
**PONTÍFICA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E
CIÊNCIAS DA SAÚDE**

LUCIANA ALVES TISSER

**INFLUÊNCIA DO CONTROLE DE CRISES
NO DESENVOLVIMENTO DE CRIANÇAS COM EPILEPSIA:
INTELIGÊNCIA, COMPORTAMENTO, QUALIDADE DE VIDA E SONO**

**Orientadora: Prof. Dra. Magda Lahorgue Nunes
Porto Alegre
2016**

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

LUCIANA ALVES TISSER

**INFLUÊNCIA DO CONTROLE DE CRISES
NO DESENVOLVIMENTO DE CRIANÇAS COM EPILEPSIA:
INTELIGÊNCIA, COMPORTAMENTO, QUALIDADE DE VIDA E SONO**

Orientadora: Prof. Dra. Magda Lahorgue Nunes

PORTO ALEGRE-RS

2016

LUCIANA ALVES TISSER

**INFLUÊNCIA DO CONTROLE DE CRISES
NO DESENVOLVIMENTO DE CRIANÇAS COM EPILEPSIA:
INTELIGÊNCIA, COMPORTAMENTO, QUALIDADE DE VIDA E SONO**

Tese apresentada como requisito para obtenção do grau de Doutor pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Área de Concentração: Neurociências.

Orientadora: Prof. Dra. Magda Lahorgue Nunes

PORTO ALEGRE-RS

2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

T614i Tisser, Luciana Alves

Influência do controle de crises no desenvolvimento de crianças com epilepsia: inteligência, comportamento, qualidade de vida e sono

/ Luciana Alves Tisser. – Porto Alegre, 2016.
113f.

Tese (Doutorado em Medicina e Ciências da Saúde – Área de concentração em Neurociências - Faculdade de Medicina, PUCRS).

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Magda Lahorgue Nunes.

1. Neurociência. 2. Epilepsia. 3. Desenvolvimento Infantil.
4. Cognição. 5. Transtornos do Sono. 6. Qualidade de Vida.
I. Nunes, Magda Lahorgue. II. Título.

CDD 618.92853
CDU 616.853-053.2:616.8-009.836
NLM WL 108

Ficha Catalográfica elaborada por Vanessa Pinent
CRB 10/1297

*Conta certa lenda, que estavam duas crianças
patinando num lago congelado.
Era uma tarde nublada e fria, e as crianças brincavam
despreocupadas.
De repente, o gelo quebrou e uma delas caiu, ficando
presa na fenda que se formou.
A outra, vendo seu amiguinho preso, e se congelando,
tirou um dos patins e começou a golpear o gelo com
todas as suas forças, conseguindo por fim, quebrá-lo e
libertar o amigo.
Quando os bombeiros chegaram e viram o que havia
acontecido, perguntaram ao menino:
- Como você conseguiu fazer isso? É impossível que
tenha conseguido quebrar o gelo, sendo tão pequeno e
com mãos tão frágeis!
Nesse instante, um ancião que passava pelo local,
comentou:
- Eu sei como ele conseguiu.
Todos perguntaram:
- Pode nos dizer como?
- É simples: - respondeu o velho.
- Não havia ninguém ao seu redor para lhe dizer que
não seria capaz.*

Albert Einstein

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora Profa. Magda L. Nunes, que me aceitou e me ensinou muito como pesquisadora, pela confiança e orientação em todas as etapas.

Ao Programa da Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, por me oportunizar participar deste conceituado curso.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), por subsidiar meu estudo.

Ao meu orientador do mestrado André Palmira, pelo incentivo, pelo apoio, e por disponibilizar dados e pacientes nos ambulatórios de sua coordenação.

À Daniela Benzano, pela excelente análise estatística, pelo incentivo e pela paciência.

Aos pais/cuidadores, crianças e adolescentes que aceitaram participar do meu estudo.

À Casa do psicólogo, pelo fornecimento dos protocolos e testes.

Ao meu filho Lucca, por ser meu grande amor e maior projeto realizado na vida, por me dar energia infinita e garra de viver.

Ao Sergio Lima, por não me deixar desistir nunca e me incentivar na vida, com seu amor, sua dedicação e seu cuidado diário.

À minha mãe, avó excepcional, pelo auxílio nos cuidados com o Lucca na minha ausência.

À minha querida Alice Einloft Brunnet, pelo coleguismo e pela ajuda exemplar.

RESUMO

Introdução: O impacto cognitivo e comportamental das epilepsias que acometem crianças e adolescentes tem forte relevância clínica e é influenciado por uma série de fatores, tais como a idade de início, a etiologia subjacente, a localização do foco epileptogênico e os efeitos das drogas antiepilépticas em mono ou politerapia. O objetivo deste estudo foi avaliar o impacto da epilepsia não controlada e controlada no desenvolvimento cognitivo, comportamental, na qualidade de vida e do sono de crianças e adolescentes.

Métodos: Estudo transversal composto por crianças e adolescentes com idade entre 6 e 18 anos, divididos em três grupos, epilepsia não controlada, epilepsia controlada e controles normais. A coleta de dados foi realizada através de revisão de prontuário para alocamento nos grupos. Foram incluídos no grupo das epilepsias não controladas sujeitos que apresentaram pelo menos duas crises mensais nos três meses anteriores do estudo e no grupo das epilepsias controlada sujeitos com ausência de crises há, pelo menos, seis meses. Em entrevista com neuropsicóloga foram aplicados os seguintes testes: a Escala de Inteligência Wechsler Abreviada (WASI), para avaliar capacidade intelectual; Inventário de Comportamentos da Infância e Adolescência (CBCL) para avaliação comportamental; Questionário de Qualidade de Vida para crianças com epilepsia (QVCE50) para avaliação da qualidade de vida; e Questionário sobre hábitos e qualidade de sono, para avaliar características do sono.

Resultados: A amostra foi composta por 70 pacientes, 33 do sexo masculino (47,1%) e 37 (52,9%) do sexo feminino, cuja média de idade foi de 12,2 anos (desvio padrão de 3,2 anos), todos de classe socioeconômica baixa. Grupo com epilepsia com crise não controladas (n=22), média de idade 13,0±3, 45,5% do sexo feminino. Grupo com epilepsia e crises controladas (n= 18), média de idade 12,3±3,8, 22,2% do sexo feminino. Grupo-controle (n=30), média de idade de 11,5±2,9, 76,7% do sexo feminino.

Os pacientes do grupo-controle apresentaram média de QI 93,07, diferindo de forma significativa dos grupos com epilepsia ($p < 0,001$). Os pacientes com epilepsias não controladas apresentaram QI 57,21 e os com epilepsias controladas QI 61,44. O grupo com epilepsias não controladas apresentou mais problemas comportamentais

quando comparado aos outros grupos. No grupo de epilepsias não controladas houve correlação entre qualidade de vida e início das crises ($r=0,58$, $P=0,036$) e tempo de epilepsia ($r=-0,60$, $P=0,014$). No grupo de epilepsias controladas, houve correlação entre a competência social do CBCL e o tempo de epilepsia ($r=-0,62$ $P=0,011$). Em ambos os grupos de epilepsia houve correlação entre competência total do CBCL e o início das crises, respectivamente $r=0,55$, $P=0,029$ nas não controladas e $r=0,51$, $P=0,035$ nas controladas.

A avaliação do sono evidenciou de forma significativa pior qualidade em ambos os grupos com epilepsia quando comparados ao grupo de crianças saudáveis. Houve diferença significativa na qualidade de vida entre os dois grupos de epilepsia, apresentando piora no grupo não controlado.

Conclusão: Epilepsias com crises não controladas que ocorrem em crianças e adolescentes tem um impacto negativo em diversas áreas do desenvolvimento e na qualidade de vida

Palavras-chave: epilepsia, infância, adolescência, comportamento, cognição, qualidade de vida

ABSTRACT

Introduction: The cognitive and behavioral impact of epilepsies affecting children and adolescents has a strong clinical relevance and is influenced by a number of factors, such as age of onset, underlying etiology, location of epileptogenic focus and effects of antiepileptic drugs on monotherapy or polytherapy. The aim of this study was to evaluate the impact of uncontrolled and controlled epilepsy on the cognitive and behavioral development, quality of life and sleep of children and adolescents.

Methods: Cross-sectional study comprising children and adolescents aged between 6 and 18 years, divided into three groups, uncontrolled epilepsy, controlled epilepsy and normal controls. Data were collected by reviewing medical records for allocation to groups. Uncontrolled subjects who had at least two monthly crises over three months prior to the study were included in the uncontrolled epilepsy group and subjects without seizures for at least six months were included in the controlled epilepsy group. In an interview with a neuropsychologist, the following tests were applied: the Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI) to evaluate intellectual capacity; Child and Adolescent Behavior Inventory (CABI) for behavioral assessment; Quality of Life Questionnaire for children with epilepsy (QVCE50) to assess quality of life; and Children's Sleep Habits Questionnaire to evaluate sleep characteristics.

Results: The sample consisted of 70 patients, 33 males (47.1%) and 37 (52.9%) females whose average age was 12.2 years (standard deviation 3.2 years), all from a low socioeconomic class. Epilepsy group with uncontrolled seizures ($n = 22$), mean age 13.0 ± 3 , 45.5% of females. Epilepsy group with controlled seizures ($n = 18$), mean age 12.3 ± 3.8 , 22.2% of females. Control group ($n = 30$), mean age 11.5 ± 2.9 , 76.7% of females. Patients in the control group had a mean IQ of 93.07, differing significantly from the epilepsy groups ($P = <0.001$). Patients with uncontrolled epilepsies had an IQ of 57.21, and those with controlled epilepsies showed an IQ of 61.44. The uncontrolled epilepsy group presented more behavioral problems when compared with the other groups. In the uncontrolled epilepsy group, there was a correlation between quality of life and onset of seizures ($r = 0.58$, $P = 0.036$) and epilepsy time ($r = -0.60$, $P = 0.014$). In the controlled epilepsy group, there was a correlation between the CBCL social competence score and epilepsy time ($r = -0.62$, $P = 0.011$). In both epilepsy groups there was a correlation between the CBCL total competence score and onset of

seizures, $r=0.55$, $P=0.029$ in uncontrolled epilepsies and $r=0.51$, $P=0.035$ in controlled epilepsies, respectively.

Sleep assessment showed a significantly worse quality in both epilepsy groups compared to healthy children.

There was a significant difference in quality of life between the two epilepsy groups, the uncontrolled group showing a worse result.

Conclusion: Epilepsies with uncontrolled seizures occurring in children and adolescents have a negative impact on several areas of development and on quality of life.

Keywords: epilepsy, childhood, adolescence, behavior, cognition, quality of life

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características da população em estudo.	46
Tabela 2. Comparação das características clínicas dos grupos	47
Tabela 3. Comparação do QI entre os grupos.	48
Tabela 4. Comparação do escore ponderado CBCL entre os grupos.	49
Tabela 5. Comparação do escore CBCL entre os grupos.	50
Tabela 6. Comparação dos escores de sono entre os grupos.....	52
Tabela 7. Comparativa dos escores QOL entre os grupos de epilepsia.	53
Tabela 8. Correlação dos escores no grupo-controle	54
Tabela 9. Correlação dos escores no grupo de epilepsia não controladas.....	56
Tabela 10. Correlação dos escores no grupo de epilepsias controladas.	58

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANOVA - Análise de Variância

CANTAB - Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery

CBCL - Child Behavior Checklist

CCTT- Teste de Trilhas Coloridas Infantil Children's Color Trails Test

DAE- Drogas Antiepilépticas

DSM-IV - Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais

EEG - Eletroencefalograma

FAEs - Fármacos Antiepilépticos

IC - Intervalo de Confiança

IED - Descargas Epilépticas Interictais

ILAE - International League Against Epilepsy

IPES - Pediatric Epilepsy Scale

ITPA - Illinois Test Psycholinguistic Abilities

NREM - Non-Rapid Eye Movement Sleep

OD - Odds Ratio

PedsQL - Pediatric Quality of Life Inventory

PEPI - Programs for Epidemiologists

PSQ - Pediatric Sleep Questionnaire

PUCRS - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

QI - Quociente de Inteligência

QOL - Qualidade de Vida

QOLCE - Quality of Life in Childhood Epilepsy

QOLIE-AD - Quality of Life in Epilepsy for Adolescents

QVCE - Questionário de Qualidade de Vida para crianças com epilepsia

REM - Rapid Eye Movement Sleep

SBT - School Performance Test

SNC - Sistema Nervoso Central

SPSS - Statistical Package for the Social Sciences

SSW - Staggered Spondaic Word

TDH - Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade

TMT - Trail Making Test

WASI - Escala de Inteligência Wechsler Abreviada

WISC - Wechsler Intelligence Scale for Children

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 REVISÃO DA LITERATURA	17
2.1 ASPECTOS NEUROPSICOLÓGICOS DAS EPILEPSIAS NA INFÂNCIA	17
2.2 INFLUÊNCIA DA EPILEPSIA NA INTELIGÊNCIA	19
2.3 INFLUÊNCIA DA EPILEPSIA NO COMPORTAMENTO	22
2.4 INFLUÊNCIA DA EPILEPSIA NOS ASPECTOS EDUCACIONAIS E SOCIAIS	25
2.5 INFLUÊNCIA DA EPILEPSIA NA QUALIDADE DE VIDA	28
2.6 INFLUÊNCIA DA EPILEPSIA NA QUALIDADE DO SONO.....	29
3 JUSTIFICATIVA	36
4 OBJETIVOS	37
4.1 OBJETIVO PRIMÁRIO	37
4.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	37
5 MATERIAIS E MÉTODOS	38
5.1 DELINEAMENTO	38
5.2 POPULAÇÃO	38
5.2.1 Critérios de inclusão para o grupo com epilepsia	38
5.2.2 Critérios de exclusão para o grupo com epilepsia	39
5.2.3 Critérios de inclusão para o grupo-controle	39
5.2.4 Critérios de exclusão para o grupo-controle	39
5.3 COLETA DE DADOS.....	40
5.3.1 Instrumentos de avaliação	41
5.4 VARIÁVEIS DO ESTUDO.....	42
5.5 CÁLCULO AMOSTRAL	42
5.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	43
5.7 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	43
6 RESULTADOS	45
6.1 CARACTERÍSTICAS AMOSTRAIS	45
6.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS PACIENTES COM EPILEPSIA	47
6.3 AVALIAÇÃO COGNITIVA.....	47
6.4 AVALIAÇÃO DO COMPORTAMENTO.....	48
6.5 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DO SONO	52
6.6 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA.....	52

6.7 INFLUÊNCIAS DA IDADE DE INÍCIO DAS CRISES E DURAÇÃO DA EPILEPSIA NA INTELIGÊNCIA, COMPORTAMENTO, SONO E QUALIDADE DE VIDA	53
6.8 CORRELAÇÕES ENTRE QI, COMPORTAMENTO E SONO NOS GRUPOS ESTUDADOS.....	53
6.8.1 Grupo-controle.....	53
6.8.2 Grupo de Epilepsias não controladas	55
6.8.3 Grupo epilepsias controladas	57
7 DISCUSSÃO	59
8 CONCLUSÕES	64
9 PERSPECTIVAS.....	65
10 REFERÊNCIAS.....	66
ANEXOS	75
ANEXO 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	76
ANEXO 2 - FICHA DE ANAMNESE	78
ANEXO 3 - QUESTIONÁRIO SOBRE COMPORTAMENTO DO SONO PARA CRIANÇAS COM IDADE SUPERIOR A 7 ANOS	79
ANEXO 4 - QUALIDADE DA VIDA DA CRIANÇA COM EPILEPSIA (QVCE – 50)...	80
ANEXO 5 - ARTIGO ORIGINAL SUBMETIDO.....	85

1 INTRODUÇÃO

A epilepsia é a condição neurológica grave de maior prevalência no mundo. Ela acomete 1% da população, ou seja, 60 milhões de pessoas, e, a cada ano, somam-se, aproximadamente, três milhões de casos novos¹.

Estima-se que 2.700.000 pessoas vivam com epilepsia nos EUA². Já nos países em desenvolvimento, as taxas de incidência anual de epilepsia são de 122 a 190/100.000 indivíduos³.

Estudos epidemiológicos sobre epilepsia no Brasil demonstram uma variância nas taxas de prevalência de acordo com a cidade brasileira. O estudo de Noronha e colaboradores demonstrou que a prevalência ao longo da vida de epilepsia no Brasil é de 9,2/1.000, e de epilepsia ativa é de 5,4/1.000 indivíduos⁴.

Sabe-se que a epilepsia não é uma doença única, mas sim uma síndrome de etiologia variada (genética, vascular, neurometabólica, estrutural ou traumática) nem sempre identificada. A maior incidência da epilepsia ocorre na infância, sendo, aproximadamente 40/100.000 crianças por ano⁵. A epilepsia é um dos distúrbios mais comuns encontrados na neurologia pediátrica. É uma condição médica comum que afeta de 0,5 a 1% de todas as crianças⁶.

