

Severidade das crises epilépticas e qualidade de vida dos pacientes com epilepsia farmacorresistente em uso de dieta cetogênica

Saulo André Benincá,¹ Júlia Dubois Moreira,² Letícia Carina Vieira da Silva,² Débora Kurrle Rieger Venske,² Maiara Cristina de Lima,³ Katia Lin⁴, Mariana dos Santos Lunardi⁵

1. Estudante do Curso de Graduação em Medicina, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Reitor João David Ferreira Lima. Florianópolis, SC, Brasil.
2. Nutricionista. Professora do Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Reitor João David Ferreira Lima. Florianópolis, SC, Brasil.
3. Nutricionista. Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Reitor João David Ferreira Lima. Florianópolis, SC, Brasil.
4. Médica Neurologista e Neurofisiologista. Professora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Reitor João David Ferreira Lima. Florianópolis, SC, Brasil.
5. Médica Neurologista. Pós-doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Reitor João David Ferreira Lima. Florianópolis, SC, Brasil.

RESUMO

Objetivos: Analisar em uma população de pacientes brasileiros com epilepsia farmacorresistente (EFR) em uso de dieta cetogênica (DC), se a severidade das crises piora a qualidade de vida (QV) dos mesmos. **Métodos:** Estudo analítico observacional transversal. Dados clínico-demográficos foram obtidos dos pacientes, que responderam aos questionários Global Assessment of Severity of Epilepsy (GASE) e Seizure Severity Questionnaire (SSQ) para aferir a severidade da epilepsia, bem como um inventário para diagnóstico de depressão e ansiedade, a Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D e HADS-A) e Quality of Life in Epilepsy Inventory-31 (QOLIE-31) para estimar a qualidade de vida. **Resultados:** Foram entrevistados 10 pacientes, no período de janeiro a setembro de 2019. A média de idade de 34,7 anos, 50% do sexo feminino e média de escolaridade de 11 anos. Os pacientes obtiveram pontuação média de 3,70 na escala GASE, 9,20 na HADS-A, 7,90 na HADS-D e 50,92 na escala QOLIE-31. Houve correlação estatisticamente significativa entre as escalas HADS-A e HADS-D ($r: 0,886, p=0,001$) e entre HADS-A e QOLIE-31 ($r: -0,649, p=0,042$). **Conclusão:** A severidade das crises epilépticas em pacientes com EFR em uso de DC não pôde ser correlacionada com a QV.

ABSTRACT

Objectives: To analyze in a population of drug resistant epilepsy (DRE) Brazilian patients undergoing ketogenic diet (KD) if the severity of the seizures worsens their quality of life (QOL). **Methods:** Cross-sectional observational analytical study. Clinical-demographic data were obtained from patients, who answered the Global Assessment of Severity of Epilepsy (GASE) and Seizure Severity Questionnaire (SSQ) questionnaires to assess the severity of epilepsy, as well as an inventory for the diagnosis of depression and anxiety Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D and HADS-A) and Quality of Life in Epilepsy Inventory-31 (QOLIE-31) to estimate the QOL. **Results:** 10 patients were interviewed, from January to September 2019. The average age of 34,7 years, 50% female and average schooling of 11 years. The patients had an average score of 3,70 on the GASE scale, 9,20 on the HADS-A, 7,90 on the HADS-D and 50,92 on the QOLIE-31 scale. There was a statistically significant correlation between the HADS-A and HADS-D scales ($r: 0,886, p = 0,001$) and between HADS-A and QOLIE-31 ($r: -0,649, p = 0,042$). **Conclusion:** The severity of epileptic seizures in patients with EFR using KD cannot be correlated with QOL

DOI: <https://doi.org/10.32963/bcmufsc.v7i3.4910>

Indexadores: Epilepsia. Dieta Cetogênica. Qualidade de vida.

Keywords: Epilepsy. Diet, Ketogenic. Quality of Life.

Submetido em 5/7/2021; aceito para publicação em 11/12/2021.

