (8). Although we excluded

patients using psychiatric medications or psychiatric diagnosis from our sample, we could have patients with undiagnosed psychiatric disorders in our sample.

When comparing groups 1A and 2A, we did not find differences in their scores, although group 1A had seizure control and 2A did not. Seizure control is one of the main factors known to have significant impact in outcomes for patients with epilepsy. This could show that in our sample, seizure control did not impact in the adverse effects, probably due to the small sample size, which is one of the main limitations of our work. Another limitation is that we excluded patients with cognitive impairment, psychiatric or clinical diagnosis making our sample more restricted. We also did not use any measurement for anxiety or depression symptoms, it is possible that there were patients with undiagnosed psychiatric disorders in our sample.

CONCLUSION

Our work shows that the LAEP score may represent a practical way to help the assisting physician in the classification of adverse effects of the drugs in patients with epilepsy when using the ILAE 2010 categorization scheme concerning the presence of adverse effects. The evaluation of adverse effects has an inherent subjectivity and the use of questionnaires and more objective measures may assist the physician in this task. It should be noted, however, that the use of questionnaires is also subject to influences from other factors, like psychiatric disorders, for instance. The prevalence of psychiatric comorbidity is higher in this population and it may be difficult to know if the complaints are due to AEDs or heightened sensitivity to symptoms associated with psychiatric disorders like anxiety and depression. Although we excluded patients with psychiatric

disorders, it is important to be aware that they are subject to have psychiatric diagnosis. Identifying adverse effects are important since they may have negative effects in treatment outcomes for these patients.

REFERENCES

1. Perucca P, Gilliam FG. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol* 2012 (11):789-802
2. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Hauser, WA, Mathern G, Moshé SL, Perucca E, Wiebe S, French J. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010, 51 (6): 1069-1077.
3. Baker GA. Health-related quality of life issues: optimizing patient outcomes. *Neurology* 1995 45 (3 suppl2):S29-34.
4. Martins HH, Alonso NB, Vidal-Dourado M, Carbonel TD, de Araújo Filho GM, Caboclo LO, Yacubian EM, Guilhoto LM. Are adverse effects of antiepileptic drugs different in symptomatic partial and idiopathic generalized epilepsies? The Portuguese-Brazilian validation of the Liverpool Adverse Effects Profile. *Epilepsy & Behavior* 2011, (3):511-517.
5. Kanner AM, Barry JJ, Gilliam F, Hermann B, Meador KF. Depressive and anxiety disorders in epilepsy: do they differ in their potential to worsen common antiepileptic drug-related adverse events? *Epilepsia* 2012, 53 (6): 1104-1108.

6. Kim S-Y, Park SP, Kwon OY. Impact of anxiety and depression on adverse events profile in Korean people with epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2015 (46): 185-191.

7. Jovanovic M, Jovic-Jakubi B, Stevanovic D. Adverse effects of antiepileptic drugs and quality of life in pediatric epilepsy. *Neurol India*, 2015, 63 (3): 353-359.

8. Panelli RP, Kilpatrick C, Moore SM, Matkovic Z, D'Souza WJ, O'Brien TJ. The Liverpool Adverse Events Profile: relation to AEDs use and mood. *Epilepsia* 2007, 48 (3): 456-463.

Table 1. Demographic variables

Variables	Groups (n)				Total	p
	1A (n=13)	1B (n=27)	2A (n=5)	2B (n=36)		
Age (mean ± SD)	43.61 ± 17.5	39.29±14,49	44.8 ± 8.81	40.3±14.34		0.796
Gender (n, %)						0,534
Female	7 (8.6%)	16 (19.7%)	3 (3.7%)	15 (18.5%)	41 (50.5%)	
Male	6 (7.4%)	11 (13,6%)	2 (2.5%)	21 (26%)	40 (49.5%)	
Civil Status (n,%)						0.957
Single/widower/divorced	7 (8.64%)	16 (19.7%)	3 (3.7%)	19 (23.5%)	45 (55.5%)	
Married	6 (7.4%)	11 (13.6%)	2 (2.5%)	17 (21%)	36 (44.5%)	
Educational level (n,%)						0.325
< 4 years	5 (6.2%)	7 (8.6%)	0 (0%)	14 (17.3%)	26 (32.1%)	
>4 years/incomplete high school	3 (3.7 %)	12 (14.8%)	2 (2.5%)	15 (18,51%)	32 (39.5%)	
Complete high school	5 (6.2%)	8 (9.9%)	3 (3.7%)	7 (8.6%)	23 (28.4%)	

Table 2. Clinical variables

Epilepsy type (n,%)	Groups (n)				Total (n)	p
	1A (n=13)	1B (n=27)	2A (n=5)	2B (n=36)		
Focal	11 (13.6%)	22 (27.1%)	3 (3.7%)	33 (40.7%)	69 (85.1%)	0.261
Neuroimaging findings						
Normal	6	8	1	18	33	
Gliosis	2	5	3	3	13	
Neurocisticercosis	1	3	0	2	6	
Arteriovenous malformations	0	1	0	1	2	
Hippocampal sclerosis	0	5	0	6	11	
Neoplasias	0	3	1	0	4	
Generalized	2 (2.5%)	5 (6.2%)	2 (2.5%)	3 (3.7%)	12 (14.9%)	
Number of AEDs						
Monotherapy	12 (14.9%)	19 (23.5%)	2 (2.5%)	18 (22.2%)	51 (63%)	
Polytherapy (>2)	1 (1.2%)	8 (9.9%)	3 (3.7%)	18 (22.2%)	30 (37%)	
Use of benzodiazepines						0,031
Yes	2 (2.5%)	4 (4.9%)	0 (0%)	15 (18.5%)	21 (25.9%)	
No	11 (13.6%)	23 (28.4%)	5 (6.2%)	21 (25.9%)	60 (74.1%)	