Embora as crises epilépticas possam ocorrer em qualquer idade, elas constituem uma situação patológica do jovem: até os 20 anos, 90% dos indivíduos que serão epilépticos já iniciaram suas crises; entre as crianças, 60% tiveram a sua primeira crise até os três anos, sendo que a maior parte ocorre no primeiro ano de vida⁷.

A epilepsia apresenta uma taxa de remissão na infância de, pelo menos, 50%. Muitos anos passarão, contudo, entre o início da medicação, o controle adequado das crises e a retirada definitiva das drogas antiepilépticas. A epilepsia na infância acarreta riscos ao desenvolvimento psíquico e cognitivo^{8,9}.

Estudos relacionados à etiologia das epilepsias tiveram grande expansão na última década como resultado dos avanços em neuroimagem e genética molecular¹⁰.

A *International League Against Epilepsy* (ILAE) classifica as epilepsias nos seguintes grupos^{11,12}:

A - Genética: Epilepsias em que foi comprovada ou em que pode ser deduzida uma etiologia genética. A maioria das epilepsias anteriormente consideradas idiopáticas, atualmente são consideradas genéticas.

B -Estrutural: Epilepsias secundárias a uma lesão cerebral estrutural identificável. A(s) lesão(ões) pode(m) ser congênita(s) ou adquirida(s) (por exemplo, traumática(s)), estática(s) ou progressiva(s) (por exemplo, neoplasia). Algumas epilepsias estruturais são determinadas geneticamente (por exemplo, esclerose tuberosa).

C - Metabólica: Epilepsias secundárias à doença metabólica herdada, em que a epilepsia é considerada resultado do distúrbio metabólico.

D- Imune: Epilepsias secundárias a um processo patológico mediado pelo sistema imunológico, em que há evidência de inflamação do SNC (por exemplo, encefalite autoimune).

E - Infecçiosa: Epilepsias secundárias a uma infecção, como malária cerebral ou encefalite viral.

C- Desconhecida: Epilepsias em que nenhuma causa identificável foi encontrada nem pode ser deduzida.

As epilepsias em crianças e adolescentes devem ser avaliadas a partir da sua etiologia, do grau de controle das crises e das drogas antiepilépticas (DAE), das manifestações clínicas associadas e do impacto no desenvolvimento, pois tais fatores interagem de formas complexas¹³⁻¹⁵. O diagnóstico correto do tipo de epilepsia se faz fundamental para determinar uma boa probabilidade de controle das crises e, assim, determinar como a criança vai progredir, minimizando os impactos nos desfechos intelectuais¹⁶.

As funções cognitivas, comportamentais, de qualidade de vida e sono estão geralmente comprometidas em crianças com epilepsia^{17,18}. Estas alterações ocorrem em distintos tipos de epilepsia, variando de acordo com a gravidade. Além disso, o

impacto da epilepsia no cérebro em desenvolvimento pode variar de acordo com a idade, intensidade das crises e tipo de crise.

Os déficits intelectuais têm um papel significativo na comorbidade psicossocial das crianças com epilepsia¹⁹. A epilepsia pode respeitar o desenvolvimento intelectual normal, como também pode ser um importante fator incapacitante, na medida em que interfere no aprendizado, e pode acompanhar graves transtornos mentais e de comportamento na criança¹⁹.

A criança com epilepsia deve ser avaliada considerando todos os aspectos que compõem a saúde e a qualidade de vida nas diferentes etapas do desenvolvimento infantil e que contribuem para cada uma delas.

Do ponto de vista de relevância clínica, o estudo das alterações, impactos cognitivos e comportamentais em pacientes com epilepsia é acompanhado de uma série de ingredientes especiais, uma vez que as epilepsias variam em sua idade de início, sua etiologia subjacente, na localização do foco epiléptico, bem como na necessidade específica de diferentes fármacos para seu controle. Assim, o estudo dos processos cognitivos em crianças com epilepsia abre uma importante perspectiva para o entendimento do desenvolvimento neuropsicológico, da interferência da idade, da duração da epilepsia, da frequência e do tipo de crises, do tipo de fármacos e do grau de controle das crises no desenvolvimento. Nesse contexto, existe um grande campo de investigação sobre a presença desses comprometimentos e o impacto desses na infância em diferentes tipos de epilepsia.

Dada à relevância do impacto das crises epiléticas na infância, o presente estudo tem como objetivo avaliar a influência dos diferentes tipos de epilepsia no desenvolvimento cognitivo, comportamental, qualidade de sono e qualidade de vida, em diferentes etapas do desenvolvimento, não apenas individualmente mais comparar estes impactos entre as variáveis estudadas.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 ASPECTOS NEUROPSICOLÓGICOS DAS EPILEPSIAS NA INFÂNCIA

As epilepsias na infância apresentam questões comportamentais e cognitivas importantes. Elas trazem consigo diversos aspectos neuropsicológicos marcantes que afetam tanto o doente quanto sua família. Estudos no âmbito psicossocial e da Medicina já demonstraram a forte associação entre distúrbios comportamentais e emocionais durante a infância com epilepsia^{7, 18, 20-22}.

A criança afetada por essa patologia tem risco três vezes maior de apresentar distúrbios cognitivos quando comparada a crianças sem doenças neurológicas, e isso pode ser atribuído a três grandes fatores: (a) substrato neural da patologia, (b) aspectos neuropsicossociais existentes antes mesmo da manifestação da doença ou após ela, e (c) efeitos colaterais da terapêutica: drogas antiepiléticas e cirurgia¹³.

Inúmeros distúrbios já foram citados na literatura relacionando-se ao impacto na cognição e no comportamento infantil^{19, 21, 23-26}.

A idade de início das crises e tempo de epilepsia estão relacionadas ao impacto no desenvolvimento intelectual de crianças com epilepsia²⁷.

Em relação aos aspectos psiquiátricos, um estudo prospectivo de coorte de jovens com epilepsia evidenciou transtornos psiquiátricos e de desenvolvimento neurológico. Níveis mais altos de desordens comportamentais externalizantes foram encontrados em pessoas jovens com epilepsia de difícil controle (baixo QI – Quociente de Inteligência – ou lesão estrutural cerebral) em comparação àquelas com epilepsia controlada. Alterações do espectro do neurodesenvolvimento foram relatadas em 80% do grupo refratário²¹.

Em um estudo²², que teve como objetivo apresentar o seguimento de longo prazo de 10 adolescentes e adultos jovens, com documentada regressão cognitiva e comportamental quando crianças, devido à epilepsia sem lesão focal, principalmente frontal com ponta-ondas contínuas durante o sono de ondas lentas, demonstrou que, depois de um tempo médio de 15,6 anos de seguimento (com variação de 8-23 anos),

nenhum dos 10 pacientes recuperou totalmente a capacidade cognitiva. Pacientes com regressão intelectual global prolongada apresentaram o pior resultado, enquanto aqueles com déficits mais específicos e de curta duração se recuperaram melhor. Os distúrbios comportamentais marcantes tiveram boa evolução em todos, exceto em um paciente. De acordo com este estudo, o reconhecimento precoce da epilepsia é crucial para um melhor resultado, com menos prejuízos cognitivos²².

Outro estudo²⁸, realizado com crianças com epilepsia rolândica, demonstrou que essas apresentam dificuldades com leitura, linguagem e atenção. Seus irmãos têm um risco elevado de dislexia, entretanto, não costumam apresentar déficits neurocognitivos. Por esse motivo, um estudo procurou evidências de um endofenótipo neurocognitivo associado à epilepsia rolândica. Treze crianças (nove masculinos e quatro femininos) e 11 irmãos sem epilepsia (cinco masculinos e seis femininos) foram submetidos a uma avaliação neurocognitiva que abrangia os domínios da leitura, linguagem e atenção. As frequências de deficiências foram comparadas e os escores médios padronizados de crianças com epilepsia rolândica e de seus irmãos foram cada um comparados com médias da população. A frequência de comprometimento em cada domínio foi comparável para os irmãos e ao grupo clínico com epilepsia: 9% dos irmãos e 31% das crianças com epilepsia tiveram prejuízo na leitura; 36% dos irmãos e 54% das crianças com epilepsia tiveram prejuízo na linguagem; e 70% dos irmãos e 67% das crianças com epilepsia apresentaram deficiência de atenção. A comparação das diferenças entre a amostra e a população revelou um padrão similar de déficits de linguagem em ambos os grupos, especialmente para nomeação de figuras e para atenção. Para as medidas de atenção, os dois grupos obtiveram erros de omissão mais significativamente elevados e foram prejudicados na capacidade de manter a atenção. Crianças com epilepsia rolândica e irmãos não afetados demonstraram deficiência neurocognitiva nos domínios da linguagem e atenção que estão suscetíveis a não serem detectados com protocolos clínicos gerais. Prejuízos neurocognitivos nas crianças do grupo clínico e em seus irmãos mostraram um perfil muito semelhante dos déficits de linguagem e atenção que poderiam explicar o baixo rendimento escolar²⁸.

Ao analisar os estudos, pode-se perceber que as repercussões psicológicas da epilepsia são a soma de vários fatores: a própria moléstia, o tratamento dado, os efeitos colaterais das drogas ministradas e a forma do paciente e da família lidar com

ela. As manifestações mais significativas são: distúrbios de atenção, problemas de relacionamento social e alterações de conduta.

Ressalta-se que a idade é um fator determinante no tipo de manifestação psiquiátrica apresentada pelo indivíduo com epilepsia, sendo a depressão a mais frequente nas crianças maiores de 7 anos e nos adolescentes²⁹. Para Berg, qualquer paciente com epilepsia deve ser visto como alguém com risco de apresentar dificuldades cognitivas e distúrbios do comportamento de depressão²¹.

2.2 INFLUÊNCIA DA EPILEPSIA NA INTELIGÊNCIA

Atualmente, está estabelecido na literatura que crianças com epilepsia apresentam déficits cognitivos, como declínio no QI, na memória e nas funções executivas, entre outros, sendo que este déficit é maior em crianças com epilepsia não controlada e perduram até a vida adulta^{23, 30}. A etiologia destes déficits é multifatorial, sendo ligada a fatores como idade do início das crises epiléticas, duração da epilepsia, gênero, etiologia da lesão cerebral, entre outros^{30, 31}. Um estudo realizado com 80 crianças em espera para a cirurgia não controlada apresentou que 60% da amostra apresentava baixo nível cognitivo. Outro achado foi o risco de apresentar déficits cognitivos no pré-operatório. Nas crianças estudadas, aumentou mais de três vezes por ano vivido com a epilepsia não controlada (Razão de chance – OR 3.31 ajustado, 95% Intervalo de Confiança – IC 1,31 – 7,98). Além disso, crianças que apresentavam epilepsias com início até os três anos apresentaram maior risco para déficit cognitivo³¹. Este último fator é de suma importância, pois o início precoce das crises epiléticas prejudica o desenvolvimento cognitivo das crianças. Em um estudo prospectivo, 11 crianças com média de três anos foram acompanhadas desde antes até cinco anos após a cirurgia para epilepsia. Todas as crianças apresentaram um desenvolvimento prejudicado, com déficits cognitivos e comportamento regressivo no pré-cirúrgico³². Após a cirurgia, algumas crianças demonstraram progresso nos marcadores desenvolvimentais, mas outras mantiveram os mesmos déficits. A cirurgia para a epilepsia não controlada em crianças pequenas pode, portanto, auxiliar em alguns casos, mas não garante a melhora das funções

cognitivas. Este estudo também demonstrou que as crianças mais velhas possuem menos melhora cognitiva após a cirurgia, quando comparadas a crianças menores³².

Em estudos de comparação com outros tipos de epilepsia, as crianças com epilepsias de difícil controle apresentam problemas cognitivos mais severos e menores QI^{23, 33}.

Uma pesquisa analisou crianças com epilepsias não idiopáticas e idiopáticas. Foram avaliados o desempenho escolar e de atenção. A maioria (82%) das crianças com epilepsias não idiopáticas ou não classificadas apresentava dificuldades de aprendizado, de acordo com os registros médicos. Número significativamente mais alto ($p < 0,001$) quando comparado com a amostra de crianças com epilepsia idiopática, em que 36% das crianças apresentaram esta dificuldade. Segundo relato dos pais, as crianças com epilepsias não idiopáticas ou não classificadas também apresentaram maiores problemas de atenção ($p < 0,01$) e linguagem ($p < 0,001$)³⁴.

Os déficits cognitivos também estão vinculados à área cerebral afetada pela epilepsia. Um estudo comparou o funcionamento executivo de crianças com epilepsias não controladas de lobo frontal e crianças com epilepsias de lobo temporal. As crianças dos dois grupos apresentaram resultados abaixo das médias normativas em tarefas de atenção, mas não houve diferenças entre os grupos nesta função³⁵.

Os principais déficits cognitivos descritos na literatura em crianças com epilepsias benignas são de linguagem e atenção, sendo que a maioria das crianças possui um QI preservado²⁸.

Ainda na comparação com grupos de crianças saudáveis, outra pesquisa avaliou a cognição em crianças com epilepsia rolândica. Foram utilizados os instrumentos da *bateria Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery* (CANTAB). Não foram encontrados déficits neuropsicológicos importantes no grupo de crianças com epilepsia rolândica, apenas nas tarefas de memória visual. Segundo os autores, os resultados encontrados estão de acordo com a literatura, pois crianças com epilepsias benignas ou parciais tendem a apresentar uma cognição global preservada, com déficits cognitivos mais sutis.

Em um estudo prospectivo, Rathouz e colaboradores²⁴ investigaram o desenvolvimento cognitivo de crianças, após cinco ou seis anos do diagnóstico de epilepsia. Foram avaliadas 69 crianças no grupo epilepsia, sendo 35 com epilepsia

localizada e 34 com epilepsia idiopática generalizada. No grupo-controle, foram incluídos primos de primeiro grau das crianças do grupo clínico, porém sem histórico de epilepsia. Foram realizadas três avaliações das funções cognitivas (inteligência, linguagem, funções executivas, além de sucesso escolar e velocidade psicomotora), uma logo após o diagnóstico de epilepsia, outra após dois anos e a última cinco ou seis anos após. Os resultados apontaram para uma diminuição significativa ($p < 0.001$) na aritmética, na inibição de resposta, na atenção, na motricidade fina e na velocidade psicomotora do grupo de crianças com epilepsia desde a primeira avaliação, diferença que se mantém estável durante as avaliações posteriores. Ou seja, não foram encontradas evidências nem de progresso nas funções avaliadas e nem de declínio. Além disso, o padrão tende a ser semelhante em crianças com epilepsia localizada e epilepsia idiopática generalizada, mas, quando há uma diferença entre as duas, as crianças com a epilepsia idiopática generalizada tendem a apresentar mais déficits.

O perfil cognitivo em crianças com epilepsia varia de acordo com os subtipos da doença. Crianças com epilepsias parciais complexas, por exemplo, parecem apresentar menor funcionamento cognitivo geral do que crianças com epilepsias de ausência, mas não há diferença entre os grupos nas variáveis cognitivas funções executivas, memória verbal e visual. Ainda, as crianças com epilepsias parciais complexas apresentaram um QI total significativamente menor em relação as crianças controles. Por outro lado, as testadas com epilepsias de ausência não apresentaram diferenças com o grupo-controle. No entanto, os dois grupos de epilepsia apresentaram déficits na memória verbal e nas funções executivas, quando comparados com o grupo-controle³⁶.

Como descrito anteriormente, a origem dos problemas cognitivos em crianças com epilepsias é multifatorial. O uso de antiepiléticos nesta população pode ser associado tanto a efeitos positivos na cognição, principalmente devido à diminuição das convulsões, bem como, a déficits cognitivos. Isto devido ao efeito colateral das medicações. Em um estudo, foram comparados os efeitos da carbamazepina *versus* os efeitos da lamotrigina na cognição de crianças com epilepsias parciais. O resultado não demonstrou diferenças entre os dois grupos. Elas apresentaram QI dentro da normalidade no *baseline*. Após um *follow-up* de seis meses, foram achadas melhoras cognitivas nos dois grupos estudados³⁷.

2.3 INFLUÊNCIA DA EPILEPSIA NO COMPORTAMENTO

A taxa de transtornos emocionais e comportamentais é consideravelmente mais alta em crianças com epilepsia em relação às que apresentam outras condições clínicas ou à população geral²⁹.

Comum em doenças crônicas, tanto no adulto quanto na infância, é nítida a associação entre transtornos comportamentais, de humor, sobretudo a depressão, e epilepsia. Ettinger e colaboradores constataram escores elevados de depressão pelo *Child Depression Inventory* em 26% da amostra de crianças dos 7 aos 18 anos com epilepsia³⁸. O mesmo aconteceu na amostra do estudo de Dunn e colaboradores, com 23% da amostra com sintomas depressivos³⁹, e Alwash e colaboradores, que identificaram em 33%, mais que o dobro dos 16% encontrados no grupo-controle⁷.