Os autores declaram não possuir conflito de interesse.

Autor para contato: Mariana Santos Lunardi. E-mail: marianalunardi1408@gmail.com

Introdução

A terapia para epilepsia possui três objetivos: eliminar ou diminuir ao máximo possível a frequência das crises; evitar os efeitos colaterais associados ao tratamento crônico; auxiliar o paciente na manutenção ou restauração da sua vida psicossocial normal e laboral.

Os fármacos anti-criSES (FACs) estabelecem a principal forma de tratamento das epilepsias, os quais dispõem de uma grande variedade¹. A prescrição do primeiro FAC em pacientes com novo diagnóstico de epilepsia institui a suspensão das crises em cerca de 50% dos casos². Caso o primeiro FAC falhe, a associação de um segundo fármaco aumenta 11,5% da probabilidade de controle das crises. A adição de um terceiro fármaco oferece 4,1% de probabilidade e a adição dos fármacos subsequentes aumentam somente 1% de probabilidade no controle das crises³.

Assim, devido à diminuição da efetividade na adição consecutiva de fármacos tolerados e usados de forma apropriada sem o alcance da liberdade sustentada de crises, denotamos a falha na associação de monoterapias ou combinação de FACs como Epilepsia Farmacorresistente (EFR)⁴. Para esses pacientes, existem outras terapias para melhorar o controle das crises e a qualidade de vida, como tratamento cirúrgico, neuro estimulação, dietas, etc.⁵. A principal dieta relacionada é a Dieta Cetogênica (DC). Ela dispõe de diferentes formulações, as quais variam em proporção e variedade lipídica e baixa concentração de carboidrato. A mais conhecida é a dieta modificada de Atkins^{6,7}.

Qualidade de vida (QV) é um conceito que visa captar o bem estar de um indivíduo ou população em sua totalidade, incluindo aspectos como saúde, relações, educação, trabalho, autonomia, etc., em um determinado momento⁸. Esta condição pode encontrar-se desequilibrada nos indivíduos que dispõem de crises epilépticas constantes⁹. À medida que a frequência das crises aumenta, a qualidade de vida diminui¹⁰.

Portanto, eventos que ocorrem antes, durante ou após as crises, são pertinentes para a avaliação cotidiana da epilepsia na vida do indivíduo¹¹. Além da avaliação da gravidade das crises, a diversidade e o impacto dos problemas relacionados à epilepsia, como questões físicas, psicológicas, sociais, independência e questões

específicas da epilepsia devem ser considerados para melhor compreender o paciente.

Método

O estudo atentou as normas éticas da resolução CNS 466/12. Os pacientes assentiram o termo de consentimento livre e esclarecido para inclusão no estudo. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética para Pesquisa em seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) (CAAE 75879417.8.0000.0121 / Número do parecer 2.620.242).

Estudo observacional transversal, com aplicação de questionário em um grupo de 10 pacientes com diagnóstico de EFR de acordo com critérios da International League Against Epilepsy (ILAE)¹², com história clínica compatível, semiologia de crises epilépticas, eletroencefalograma (EEG) e ressonância magnética de encéfalo (RM), submetidos à DC em acompanhamento ambulatorial no Hospital Universitário (HU)-UFSC.

Após coleta de dados, eles foram organizados em planilhas do Microsoft Excel®, e com auxílio do Programa Estatístico Statistical Package for Social Science for Windows (SPSS®) versão 22.0 será realizada a análise estatística. As variáveis quantitativas foram descritas por meio da média e as variáveis categóricas (qualitativas) descritas pela frequência absoluta e percentual, utilizando estatística descritiva. Inicialmente, aplicou-se o teste de Teste de Kolmogorov-Smirnov para verificar se todas as variáveis possuem distribuição normal. Para estatística inferencial, com o intuito de correlacionar os dados, utilizamos a correlação de Pearson (dados paramétricos). O nível de significância estatística estabelecida foi de 95% ($p \leq 0,05$).