Figure 3. Frequency of adverse effects according to the LAEP scale

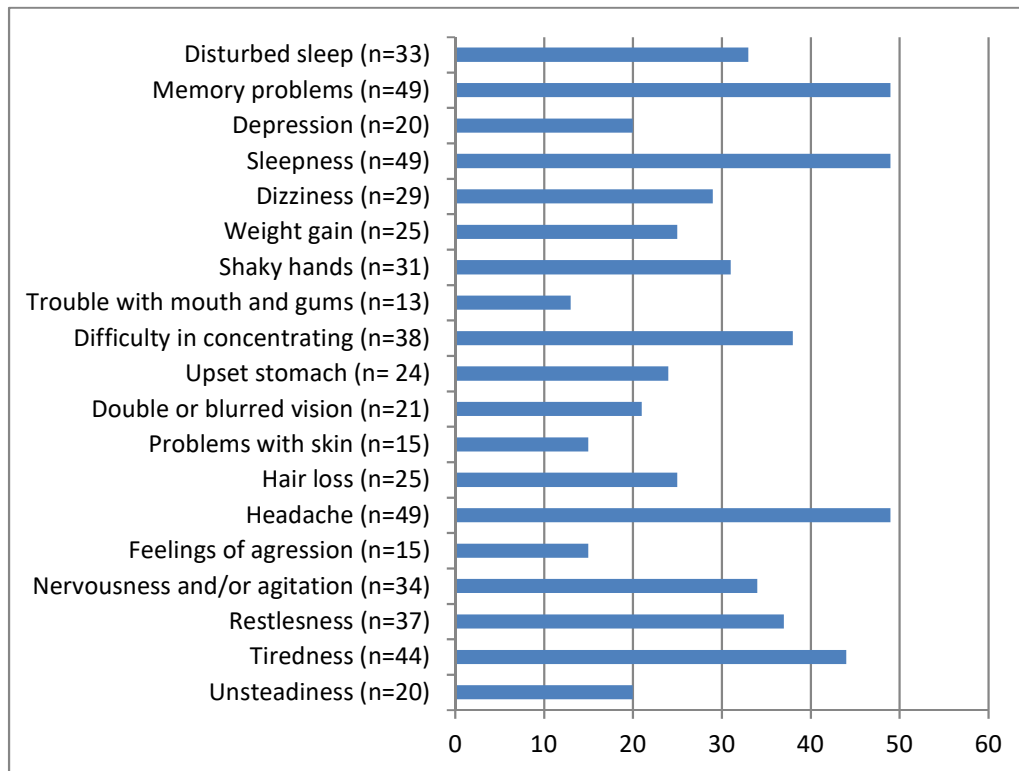


Figure 4. Frequency of AEDs

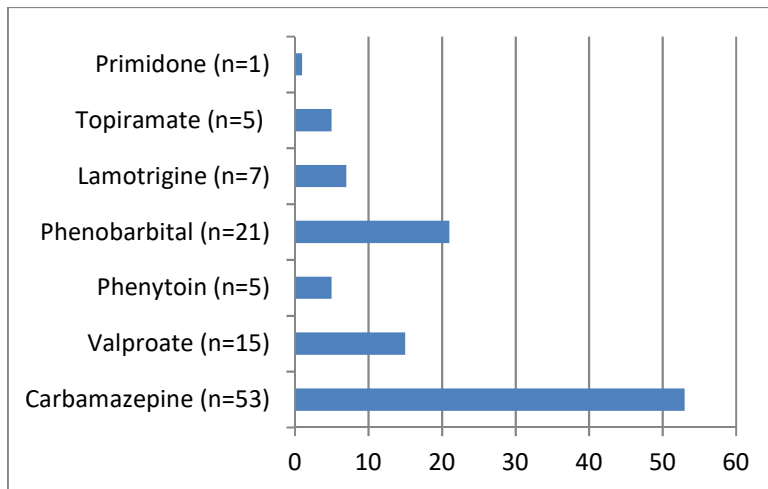
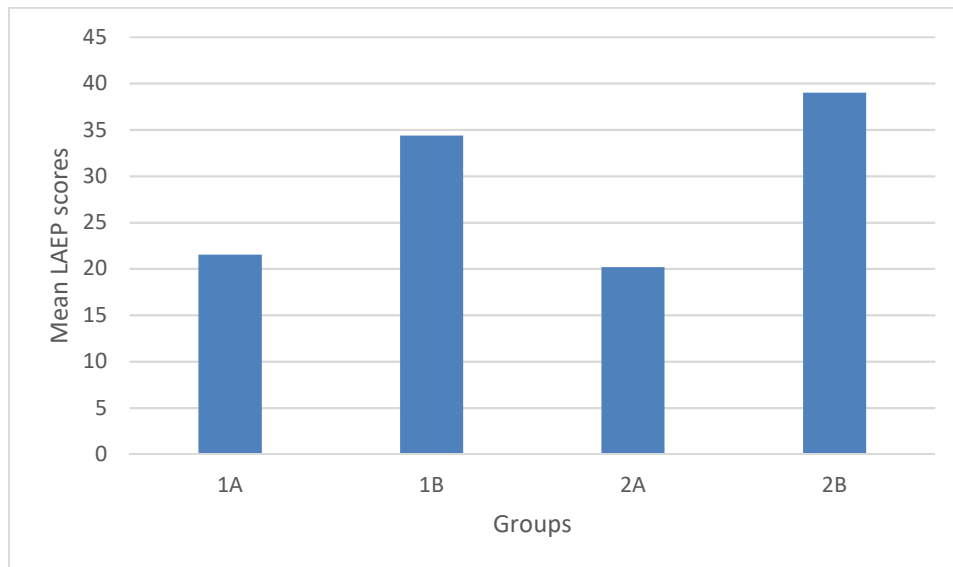


Figure 5. LAEP scores for each group - Group 1A ($n= 13$; mean= $21,53 \pm 1,33$); group 1B ($n=27$; mean= $34,37 \pm 7,4$); group 2A ($n=5$; mean= $20,2 \pm 0,44$); group 2B ($n=36$; mean= $39 \pm 8,8$). * p significant



8. MANUSCRITO 2 – VERSÃO PRELIMINAR

QUALITY OF LIFE ACCORDING TO THE CLASSIFICATION OF THE INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY 2010

Juliana Santos Varela¹, Mateus Damiani Monteiro², Marino Muxfeldt Bianchin^{1,2}

1- Post Graduation Programme in Medicine: Medical Sciences – Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

2-Basic Research and Advanced Investigations in Neurology (BRAIN), Experimental Research Centre. Centro de Tratamento de Epilepsia Refratária (CETER). Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil.