Como os distúrbios de comportamento ocorrem tanto na epilepsia já diagnosticada quanto desde o surgimento de primeiras manifestações de convulsões, é extremamente importante a monitoração emocional desde o início da suspeita do diagnóstico, seguindo quando há confirmação dele. Existem diversos instrumentos que auxiliam na avaliação desses casos. O *Child Behavior Checklist* (Inventário de Comportamentos da Infância e Adolescência—CBCL) e o *Child and Adolescent Symptom Inventories* são testes para triagem e rastreamento de possíveis alterações de fatores comportamentais usados na avaliação de crianças com problemas de saúde crônicos⁴⁰. Em termos de auxílio, pode-se fazer uso também de escalas mais específicas e efetivas na avaliação da qualidade de vida de crianças com epilepsia; são escalas que contemplam de 11 a 73 itens na avaliação de crianças e adolescentes: *Quality of Life in Epilepsy for Adolescents* (Inventário de Qualidade de Vida para Adolescentes com Epilepsia – QOLIE-AD-48), *Quality of Life in Childhood Epilepsy* (QOLCE), *Pediatric Epilepsy Scale* (IPES) e *Childhood Illness Scale*^{26, 41}.

Entre os transtornos mentais e de comportamento na epilepsia infantil, citam-se: a impulsividade, o transtorno de déficit de atenção, a hiperatividade, os transtornos de conduta (associados à ruptura da estrutura familiar) e os transtornos do humor (especialmente os transtornos depressivos)^{29, 42}.

Crianças com epilepsia apresentam maiores índices de psicopatologias do que a população geral e esta prevalência parece ser maior em crianças com epilepsias

não controladas^{43,44}. Entre os quadros mais frequentes, estão TDAH, ansiedade, depressão, entre outros²³. A etiologia dos problemas de comportamento na epilepsia é multifatorial, envolvendo não apenas as próprias crises epiléticas, mas também outros fatores, como idade de início da epilepsia, tipo de epilepsia, foco da epilepsia, histórico familiar de psicopatologia, fatores sociais, entre outros. Apesar de estudos relatarem uma mudança evidente de comportamento, após o início das crises epiléticas, as psicopatologias e a epilepsia são consideradas como um epifenômeno, e não como causa e consequência^{23, 43, 45}. Evidências de que crianças que realizam cirurgia para epilepsias não controladas apresentam, após o processo cirúrgico, os mesmos níveis de problemas comportamentais do que crianças saudáveis endossam esta ligação entre a epilepsia e as psicopatologias⁴⁶.

Em um estudo realizado em adultos com epilepsias não controladas foi encontrada uma relação entre depressão e o foco epilético no lobo temporal⁴⁷. Para verificar se há uma relação semelhante entre psicopatologia e localização do foco epilético no caso da epilepsia pediátrica foram avaliadas 40 crianças. Elas foram alocadas em dois grupos, um de localização do foco da epilepsia no lobo temporal e outro com localização predominantemente extratemporal. Na amostra total, 82,5% dos participantes apresentaram, pelo menos, um diagnóstico de transtorno psiquiátrico. Os diagnósticos mais prevalentes foram TDAH, ansiedade e depressão, avaliados a partir de uma entrevista clínica. Os responsáveis pelos participantes responderam o *Child Behavior Checklist* (CBCL). Como resultado, foi encontrado que 78% dos participantes obtiveram escores significativos nas escalas clínicas do instrumento, sendo que as mais prevalentes foram os domínios problemas sociais, de atenção, somáticos e de pensamento. Além disso, 35% das crianças obtiveram scores significativos para problemas internalizantes e 25% para problemas externalizantes. Com relação à localização do foco epilético, a pesquisa revelou que crianças com anomalia no lobo temporal apresentaram maiores problemas psiquiátricos, principalmente depressão. No entanto, para outras psicopatologias, não foram encontradas diferenças entre os grupos⁴⁴.

A prevalência de transtornos mentais em crianças com epilepsias é maior do que na população geral de crianças⁴³. Reilly e colaboradores⁴⁸ investigaram os transtornos mentais mais prevalentes em uma amostra de 69 crianças no Reino Unido, entre crianças e jovens com idades entre 5 e 15 anos. Como resultado, foi encontrado

que 62% das crianças na avaliação dos pais e 43% na dos professores apresentaram pontuação significativa para problemas de comportamento. Além disso, o questionário utilizado também apresentava quatro fatores: emoção, conduta, TDAH, e problemas de relacionamento/sintomas do espectro autista. Os pais e professores relataram problemas significativos em, respectivamente, 59% e 27% das crianças para problemas emocionais, 45% e 24% para problemas de conduta, 58% e 34% para TDAH, 49% e 34% para problemas de relacionamento/sintomas do espectro autista. Em outro estudo⁴³, foram avaliadas crianças e jovens com idades entre 6 e 16 anos, diagnosticadas com epilepsia ou síndrome idiopática epilética e um grupo-controle, com relação à presença de problemas de comportamento. As crianças com epilepsia apresentaram significativamente ($p < 0,001$) mais problemas internalizantes, externalizantes e totais. Com relação às escalas orientadas pelo DSM-IV, as crianças com epilepsia apresentaram mais problemas afetivos e de ansiedade ($p < 0,001$), assim como, problemas somáticos, déficit de atenção e hiperatividade, transtorno desafiador-opositivo e problemas de conduta ($p < 0,05$).

Como já está extensamente explanado na literatura, crianças com epilepsia têm um elevado risco de transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), o qual é frequentemente acompanhado de déficits de desempenho da memória de trabalho. Aproximadamente, um terço das crianças epiléticas, além do diagnóstico da epilepsia, tem também o diagnóstico de TDAH²⁵. Os achados embasam claramente o pressuposto de que o TDAH, associado ou não à epilepsia, apresenta uma característica fisiopatológica e neurocomportamental comum²⁵. Neste estudo, os pacientes realizaram tarefas de memória de trabalho, enquanto a ativação cerebral foi acompanhada utilizando ressonância magnética funcional. Todos os pacientes foram testados duas vezes: uma depois da ingestão de metilfenidato e outra sem a ingestão. Em um nível comportamental, foi mostrado que os meninos com TDAH associado à epilepsia, bem como aqueles com TDAH obtiveram resultados similarmente pobres nas tarefas com alta carga cognitiva quando comparados aos controles hígidos; e a ingestão de metilfenidato elevou o desempenho praticamente a um nível normal em ambos os grupos de TDAH. Em nível funcional, ambos os grupos de pacientes apresentaram reduções similares na ativação de todas as partes relevantes da rede funcional da memória de trabalho, quando comparados aos controles. Interessantemente, metilfenidato não alterou significativamente esse padrão de

atividade. Resumidamente, este estudo revelou desempenhos comportamentais, respostas farmacológicas e similaridades funcionais entre pacientes com TDAH isoladamente e TDAH associado à epilepsia.

Assim como nas epilepsias não controladas, há uma grande comorbidade entre epilepsias benignas ou parciais e problemas de atenção. Em um estudo que investigou a prevalência de TDAH em crianças com epilepsias benignas, 64,9% da amostra apresentava esta comorbidade⁴⁹. Esta pesquisa ainda evidenciou que meninos, crianças com maior número de episódios epiléticos, com maior frequência de pontas centro-temporais durante o sono apresentaram déficits na atenção visual seletiva. Além disso, foi encontrada uma associação entre histórico de convulsões febris e TDAH⁴⁹.

2.4 INFLUENCIADA EPILEPSIA NOS ASPECTOS EDUCACIONAIS E SOCIAIS

A frequência de epilepsia na idade escolar é alta⁵⁰. Assim, observa-se um grande número de crianças com epilepsia com dificuldades escolares. Essas dificuldades estão relacionadas à própria epilepsia (idade de início, frequência, tipo de síndrome epilética e etiologia, grau de controle das crises, natureza da medicação utilizada) e à qualidade de instrução (baixa expectativa dos pais e professores quanto ao sucesso da criança, rejeição dos mestres a ela e sua baixa autoestima), elementos que podem promover um menor rendimento escolar da criança com epilepsia. Há consideráveis evidências da associação entre epilepsia e altas taxas de distúrbios específicos do aprendizado e, em uma pequena proporção dessas crianças com epilepsia, uma verdadeira deterioração cognitiva.

Antoniuk e colaboradores afirmam que 33% das crianças com epilepsia frequentam escolas especiais e apresentam dificuldades escolares e de relacionamento com os colegas⁵¹.

A epilepsia é um distúrbio neurológico que não consiste apenas em lidar, muitas vezes, com as crises epiléticas, mas, também, em dificuldades comportamentais, acadêmico-educacionais e sociais. O impacto desta doença crônica interfere na integridade da família e possui um efeito significativo na relação entre pais e filhos. Concomitantemente, tem um provável potencial deletério no efeito acadêmico, que

pode ser o resultado da disfunção do sistema nervoso central, das crises, de drogas antiepilépticas ou da resposta dos pais e da criança à doença. Uma avaliação precoce de problemas psicossociais e uma intervenção apropriada podem ser benéficas para a criança e para a família. Uma atenção particular deve ser dispensada aos períodos de transição, como a passagem da adolescência para a fase adulta²⁰.

O ambiente familiar tem sido comprovado como um importante fator no desenvolvimento psicológico de crianças com doenças crônicas. Crianças com epilepsia apresentam problemas comportamentais em taxas mais altas do que crianças com outras condições crônicas. Achados de estudos que investigaram duas variáveis (crises epilépticas e aspectos familiares) como responsáveis pelo comportamento da criança, geralmente, mostram que os aspectos familiares são os mais fortes modeladores do comportamento²⁰. Lidar com uma criança com epilepsia pode ser extremamente estressante para a família como um todo. Embora o nível de estresse possa variar com o tempo, parece ser especialmente mais alto no começo. A epilepsia na infância varia amplamente, com algumas crianças não apresentando problemas graves e outras tendo que lidar com crises de difícil controle e atraso no desenvolvimento. Além disso, os pais reagem diferentemente à epilepsia de seus filhos, alguns com mais dificuldade em enfrentar do que outros. Para os pais, observar a primeira crise de seu filho assemelha-se ao sentimento de medo que a criança esteja morrendo. As principais tarefas destes pais incluem o manejo da epilepsia e seu tratamento, com o objetivo de facilitar a realização de tarefas no desenvolvimento da criança e ajudar seu filho a ter sucesso no manejo das crises. Conviver com crises episódicas e com essa condição imprevisível, que é a epilepsia, são fatores de rompimento familiar comum quando comparados a condições estáveis e previsíveis. Estudos comparativos mostraram que famílias de crianças com epilepsia apresentam mais problemas de relacionamento do que famílias de crianças com outras condições crônicas. No entanto, estudos sobre a natureza das relações e do ambiente familiar para crianças epiléticas com problemas comportamentais estão ainda em estágios iniciais, e estudos prospectivos mais abrangentes são precisos para identificar quais famílias e quais crianças são mais vulneráveis aos riscos e, conseqüentemente, mais necessitam de alguma intervenção²⁰.

Comorbidades como déficits cognitivos e dificuldades de aprendizado, podem ser estressores adicionais à família. Contudo, problemas cognitivos podem também

preceder a primeira crise, o que sugere que, em algumas crianças, dificuldades cognitivas são os primeiros sintomas de uma função anormal do cérebro, dando origem a epilepsia¹⁹.

Tanto as crianças quanto adultos com epilepsia têm um risco aumentado de apresentar uma variedade de dificuldades cognitivas. Isso é verdade mesmo para aqueles indivíduos que têm um *status* neurológico normal. Crianças com epilepsia também utilizam mais serviços de educação especiais⁵² Berg e colaboradores concluíram que crianças com crises sintomáticas estão mais propensas a requererem uma educação especial do que crianças com crises criptogênicas ou idiopáticas, e que, em 54% da amostra das crianças com crises sintomáticas, um serviço de educação especial já era iniciado antes mesmo da primeira crise. Critérios como idade precoce de início da epilepsia e crises persistentes foram também identificados como fatores de risco cognitivos⁵³.

Em um grande estudo de coorte de base populacional da Nova Escócia, feito com crianças hígdas, diagnosticadas recentemente com epilepsia, que foram acompanhadas por até 20 anos depois do diagnóstico inicial, foi encontrado que falhas escolares, isolamento social, gravidez na adolescência e outros desfechos adversos são muito mais comuns nesse grupo do que na população em geral⁵³.

Os grupos de neurodesenvolvimento de Liverpool e de Manchester têm se focado nas consequências da exposição intraútero a Fármacos Antiepilépticos (FAEs). Um risco significativo de malformações foi encontrado nas crianças expostas a Valproato de Sódio. Crianças expostas intraútero a esse medicamento têm um significativo déficit cognitivo, necessitam de algum suporte educacional, e de terapia de fala e linguagem, em comparação ao grupo-controle e às crianças expostas a outros FAEs⁶.

A epilepsia benigna da infância com pontas centrotemporais representa a maioria da epilepsia focal da infância. Devido à idade das crianças que sofrem com esta doença (em idade escolar entre 6 e 9 anos), a condição é, muitas vezes, referida como um distúrbio escolar por pais e professores. Avaliando o desempenho acadêmico de crianças com epilepsia benigna da infância com pontas centrotemporais, de acordo com os critérios clínicos e eletroencefalográficos da ILAE (*Internacional League Against Epilepsy*), comparou-se o resultado de testes neuropsicológicos de linguagem e atenção para a frequência de descargas

epilépticas. As performances de 40 escolares com epilepsia benigna da infância com pontas centrotemporais foram avaliadas mediante aplicação de um teste de desempenho escolar (SBT – *School Performance Test*), testes neuropsicológicos (WISC e *Trail-Making Test*) e testes de linguagem (Illinois Test *Psycholinguistic Abilities* – ITPA and *Staggered Spondaic Word* – SSW). Os mesmos testes foram aplicados no grupo-controle. As crianças com epilepsia benigna da infância com pontas centrotemporais, quando comparadas ao grupo-controle, apresentaram escores mais baixos no desempenho escolar. O estudo mostrou que as descargas epiléticas não influenciam nos resultados. Crianças do grupo com epilepsia obtiveram escores significativamente menores em testes de desempenho acadêmico quando comparadas ao grupo-controle, provavelmente devido à disfunção executiva⁵⁴.

2.5 INFLUÊNCIA DA EPILEPSIA NA QUALIDADE DE VIDA

A qualidade de vida (QOL) é definida pela Organização Mundial da Saúde como a visão do indivíduo sobre a sua saúde física, seu estado psicológico e de crenças pessoais, suas relações sociais e ambientais⁵⁵. De acordo com Soria e colaboradores³⁵, há três níveis de avaliação da QOL em crianças com epilepsia, entre eles, estão: (a) avaliação de problemas acadêmicos, psicológicos, cognitivos e sociais; (b) questões relacionadas à epilepsia como doença crônica e incapacitante, e (c) especificidades da epilepsia, como idade de início, tipo de epilepsia, etiologia, tratamento médico, entre outros. A qualidade de vida na epilepsia foi investigada no estudo de Haneef e colaboradores⁵⁶, em que foram comparadas as percepções dos pais e das crianças com epilepsia com relação à qualidade de vida. A amostra foi composta por crianças com epilepsia não controlada e controlada. Além disso, foi utilizado um grupo-controle saudável e um grupo de crianças com outras doenças crônicas (ex. asma) para a comparação dos resultados. O instrumento utilizado foi o PedsQL (*Pediatric Quality of Life Inventory*), o qual avalia a qualidade de vida em quatro domínios: emocional, escolar, social e físico. As crianças com epilepsia pontuaram significativamente menos na escala de qualidade de vida ($p > 0.001$), em todos os domínios, quando comparadas com as crianças saudáveis. Com relação às crianças com outras doenças crônicas, o grupo com epilepsia apresentou

significativamente menor funcionamento escolar ($p < 0,05$), menor saúde física ($p < 0,05$) e escore total da escala ($p < 0,05$). Os resultados avaliados pelos pais concordaram com os das crianças, sendo altamente correlacionados ($p < 0,001$). Além disso, os pais das crianças com epilepsia não controlada reportaram o escore total da escala significativamente menor ($p < 0,001$) do que os pais das crianças com epilepsia controlada.

Um estudo prospectivo de base populacional⁵⁷ foi realizado na Inglaterra com o objetivo de investigar os preditores de qualidade de vida em crianças com epilepsia. Entre os fatores de risco associados ($p < 0,05$), a uma baixa qualidade de vida estão a presença de déficit cognitivo, ansiedade, uso passado de três ou mais antiepiléticos, dificuldades em ir para a escola e convulsões antes dos dois anos.