Foram incluídos pacientes com diagnóstico de EFR, segundo os critérios da ILAE¹², que tenham aderido à DC há pelo menos 4 semanas. A presença de um responsável legal que, de acordo com a necessidade do paciente com epilepsia, seja apto a entender e fornecer em conjunto com o paciente, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para inclusão no estudo. Foram excluídos os pacientes com as seguintes características: idade inferior a 18 anos; pacientes com diagnóstico de EFR realizando DC por < 4 semanas e pacientes que não concordarem com o protocolo de estudo ou não assinarem o TCLE.

Todos os pacientes completaram um questionário com dados sociodemográficos (sexo, idade, contato, profissão, nível educacional, estado marital) e clínicos (idade de início da epilepsia, duração da doença, número de crises por mês, resultado de exames EEG e RM, tratamento medicamentoso), sendo todas as informações verificadas em prontuário posteriormente. Além disso, foram aplicados os seguintes questionários: *Seizure Severity Questionnaire (SSQ)*¹³, *Global Assessment of Severity of Epilepsy (GASE)*¹⁴, *Quality of Life in Epilepsy (QOLIE-31)*¹⁵, Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)¹⁶.

Resultados

Foram entrevistados um total de 10 pacientes com diagnóstico prévio de EFR, com média de idade de 34,7 anos, sendo 5 pacientes do sexo feminino e média de estudo de 10,9 anos.

A maioria dos pacientes possuíam crises epiléticas por esclerose mesial temporal,(70%). O número médio de crises mensais foi de 2,9. Quanto ao tratamento, 2 pacientes utilizavam 2 medicamentos, 3 pacientes 3 medicamentos e 5 pacientes 4 medicamentos anticrises.

Em relação às escalas utilizadas, a média obtida da HADS-A foi de 9,20 e da HADS-D de 7,90. Já a escala QOLIE-31 e GASE apresentaram um escore médio de 50,92 e 3,70, respectivamente. Mais informações sobre os materiais sociodemográficos e clínicos denotados apresentam-se na tabela 1.

Em relação a escala SSQ, obtivemos que 70% dos pacientes acreditam que a recuperação após as crises é o fator que gera maior incomodo. Também, 30% dos pacientes apresentaram efeitos mentais, 30% efeitos emocionais e 70% efeitos corporais na recuperação pós-ictal.

Tabela 1- Características clínicas e demográficas dos pacientes

Variáveis	N	Resultados			
		%	Média	Mínimo	Máximo
Idade em anos			34,7	19	40
Sexo					
Masculino	5	50			
Feminino	5	50			
Escolaridade em anos			10,9	0	16
Crises ao mês			2,9	0	6
Acometimento					
EGI	1	10			
ELT	8	80			
EMT	1	10			
Número de FAEs utilizados			3,3	2	4
HADS-A (escore)			9,20	6	14
HADS-D (escore)			7,90	4	14
QOLIE-31 (escore)			50,92	21,13	79,38
GASE (escore)			3,70	2	5

EGI = Epilepsia Generalizada Idiopática; ELT = Epilepsia do Lobo Temporal; EMT=Esclerose Mesial Temporal; FAEs=fármacos antiepiléticos; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale - Anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale - Depression; QOLIE-31 = *Quality of Life in Epilepsy Inventory - 31*; GASE= *Global Assessment of Severity of Epilepsy*

A distribuição das amostras das variáveis dependentes não foram normais segundo o Teste de Kolmogorov-Smirnov. O coeficiente de correlação de Spearman mostrou que há correlação positiva e alta entre os escores de ansiedade (HADS-

A) e depressão (HADS-D) ($r: 0,914, p=0,000$). Não houve outras correlações entre as demais variáveis. Mais informações sobre a correlação realizada encontra-se na Tabela 2.