Corresponding author:

Marino M. Bianchin

Basic Research and Advanced Investigations in Neurology (BRAIN), Experimental Research Centre. Centro de Tratamento de Epilepsia Refratária (CETER)

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos, 2350, CEP 90035-903

Porto Alegre, Brazil

Email: mmbianchin@hotmail.com

ABSTRACT

Patients with epilepsy are prone to a number of factors that cause a negative impact in the quality of life, including psychiatric disorders, the adverse effects and factors associated with the disease itself. Patients with drug resistant epilepsy have a worse quality of life. In this study, we use the ILAE (international League Against epilepsy) 2010 criteria for drug resistant epilepsy to identify patients with refractory disease and we evaluated their quality of life using the Quality of Life in Epilepsy -31 scale (QOLIE-31). Patients with good control of seizures (groups 1A and 1B) had better scores in the QOLI-31, indicating a better

quality of life, irrespective of the presence of adverse effects. Although the presence of adverse effects is known to cause a negative impact in the quality of life, we were not able to show its influence in our sample.

INTRODUCTION

It is well known from the literature that patients with epilepsy have a worse quality of life when compared with the general population. This is associated with many factors, including the disease itself and its consequences, such as the impact of the diagnosis, the use of AEDs (1), the seizures and the associated psychiatric comorbidities (2). It is estimated that 6% of patients with epilepsy have a psychiatric disorder (3) and this group of comorbidities has been associated with a worse quality of life in previous works, in patients with different types of epilepsy, ages and different regions of the world (2,4;5;6;7;8; 9, 10, 11, 12). There are also environmental factors associated with the quality of life in these patients, like employment and occupation (4,13) and the socioeconomical status (7, 10,13). One of the main factors found to be associated with a worse quality of life in patients with epilepsy is the seizure control. Patients with more frequent seizures need to use more drugs and usually in higher doses, contributing to a higher frequency of adverse effects that has impact in the morbidity, incapacity and mortality (14; 15;16, 17) and thus leading to a poor quality of life in these patients (18).

The aims of our study is to classify patients with epilepsy from a tertiary university hospital according to the ILAE 2010 categorization scheme and evaluate the association of this classification with quality of life using the QOLIE-31 (Quality of life in epilepsy-31) scale.

MATERIALS AND METHODS

We evaluated 81 patients with epilepsy from the Epilepsy Clinics of the Neurology Division of Hospital de Clínicas de Porto Alegre, a tertiary center located in the south of Brazil. Patients were evaluated through a single interview when it was collected general demographic data and applied the QOLIE-31 scale. Data was also collected from retrospective reviews of medical records. We used the following inclusion criteria: 18 years or older, defined diagnosis of epilepsy, use of AED in a stable dose for at least 1 month, no other comorbidities diagnosed or use of other medications than the AEDs. Since the QOLIE-31 questionnaire is a self-applied scale, we excluded patients with cognitive impairments or other conditions that could impair the application of the scale.

Using data from interviews and medical records, patients were categorized according to the ILAE outcomes categories (seizure free, patients with drug resistant epilepsy and undetermined, with or without adverse effects). The outcome of an intervention is classified based on seizure control (category 1) or no seizure control (category 2). To be considered seizure free, patients should not have any kind of seizure or aura. Outbreak seizures should be considered as treatment failure but seizures associated with poor adherence to treatment should not. To evaluate the adequate amount of time to consider a patient seizure free, it is recommended an interval three times the longest seizure free interval, that should be determined in the last 12 months or at least 12 months, whichever is longest. Patient will be categorized as “undetermined” when seizure free for an interval three times the longest seizure free period, but inferior to 12 months. Besides, the intervention should be considered adequate or appropriate. According to ILAE, an intervention is appropriate when its efficacy had been

demonstrated, if possible in randomized clinical trials and adequate when used with suitable dosis/intensity for a proper amount of time. In case the outcome is not categorized as 1 or 2, it designated as undetermined (category 3). After this, each category is subdivided according to the occurrence of adverse effects as follow: A (no), B (yes), C (undetermined). (19) For the evaluation of adverse effects, the ILAE suggests that the treating physician makes a clinical judgment based on medical exams and interviews with the patient and family members.

To evaluate the quality of life, we used the Brazilian-Portuguese validated version of the QOLIE-31 (Quality of Life in Epilepsy-31) scale. (20). This scale was specifically developed for patients with epilepsy, it has 30 items divided in 5 categories (seizure worry, emotional well-being, energy/fatigue; cognitive functioning; adverse effects, global quality of life and general well-being). The final score ranges from 0-100, with higher scores indicating a better quality of life.