Um estudo realizado por Soria e colaboradores³⁴ investigou o efeito de variáveis relacionadas às características de epilepsia, idade da criança e situação escolar com a qualidade de vida percebida pelos pais. Foram relatados impactos na autonomia e no convívio familiar (menor sociabilidade da família, a epilepsia como limitador também do que os irmãos da criança podem fazer, etc.). Além disso, 76,5% dos pais relataram que sua vida cotidiana sofreu alterações em decorrência da doença do filho e 37,4% deixaram o trabalho para cuidar do filho. Na comparação entre as síndromes epiléticas, crianças com epilepsias idiopáticas apresentaram maior qualidade de vida quando comparadas com crianças com epilepsias não idiopáticas parciais e generalizadas, e epilepsias não classificadas. Em outro estudo, o qual comparou crianças com epilepsias parciais, tônico-clônicas e de ausência, e crianças saudáveis, as crianças com epilepsia apresentaram menores índices de qualidade de vida.

2.6 INFLUÊNCIA DA EPILEPSIA NA QUALIDADE DO SONO

Há um interesse crescente no estudo da relação da epilepsia com o sono. Sabe-se que estas duas variáveis estão inter-relacionadas, ou seja, a epilepsia pode gerar fragmentação e privação do sono, e por sua vez a privação do sono, pode aumentar a frequência de crises epiléticas⁵⁸⁻⁶².

As síndromes epiléticas podem alterar ritmos biológicos circadianos atuando sobre o hipotálamo, que, por meio das vias neuroanatômicas e neuroquímicas, exercem influências cronobiológicas sobre a excitabilidade cortical^{63, 64}.

As relações entre sono e epileptogênese podem ser explicadas por vários mecanismos, incluindo sincronização neuronal no sono NREM⁶⁵⁻⁶⁷.

A compreensão de fatores relacionados ao sono pode auxiliar na compreensão, e no tratamento, das diferentes síndromes epiléticas na infância, incluindo as de difícil tratamento⁶⁸⁻⁷⁰.

Estudos demonstram relações entre epilepsia, cognição, estrutura do sono e distúrbios do sono e inter-relações entre epilepsia e cognição em crianças com epilepsia^{71, 72}. É sabido que a organização do sono afeta os padrões das crises e vice-versa⁷¹. De acordo com Van Golde⁷³, o sono pode ativar a ocorrência de crises epiléticas e de anormalidades no EEG (eletroencefalograma). A privação do sono também pode ativar a atividade epileptiforme^{74, 75}. Além disso, a privação de sono parece provocar convulsões em algumas síndromes epiléticas e, até mesmo, em pessoas sem história prévia^{76, 77}.

Batista e Nunes avaliaram a influência das epilepsias nos hábitos de sono de crianças com idades entre 2 e 6 anos, e concluíram que a criança com epilepsia não controlada tem maior incidência de alterações na rotina da hora de dormir e na ritmicidade do sono. Mas crianças com epilepsia, com crises convulsivas bem controladas, têm mais frequência de hábitos do sono saudáveis⁷⁸.

Alguns fatores como os efeitos familiares, podem contribuir para a piora da qualidade do sono de crianças com epilepsia. Por exemplo, os cuidadores podem dormir no mesmo quarto que a criança e aumentar as checagens noturnas, gerando ansiedade em ambas as partes. Por meio de questionários, Larson e colaboradores analisaram o efeito da epilepsia infantil no sono da criança, no sono e fadiga dos pais, e nas medidas de higiene do sono familiar, incluindo o compartilhamento de quarto e o dormir junto⁷⁹. Os resultados demonstram que a epilepsia infantil pode afetar profundamente os padrões de sono e de comportamento tanto das crianças afetadas como dos pais. Hipotetiza-se que os pais desenvolvem piora do sono não apenas como consequência dos distúrbios de sono da criança, mas também por medo e ansiedade de que o filho tenha uma crise noturna⁸⁰.

Pesquisas anteriores demonstraram a associação entre a alta frequência das crises e a má qualidade de sono, sugerindo que a refratariedade pode influenciar negativamente organização do sono e hábitos de sono^{78, 81}. Diversos confirmam a associação entre a severidade da epilepsia infantil e o grau de perturbações do sono^{78, 79, 82, 83}, tanto para as crianças quanto para seus pais.

Stores e colaboradores⁸⁴ observaram significativamente mais ansiedade em relação ao sono em crianças com idade abaixo de oito anos do que nos mais velhos.

Em crianças com epilepsia, problemas de sono podem levar a efeitos negativos sobre o comportamento diurno e cognição. Chan e colaboradores⁸⁵, em um estudo de caso-controle sobre padrões de sono em epilepsia infantil, e Tang e colaboradores⁸⁶, em estudo sobre distúrbios do sono na epilepsia rolândica, afirmam que as crianças com epilepsia, frequentemente, apresentam mais problemas de comportamento e distúrbios psicológicos do que as crianças saudáveis⁸⁷. Embora a perturbação do sono seja um dos problemas mais comuns de comportamento entre as crianças com epilepsia⁸², é frequentemente ignorada^{82, 88-90}. Muitos profissionais e, até mesmo, os pais podem ver o cansaço excessivo dos pacientes como um inevitável efeito adverso das medicações antiepilépticas⁹¹. A importância do assunto é tanta que, de acordo com Chan e colaboradores⁸⁵, os distúrbios do sono não só predis põem as crianças a deficiências de humor, cognitivas e comportamentais, mas também têm um impacto significativo sobre a saúde física.

Do ponto de vista comportamental, as crianças com epilepsia apresentam redução do sono total, aumento de despertares noturnos, sonolência diurna e uma maior necessidade de adormecer com os pais^{78, 92}.

Existe uma associação positiva entre os problemas comportamentais diurnos e distúrbios do sono em crianças com epilepsia⁸⁵. Pereira e colaboradores⁶⁰ demonstram que os problemas cognitivos e neurocomportamentais mais frequentemente encontrados em crianças com epilepsia incluem retardo mental, depressão, ansiedade, problemas de conduta, agressividade, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH). Van Golde e colaboradores concordam ao afirmar que ansiedade e depressão são mais prevalentes em pessoas com epilepsia do que em controles saudáveis⁷³. Essas alterações parecem ser mais intensas em crianças com epilepsia não controlada e crises frequentes, e são suspeitas de ser, pelo menos em parte, relacionadas a anormalidades na arquitetura do sono⁹³⁻⁹⁷.

O sono costuma estar comprometido nas crianças com epilepsia, observando-se uma maior frequência de insônia, sonolência diurna e sono não reparador⁵⁰. Muitos estudos demonstram aumento da frequência de distúrbios do sono em pacientes com epilepsia infantil^{73, 78, 79, 82-85, 88, 98}; distúrbios do sono são cerca de 2-3 vezes mais prevalentes em crianças e adultos com epilepsia do que nos controles saudáveis. Além disso, pessoas com epilepsia e distúrbios do sono têm um comprometimento significativo da qualidade de vida em comparação com aqueles sem.

O tratamento dos distúrbios do sono pode reduzir a prevalência de problemas de comportamento dessas crianças^{76, 85, 99-101}.

O tratamento da epilepsia com DAE (drogas antiepilépticas) influencia a estrutura do sono, e é frequentemente sugerido que os problemas do sono em pessoas com epilepsia são, pelo menos em parte, devido aos DAE^{73, 85}. É, no entanto, muito difícil medir os efeitos diretos do DAE sobre o sono por causa dos vários fatores de confusão (convulsões, distúrbios do sono simultâneos e politerapia)⁷³.

Em um estudo sobre o impacto da epilepsia na arquitetura do sono realizado por Pereira e colaboradores⁶⁰, foi encontrado que crianças com epilepsia fármaco-resistente apresentaram redução no sono REM, no tempo de cama, no tempo total de sono, no estágio N3 do sono, na eficiência do sono e um aumento no número de despertares depois do início do sono quando comparadas com um grupo-controle saudável. Além disso, os autores do estudo dividiram o grupo experimental em dois grupos de acordo com a presença ou ausência de lesão cerebral. Na comparação dos grupos com e sem lesão cerebral e com o grupo-controle, foi encontrado que as crianças com lesões apresentam ainda maiores prejuízos que os outros dois grupos no que diz respeito à alteração da arquitetura do sono, sugerindo que as lesões cerebrais também podem ter relação com as alterações de sono. Outra evidência desta relação cíclica entre o sono e as epilepsias de difícil controle está no efeito do uso de medicações para melhorar a qualidade do sono no número de crises epiléticas diárias. Em um estudo realizado por Goldberg-Stern e colaboradores⁶¹, foi administrada melatonina em pacientes com epilepsia de difícil controle, por meio de um método ensaio clínico com uso de placebo duplo-cego, foi encontrado que as crianças apresentaram redução significativa das crises epiléticas diurnas quando comparado com o grupo placebo, e não apresentaram efeitos adversos ou agravamento das convulsões.

Em um outro estudo sobre os efeitos da Melatonina, foram investigados os níveis de Melatonina em 23 crianças com epilepsia não controlada e 14 crianças com epilepsia controlada, e a relação destes com variáveis de sono e também os efeitos do tratamento de crianças com epilepsia não controlada com Melatonina. As crianças com epilepsia não controlada apresentaram maiores níveis de sonambulismo, ranger de dentes e apneia do sono quando comparadas com as crianças com epilepsias controladas. Com relação aos níveis de Melatonina diurna e noturna, não foram encontradas diferenças entre os grupos de epilepsia não controlada e controlada, mas os níveis dos participantes com epilepsia controlada foram menores do que os de um grupo-controle saudável.

Com relação ao tratamento com Melatonina, o qual foi realizado apenas no grupo de crianças com epilepsia não controlada, foram encontrados resultados positivos no que diz respeito à diminuição de alterações na arquitetura do sono. Além disso, 20 pacientes (87%) reportaram melhora na frequência de crises epiléticas, mas 13% reportaram agravamento da frequência de convulsões, sendo necessária a retirada da Melatonina⁵⁹. A principal conclusão que pode ser obtida a partir dos estudos recentes com relação a sono e à epilepsia é que crianças com epilepsias não controladas apresentam níveis maiores de alterações na arquitetura do sono quando comparadas a crianças com epilepsias controladas ou a crianças sem histórico de epilepsia. Além disso, há, também, na literatura, evidências do ciclo vicioso criado entre as crises epiléticas e as alterações de sono⁵⁸⁻⁶⁰.

Em um estudo realizado por Jain e colaboradores¹⁰², foi investigada a prevalência de apneia obstrutiva do sono em crianças com epilepsia. Foi utilizada a escala Michigan *Pediatric Sleep Questionnaire* (PSQ). A prevalência de apneia do sono foi significativamente maior ($p < 0,05$) em crianças com epilepsia não controlada do que em crianças com epilepsias médias, sendo os índices 43,8% e 30,7%, respectivamente.

Além da interação do sono com as crises epiléticas, a literatura aponta também para uma participação do sono no desempenho cognitivo de crianças com epilepsia. O sono consolida memórias declarativas, procedurais e emocionais, todas envolvidas no aprendizado. Portanto, como as descargas epiléticas prejudicam a estrutura do sono, pode ocorrer também uma dificuldade na consolidação das memórias. Além disso, funções cognitivas de determinada área cortical podem ser afetadas caso haja

descargas epiléticas focais nesta mesma área⁷¹. A literatura também aponta para uma relação entre o nível de retardo mental e anormalidades na arquitetura do sono em crianças com epilepsias não controladas¹⁰³. Além disso, os transtornos de sono podem prejudicar a qualidade de vida e as funções cognitivas das crianças⁸⁶.

Quando comparadas com crianças sem epilepsia, as crianças com epilepsia rolândica apresentaram mais problemas de sono (20% e 39%, respectivamente). Além disso, foi encontrado que apenas as crianças que tinham histórico de convulsões nos últimos seis meses apresentavam problemas de sono significativamente maiores do que as do grupo-controle¹⁰⁴. As descargas elétricas noturnas também foram associadas a problemas de linguagem e leitura em crianças com epilepsias benignas^{86, 105}. Em um estudo realizado com crianças com epilepsias benignas, foram comparados três grupos, divididos em função da porcentagem de descargas epiléticas noturnas no EEG, com relação à função verbal. Também foram avaliadas a relação entre a razão de descargas diárias e noturnas no EEG, e a ocorrência de convulsões noturnas com a função verbal. As crianças no grupo com maior porcentagem de descargas epiléticas noturnas no EEG apresentaram menor QI verbal em comparação com o QI de execução. As crianças que apresentavam uma maior frequência de descargas epiléticas no EEG durante o dia apresentavam melhor desempenho do QI verbal. Da mesma maneira, a frequência de convulsões noturnas foi associada com menor QI verbal¹⁰⁵. Em outro estudo, também foram investigados problemas de linguagem com relação à porcentagem de atividade epilética noturna. Neste caso, foram estudados, especificamente, problemas de leitura em crianças com epilepsia rolândica. Foi encontrado que as crianças com maior frequência de atividade epilética noturna apresentam atrasos na leitura de palavras e frases em testes padronizados. Além disso, não foram encontradas relações entre o atraso na leitura de frases e palavras, e atividade epilética diurna¹⁰⁶.

Na comparação com crianças saudáveis, como citado anteriormente, os problemas de sono estão mais presentes tanto em crianças com epilepsias benignas quanto nas não controladas. Na comparação destes dois tipos, no entanto, a literatura aponta para uma maior modificação na arquitetura do sono em crianças com epilepsias não controladas. No entanto, cada síndrome resulta em diferentes déficits no sono. Em um estudo que comparou crianças com epilepsias benignas e não controladas, foi encontrado que crianças com epilepsias focais secundariamente

generalizadas apresentaram maior frequência de comportamentos de sono como “serem colocadas na cama por um ou dois pais” enquanto que crianças com epilepsias focais apresentaram maiores frequências de despertares durante a noite e demora de até 30 minutos para dormirem⁷⁸.

3 JUSTIFICATIVA

Existem diversos estudos relacionando epilepsia infantil, cognição e o impacto da epilepsia na infância, que geralmente abordam aspectos específicos à cognição, ou ao comportamento, ou mesmo a qualidade de vida ou ainda ao sono, explicando, assim, as relações com variáveis específicas. Crises não controladas costumam estar associadas a uma maior prevalência de comorbidades psiquiátricas, dificuldades de aprendizagem, menor qualidade de vida e sono fragmentado. Entretanto, a inter-relação entre estas variáveis não é bem conhecida e nem está claro como o impacto da epilepsia não controlada se associa de forma diferencial com cada uma delas. Uma compreensão formal, porém, das relações entre (ii) frequência de crises, (iii) tempo de e (iv) impacto na cognição, no comportamento, no sono e na qualidade de vida pode auxiliar no diagnóstico e no tratamento destes pacientes. O esclarecimento destas relações pode alertar o profissional para o risco de alterações cognitivas e comportamentais em subgrupos específicos de pacientes. Desta forma, comparamos um grupo-controle de crianças normais sem epilepsia com crianças e adolescentes com epilepsia sem controle das crises, e um terceiro grupo de crianças com epilepsia controlada. Estes dados poderão promover uma melhor compressão das alterações encontradas na epilepsia infantil e do impacto da epilepsia não controlada neste contexto.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Avaliar as diferenças da capacidade intelectual, do comportamento, do sono e da qualidade de vida de crianças e adolescentes com epilepsias não controladas e controladas.

4.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Verificar o impacto das epilepsias controladas e não controladas na inteligência;
 - Verificar o impacto das epilepsias controladas e não controladas no comportamento;
 - Verificar o impacto das epilepsias controladas e não controladas na qualidade do sono;
 - Verificar o impacto das epilepsias controladas e não controladas na qualidade de vida.
 - Detectar as correlações entre cognição, comportamento, qualidade de sono e qualidade de vida;
-

5 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 DELINEAMENTO

Estudo transversal que foi desenvolvido no Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS) com coleta de dados entre o ano 2014 e 2015.

5.2 POPULAÇÃO

Participaram deste estudo crianças e adolescentes com idade entre 6 e 18 anos, com diagnóstico de epilepsia. Essa população foi dividida em dois grupos: epilepsia não controlada, que apresentou pelo menos duas crises mensais nos três meses anteriores do estudo, e epilepsia controlada (ausência de crises há, pelo menos seis meses). Além disso, um terceiro grupo sem epilepsia ou outras alterações neurológicas e psiquiátricas foi utilizado para comparação, pareados por sexo e idade. Os pacientes com epilepsia eram atendidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e foram selecionados nos diversos setores pediátricos do Hospital São Lucas da PUCRS (ambulatório de epilepsia, ambulatório de neurologia infantil e ambulatório de pediatria). Os sujeitos do grupo-controle foram provenientes de diversas escolas públicas e municipais das cidades de Porto Alegre e Novo Hamburgo. As escolas foram escolhidas por conveniência e os sujeitos foram incluídos por indicação das coordenações das escolas, por não apresentarem queixas cognitivas, comportamentais e de rendimento escolar. Os sujeitos dos três grupos estudados estavam na faixa socioeconômica C e D.