Tabela 2. Correlação de Spearman entre escores de severidade de crises, ansiedade, depressão e qualidade de vida

		Correlações			
		GASE	HADS-A	HADS-D	QOLIE-31
GASE	Coeficiente de Correlação	1,000	0,308	0,131	-0,210
	Sig. (2 extremidades)		0,387	0,719	0,561
	N	10	10	10	10
HADS-A	Coeficiente de Correlação	0,308	1,000	0,914**	-0,617
	Sig. (2 extremidades)	0,387		0,000	0,057
	N	10	10	10	10
HADS-D	Coeficiente de Correlação	0,131	0,914**	1,000	-0,386
	Sig. (2 extremidades)	0,719	0,000		0,270
	N	10	10	10	10
QOLIE-31	Coeficiente de Correlação	-0,210	-0,617	-0,386	1,000
	Sig. (2 extremidades)	0,561	0,057	0,270	
	N	10	10	10	10

** A correlação é significativa no nível 0,01 (2 extremidades)

HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale - Anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale - Depression; QOLIE-31 = *Quality of Life in Epilepsy Inventory - 31*; GASE = *Global Assessment of Severity of Epilepsy*

Discussão

A epilepsia afeta cada pessoa de maneira única, tanto em seus aspectos clínicos como aspectos psicossociais, durante toda a vida. Logo, explorar todo o espectro dos distúrbios relacionados à qualidade de vida dos pacientes pode aperfeiçoar a diligência clínica¹⁷.

O objetivo deste trabalho foi estabelecer a correlação entre a severidade das crises em pacientes adultos com EFR participantes de um grupo de DC com sua QV. Este resultado não foi encontrado na amostra de pacientes estudados, pois não houve correlação entre a escala GASE e as escalas HADS-A, HADS-D e QOLIE-31. Possivelmente, devido às limitações do estudo, à

custa da inclusão de poucos participantes, devido à necessidade de um tempo longo de acompanhamento clínico na DC, aos seus efeitos adversos, à falta de motivação e ao elevado custo para a realização desta alimentação.

No entanto, em uma metanálise realizada por Scott, comparando epilepsia bem controlada versus resistente a medicamentos, não encontramos diferenças na prevalência de depressão ou ansiedade com base na gravidade ou controle da doença¹⁸.

Em geral, a redução da frequência das crises é um recurso fundamental no tratamento da epilepsia. No entanto, é crucial compreender as percepções dos pacientes sobre a gravidade e a incapacidade das crises, bem como seus fatores

associados. A escala GASE é projetada para avaliar a gravidade da epilepsia objetivamente, é validada no Brasil¹⁹. A escala SSQ mostra que os pacientes possuem queixas referentes à recuperação cognitiva, física e emocional relacionadas às crises. Em nosso trabalho, concluímos que o período que gera maior desagrado nas crises é a fase pós ictal. Encontramos a mesma descoberta no artigo de Silva¹¹, onde a maior parte dos pacientes (77%) relataram que a recuperação da crise é o período de maior incomodo. Adicionalmente, 43% deles apresentaram efeitos mentais, 40% efeitos emocionais e 43% efeitos no corpo¹¹. Sintomas como ansiedade, nervosismo, depressão e labilidade emocional podem ser considerados sinais de distúrbios de humor nesse período²⁰. Problemas interictais crônicos em muitos pacientes estão associados a essas alterações psiquiátricas pós-ictais²¹.

Neste trabalho, não houve correlação entre a ansiedade (HADS-A) e a depressão (HADS-D) com a qualidade de vida (QOLIE-31). Com uma média QOLIE-31-P de 66.0 (SD 14,2), Ridsdale²² equiparou esse resultado com os escores HADS-A e HADS-D, apresentando uma íntima associação entre as escalas ($r = -0,66$ e $\rho = -0,63$, respectivamente). Pesquisando sobre a QV nos pacientes com epilepsia, Siavara²³ sugere a ligação da depressão com os efeitos adversos das FAEs. Conseqüentemente, pacientes com epilepsia e depressão queixam-se mais dos efeitos colaterais dos FAEs do que os pacientes que não possuem este distúrbio de humor^{24,25}.