In the statistical analysis, the continuous variables were analyzed by the Student t-test or Mann-Whitney test depending on the normality of data distribution. To evaluate the mean differences among the groups, we used the one-way ANOVA with Dunnett's test for pos-hoc analysis and categorical variables were analyzed by the Chi-square test or Fisher's exact test, when required. The results are reported as mean \pm SD for continuous variables or absolute values and percentages for categorical variables. The results were considered significantly different when $p < 0.05$. All statistical analyses were performed using the SPSS version 17.0 software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

RESULTS

In our sample of 81 patients, 41 (50,6%) subjects were women and 40 (49,4%) were men. Most of them had a low level of education (< 4 years: n=26, 32%; > 4/incomplete high school n=32, 39,5%), and patients were single/widower/divorced (n=45, n=55,5%). There were no significant statistical differences between the groups. The demographic data is described in Table 1. The most common type of epilepsy was the group of the focal epilepsies (n=69; 85,2%). Most patients were in monotherapy (n=51, 62,9%) and not using benzodiazepines (n=60, 74%). The most used drug was carbamazepine (n=53), followed by phenobarbital n=38). Clinical variables are described in Table 2.

The QOLIE-31 total scores were $85,48 \pm 7,4$ (mean \pm ED) for group 1A (seizure and adverse effects free), $71,3 \pm 12,8$ for group 1B (seizure free but with adverse effects), $81,4 \pm 7,8$ for group 2A (with seizures but no adverse effects) and $58,35 \pm 17,8$ for group 2B (with seizure and adverse effects). In the QOLIE-31 subscores, in which the higher scores indicates better results (i.e. less seizure worry and adverse effects and/or better well-being, quality of life and social functioning), it is noted that the groups without adverse effects (1A and 2A) showed better scores. For the global QOLIE-31 score, there was a difference between groups 1A and 2B ($p < 0,01$). Regarding the QOLIE-31 subscores, there were observed differences between groups 1A and 2B in all of them, but the item D- vitality.

DISCUSSION

The QOLIE-31 scores were higher in the groups 1A and 2A (groups without adverse effects), these groups had in common the absence of adverse

effects, although group 2A has no seizure control. This might show the impact of adverse effects in the quality of life of these patients. It is known from the literature that the presence of adverse effects has a negative impact in the quality of life of patients and may lead to discontinuation of treatment and other negative outcomes (21). The patients with uncontrolled seizures (i.e. group 2A) had a higher total score than seizure free patients (i.e. 1B group). In the subscores of the QOLIE-31 scale (seizure worry, global quality of life, emotional well-being, cognitive functioning, adverse effects and social functioning) patients without adverse effects showed better results, except in the subscores D-vitality. This results show that the presence of adverse effects are related to a worse quality of life. In our work, the presence of adverse effects has a more important impact in the quality of life but it is known that seizure control is also an important variable. Although the results in the subscore D (vitality) were not statistical significant, they showed a tendency of better scores in the groups 1A and 2A, which do not show adverse effects. A number of endogenous and environmental factors influence in the quality of life and two of the factors that are most frequently pointed out by different authors are seizure control and adverse effects (1; 14).

One of the main limitations of our work was the small number of participants, especially in group 2A that had only 5 subjects. We were not able to show a significant effect of the seizure control in the quality of life in these patients, probably due to the small number of samples. Another important factor to be pointed out is that the presence of psychiatric symptoms may influence in the LAEP and QOLIE-31 scores (21,22) and that the prevalence of psychiatric disorders is higher in patients with epilepsy (23). The use of questionnaires and scales may be a practical way to measure and screen symptoms that arise in the

treatment of the patient with epilepsy but the physician must be aware that psychiatric symptoms may influence the scores of these scales. Although we excluded patients with other psychiatric and clinical diagnosis and/or using other medications than AEDs, we could have patients in our sample with undiagnosed psychiatric disorders.

Our work is in accordance with previous works that show the presence of adverse effects related to AEDs causes a great impact in the quality of life in patients with epilepsy. Many works also show that seizure control is a factor that impacts quality of life, although we were not able to show this in our work, probably due to the small number of subjects. We also used the ILAE 2010 criteria to classify epilepsy patients and this was the first study to use this categorization scheme in a Brazilian population. The ILAE 2010 criteria are a practical tool for the routine clinical practice that may help the physician in identifying patients with refractory epilepsy, which is more important as new therapeutic options, like surgery, became available.

REFERENCES

1. Swinkels, WAM, Kuyk J, van Dyck R, Spinhoven P. Psychiatric comorbidity in epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2005, (7): 37-50.
3. Gaitatzis A, Trimble MR, Sander JW. The psychiatric comorbidity of epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2004, (110): 207-220.

2. Yue L, Yu P, Zhao D, Wu D, Zhu G, Hong Z. Determinants of quality of life in people with epilepsy and their gender differences. *Epilepsy & Behavior* 2011 (22): 692-696.
4. Elsharkawy AE, Thorbecke R, Ebner A, May TW. Determinants of quality of life in patients with refractory focal epilepsy who were not eligible for surgery or who rejected surgery. *Epilepsy & Behavior* 2012 (24): 249-255.
5. Kwan P, Yu E, Leung H, Leon T, Mychaskiw MA. Association of subjective anxiety, depression and sleep disturbance with quality of life ratings in adults with epilepsy. *Epilepsia*, 2009, 50 (5): 1059-1066.
6. Akdemir V, Sut N, Guldiken B. Factors affecting the quality of life in drug-resistant epilepsy patients. *Acta Neurol Belg*, 2016, March.
7. Tlusta E, Zarubova J, Simko J, Hodjikova H, Salek S, Vleck J. Clinical and demographic characteristics predicting QOL in patients with epilepsy in Czech Republic: how this can influence practice. *Seizure*, 2009 (18):85-89.
8. Dibuti M, Shakarishvili R. Influence of clinical, demographic and socioeconomic variables on quality of life in patients with epilepsy: findings from Georgian study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003 (74): 570-573.
9. Luoni C, Bisulli F, Canevini MP, De Sarro G, Fattore C, Galimberti CA, Gatti G, La Neve A, Muscas G, Specchio LM, Striano S, Perucca E. Determinants of health related quality of life in pharmaco-resistant epilepsy: results from a large

multicenter study of consecutively enrolled patients using validated quantitative assessments. *Epilepsia* 2011, 52 (12): 2181-2191.