5.2.1 Critérios de inclusão para o grupo com epilepsia

- a) Idade entre 6 e 18 anos.
-

- b) Sujeitos com diagnóstico de epilepsia conforme relato do tipo das crises e EEG uni ou bifocal em um mesmo hemisfério cerebral. Estas foram subdivididas em crianças e adolescentes com epilepsia não controladas e controladas com controle de crises há, pelo menos seis meses e sem queixa de refratariedade desde o diagnóstico da epilepsia.
- c) Com ou sem lesão na ressonância nuclear magnética.
- d) Assinatura do termo de consentimento.

5.2.2 Critérios de exclusão para o grupo com epilepsia

- a) Encefalopatia epiléptica.
- b) Sujeitos com histórico outras doenças crônicas além da epilepsia.
- c) Neurocirurgia prévia.
- d) Impossibilidade de responder à avaliação por meio dos testes selecionados.

5.2.3 Critérios de inclusão para o grupo-controle

- a) Idade entre 6 e 18 anos.
- b) Sujeitos sem diagnóstico de epilepsia, convulsão febril ou outra patologia neurológica e/ou psiquiátrica.
- c) Sujeitos sem queixas de distúrbios do sono.
- d) Sujeitos sem histórico de dificuldades escolares e/ou de aprendizagem.
- e) Sujeitos sem histórico de alterações no desenvolvimento motor.
- f) Assinatura do termo de consentimento.

5.2.4 Critérios de exclusão para o grupo-controle

-
- a) Impossibilidade de responder à avaliação por meio dos testes selecionados.
 - b) Nascidos de parto prematuro.
 - c) Uso de medicações como antidepressivos, benzodiazepínicos, anti-histamínicos e outros sedativos do SNC (Sistema Nervoso Central).
 - d) Sujeitos com histórico de longa hospitalização por outras doenças crônicas.

5.3 COLETA DE DADOS

A coleta de dados foi realizada após identificação dos possíveis casos por meio da avaliação dos prontuários dos pacientes atendidos em nível ambulatorial no Hospital da PUCRS. Os sujeitos do grupo-controle foram provenientes de escolas públicas e municipais de Porto Alegre e Novo Hamburgo. Após serem orientados a assinarem o termo de consentimento informado, foram aplicados os inventários de qualidade de vida, sono, e o Inventário de Comportamentos da Infância e Adolescência (CBCL) nos responsáveis. A Escala Wechsler Abreviada (WASI) foi aplicada posteriormente. Também foram avaliados, através do sistema de pontos do critério de Classificação Econômica Brasil, para verificar a classe econômica e o nível educacional.

Os pacientes com epilepsia, incluídos neste estudo, foram avaliados, no ambulatório de neurologia, pela história clínica e pelo exame neurológico completo. Também pela frequência global das crises pela Escala de Engel, o EEG, a neuroimagem, o tipo e a dosagem de DAE (doses estáveis por, pelo menos, três meses). Foram considerados pacientes com epilepsia sem controle das crises de acordo com as diretrizes e definições da ILAE, que considerada as epilepsias fármaco resistentes quando dois AEDs adequadamente escolhidos e dosados foram usados sem a remissão das crises¹⁰⁷. A frequência de crises foi avaliada de acordo com a Escala de Frequência de Crises de Engel¹⁰⁸.

Os testes neuropsicológicos foram realizados com os pacientes em local apropriado, de acordo com as normas propostas pelos manuais dos testes. Toda a avaliação foi executada em um único encontro com o neuropsicólogo.

5.3.1 Instrumentos de avaliação

A Escala de Inteligência Wechsler Abreviada (WASI) é um instrumento administrado individualmente, indicado para indivíduos de 6 a 89 anos¹⁰⁹. Esta escala é composta por quatro subtestes: Vocabulário, Cubos, Semelhanças e Raciocínio Matricial, que avaliam vários aspectos cognitivos, como conhecimento verbal, processamento de informação visual, raciocínio espacial, não verbal, inteligência fluída e cristalizada. Esses quatro subtestes fornecem o QI da escala total, os subtestes de Vocabulário e Semelhanças, o QI verbal, e os subtestes de Cubos e Raciocínio Matricial, o QI de Execução. O subteste Vocabulário possui quatro itens apresentados em forma de figuras e 38 itens representados por palavras. No subteste Cubos, o examinando utiliza cubos coloridos para produzir até 13 figuras de duas cores, sendo que há um tempo limite para cada montagem. O subteste Semelhanças tem como objetivo identificar figuras semelhantes, nos primeiros quatro itens, ou explicar como dois objetos ou conceitos assemelham-se. No subteste Raciocínio Matricial, uma parte de cada figura (item) está faltando, e o examinando deverá completá-la dizendo qual das cinco opções de respostas é a correta¹¹⁰.

O Inventário de Comportamentos da Infância e Adolescência (CBCL) é uma avaliação comportamental: este instrumento será aplicado nos pais ou cuidadores¹¹¹. O CBCL é um questionário que avalia competência social e problemas de comportamento em indivíduos de 4 a 18 anos, a partir de informações fornecidas pelos pais. O instrumento é dividido em duas partes: a primeira é composta por sete itens que avaliam as competências da criança, abrangendo a prática de esportes e de outras atividades lúdicas, a participação em grupos ou equipes, a realização de tarefas em casa, os relacionamentos sociais e o desempenho acadêmico. A segunda parte é composta por uma lista com 113 problemas de emocionais e de comportamento, divididos em distúrbios internalizantes e externalizantes. Os internalizantes incluem ansiedade, depressão, retraimento, queixas esquizoides e somáticas. Os

externalizantes são comportamentos delinquentes, cruéis ou agressivos. Os escores obtidos indicam o perfil social e comportamental da criança, e escores de corte determinam sua inclusão nas categorias não clínica (inferiores a 60), limítrofe (60 a 63) e clínica (superiores a 63). Os pais devem atribuir valor 0 (zero), quando o problema não é verdadeiro para seu filho, 1 (um), quando é um pouco ou algumas vezes verdadeiro, e 2 (dois), caso o problema seja muito ou frequentemente verdadeiro para aquela criança.

Questionário de Qualidade de Vida para crianças com epilepsia (QVCE50) consiste em uma avaliação de qualidade de vida¹¹²: este instrumento deve ser respondido por pais e cuidadores. Composto por 50 itens que avaliam: domínio físico (9 itens), domínio psicológico (18 itens), domínio sociofamiliar (7 itens) e domínio cognitivo educacional (16 itens). Cada item é pontuado de 1 a 4 e o resultado é obtido por meio de índices de 0 a 100%. Os mais altos índices são indicativos de melhor Qualidade de Vida.

O Questionário sobre hábitos e qualidade de sono, adaptado e validado por Batista e Nunes (2006)¹¹³ indicado para crianças com idade acima de 7 anos de idade, foi aplicado nos pais e/ou cuidadores (Anexo 3)⁸⁸. Cada item é numerado em um escore de 1 (nunca) a 5 (sempre), pela frequência que cada item apresentou nas últimas seis semanas. O escore final pode variar de 26 a 130, quanto maior o escore, maior o número de problemas do sono e, conseqüentemente, pior qualidade do sono.

5.4 VARIÁVEIS DO ESTUDO

As variáveis quantitativas deste estudo foram idade, idade de início das crises, frequência das crises, duração da epilepsia, quociente de inteligência, sintomas comportamentais, escores de qualidade do sono e escores de qualidade de vida.

As variáveis qualitativas foram sexo, monoterapia x politerapia, resultado do EEG e resultado dos exames de imagem.

5.5 CÁLCULO AMOSTRAL

Para detectar uma diferença de um desvio padrão para qualquer variável quantitativa entre os grupos (tamanho de efeito grande) com um poder de 90% e um $\alpha=0,05$; foram necessários 22 pacientes para cada grupo. Em um dos grupos, o de epilepsia controlada tivemos apenas 18 pacientes em decorrência de uma perda de amostra, que ocorreu em função dos pacientes não terem avaliação completa, como EEG e exames de imagem.

5.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foram digitados os dados no programa Excel e, posteriormente, exportados para o programa SPSS v. 18.0 para análise estatística. Foram descritas as variáveis categóricas por frequências e percentuais. Foram descritas as variáveis quantitativas pela média e o desvio padrão quando a sua distribuição foi simétrica e mediana, e intervalo interquartil (percentis 25 e 75), quando assimétrica. Foram comparadas as variáveis categóricas pelo de Qui-quadrado ou teste Exato de Fisher. A análise de resíduos ajustados foi utilizada para detectar as categorias com maior frequência do esperado. As quantitativas quando a sua distribuição foi simétrica foram comparadas pelo teste t de Student para amostras independentes, no caso de duas médias. A Análise de Variância (ANOVA), seguido de Tukey foi utilizada para as comparações de três médias. As variáveis quantitativas com distribuição assimétrica foram comparadas pelo teste de Mann-Whitney. Para analisar a correlação de variáveis quantitativas entre si, foi utilizado o coeficiente de correlação de Pearson. Para ajustar a comparação de médias entre os grupos para o fator de confusão QI foi utilizada a Análise de Covariância (ANCOVA). Foi considerado um nível de significância de 5%.

5.7 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O estudo foi aprovado pelo Comitê Científico do Instituto do Cérebro, e pelo Comitê de Ética da PUCRS, estando publicado na Plataforma Brasil com o número de

protocolo 13912113600005336. Este estudo não apresenta riscos para a saúde, estando de acordo com as normas nacionais e internacionais envolvendo seres humanos. Os pais e responsáveis de todas as crianças assinaram o termo de Consentimento livre e esclarecido permitindo a participação da criança no estudo. Cabe ressaltar que o termo atualmente exigido, onde se lê o conteúdo do termo para a criança, ainda não era exigido na época da coleta de dados do presente estudo.

6 RESULTADOS

6.1 CARACTERÍSTICAS AMOSTRAIS

Foram analisados três grupos, grupo-controle, grupo com epilepsia sem controle de crises e grupo com epilepsia controlada. A amostra foi composta de 71 pacientes, 33 do sexo masculino (47,1%) e 37 (52,9%) do sexo feminino cuja média de idade foi de 12,2 anos (desvio padrão de 3,2 anos), todos de classe social entre C1 e C2 de acordo com o Critério de Classificação Econômica Brasil¹¹⁴.

O grupo com epilepsia sem controle de crises foi composto por 22 crianças e adolescentes com idade média de $13,0 \pm 3$, em que 45,5 eram do sexo feminino e 54,5% do sexo masculino. No grupo com epilepsia controlada, a amostra foi de 18 crianças e adolescentes com idade média de $12,3 \pm 3,8$, sendo 22,2% do sexo feminino e 77,8% do sexo masculino. No grupo-controle ($n=30$) a média de idade foi de $11,5 \pm 2,9$, 76,7% eram do sexo feminino e 23,3% do sexo masculino. A comparação dos grupos, em relação à idade e ao sexo, está demonstrada na Tabela 1. Na comparação das idades, entre os grupos, não existiram diferenças significativas, já para a variável sexo houve diferença ($p = <0,001$). A análise de resíduos ajustados identificou predomínio do sexo feminino no grupo-controle, assim como do masculino no grupo de epilepsia controlada (*dados destacados em negrito*).

Tabela 1. Características da população em estudo.

	Controle	Não controladas	Controladas	P
	n=30	n=22	n=18	
Idade	11,5±2,9	13,0±3,1	12,3±3,8	0,274
Sexo				<0,001
	Feminino	10 (45,5)	4 (22,2)	
	Masculino	7 (23,3)	14 (77,8)	
EEG				<0,001
	Frontal	3(14,3)	2 (11,1)	
	Frontotemporal	3 (14,3)	-	
	Multifocal	3 (14,3)	-	
	Normal	-	11 (61,1)	
	Temporal	13 (61,9)	5 (27,8)	
RMI				0,049
	Atrofia cerebelar	1 (4,8)	-	
	Atrofia hipocampal	6 (28,6)	-	
	Lesão frontal	1 (4,8)	-	
	Lesão occipital	1 (4,8)	-	
	Normal	13 (61,9)	18 (100,0)	
Medicação				<0,001
	Monoterapia	-	18(100,0)	
	Politerapia	22 (100,0)	-	
Etiologia				0,009
	Desconhecida	13 (61,9)	17 (94,4)	
	Estrutural	9 (45,0)	1 (5,6)	
Idade de início das crises (meses)				
Mediana (intervalo interquartil)		42 (2-180)	60 (1-204)	0,210
Duração da epilepsia (meses)				
Mediana (intervalo interquartil)		9 (3-15)	5 (0-12)	0,004
Engel				
Mediana (intervalo interquartil)		8,1 ±1,0	2,0 ±0	<0,001

Dados quantitativos com distribuição simétrica descritos pela média±desvio padrão e comparados pelo teste de análise de variância (ANOVA) ou teste t de Student. Dados quantitativos com distribuição assimétrica descritos pela mediana (intervalo interquartil) e comparados pelo teste de Mann Whitney. Dados categóricos descritos por n(%) e comparados pelo teste de Qui-quadrado ou teste Exato de Fisher.

6.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS PACIENTES COM EPILEPSIA

Na Tabela 2, está sumarizada a comparação das características clínicas entre os grupos com epilepsia. Houve diferença significativa na duração e etiologia da epilepsia. A mediana da duração da epilepsia foi maior naqueles sem controle de crises e estes também tinham muito mais ressonâncias magnéticas indicando uma etiologia específica. As crianças e adolescentes do grupo das epilepsias não controladas apresentaram uma mediana de 28 para número de crises mensais.

Tabela 2. Comparação das características clínicas dos grupos.

	Não controladas	Controladas	P
Idade de início das crises (meses)	42 (2-180)	60 (1-204)	0,210
Idade de início das crises			0,720
0-5	15 (68,2)	11 (61,1)	
6-11	5 (22,7)	4 (22,2)	
12-15	2 (9,1)	2 (11,1)	
16-18	-	1 (5,6)	
Duração da Epilepsia	9 (3-15)	5 (0-12)	0,004
Etiologia			0,001
Desconhecida	11 (52,4)	17 (100,0)	
Estrutural	10 (47,6)	-	
Número de crises	28 (3-56)	-	

6.3 AVALIAÇÃO COGNITIVA

O QI do grupo-controle teve média 93,07+/-15,39, estando dentro dos padrões de normalidade da média esperada para a idade. As diferenças do grupo-controle de ambos os grupos com epilepsia foram significativas ($p < 0,001$). Os grupos, tanto de epilepsia não controlada (57,21 +/- 13,24), quanto com epilepsia controlada (61,44 +/- 10,21), não diferiram entre si.

Tabela 3. Comparação do QI entre os grupos.

	Controle		Não controladas		Controladas		P
	Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão	
QI	93,07 _a	15,39	57,21 _b	13,24	61,44 _b	10,21	<0,001

Dados quantitativos descritos pela média±desvio padrão e comparados pelo teste de Análise de variância (ANOVA) seguido de Tukey.^{a,b,c}, letras diferentes indicam médias diferentes estatisticamente.

6.4 AVALIAÇÃO DO COMPORTAMENTO

Na Tabela 4, os resultados ponderados do CBCL dos três grupos foram ajustados para QI. As diferenças foram significativas entre o grupo-controle e o grupo das epilepsias não controladas nos seguintes itens: problemas internalizantes e externalizantes, competências escolares, problema de resposta cognitiva lenta e problema de stress pós-traumático. Em relação à escala orientada pelo DSM-IV, na comparação destes dois grupos, as diferenças foram significativas nos problemas afetivos, de ansiedade e transtorno de déficit de atenção/hiperatividade.

Ao comparar o grupo-controle ao grupo com epilepsia controlada, as diferenças significativas apareceram na competência social e escolar, nos problemas internalizantes, obsessivos, queixas somáticas e stress pós-traumático. A escala orientada pelo DSM-IV, nestes dois grupos, evidenciou diferenças significativas em problemas afetivos, de ansiedade e somáticos.

Já ao comparar o escore dos dois grupos com epilepsia, observam-se apenas diferenças significativas nos problemas afetivos, sendo pior no grupo das não controladas.

Tabela 4. Comparação do escore ponderado CBCL entre os grupos.