Nossa pesquisa teve um escore QOLIE-31 médio (50,92), menor do que o apresentado em alguns países: Malásia – 68,9²⁶, China – 60,73²⁷ e Estados Unidos – 57,6²⁸ e maior do que na Índia – 37,5²⁹, Rússia – 42,1³⁰ e Polônia - 46³¹. Análises apontam que a qualidade de vida é menor em pacientes com EFR devido ao número elevado de fármacos utilizados, o que deriva à maior quantidade de efeitos colaterais^{32,33}. Outros fatores que corroboram para diminuição da QV são depressão, baixa auto-estima, ansiedade, maior estigma sentido, história de comorbidade médica e psiquiátrica, baixa adesão à medicação e maior frequência de crises²².

Pacientes com EFR sofrem mais com a discriminação social, efeitos colaterais dos medicamentos e encontram mais desvantagens associadas à sua doença, como maiores níveis de ansiedade e depressão e pior QV³⁴. Desse modo, a utilização de terapias complementares e o seu estudo, como na DC, auxilia no tratamento individualizado dos pacientes, atenuando os estigmas originados pela epilepsia.

Conclusão

A severidade das crises epiléticas em pacientes com EFR em uso de DC não pôde ser correlacionada com a QV. Além disso, a utilização de novas escalas para mensurar a severidade de crises dos pacientes pode facilitar a aferição mais precisa dessa característica. Estudar esse tema com uma amostra de pacientes maior, auxiliará no entendimento da epilepsia e no tratamento clínico individualizado.

Referências

1. Gagliari RJ, Takayanagui OM. Tratado de Neurologia da Academia Brasileira de Neurologia. 2. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2019.
2. Kwan P, Brodie MJ. Effectiveness of First Antiepileptic Drug. *Epilepsia*. 2001 Oct 29;42(10):1255-60.
3. Chen Z, Brodie MJ, Liew D, Kwan P. Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Epilepsy Treated With Established and New Antiepileptic Drugs. *JAMA Neurol*. 2018 Mar 1;75(3):279.
4. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2009 Nov 3;51(6):1069-77.
5. Nair DR. Management of Drug-Resistant Epilepsy. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. 2016 Feb;22(1, Epilepsy):157-72.
6. Martin K, Jackson CF, Levy RG, Cooper PN. Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016 Feb 9. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001903.pub3/epdf/full>. cesso em: 28 mar. 2021.
7. Martin-McGill KJ, Bresnahan R, Levy RG, Cooper PN. Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020 Jun 24. Disponível em: https://www.cochrane.org/CD001903/EPILEPSY_ketogenic-diets-drug-resistant-epilepsy. Acesso em: 28 mar. 2021.
8. Teoli D, Bhardwaj A. Quality Of Life. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021.
9. Baker GA, Nashif L, Hout BA. Current Issues in the Management of Epilepsy: The Impact of Frequent Seizures on

Cost of Illness, Quality of Life, and Mortality. *Epilepsia*. 1997 Jan;38(s1):S1-S8.

10. Leidy NK, Elixhauser A, Vickrey B, Means E, Willian MK. Seizure frequency and the health-related quality of life of adults with epilepsy. *Neurology*. 1999 Jul 1;53(1):162.

11. Silva TId, Alonso NB, Azevedo AM, Westphal-Guitti AC, Migliorini RCVP, Marques CM, et al. Tradução e adaptação cultural da Seizure Severity Questionnaire: resultados preliminares. *J epilepsy clin neurophysiol*. 2006 Mar;12(1):41-7.

12. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014 Apr;55(4):475-82.

13. Cramer JA, Baker GA, Jacoby A. Development of a new seizure severity questionnaire: initial reliability and validity testing. *Epilepsy Research*. 2002 Feb;48(3):187-97.