10. Senol V, Soyuer F, Arman F, Öztürk A. Influence of fatigue, depression, and demographic, socioeconomic and clinical variables on quality of life of patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2007 (10): 96-104.

11. Tedrus GMAS, Fonseca LC, Carvalho RM. Epilepsy and quality of life: socio-demographic and clinical aspects, and psychiatric comorbidity. *Arq Neuropsiq* 2013; 71 (6): 385-391.

12. de Kinderen RJA, Wijnen BFM, van Breukelen G, Postulart D, Majoie MHJM, Aldenkamp AD, Eevers SMAA. From clinically relevant outcome measures to quality of life in epilepsy: a time trade-off study. *Epilepsy Research* 2016, (125): 24-31.

13. Gu XM, Ding CY, Wang N, Xu CF, Chen ZJ, Wang Q, Yao Q, Wang FL. Influence of occupational status on the quality of life of Chinese adult patients with epilepsy. *Chin Med J (Eng)* 2016, 129 (11): 1285-129

14. Kwan P., Brodie M.J. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000; 342: 314-19. In: Perucca, P., Gilliam, F.G. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol* 2012 (11): 789-802.

15. Perucca P, Carter J, Vahle V, Gilliam FG. Adverse antiepileptic drug effects: toward a clinically and neurobiologically relevant taxonomy. *Neurology* 2009; (72):1223-29.
16. Gilliam F, Carter J, Vahle V. Tolerability of antiseizure medications: implications for health outcomes. *Neurology* 2004; 63 (suppl 4): S9-12.
17. Suh, D.C., Woodall, B.S., Shin, S.K., Hermes-De Santis, E.R. Clinical and economic impact of adverse drug reactions in hospitalized patients. *Ann Pharmacother* 2000; (34): 1373-1379.
18. Perucca P, Gilliam FG. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol* 2012 (11): 789-802.
19. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Hauser WA, Mathern G, Moshé SL, Perucca E, Wiebe S, French J. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010, 51 (6): 1069-1077.
20. da Silva TI, Ciconelli RM, Alonso NB, Azevedo AM, Westphal-Guitti AC, Pascalicchio TF, Marques CM, Caboclo LO, Cramer JA, Sakamoto AC, Yacuban EM. Validity and reliability of the Portuguese version of the quality of life in epilepsy inventory (QOLIE-31) for Brazil. *Epilepsy & Behavior* 2007 , 10 (2): 234-241.

21. Kim S-Y, Park SP, Kwon OY. Impact of anxiety and depression on adverse events profile in Korean people with epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2015 (46): 185-191.

22. Panelli RP, Kilpatrick C, Moore SM, Matkovic Z, D'Souza WJ, O'Brien TJ. The Liverpool Adverse Events Profile: relation to AEDs use and mood. *Epilepsia* 2007, 48 (3): 456-463.

23. LaFrance, W.C., Kanner, A.M., Hermann, B. Psychiatric comorbidities in epi
LaFrance WC, Kanner AM, Hermann B. Psychiatric comorbidities in epilepsy. *Int Rev Neurobiol* 2008, (83):347-383.

Table 1. Demographic data

Variables	Groups (n)				Total	p
	1A (n=13)	1B (n=27)	2A (n=5)	2B (n=36)		
Age (mean \pm SD)	43,61 \pm 17,5	39,29 \pm 14,49	44,8 \pm 8,81	40,3 \pm 14,34		0,796
Gender (n, %)						0,534
Female	7 (8,6%)	16 (19,7%)	3 (3,7%)	15 (18,5%)	41 (50,5%)	
Male	6 (7,4%)	11 (13,6%)	2 (2,5%)	21 (26%)	40 (49,5%)	
Civil Status (n,%)						0,957
Single/widower/divorced	7 (8,64 %)	16 (19,7%)	3 (3,7%)	19 (23,5%)	45 (55,5%)	
Married	6 (7,4%)	11 (13,6%)	2 (2,5%)	17 (21%)	36 (44,5%)	
Educational level (n,%)						0,325
< 4 years	5 (6,2%)	7 (8,6%)	0 (0%)	14 (17,3%)	26 (32,1%)	
>4 years/incomplete high school	3 (3,7 %)	12 (14,8%)	2 (2,5%)	15 (18,51%)	32 (39,5%)	
Complete high school	5 (6,2%)	8 (9,9%)	3 (3,7%)	7 (8,6%)	23 (28,4%)	

Table. 2 Clinical variables

Epilepsy type (n,%)	Groups (n)				Total (n)	p	
	1A (n=13)	1B (n=27)	2A (n=5)	2B (n=36)			
Focal	11 (13.6%)	22 (27.1%)	3 (3.7%)	33 (40.7%)	69 (85.1%)	0.26	
Neuroimaging findings							
Normal	6	8	1	18	33		
Gliosis	2	5	3	3	13		
Neurocisticercosis	1	3	0	2	6		
Arteriovenous malformations	0	1	0	1	2		
Hippocampal sclerosis	0	5	0	6	11		
Neoplasias	0	3	1	0	4		
Generalized	2 (2.5%)	5 (6.2%)	2 (2.5%)	3 (3.7%)	12 (14.9%)		
Number of AEDs							0.03
Monotherapy	12 (14,9%)	19 (23.5%)	2 (2.5%)	18 (22.2%)	51 (63%)		
Polytherapy (>2)	1 (1.2%)	8 (9.9%)	3 (3.7%)	18 (22.2%)	30 (37%)		
Use of benzodiazepines							0.03
Yes	2 (2.5%)	4 (4.9%)	0 (0%)	15 (18.5%)	21 (25.9%)		
No	11 (13.6%)	23 (28.4%)	5 (6.2%)	21 (25.9%)	60 (74.1%)		

Table 3. QOLIE-31 subscores in each group compared to group 1A (seizure and adverse effects free).