	Controle		Não controladas		Controladas		P
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	
Problemas internalizantes e externalizantes							
Internalizantes	53,43 ^a	2,31	65,23 ^b	2,62	63,58 ^b	2,47	<0,009
Externalizantes	48,60 ^a	2,59	61,43 ^b	2,93	53,89 ^{a,b}	14,35	<0,001
Problemas totais	50,97 ^a	2,52	67,25 ^b	2,86	60,41 ^{a,b}	2,77	<0,021
Competências							
Atividades	36,63 ^a	2,00	31,69 ^a	2,28	34,58 ^a	2,12	0,373
Social	43,67 ^a	2,13	35,93 ^{a,b}	2,57	35,00 ^{b,c}	2,36	<0,015
Escolar	45,73 ^a	2,04	35,04 ^b	2,37	38,52 ^{a,b}	2,19	0,039
Competência total	37,90 ^a	2,11	27,63 ^b	2,59	30,21 ^{a,b}	2,3	0,025
Escala problemas de comportamento							
Internalizante							
Ansiedade/depressão	56,14 ^a	2,17	63,61 ^a	2,46	63,59 ^a	2,32	0,097
Isolamento/depressão	56,92 ^a	2,04	65,01 ^a	2,31	58,84 ^a	2,18	0,055
Queixas somáticas	54,89 ^a	2,55	64,06 ^{a,b}	2,89	66,10 ^b	2,7	0,022
Problemas de tempo cognitivo lento	53,17 ^a	1,60	67,96 ^b	1,82	60,32 ^{a,b}	1,71	0,000
Problemas obsessivos	53,18 ^a	2,09	67,96 ^{a,b}	2,37	63,90 ^b	2,2	<0,007
Problemas de stress pós- traumático	53,90 ^a	2,34	70,22 ^b	2,65	63,23 ^b	2,50	<0,001
Problemas externalizantes							
Quebra de regras	53,24 ^a	1,42	54,70 ^a	1,61	54,76 ^a	1,51	0,774
Comportamento agressivo	54,09 ^a	2,31	62,97 ^a	2,62	60,32 ^a	2,47	0,091
Escala orientada pelo DSM – IV							
Problemas afetivos	53,39 ^a	1,86	67,85 ^b	2,13	62,20 ^c	2,01	<0,001
Problemas de ansiedade	57,40 ^a	1,69	64,30 ^b	1,92	63,24 ^b	1,81	<0,049
Problemas somáticos	53,86 ^a	1,94	61,74 ^{a,b}	2,20	62,10 ^b	2,08	<0,023
Déficit de atenção/hiperatividade	53,32 ^a	1,70	63,71 ^b	1,93	59,57 ^{a,b}	1,82	<0,004
Problemas de oposição e desafio	52,70 ^a	1,70	59,57 ^a	1,93	57,35 ^a	1,82	0,075
Problemas de conduta	53,14 ^a	1,81	55,65 ^a	2,05	55,60 ^a	1,93	0,654

Dados quantitativos descritos pela média±desvio padrão e comparados pelo teste de Análise de variância (ANOVA) seguido de Tukey.^{a,b,c}, letras diferentes indicam médias diferentes estatisticamente.

Na Tabela 5, são apresentados os escores de corte, que determinam a inclusão nas categorias não clínica, limítrofe e clínica. Ao compararmos o grupo-controle com

o grupo de epilepsias não controladas, os resultados indicam diferenças significativas, estando na faixa da normalidade no grupo-controle e com escores na categoria clínica no grupo das epilepsias não controladas. Os resultados com diferenças significativas foram para: problemas internalizantes e externalizantes, competências sociais e escolares, ansiedade/depressão, isolamento/depressão, queixas somáticas, problemas de tempo de resposta cognitiva, problemas de atenção e stress pós-traumático. Ainda, de acordo com a escala orientada pelo DSM-IV, as diferenças evidenciaram-se nos problemas afetivos, problemas somáticos e transtorno de déficit de atenção/hiperatividade. As diferenças em relação ao grupo-controle com o de epilepsias controladas e entre os grupos de epilepsia não foram significativas em nenhum dos itens do CBCL para os escores de corte.

Tabela 5. Comparação do escore CBCL entre os grupos.

	Controle		Não controladas		Controladas		P
	N	%	n	%	n	%	
Problemas internalizantes e externalizantes							
Problemas internalizantes <0,001							
Normal	24	80,0	4	17,4	7	38,9	
Borderline	1	3,3	3	13,0	2	11,1	
Clínico	5	16,7	16	69,6	9	50,0	
Problemas externalizantes <0,001							
Normal	27	90,0	10	43,5	12	66,7	
Borderline	3	10,0	2	8,7	3	16,7	
Clínico	-	-	11	47,8	3	16,7	
Competência							
Atividades 0,015							
Normal	19	65,5	6	27,3	5	27,8	
Borderline	7	24,1	6	27,3	5	27,8	
Clínico	3	10,3	10	45,5	8	44,4	
Social <0,001							
Normal	27	90,0	8	38,1	8	47,1	
Borderline	2	6,7	3	14,3	2	11,8	
Clínico	1	3,3	10	47,6	7	41,2	
Escolar <0,001							
Normal	29	100,0	7	33,3	9	50,0	
Borderline	-	-	1	4,8	2	11,1	
Clínico	-	-	13	61,9	7	38,9	
Competência total <0,001							
Normal	16	57,1	-	-	3	17,6	
Borderline	3	10,7	1	5,3	2	11,8	
Clínico	9	32,1	18	94,7	12	70,6	

Escala problemas de comportamento internalizante								<0,002
Ansiedade/Depressão								
Normal	28	93,3	10	43,5	11	61,1		
Borderline	2	6,7	5	21,7	2	11,1		
Clínico	-	-	8	34,8	5	27,8		
Isolamento/Depressão								<0,002
Normal	27	90,0	9	39,1	13	72,2		
Borderline	2	6,7	5	21,7	3	16,7		
Clínico	1	3,3	9	39,1	2	11,1		
Queixas somáticas								<0,001
Normal	28	93,3	9	39,1	10	55,6		
Borderline	1	3,3	1	4,3	1	5,6		
Clínico	1	3,3	13	56,5	7	38,9		
Problemas de tempo cognitivo lento								<0,001
Normal	28	93,3	4	17,4	12	66,7		
Borderline	1	3,3	9	39,1	3	16,7		
Clínico	1	3,3	10	43,5	3	16,7		
Problemas obsessivos								0,017
Normal	28	93,3	15	65,2	10	55,6		
Borderline	2	6,7	3	13,0	2	11,1		
Clínico	-	-	5	21,7	6	33,3		
Problemas de atenção								<0,001
Normal	30	100,0	9	39,1	13	72,2		
Borderline	-	-	6	26,1	2	11,1		
Clínico	-	-	8	34,8	3	16,7		
Problemas de stress pós-traumático								<0,001
Normal	28	93,3	7	30,4	12	66,7		
Borderline	-	-	5	21,7	1	5,6		
Clínico	2	6,7	11	47,8	5	27,8		
Escala orientada pelo DSM – IV								0,291
Quebra de regras								
Normal	30	100,0	20	87,0	15	83,3		
Borderline	-	-	1	4,3	1	5,6		
Clínico	-	-	2	8,7	2	11,1		
Comportamento agressivo								<0,001
Normal	30	100,0	10	43,5	13	72,2		
Borderline	-	-	7	30,4	2	11,1		
Clínico	-	-	6	26,1	3	16,7		
Problemas afetivos								<0,001
Normal	30	100,0	5	21,7	12	66,7		
Borderline	-	-	9	39,1	1	5,6		
Clínico	-	-	9	39,1	5	27,8		
Problemas de ansiedade								0,009
Normal	25	83,3	12	52,2	10	55,6		
Borderline	4	13,3	1	4,3	3	16,7		
Clínico	1	3,3	10	43,5	5	27,8		
Problemas somáticos								<0,002
Normal	29	96,7	12	52,2	11	61,1		
Borderline	1	3,3	4	17,4	4	22,2		
Clínico	-	-	7	30,4	3	16,7		
Déficit de atenção/hiperatividade								<0,001
Normal	30	100,0	10	43,5	14	77,8		
Borderline	-	-	6	26,1	1	5,6		

	Clínico	-	-	7	30,4	3	16,7	
Problemas de oposição e desafio								0,011
	Normal	30	100,0	15	65,2	13	72,2	
	Borderline	-	-	5	21,7	2	11,1	
	Clínico	-	-	3	13,0	3	16,7	
Problemas de conduta								0,007
	Normal	30	100,0	17	73,9	15	83,3	
	Borderline	-	-	4	17,4	-	-	
	Clínico	-	-	2	8,7	3	16,7	

Dados categóricos descritos por n(%) e comparados pelo teste de Qui-quadrado. Dados destacados em negrito são dados que os resíduos ajustados apontam como maior do que o esperado

6.5 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DO SONO

Em relação aos escores de qualidade de sono os grupos de epilepsias não controladas (63,57 +/- 14,37) e epilepsias controladas (60,11 +/- 10,71), não divergiram entre si, e demonstraram diferenças significativas nos escores de sono, relação ao grupo-controle (49,63 +/- 5,53).

Tabela 6. Comparação dos escores de sono entre os grupos

	Controle		Não controladas		Controladas		P
	Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão	
Sono	49,63 _a	5,53	63,57 _b	14,37	60,11 _b	10,71	<0,001

Dados quantitativos descritos pela média±desvio padrão e comparados pelo teste de Análise de variância (ANOVA) seguido de Tukey.^{a,b,c}, letras diferentes indicam médias diferentes estatisticamente.

6.6 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA

Na Tabela 7, estão apresentados resultados da comparação do escore de qualidade de vida (QOL) entre as epilepsias. Houve diferença significativa, na comparação entre os dois grupos de epilepsia. Estando pior no grupo sem controle para o domínio cognitivo educacional (52,46 +/- 17,95; p= 0,017), e para o índice total (62,64 +/- 10,42; p=0,027). Dentro do grupo das epilepsias sem controle das crises, houve uma correlação entre QOL Físico e duração da epilepsia. Houve diferença também no escore total de qualidade de vida, sendo este mais alto também no grupo

com controle com média $75,00 \pm 14,49$, comparado ao grupo sem controle que teve $62,64 \pm 10,42$.

Tabela 7. Comparativa dos escores QOL entre os grupos de epilepsia.

QOL	Não controladas		Controladas		P
	Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão	
F	59,92	11,67	67,59	8,22	0,102
P	69,74	14,98	77,01	12,77	0,244
SF	69,90	18,14	78,57	18,03	0,275
CE	52,46	17,95	74,65	23,07	0,017
Total	62,64	10,42	75,00	14,49	0,027

Dados quantitativos descritos pela média \pm desvio padrão e comparados pelo teste t de Student para amostras independentes. F = domínio físico, P= domínio psicológico, SF = domínio sociofamiliar, CE= domínio cognitivo educacional.

6.7 INFLUÊNCIAS DA IDADE DE INÍCIO DAS CRISES E DURAÇÃO DA EPILEPSIA NA INTELIGÊNCIA, COMPORTAMENTO, SONO E QUALIDADE DE VIDA

No grupo de epilepsias não controladas houve correlação significativa entre o QOL e o início das crises ($r=0,58$, $P=0,036$), e significativa com o tempo de epilepsia ($r=-0,60$, $P=0,014$). Já no grupo de epilepsias controladas, encontramos uma correlação significativa entre a competência social do CBCL e o tempo de epilepsia ($r=-0,62$ $P=0,011$). Houve uma correlação significativa, também entre competência total do CBCL e o início das crises em ambos os grupos com epilepsia, não controladas($r=0,55$, $P=0,029$) e controladas($r=0,51$, $P=0,035$).

6.8 CORRELAÇÕES ENTRE QI, COMPORTAMENTO E SONO NOS GRUPOS ESTUDADOS

6.8.1 Grupo-controle

Na tabela abaixo, serão apresentados os dados obtidos ao correlacionar os escores CBCL, qualidade de sono e o QI do grupo-controle. Observa-se, que houve

uma correlação significativa no grupo-controle, entre os problemas de agressividade, opositores, TDAH e sono (correlação moderada e direta).

Tabela 8. Correlação dos escores no grupo-controle

Controle	Sono		QI	
	R	P	r	P
Problemas internalizantes e externalizantes				
Problemas internalizantes	0,29	0,126	-0,32	0,084
Problemas externalizantes	0,27	0,154	-0,28	0,129
Competência social				
Atividades	0,03	0,857	-0,10	0,606
Social	-0,06	0,744	-0,21	0,263
Escolar	0,02	0,928	0,32	0,091
Competência Total	-0,03	0,868	0,03	0,877
Escala problemas de comportamento Internalizante				
Ansiedade/depressão	0,24	0,209	-0,21	0,267
Isolamento/depressão	0,29	0,121	-0,29	0,114
Queixas somáticas	0,26	0,158	-0,09	0,620
Problemas de tempo cognitivo lento	0,32	0,088	0,26	0,158
Problemas obsessivos	0,22	0,252	-0,13	0,509
Problemas de stress pós-traumático	0,34	0,064	-0,14	0,447
Outros problemas				
Problemas sociais	0,34	0,070	-0,21	0,270
Problemas de pensamento	0,26	0,174	0,03	0,876
Problema de atenção	0,24	0,207	-0,27	0,149
Escala de problemas de comportamento externalizante				
Quebra de regras	-0,23	0,222	-0,16	0,399
Comportamento agressivo	0,43	0,017	-0,10	0,614
Escala orientada pelo DSM – IV				
Problemas afetivos	0,17	0,362	-0,21	0,268
Problemas de ansiedade	0,26	0,171	-0,11	0,573
Problemas somáticos	0,19	0,316	-0,14	0,476
Déficit de Atenção/Hiperatividade	0,42	0,020	-0,10	0,586
Problemas de oposição e desafio	0,44	0,016	-0,02	0,928
Problemas de conduta	-0,12	0,524	-0,10	0,597

r: coeficiente de correlação de Pearson

6.8.2 Grupo epilepsias não controladas

A tabela a seguir, demonstra dados relacionados à correlação entre QI, escores da CBCL, qualidade de sono e qualidade de vida no grupo sem controle de crises. Os dados sugerem correlações entre alguns domínios do CBCL e os escores de sono, QI e de alguns escores do QOL. Os resultados sugerem que quanto menor o QI, menor a qualidade de vida cognitivo educacional. Os problemas escolares, sociais e a qualidade de sono sugerem que existem correlações com os domínios psicológicos e qualidade de vida geral. Os problemas relacionados à atenção e problemas agressivos correlacionam-se à piora nos escores de qualidade de vida. Os problemas afetivos, identificadas no CBCL, correlacionam-se a uma pior qualidade de sono e a uma pior qualidade de vida, nos aspectos físicos, psicológicos, e à qualidade de vida geral. O transtorno de estresse pós-traumático está correlacionado à piora do escore de QI e à piora da qualidade de vida em relação aos aspectos psicológicos.

Tabela 9. Correlação dos escores no grupo de epilepsianão controladas.

Não controladas	Sono		QI		QOL_F		QOL_P		QOL_SF		QOL_CE		QOL_TOTAL	
	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P
Problemas internalizantes e externalizantes														
Problemas internalizantes	0,32	0,267	0,23	0,344	-0,12	0,682	-0,43	0,128	0,01	0,973	0,42	0,137	0,00	0,988
Problemas Externalizante	0,41	0,144	0,13	0,599	-0,30	0,301	-0,55	0,055	-0,07	0,809	-0,06	0,830	-0,39	0,174
Competência social														
Atividades	0,10	0,725	0,80	0,001<	-0,06	0,830	-0,41	0,141	-0,29	0,307	0,69	0,007	0,09	0,771
Social	-0,31	0,324	0,34	0,183	0,61	0,037	0,37	0,235	0,31	0,320	0,16	0,625	0,43	0,167
Escolar	-0,63	0,021	0,28	0,269	0,46	0,115	0,09	0,774	0,10	0,756	0,69	0,010	0,47	0,102
Competência total	-0,36	0,244	0,69	0,004	0,50	0,097	0,13	0,683	0,15	0,631	0,53	0,077	0,43	0,166
Escala problemas de comportamento Internalizante														
Ansiedade/depressão	0,37	0,189	0,09	0,727	-0,36	0,205	-0,60	0,023	-0,30	0,300	0,31	0,287	-0,28	0,324
Isolamento/depressão	0,68	0,007	-0,22	0,373	-0,50	0,070	-0,42	0,133	-0,04	0,899	-0,15	0,608	-0,41	0,146
Queixas somáticas	0,34	0,230	0,31	0,192	-0,16	0,595	-0,13	0,670	-0,48	0,081	0,19	0,506	-0,10	0,739
Problemas de tempo cognitivo	0,65	0,012	0,18	0,456	-0,34	0,228	-0,30	0,302	-0,42	0,135	-0,13	0,659	-0,39	0,167
Problemas Obsessivos	0,22	0,446	0,37	0,116	-0,01	0,982	-0,37	0,192	-0,01	0,965	0,37	0,191	0,01	0,965
Problemas de stress pós-traumático	0,65	0,012	0,18	0,472	-0,51	0,060	-0,60	0,023	-0,25	0,391	-0,07	0,818	-0,51	0,062
Outros problemas														
Problemas sociais	0,59	0,026	0,15	0,552	-0,61	0,022	-0,67	0,009	-0,39	0,165	-0,08	0,790	-0,60	0,023
Problemas de pensamento	0,42	0,138	0,14	0,559	-0,14	0,632	-0,23	0,433	0,27	0,358	0,06	0,841	-0,05	0,877
Problemas de atenção	0,52	0,058	0,22	0,359	-0,57	0,032	-0,43	0,123	-0,41	0,150	-0,26	0,371	-0,58	0,031
Escala de problemas de comportamento externalizante														
Quebra de regras	0,46	0,102	0,06	0,800	-0,20	0,500	-0,12	0,688	0,13	0,664	0,04	0,887	-0,04	0,896
Problemas agressivos	0,42	0,140	0,05	0,825	-0,38	0,185	-0,60	0,023	-0,12	0,674	-0,21	0,480	-0,53	0,049
Escala orientada pelo DSM – IV														
Problemas afetivos	0,68	0,007	-0,03	0,894	-0,58	0,030	-0,57	0,033	-0,20	0,491	-0,28	0,339	-0,61	0,022
Problemas de ansiedade	0,53	0,051	0,28	0,251	-0,40	0,162	-0,45	0,104	-0,29	0,314	0,20	0,488	-0,27	0,355
Problemas somáticos	0,46	0,098	0,11	0,652	-0,35	0,216	-0,45	0,105	-0,08	0,791	0,22	0,448	-0,20	0,498
Déficit de atenção/hiperatividade	0,38	0,186	0,26	0,281	-0,47	0,093	-0,48	0,083	-0,30	0,299	-0,26	0,372	-0,56	0,037
Problemas de oposição e desafio	0,45	0,104	0,30	0,211	-0,44	0,117	-0,60	0,023	-0,22	0,446	-0,06	0,841	-0,49	0,074
Problemas de conduta	0,50	0,072	-0,11	0,656	-0,24	0,414	-0,01	0,981	0,19	0,509	-0,22	0,453	-0,12	0,687