14. Speechley KN, Sang X, Levin S, Zou GY, Eliasziw M, Smith ML, et al. Assessing severity of epilepsy in children: Preliminary evidence of validity and reliability of a single-item scale. *Epilepsy & Behavior*. 2008 Aug;13(2):337-42.

15. Cramer JA, Perrine K, Devinsky O, Bryant-Comstock L, Meador K, Hermann B. Development and Cross-Cultural Translations of a 31-Item Quality of Life in Epilepsy Inventory. *Epilepsia*. 1998 Jan;39(1):81-8.

16. Botega NJ, Pondé MP, Medeiros P, Lima MG, Guerreiro CAM. Validação da escala hospitalar de ansiedade e depressão (HAD) em pacientes epiléticos ambulatoriais. *J. bras. psiquiatr*. 1998 Jun;47(6):285-9.

17. Devinsky O, Penry JK. Quality of Life in Epilepsy: The Clinician's View. *Epilepsia*. 1993 Sep;34(s4):S4-S7.

18. Scott AJ, Sharpe L, Hunt C, Gandy M. Anxiety and depressive disorders in people with epilepsy: A meta-analysis. *Epilepsia*. 2017 Jun;58(6):973-82.

19. Cramer JA, Blum D, Reed M, Fanning K. The Influence of Comorbid Depression on Seizure Severity. *Epilepsia*. 2003 Dec;44(12):1578-84.

20. Tarulli A, Devinsky O, Alper K. Progression of Postictal to Interictal Psychosis. *Epilepsia*. 2002 Jan 12;42(11):1468-71.

21. Ridsdale L, Wojewodka G, Robinson E, Landau S, Noble A, Taylor S, et al. Characteristics associated with quality of life among people with drug-resistant epilepsy. *J Neurol*. 2017 Jun;264(6):1174-84.

22. Siarava E, Hyphantis T, Katsanos AH, Pelidou S, Kyritsis AP, Markoula S. Depression and quality of life in patients with epilepsy in Northwest Greece. *Seizure*. 2019 Mar;66:93-8.

23. Boylan LS, Devinsky O, Barry JJ, Ketter TA. Psychiatric uses of antiepileptic treatments. *Epilepsy & Behavior*. 2002 Oct;3(5):54-9.

24. Kwon O, Park S. What is the role of depressive symptoms among other predictors of quality of life in people with well-controlled epilepsy on monotherapy?. *Epilepsy & Behavior*. 2011 Mar;20(3):528-32.

25. Norsa'adah B, Zainab J, Knight A. The quality of life of people with epilepsy at a tertiary referral centre in Malaysia. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2013;11(1):143.

26. Yue L, Yu P, Zhao D, Wu D, Zhu G, Wu X, et al. Determinants of quality of life in people with epilepsy and their gender differences. *Epilepsy & Behavior*. 2011 Dec;22(4):692-6.

27. Grant AC, Prus N, Nakhutina L. Factors affecting quality of life in epilepsy in a multi-ethnic urban population. *Epilepsy & Behavior*. 2013 May;27(2):283-5.

28. Chandra P, Ahmad F, Tripathi M, Padma M, Gaikwad S, Gupta A, et al. Health-related quality of life using QOLIE-31: Before and after epilepsy surgery a prospective study at a tertiary care center. *Neurol India*. 2007;55(4):343.

29. Guekht AB, Mitrokhina TV, Lebedeva AV, Dzugaeva FK, Milchakova LE, Lokshina OB, et al. Factors influencing on quality of life in people with epilepsy. *Seizure*. 2007 Mar;16(2):128-33.

30. 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 Jul;60:94-8.

31. 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 Jan 13;62(1):23-7.

32. Szaflarski M, Meckler JM, Privitera MD, Szaflarski JP. Quality of life in medication-resistant epilepsy: The effects of patient's age, age at seizure onset, and disease duration. *Epilepsy & Behavior*. 2006 May;8(3):547-51.