Variables (mean ± SD)		Groups (mean ± SD)	p
Total QOLIE score	1A (85.48 ± 4.0)	1B (71.3 ± 2.8)	0.14
		2A (81.4 ± 6.5)	0.905
		2B (58.3 ± 2.4)	<0.01
A – Seizure worry	1A (6.7 ± 0.7)	1B (5.1 ± 0.5)	0.120
		2A (7.0 ± 1.0)	0.997
		2B (3.7 ± 0.4)	<0,01
B – Global quality of life	1A (11.44 ± 0.6)	1B (10.9 ± 0.4)	0.821
		2A (11.34 ± 1.0)	0.999
		2B (9.1 ± 0.4)	0.004
C – Emotional well-being	1A (11.5 ± 0.8)	1B (10.7 ± 0.5)	0.715
		2A (11.1 ± 1.3)	0.991
		2B (9.5 ± 0.5)	0.803
D – Vitality	1A (8.9 ± 0.7)	1B (7.9 ± 0.5)	0.492
		2A (8.8 ± 1.1)	1.0
		2B (6.6 ± 0.4)	0.013
E – Cognitive function	1A (24.0 ± 1.7)	1B (17.48 ± 1.2)	0.006
		2A (19.7 ± 2.8)	0.393
		2B (15.1 ± 1.0)	<0.01
F – Adverse effects	1A (2.7 ± 0.2)	1B (2.1 ± 0.2)	0.130
		2A (2.4 ± 0.4)	0.845
		2B (1.7 ± 1.4)	0.002
G – Social function	1A (20.3 ± 0.2)	1B (16.4 ± 1.0)	0,089
		2A (21.0 ± 1.0)	0,985
		2B	<0.01

(12.7 ± 0.9)

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

A identificação de pacientes com epilepsia fármaco-resistente é de extrema importância, especialmente com o aperfeiçoamento e maior disponibilidade de terapias cirúrgicas que ocorreram nos últimos anos e se tornaram parte importante da prática clínica. Esses pacientes são os que estão mais sujeitos a transtornos psiquiátricos e pior qualidade de vida, sendo importante que eles sejam identificados e tratados adequadamente. O nosso trabalho propôs a aplicação dos critérios de classificação da ILAE publicados em 2010, como uma tentativa de padronizar esse conceito de fármaco-resistência. Esta classificação pode ser mais uma ferramenta útil no tratamento do paciente com epilepsia pois, além de ser uma avaliação dinâmica, possibilita uma revisão dos cuidados e do tratamento, para que se busque sempre o tratamento mais adequado possível.

A qualidade de vida dos pacientes com epilepsia é influenciada por diversos fatores e o nosso trabalho corroborou dados prévios já demonstrados na literatura, ou seja, que a presença de efeitos adversos das medicações exercem grande impacto na vida dos pacientes, além do controle das crises. Estes dados trazem, ainda mais peso, à necessidade do médico assistente buscar sempre o tratamento mais adequado ao seu paciente, pois desta forma estará também contribuindo para uma melhor qualidade de vida.

Ainda existem poucos trabalhos publicados sobre a aplicação do esquema de categorização da ILAE para epilepsia fármaco-resistente, principalmente no Brasil. Novos estudos com a aplicação destes critérios em outras populações no Brasil, e em diferentes regiões do mundo, assim como em diferentes faixas etárias e com diferentes características clínicas, certamente irá

acrescentar dados que podem contribuir para melhorias no próprio esquema de critérios de classificação, tendo como consequência o melhor cuidado dos pacientes, que é o grande objetivo final.

10. ANEXOS

10.1. Anexo I - Ficha Clínica – Entrevista Estruturada

Nome: _____ Prontuário: _____

Telefone Contato: _____ Profissão: _____

Idade _____ Sexo _____

Anos de Estudo:

Primeiro Grau Incompleto Primeiro Grau Completo Segundo Grau Incompleto Segundo Grau Completo Grau Superior Completo Grau Superior Incompleto

Estado Civil:

solteiro casado separado viúvo/a

Tabagismo:

Fumante Atual Ex-fumante-parou há mais de seis meses Nunca fumou

Uso Regular de Álcool:

Sim Não

Epilepsia

Tipo de epilepsia: _____

Idade do Início das Crises: _____

Início das Crises antes menarca após menarca

História Familiar de Epilepsia: Sim Não

Frequência de Crises Epilépticas:

Diárias Semanais Mensais Semestrais Controladas

Drogas Antiepilepticas (uso atual)

Carbamazepina ___ Fenitoína ___ Fenobarbital ___ Clobazam _____

() Ácido Valpróico ____ () Lamotrigina ____ () Topiramato ____
 () Outras _____

Drogas Antiepilépticas (uso prévio) – anotar tempo de uso

() Carbamazepina ____ () Fenitoina ____ () Fenobarbital ____
 () Clobazam ____ () Ácido Valpróico ____
 () Lamotrigina ____ () Topiramato ____
 () Outras _____

Tipo de Crise

() Parcial Simples () Parcial Complexa
 () Parcial Complexa com generalização secundária
 () Ausência

Aura () Sim () Não

Sinais Lateralizatórios: () Direita () Esquerda

Fatores Precipitantes -- IPI

() Privação Sono () Despertar () Ciclo Menstrual () Álcool () Reflexas

EEG () ponta () onda () direita () esquerda () bilateral

TCC () Sim () Não

RNM () Sim () Não

Doença Psiquiátrica:

História Pessoal de Doença Psiquiátrica:

() Sim Qual doença? _____ Necessitou de Internação psiquiátrica? _____
 () Não

História Familiar de DP – depressão, ansiedade, alcoolismo, fobia social,
pânico,

esquizofrenia, transtorno de humor

Sim Não

História Familiar de Tentativa de Suicídio Sim Não

História Pessoal de Tentativa de Suicídio Sim Não

Medicações Psiquiátricas em Uso

Você se considera uma pessoa ansiosa? Sim Não

10.2. Anexo II – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Projeto de Pesquisa Qualidade de vida e controle de crises epilépticas conforme definição da *International League Against Epilepsy*.