r: coeficiente de correlação de Pearson

6.8.3 Grupo epilepsia controlada

Na tabela 10, estão demonstrados dados relacionados à correlação entre QI, escores da CBCL, qualidade de sono e qualidade de vida no grupo com controle de crises. Observam-se correlações entre alguns domínios do CBCL, escores de sono, e QOL. Tanto os problemas internalizantes, quanto os externalizantes, apresentaram impactos significativos na qualidade de vida, das crianças e adolescentes estudados. Os problemas de atenção, obsessivos, sociais, somáticos, agressividade, quebra de regras, de conduta, TDAH e a lentificação de resposta cognitiva correlacionam-se aos escores de qualidade de vida. Em relação à qualidade do sono os problemas obsessivos correlacionam-se com um escore mais alto no inventário de qualidade do sono, e negativamente na qualidade de vida relacionada aos escores físicos e social/familiar.

Tabela 10. Correlação dos escores no grupo de epilepsias controladas.

Controladas	Sono		QI		QOL_F		QOL_P		QOL_SF		QOL_CE	
	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P
Problemas internalizantes e externalizantes												
Problemas internalizantes	0,40	0,283	-0,12	0,768	-0,67	0,047	-0,76	0,019	-0,71	0,032	-0,49	0,182
Problemas externalizantes	0,31	0,425	0,32	0,396	-0,42	0,256	-0,85	0,004	-0,88	0,002	-0,67	0,050
Competência social												
Atividades	-0,41	0,276	0,36	0,341	0,75	0,020	0,51	0,162	0,61	0,079	0,55	0,128
Social	-0,27	0,519	0,21	0,619	0,60	0,117	0,48	0,232	0,49	0,219	0,60	0,118
Escolar	-0,08	0,830	0,33	0,384	0,44	0,234	0,42	0,260	0,41	0,273	0,73	0,027
Competência total	-0,34	0,405	0,31	0,448	0,73	0,040	0,55	0,156	0,58	0,132	0,68	0,064
Escala de problemas internalizantes												
Ansiedade/depressão	0,60	0,088	0,11	0,779	-0,64	0,065	-0,65	0,056	-0,74	0,022	-0,41	0,274
Isolamento/depressão	0,26	0,501	0,05	0,896	-0,47	0,206	-0,67	0,047	-0,55	0,128	-0,53	0,142
Queixas somáticas	0,28	0,465	-0,25	0,515	-0,64	0,064	-0,88	0,002	-0,78	0,013	-0,71	0,032
Problemas de tempo cognitivo	0,26	0,497	0,24	0,533	-0,48	0,188	-0,86	0,003	-0,86	0,003	-0,70	0,036
Problemas obsessivos	0,73	0,026	0,08	0,842	-0,84	0,005	-0,52	0,148	-0,83	0,006	-0,41	0,274
Problemas de stress pós-traumático	0,52	0,155	0,39	0,297	-0,58	0,103	-0,74	0,023	-0,84	0,005	-0,59	0,098
Outros problemas												
Problemas sociais	0,48	0,190	0,28	0,462	-0,56	0,118	-0,80	0,009	-0,89	0,001	-0,66	0,053
Problemas de pensamento	0,48	0,193	0,10	0,793	-0,64	0,066	-0,88	0,002	-0,96	0,000	-0,78	0,014
Problemas de atenção	-0,03	0,945	0,13	0,737	-0,33	0,390	-0,90	0,001	0,80	0,010	-0,87	0,003
Escala de problemas externalizantes												
Quebra de regras	-0,01	0,977	0,03	0,946	-0,32	0,395	-0,86	0,003	-0,81	0,008	-0,85	0,004
Comportamento agressivo	0,23	0,554	0,16	0,677	-0,40	0,289	-0,87	0,002	-0,88	0,002	-0,78	0,014
Escala orientada pelo DSM – IV												
Problemas afetivos	0,38	0,317	0,30	0,425	-0,54	0,133	-0,82	0,007	-0,88	0,002	-0,66	0,054
Problemas de ansiedade	0,47	0,202	0,18	0,648	-0,68	0,043	-0,59	0,093	-0,68	0,044	-0,30	0,440
Problemas somáticos	0,39	0,299	-0,26	0,492	-0,68	0,043	-0,85	0,004	-0,81	0,008	-0,69	0,042
Déficit de atenção/hiperatividade	0,12	0,756	0,20	0,600	-0,49	0,181	-0,84	0,005	-0,86	0,003	-0,80	0,009
Problemas de oposição e desafio	-0,01	0,975	0,34	0,367	0,03	0,945	-0,73	0,024	-0,59	0,091	-0,55	0,124
Problemas de conduta	-0,07	0,853	0,00	0,999	-0,28	0,467	-0,83	0,006	-0,76	0,018	-0,81	0,008

r: coeficiente de correlação de Pearson

7 DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo ajudam a explicar dificuldades que crianças e adolescentes apresentam na condução de suas vidas, e que parecem extrapolar a questão das crises recorrentes e das alterações neurológicas. Muito embora já estejam consagrados na literatura^{43, 44} os efeitos de alterações cognitivas em decorrência da recorrência das crises, é possível que as alterações comportamentais e neuropsiquiátricas tenham um papel na morbidade destas crianças e adolescentes; impactando, assim, em sua capacidade intelectual global, seu rendimento acadêmico, suas habilidades sociais e seus relacionamentos interpessoais. Este estudo analisa os diversos aspectos funcionais do paciente com epilepsia e suas mutuas influencias. Cabe ressaltar, a dificuldade em avaliar crianças com epilepsia devido à multifatores clínicos que acompanham tal patologia, dificultando, assim, uma amostra mais homogênea.

O principal achado deste estudo foi que tanto os pacientes com epilepsias não controladas quanto os com epilepsias controladas, obtiveram piores índices em todas as variáveis estudadas, em comparação ao grupo-controle.

Nosso estudo indicou um resultado peculiar, demonstrando importante impacto da epilepsia, tanto sem controle quanto controlada na capacidade intelectual. Apesar de algumas divergências na literatura, em relação ao impacto das epilepsias não controladas e controladas na cognição, a maioria dos estudos demonstram maiores impactos no QI, relacionados à refratariedade^{28,33,115}. Em um primeiro momento, pensamos que isto poderia estar relacionado à classe socioeconômica baixa da população estudada, bem como ao baixo nível educacional dos pais das crianças e adolescentes. Porém, cabe ressaltar também que, o estudo de Walker e colaboradores¹¹⁵, que avaliou a relação entre o QI parental e de crianças com epilepsia idiopática generalizada e localizada, demonstraram que as crianças com epilepsia apresentaram um QI significativamente menor do que seus pais ($p > 0.001$). Tal fenômeno não foi encontrado nas crianças do grupo-controle ($p = 0.126$). Não podemos inferir que o QI de nossa amostra dependeu da baixa classe social e do baixo quociente de inteligência dos pais.

A avaliação da qualidade do sono evidenciou piora significativa em ambos os grupos com epilepsia quando comparados ao grupo de crianças saudáveis, estando de acordo com os achados da literatura^{73,78,79,82-85,88,98}. Por outro lado, não observamos diferenças significativas na qualidade do sono entre os grupos com epilepsia. Apesar de alguns estudos^{59, 60} encontrarem uma piora na arquitetura e qualidade de sono em crianças com epilepsias não controladas quando comparadas a controladas, outros demonstram que algumas síndromes epiléticas estão particularmente associadas a problemas de sono^{28,116}. Pereira e colaboradores^{60,81} hipotetizam que as alterações do sono não podem ser consideradas específicas para um único tipo de epilepsia, e que podem ser influenciadas por outros fatores, tais como a lesão cerebral adjacente ou drogas antiepiléticas. Alguns estudos contribuem evidenciando que aspectos psiquiátricos, como, por exemplo, o retardo mental, também pode ser responsável por alterações na estrutura do sono, conforme afirmam outros estudos^{62, 117-119}. Um possível viés foi o fato de termos avaliado somente qualidade e não a estrutura do sono.

As epilepsias em crianças e adolescentes costumam coexistir com diversas alterações emocionais e comportamentais, estando associada a um maior risco de morbidade psicológica e neuropsicológica, sendo que 50% das crianças apresentam evidências de distúrbios, usualmente neuroses e dificuldades de conduta²⁹. Dúvidas permanecem se estas alterações são consequências das epilepsias ou comorbidades. Encontramos diferenças significativas entre o grupo sem controle de crises e grupo com controle de crises, em relação ao impacto de problemas de comportamento e sintomas psiquiátricos. Já em relação ao grupo de epilepsias controladas não foram observadas diferenças significativas, nem em relação ao controle, nem em relação ao grupo de epilepsias não controladas. Estando em um nível intermediário, ou seja, com mais impactos que os controles e menos impactos que o grupo sem controle de crises. Tais dados sugerem um aumento de alterações comportamentais no grupo das epilepsias não controladas, evidenciado em alguns estudos^{21, 43, 44}. Nossos achados estão de acordo com a literatura, que também sugere maiores impactos nos grupos de crianças e adolescentes com epilepsia, quando comparado a controles^{21, 43}.

As crianças com epilepsias controladas apresentaram maiores problemas nestas áreas que o grupo-controle, porém com menos problemas quando comparado ao grupo de epilepsias não controladas. No grupo-controle, aparecem mais escores

normais e, no grupo com epilepsia não controlada, mais escores clínicos. Ao analisarmos os problemas internalizantes, percebe-se que houve diferença entre os grupos, sendo que há mais pessoas do grupo-controle que estão na categoria normal (80%), e mais pessoas no grupo de epilepsias não controladas que estão no grupo clínico (69,6%). Sendo assim, a diferença é significativa para ocorrência de problemas internalizantes no grupo refratário comparado ao grupo-controle. Em relação a problemas externalizantes, observa-se o mesmo resultado, 90% dos sujeitos do grupo-controle estão dentro dos critérios de normalidade para patologias externalizantes e 47,8% dos sujeitos do grupo refratário preenchem critérios para patologias externalizantes.

Já ao analisarmos a qualidade de vida dos grupos estudados, como já era de se esperar, percebe-se um maior impacto na qualidade de vida dos pacientes com epilepsia sem controle. Percebe-se ainda que, no grupo das epilepsias não controladas, quanto maior o tempo de epilepsia, maiores os prejuízos no domínio físico da qualidade de vida, demonstrando assim que as limitações oriundas de crises não controladas, em longo prazo, impactam a vida das crianças em relação a restrições físicas. Tais resultados concordam com a literatura, que descreve que crianças com epilepsias benignas ou parciais apresentam menos prejuízos, quando comparadas com crianças com epilepsias de difícil controle^{34, 56, 57}. Apesar de não termos comparado os grupos clínicos com o grupo-controle, a literatura também afirma que crianças com epilepsias benignas ou parciais ainda apresentam pior qualidade de vida do que crianças saudáveis^{34, 56, 57}.

Ao compararmos os resultados entre QI, CBCL, qualidade de sono e qualidade de vida, do grupo de epilepsias sem controle, percebem-se correlações bem importantes que serão descritas abaixo. A primeira delas é que, quanto menor o QI, menor a qualidade de vida cognitivo educacional. Ou seja, interferências cognitivas apresentam grande impacto na qualidade de vida educacional das crianças e dos adolescentes estudados. Estudos também apontam para uma elevada prevalência de perturbações do sono, bem como o seu efeito sobre a qualidade de vida, em um grande grupo de crianças com epilepsia parcial¹²⁰.

As relações entre qualidade de sono e CBCL demonstraram uma interferência de problemas escolares, problemas sociais e qualidade do sono. Em relação às interferências das alterações comportamentais avaliadas pelo CBCL no grupo das

epilepsias não controladas, chama atenção para múltiplas interferências na qualidade do sono e na qualidade de vida. Como, por exemplo, os problemas relacionados à atenção, na amostra estudada, correlacionam-se a piora nos escores de qualidade de vida, no escore físico e qualidade de vida geral. Já os problemas agressivos indicam uma piora na qualidade de vida no item psicológico e qualidade de vida geral. Observando, também, as patologias afetivas, identificadas no CBCL, percebe-se um impacto dessas na qualidade do sono, na qualidade de vida em relação a aspectos físicos e psicológicos, e qualidade de vida geral. O transtorno de estresse pós-traumático está correlacionado à piora do escore de QI e piora da qualidade de vida em relação aos aspectos psicológicos. Com estas comparações e correlações, identifica-se que os prejuízos são muitos e interferem-se mutuamente.

Fazendo as mesmas comparações, porém entre o grupo das epilepsias controladas, observou-se que as alterações comportamentais internalizantes apresentaram um importante impacto na qualidade de vida das crianças e dos adolescentes estudados, interferindo tanto em aspectos físicos, quanto psicológicos, sociais e familiares, como também na qualidade de vida geral. As alterações externalizantes também apresentaram interferências na qualidade de vida neste grupo não refratário. Com isto, observa-se que não é apenas o impacto da epilepsia que prejudica a qualidade de vida e sim um somatório de patologias comórbidas.

Ao compararmos os escores do CBCL em relação a problemas específicos, observa-se um importante impacto na qualidade de vida das crianças e adolescentes. Os problemas somáticos, sociais, de atenção, lentificação de resposta cognitiva, agressividade e quebra de regras tiveram correlações significativas com a qualidade de vida. Já em relação às alterações comportamentais identificadas no CBCL, o TDAH, sintomas obsessivos, e o transtorno de estresse pós-traumático demonstraram impactar na qualidade de vida da nossa amostra estudada no grupo das epilepsias controladas. As crianças e os adolescentes deste grupo, com sintomas obsessivos, ainda, demonstraram ter um maior impacto também na qualidade de sono.

Como na maioria dos estudos de epilepsia na infância e adolescência, as principais limitações e dificuldades são a variabilidade de etiologias e especificidades de cada quadro individualmente. Com isto, algumas limitações devem ser apontadas: a) a real influência das drogas antiepilépticas, principalmente quando combinadas, é difícil de ser avaliada; b) foram incluídas epilepsias com diferentes etiologias e as

lesões podem influenciar nas variáveis estudadas; contudo, apesar das limitações, este estudo representa a tentativa de avaliar o impacto da epilepsia e as inter-relações entre as variáveis estudadas. Mesmo com a inclusão de um número limitado de pacientes e da sua heterogeneidade, foi possível observar resultados fortemente significativos, o que dá um poder ainda maior para os achados.

8 CONCLUSÕES

1. Foram identificados quociente de inteligência extremamente baixo, tanto no grupo com epilepsias não controladas quanto no das epilepsias controladas, quando comparados ao grupo de crianças e adolescentes normais.
 2. Observou-se um aumento de problemas comportamentais entre o grupo-controle e os outros dois grupos das epilepsias, tanto no grupo das epilepsias não controladas quanto no grupo das epilepsias controladas, sendo o grupo de epilepsias não controladas o mais afetado.
 3. A qualidade do sono em crianças e adolescentes, tanto com epilepsias não controladas quanto com epilepsias controladas, apresenta maiores prejuízos quando comparados ao grupo-controle.
 4. Em relação à qualidade de vida, houve um impacto significativamente maior de interferências, no grupo de epilepsias não controladas. Os fatores como duração da epilepsia interferem ainda mais. Comprovando assim o impacto da epilepsia não controlada na qualidade de vida de crianças e adolescentes.
 5. Quanto menor o QI dos pacientes, menor a qualidade de vida cognitiva e educacional. A piora da qualidade de sono demonstrou um impacto entre problemas escolares, e problemas sociais e o sono. Os problemas comportamentais avaliados pelo CBCL no grupo das epilepsias não controladas apresentam múltiplas interferências na qualidade do sono e na qualidade de vida.
-

9 PERSPECTIVAS

As correlações entre alterações de comportamento impactam o desenvolvimento neuropsicológico, qualidade de vida, e qualidade de sono de crianças e adolescentes.