Equipe Responsável: Juliana Santos Varela, Marino Muxfeldt Bianchin

Centro de Pesquisas Experimental, Laboratório BRAIN; Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Rua Ramiro Barcelos, 2350, Porto Alegre –RS Telefone: (51) 3359-8849.

Você está sendo convidado(a) a participar de um estudo realizado pelo Laboratório BRAIN do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Sua participação neste projeto deve-se ao fato de você apresentar a enfermidade que é objeto do nosso estudo (epilepsia). A pesquisa tem por objetivo avaliar a qualidade de vida nos pacientes com epilepsia e o impacto dos efeitos adversos dos medicamentos usados no tratamento da epilepsia. A participação nessa pesquisa é voluntária, se você decidir participar, será realizada uma entrevista para aplicação de questionários para avaliação de qualidade de vida e efeitos adversos das medicações usadas no tratamento da epilepsia. Você pode concordar ou não com a aplicação destes questionários, sua decisão não afetará o seu atendimento na instituição.

Cabe salientar que os resultados desta pesquisa não terão nenhum impacto sobre o seu tratamento e/ou acompanhamento médico.

DÚVIDAS

Se você tiver alguma dúvida em relação à pesquisa, deve contatar o pesquisador responsável, Marino Muxfeldt Bianchin, no Laboratório BRAIN do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pelo telefone (51) 3359-8849. Também poderá ser contactado o Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA pelo telefone (51) 3359 – 7640.

RISCOS

Neste estudo utilizaremos as informações coletada durante as entrevistas e as revisões de prontuários. As informações serão armazenadas em arquivos eletrônicos e na forma de papéis nas dependências do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

AUTORIZAÇÃO PARA PERMITIR PESQUISA DOS REGISTROS MÉDICOS

Você tem direito à privacidade. Os resultados deste estudo poderão ser publicados em revistas científicas, mas o seu nome não será revelado. Por meio deste termo, você autoriza que os pesquisadores envolvidos neste estudo pesquise os seus registros médicos a fim de obter as informações clínicas necessárias para a realização desta pesquisa.

RECUSA OU DESCONTINUAÇÃO NA PARTICIPAÇÃO DO ESTUDO

Sua participação no estudo é voluntária. **Se você decidir não participar do estudo, isto não afetará em nada um futuro tratamento no seu hospital. A**

sua participação pode também ser interrompida a qualquer momento por você mesmo (a). Em qualquer caso, você **não** será penalizado (a).

Pelo presente termo, você declara que foi informado(a), de forma clara e detalhada, sobre a presente pesquisa, e que teve suas dúvidas esclarecidas por _____ . Declara ter sido esclarecido que não receberá nenhuma remuneração financeira pela participação no estudo. Declara que foi informado da garantia de receber resposta ou esclarecimento sobre a pesquisa a ser realizada, bem como da liberdade de decisão sobre participar ou não do estudo e da possibilidade de desistir, em qualquer momento, da participação. Além disso, declara que recebeu cópia deste termo de consentimento.

Data: ___/___/_____

Participante: _____

Expliquei a _____ os objetivos, riscos, benefícios e procedimentos necessários para esta pesquisa, e entreguei cópia deste termo de consentimento para o mesmo.

Data: ___/___/_____

Pesquisador que aplica o termo:

Nome: _____

Assinatura: _____

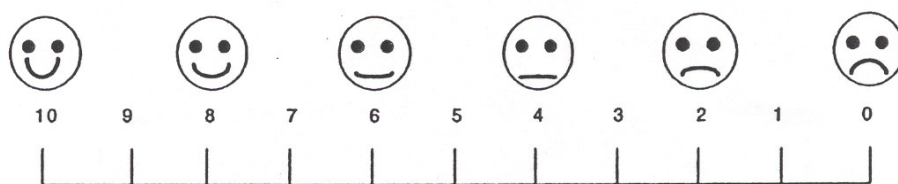
10.3. Anexo III – Questionário QOLIE-31 (Quality of Life in Epilepsy)

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO – ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE NEUROLOGIA CLÍNICA

QOLIE – 31 (Quality of Life in Epilepsy Inventory)

Estas questões são sobre sua saúde e atividades do dia-a-dia. Responda cada questão circulando a resposta que mais se aproxime da forma como está sua saúde. Caso não esteja seguro da resposta, responda da forma mais honesta possível.

1. Em geral, como você classificaria sua **Qualidade de Vida**? Circule um número na escala que varia de 0 a 10, onde 0 corresponde a **Pior Qualidade de Vida** possível e 10 a **Melhor Qualidade de Vida** Possível.



Pior Qualidade

de Vida possível

Melhor Qualidade de Vida possível

As questões seguintes são sobre **como você tem se sentido e como as coisas têm sido para você nas últimas 4 semanas**. Para cada questão indique a resposta que mais se aproxime de **como tem se sentido**. Circule um número na escala que varia de 1 (todo tempo) a 6 (nunca). **Com que frequência, nas últimas 4 semanas, você:**

	Todo Tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
2. Sentiu-se cheio de disposição, de ânimo?	1	2	3	4	5	6
3. Sentiu-se muito nervoso?	1	2	3	4	5	6
4. Sentiu-se tão triste que nada o animava?	1	2	3	4	5	6
5. Sentiu-se calmo ou tranqüilo?	1	2	3	4	5	6

6. Sentiu-se cheio de energia?	1	2	3	4	5	6
7. Sentiu-se desanimado ou abatido?	1	2	3	4	5	6
8. Sentiu-se esgotado?	1	2	3	4	5	6
9. Sentiu-se feliz?	1	2	3	4	5	6
10. Sentiu-se cansado?	1	2	3	4	5	6
11. Preocupa-se em ter outra crise?	1	2	3	4	5	6
12. Teve dificuldade de raciocinar e resolver problemas (como fazer planos, tomar decisões, aprender coisas novas)?	1	2	3	4	5	6
13. Você diminuiu suas atividades sociais, como visitar amigos ou parentes próximos por problemas com a sua saúde?	1	2	3	4	5	6

14. Como tem sido sua **Qualidade de Vida nas últimas 4 semanas**, ou seja, **como as coisas têm sido para você?** Circule na escala um número que varia de 1 (excelente) a 5 (péssima).

15. Nas últimas 4 semanas, você teve **problemas com sua memória**, ou seja problemas para lembrar das coisas? Circule um número na escala que varia de 1 (Bastante Problema) a 4 (Nenhum Problema).

Sim, bastante problema	Sim, algum problema	Sim, só um pouco de problema	Não, nenhum problema
1	2	3	4

16. Nas últimas 4 semanas, você teve **problemas com sua memória** (ou seja, lembrar-se das coisas que as pessoas disseram) no seu trabalho ou atividades diárias?

Todo Tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
1	2	3	4	5	6

As perguntas seguintes estão relacionadas a **problemas de concentração**. Nas últimas 4 semanas, com que freqüência você teve problemas para concentrar-se (ou seja, manter-se pensando em uma determinada atividade) e o quanto esses problemas interferiram no seu dia-a-dia.

	Todo Tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
17. Problemas para concentrar-se durante uma leitura.	1	2	3	4	5	6
18. Problemas para manter sua atenção em alguma atividade por algum tempo?	1	2	3	4	5	6

As questões seguintes relacionam-se com **problemas que a epilepsia ou a medicação** podem ter causado em certas atividades, nas últimas 4 semanas.

	Sim, bastante	Sim, moderadamente	Sim, só um pouco	Sim, às vezes	Não, nenhum
19. No lazer.	1	2	3	4	5
20. Na direção de veículos.	1	2	3	4	5

As perguntas seguintes estão relacionadas em **como você tem se sentido em relação às suas crises**.

	Sim, bastante	Sim, moderadamente	Sim, só um pouco	Sim, Às vezes	Não, nenhum
21. Você tem medo de ter outra crise nas próximas 4 semanas?	1	2	3	4	5
22. Você se preocupa em machucar-se durante uma crise?	1	2	3	4	5
23. Preocupa-se em se envergonhar ou ter problemas sociais devido a crise?	1	2	3	4	5
	1	2	3	4	5

24. Você se preocupa pelos efeitos colaterais que a medicação possa lhe causar se tomada por um longo período, ou seja, que ela possa fazer mal para seu organismo?					
---	--	--	--	--	--

Indique o quanto os seguintes problemas abaixo o incomodam. Circule um número na escala que varia de 1 (Não Incomoda) a 5 (Incomoda Extremamente).

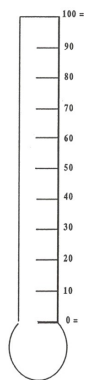
	Sim, incomoda extremamente	Sim, incomoda bastante	Sim, incomoda só um pouco	Sim, incomoda às vezes	Não incomoda
25. As crises epiléticas	5	4	3	2	1
26. Problemas de Memória, ou seja, dificuldade para lembrar das coisas.	5	4	3	2	1
27. Dificuldade no trabalho.	5	4	3	2	1
28. Dificuldades sociais, ou seja, sentir-se impedido de se relacionar com outras	5	4	3	2	1

<p>ou fazer atividades fora de casa.</p>					
<p>29. Efeitos colaterais da medicação no organismo?</p>	5	4	3	2	1
<p>30. Efeitos colaterais da medicação no raciocínio, para pensar, para se concentrar?</p>	5	4	3	2	1

Medicamento/dose	Manhã	Tarde	Noite

31. Quanto você acha que sua saúde está boa ou ruim? No termômetro abaixo a **melhor saúde possível** corresponde a **100** e a **pior saúde possível** corresponde a **0**. Circule um número na escala que melhor indica **como você se sente em relação a sua saúde**. Ao responder, **considere a epilepsia** como sendo parte da sua saúde.

Melhor Saúde Possível



Pior Saúde

Possível

10.4. Anexo IV – Questionário LAEP (Liverpool Adverse Effects Profile)

Nome: _____ tel: _____ RH: _____ Profis
 são: _____ Estado civil: _____ Escolaridade: _____ Início das
 crises: _____ Início do tratamento: _____ Idade
 atual: ____ tipo de epi: _____ Freq. de
 crises: _____

Medicamento/dose	Manhã	Tarde	Noite

Durante as quatro últimas semanas, você teve algum destes problemas ou efeitos adversos da medicação listados abaixo? Para cada item, se teve algum problema sempre ou freqüentemente, circule 4; se o problema apareceu de vez em quando circule 3; e assim sucessivamente. Favor se certificar de ter respondido à todos os itens.

	Sempre ou Freqüentemente	De vez em quando	Raramente	Nunca
Dificuldade de manter o equilíbrio do corpo	4	3	2	1
Cansaço	4	3	2	1
Agitação	4	3	2	1
Nervosismo e/ou agressividade	4	3	2	1
Vontade de agredir	4	3	2	1
Dor de cabeça	4	3	2	1

Queda de cabelo	4	3	2	1
Problemas na pele como espinhas e alergia	4	3	2	1
Visão dupla ou borrada	4	3	2	1
Irritação no estômago	4	3	2	1
Dificuldade de concentração	4	3	2	1
Problemas na boca ou na gengiva	4	3	2	1
Tremor nas mãos	4	3	2	1
Ganho de peso	4	3	2	1
Tontura	4	3	2	1
Sonolência	4	3	2	1
Depressão	4	3	2	1
Problemas de memória	4	3	2	1
Sono perturbado/Interrompido	4	3	2	1