Mais estudos são necessários a fim de entender os diversos aspectos ligados ao impacto da epilepsia no comportamento aqui identificados e levantados.

10 REFERÊNCIAS

1. Sander JW, Shorvon SD. Epidemiology of the epilepsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;61(5):433-43.
 2. Begley CE, Famulari M, Annegers JF, Lairson DR, Reynolds TF, Coan S, et al. The cost of epilepsy in the United States: an estimate from population-based clinical and survey data. *Epilepsia*. 2000;41(3):342-51.
 3. Placencia M, Shorvon SD, Paredes V, Bimos C, Sander JW, Suarez J, et al. Epileptic seizures in an Andean region of Ecuador. Incidence and prevalence and regional variation. *Brain*. 1992;115 (Pt 3):771-82.
 4. Noronha AL, Borges MA, Marques LH, Zanetta DM, Fernandes PT, de Boer H, et al. Prevalence and pattern of epilepsy treatment in different socioeconomic classes in Brazil. *Epilepsia*. 2007;48(5):880-5.
 5. Camfield CS, Camfield PR, Gordon K, Wirrell E, Dooley JM. Incidence of epilepsy in childhood and adolescence: a population-based study in Nova Scotia from 1977 to 1985. *Epilepsia*. 1996;37(1):19-23.
 6. Bromley RL, Leeman BA, Baker GA, Meador KJ. Cognitive and neurodevelopmental effects of antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav*. 2011;22(1):9-16.
 7. Alwash RH, Hussein MJ, Matloub FF. Symptoms of anxiety and depression among adolescents with seizures in Irbid, Northern Jordan. *Seizure*. 2000;9(6):412-6.
 8. De Souza EA. Quality of life in childhood epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr*. 1999;57(1):34-9.
 9. Camfield CS, Camfield PR, Veugelers PJ. Death in children with epilepsy: a population-based study. *Lancet*. 2002;359(9321):1891-5.
 10. Duchowny M. Recent advances in candidate selection for pediatric epilepsy surgery. *Semin Pediatr Neurol*. 2000;7(3):178-86.
 11. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. 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):676-85.
 12. ILA. International League Against Epilepsy. *Epilepsy diagnosis*; 2015. Disponível em: <https://www.epilepsydiagnosis.org/> [citado em 17 de abril de 2015]:
-

13. Duchowny M, Harvey AS. Pediatric epilepsy syndromes: an update and critical review. *Epilepsia*. 1996;37 Suppl 1:S26-40.
 14. Nabbout R, Dulac O. Epileptic syndromes in infancy and childhood. *Curr Opin Neurol*. 2008;21(2):161-6.
 15. Durá-Travé T, Yoldi-Petri ME, Gallinas-Victoriano F. [A descriptive study of childhood epilepsy]. *Rev Neurol*. 2007;44(12):720-4.
 16. Morse RP, Holmes GL. Education of a child neurologist: epilepsy and electroencephalography. *Semin Pediatr Neurol*. 2011;18(2):74-8.
 17. Dunn DW. Neuropsychiatric aspects of epilepsy in children. *Epilepsy Behav*. 2003;4(2):101-6.
 18. Bradley C. Behavior disturbances in epileptic children. *J Am Med Assoc*. 1951;146(5):436-41.
 19. Sherman EM, Brooks BL, Fay-McClymont TB, MacAllister WS. Detecting epilepsy-related cognitive problems in clinically referred children with epilepsy: is the WISC-IV a useful tool? *Epilepsia*. 2012;53(6):1060-6.
 20. Rodenburg R, Wagner JL, Austin JK, Kerr M, Dunn DW. Psychosocial issues for children with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2011;22(1):47-54.
 21. Berg AT, Caplan R, Hesdorffer DC. Psychiatric and neurodevelopmental disorders in childhood-onset epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2011;20(3):550-5.
 22. Seegmüller C, Deonna T, Dubois CM, Valenti-Hirsch MP, Hirsch E, Metz-Lutz MN, et al. Long-term outcome after cognitive and behavioral regression in nonlesional epilepsy with continuous spike-waves during slow-wave sleep. *Epilepsia*. 2012;53(6):1067-76.
 23. Terra VC, de Paola L, Silvado CE. Are children affected by epileptic neuropsychiatric comorbidities? *Epilepsy Behav*. 2014;38:8-12.
 24. Rathouz PJ, Zhao Q, Jones JE, Jackson DC, Hsu DA, Stafstrom CE, et al. Cognitive development in children with new onset epilepsy. *Dev Med Child Neurol*. 2014;56(7):635-41.
 25. Bechtel N, Kobel M, Penner IK, Specht K, Klarhöfer M, Scheffler K, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder in childhood epilepsy: a neuropsychological and functional imaging study. *Epilepsia*. 2012;53(2):325-33.
 26. Sabaz M, Cairns DR, Lawson JA, Nheu N, Bleasel AF, Bye AM. Validation of a new quality of life measure for children with epilepsy. *Epilepsia*. 2000;41(6):765-74.
 27. Cormack F, Cross JH, Isaacs E, Harkness W, Wright I, Vargha-Khadem F, et al. The development of intellectual abilities in pediatric temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2007;48(1):201-4.
-

28. Smith AB, Kavros PM, Clarke T, Dorta NJ, Tremont G, Pal DK. A neurocognitive endophenotype associated with rolandic epilepsy. *Epilepsia*. 2012;53(4):705-11.
 29. Thome-Souza S, Kuczynski E, Assumpção F, Rzezak P, Fuentes D, Fiore L, et al. Which factors may play a pivotal role on determining the type of psychiatric disorder in children and adolescents with epilepsy? *Epilepsy Behav*. 2004;5(6):988-94.
 30. Baxendale S, Heaney D, Thompson PJ, Duncan JS. Cognitive consequences of childhood-onset temporal lobe epilepsy across the adult lifespan. *Neurology*. 2010;75(8):705-11.
 31. D'Argenzio L, Colonnelli MC, Harrison S, Jacques TS, Harkness W, Scott RC, et al. Seizure outcome after extratemporal epilepsy surgery in childhood. *Dev Med Child Neurol*. 2012;54(11):995-1000.
 32. Roulet-Perez E, Davidoff V, Mayor-Dubois C, Maeder-Ingvar M, Seeck M, Ruffieux C, et al. Impact of severe epilepsy on development: recovery potential after successful early epilepsy surgery. *Epilepsia*. 2010;51(7):1266-76.
 33. Souza-Oliveira C, Escosi-Rosset S, Funayama SS, Terra VC, Machado HR, Sakamoto AC. Intellectual functioning in pediatric patients with epilepsy: a comparison of medically controlled, medically uncontrolled and surgically controlled children. *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86(5):377-83.
 34. Soria C, Escolano S, El Sabbagh S, Chmura S, Bulteau C, Chiron C, et al. Behavioral problems, cognitive difficulties and quality of life in children with epilepsy: an analysis of parental concerns. *Child Neuropsychol*. 2012;18(3):209-27.
 35. Longo CA, Kerr EN, Smith ML. Executive functioning in children with intractable frontal lobe or temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2013;26(1):102-8.
 36. Kernan CL, Asarnow R, Siddarth P, Gurbani S, Lanphier EK, Sankar R, et al. Neurocognitive profiles in children with epilepsy. *Epilepsia*. 2012;53(12):2156-63.
 37. Eun SH, Eun BL, Lee JS, Hwang YS, Kim KJ, Lee YM, et al. Effects of lamotrigine on cognition and behavior compared to carbamazepine as monotherapy for children with partial epilepsy. *Brain Dev*. 2012;34(10):818-23.
 38. Ettinger AB, Weisbrot DM, Nolan EE, Gadow KD, Vitale SA, Andriola MR, et al. Symptoms of depression and anxiety in pediatric epilepsy patients. *Epilepsia*. 1998;39(6):595-9.
 39. Dunn DW, Austin JK, Huster GA. Symptoms of depression in adolescents with epilepsy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1999;38(9):1132-8.
-

-
40. TM. A. Manual for the child behavior checklist/4-18 and 1991 profile. . Burlington V, editor: Univ. of Vermont Department of Psychiatry; 1991.
 41. Cramer JA, Westbrook LE, Devinsky O, Perrine K, Glassman MB, Camfield C. Development of the Quality of Life in Epilepsy Inventory for Adolescents: the QOLIE-AD-48. *Epilepsia*. 1999;40(8):1114-21.
 42. Artigas J. Psychological manifestations of epilepsy in childhood. *Rev Neurol*. 1999;28 Suppl 2:S135-41.
 43. Moreira FS, de Lima AB, Fonseca PC, Maia-Filho HS. Mental health of children and adolescents with epilepsy: analysis of clinical and neuropsychological aspects. *Arq Neuropsiquiatr*. 2014;72(8):613-8.
 44. Salpekar JA, Berl MM, Havens K, Cushner-Weinstein S, Conry JA, Pearl PL, et al. Psychiatric symptoms in children prior to epilepsy surgery differ according to suspected seizure focus. *Epilepsia*. 2013;54(6):1074-82.
 45. Gulati S, Yoganathan S, Chakrabarty B. Epilepsy, cognition and behavior. *Indian J Pediatr*. 2014;81(10):1056-62.
 46. Mikati MA, Ataya N, Ferzli J, Kurdi R, El-Banna D, Rahi A, et al. Quality of life after surgery for intractable partial epilepsy in children: a cohort study with controls. *Epilepsy Res*. 2010;90(3):207-13.
 47. Sanchez-Gistau V, Pintor L, Sugranyes G, Baillés E, Carreño M, Donaire A, et al. Prevalence of interictal psychiatric disorders in patients with refractory temporal and extratemporal lobe epilepsy in Spain. A comparative study. *Epilepsia*. 2010;51(7):1309-13.
 48. Reilly C, Atkinson P, Das KB, Chin RF, Aylett SE, Burch V, et al. Screening for mental health disorders in active childhood epilepsy: population-based data. *Epilepsy Res*. 2014;108(10):1917-26.
 49. Kim EH, Yum MS, Kim HW, Ko TS. Attention-deficit/hyperactivity disorder and attention impairment in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsy Behav*. 2014;37:54-8.
 50. Zanni KP, Maia Filho HS, Matsukura TS. Impacto da epilepsia no processo de escolarização de crianças e adolescentes. *Rev bras educ espec*. 2010;16(2):215-30.
 51. Antoniuk SA. Behavior disorders in childhood epilepsy. *J Pediatr (Rio J)*. 2004;80(2 Suppl):S56-60.
 52. Berg AT, Hesdorffer DC, Zelko FA. Special education participation in children with epilepsy: what does it reflect? *Epilepsy Behav*. 2011;22(2):336-41.
 53. Berg AT, Smith SN, Frobish D, Levy SR, Testa FM, Beckerman B, et al. Special education needs of children with newly diagnosed epilepsy. *Dev Med Child Neurol*. 2005;47(11):749-53.
-

-
54. Miziara CS, de Manreza ML, Mansur L, Reed UC, Guilhoto LM, Serrano VA, et al. Impact of benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS) on school performance. *Seizure*. 2012;21(2):87-91.
 55. W. H. Study protocol for the World Health Organization project to develop a Quality of Life assessment instrument (WHOQOL). *Qual Life Res*. 1993;2(2):153-9.
 56. Haneef Z, Grant ML, Valencia I, Hobdell EF, Kothare SV, Legido A, et al. Correlation between child and parental perceptions of health-related quality of life in epilepsy using the PedsQL.v4.0 measurement model. *Epileptic Disord*. 2010;12(4):275-82.
 57. Reilly C, Atkinson P, Das KB, Chin RF, Aylett SE, Burch V, et al. Factors associated with quality of life in active childhood epilepsy: a population-based study. *Eur J Paediatr Neurol*. 2015;19(3):308-13.
 58. Goldberg-Stern H, Oren H, Peled N, Garty BZ. Effect of melatonin on seizure frequency in intractable epilepsy: a pilot study. *J Child Neurol*. 2012;27(12):1524-8.
 59. Elkhayat HA, Hassanein SM, Tomoum HY, Abd-Elhamid IA, Asaad T, Elwakkad AS. Melatonin and sleep-related problems in children with intractable epilepsy. *Pediatr Neurol*. 2010;42(4):249-54.
 60. Pereira AM, Bruni O, Ferri R, Palmieri A, Nunes ML. The impact of epilepsy on sleep architecture during childhood. *Epilepsia*. 2012;53(9):1519-25.
 61. Carotenuto M, Parisi P, Esposito M, Cortese S, Elia M. Sleep alterations in children with refractory epileptic encephalopathies: a polysomnographic study. *Epilepsy Behav*. 2014;35:50-3.
 62. Nunes ML, Ferri R, Arzimanoglou A, Curzi L, Appel CC, Costa da Costa J. Sleep organization in children with partial refractory epilepsy. *J Child Neurol*. 2003;18(11):763-6.
 63. Bastlund JF, Jennum P, Mohapel P, Penschuck S, Watson WP. Spontaneous epileptic rats show changes in sleep architecture and hypothalamic pathology. *Epilepsia*. 2005;46(6):934-8.
 64. Martins da Silva A CM, Cunha I., Lopes da Silva F.H. Biorhythmic modulation of spike and wave paroxysms by sleep naps. Wolf P DM JD, Dreifuss FE., editor. ed. *Advances in Epileptology*. New York: Raven Press; 1987. 687-91.p.
 65. Kotagal P, Yardi N. The relationship between sleep and epilepsy. *Semin Pediatr Neurol*. 2008;15(2):42-9.
 66. Shouse MN, da Silva AM, Sammaritano M. Circadian rhythm, sleep, and epilepsy. *J Clin Neurophysiol*. 1996;13(1):32-50.
-

-
67. Shouse MN, Farber PR, Staba RJ. Physiological basis: how NREM sleep components can promote and REM sleep components can suppress seizure discharge propagation. *Clin Neurophysiol.* 2000;111 Suppl 2:S9-S18.
 68. Herman ST, Walczak TS, Bazil CW. Distribution of partial seizures during the sleep--wake cycle: differences by seizure onset site. *Neurology.* 2001;56(11):1453-9.
 69. Méndez M, Radtke RA. Interactions between sleep and epilepsy. *J Clin Neurophysiol.* 2001;18(2):106-27.
 70. Bruni O, Novelli L, Luchetti A, Zarowski M, Meloni M, Cecili M, et al. Reduced NREM sleep instability in benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes. *Clin Neurophysiol.* 2010;121(5):665-71.
 71. Parisi P, Bruni O, Pia Villa M, Verrotti A, Miano S, Luchetti A, et al. The relationship between sleep and epilepsy: the effect on cognitive functioning in children. *Dev Med Child Neurol.* 2010;52(9):805-10.
 72. Dalla Bernardina B, Pajno-Ferrara F, Beghini G. Proceedings: Rolandic spike activation during sleep in children with and without epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1975;39(5):537.
 73. van Golde EG, Gutter T, de Weerd AW. Sleep disturbances in people with epilepsy; prevalence, impact and treatment. *Sleep Med Rev.* 2011;15(6):357-68.
 74. Montplaisir J, Laverdière M, Saint-Hilaire JM. Sleep and epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl.* 1985;37:215-39.
 75. Foldvary-Schaefer N, Grigg-Damberger M. Sleep and epilepsy. *Semin Neurol.* 2009;29(4):419-28.
 76. Bazil CW. Sleep and epilepsy. *Semin Neurol.* 2002;22(3):321-7.
 77. Matos G, Andersen ML, do Valle AC, Tufik S. The relationship between sleep and epilepsy: evidence from clinical trials and animal models. *J Neurol Sci.* 2010;295(1-2):1-7.
 78. Batista BH, Nunes ML. Evaluation of sleep habits in children with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2007;11(1):60-4.
 79. Larson AM, Ryther RC, Jennesson M, Geffrey AL, Bruno PL, Anagnos CJ, et al. Impact of pediatric epilepsy on sleep patterns and behaviors in children and parents. *Epilepsia.* 2012;53(7):1162-9.
 80. Williams J, Lange B, Sharp G, Griebel M, Edgar T, Haley T, et al. Altered sleeping arrangements in pediatric patients with epilepsy. *Clin Pediatr (Phila).* 2000;39(11):635-42.
-

-
81. Pereira AM, Kaemmerer C, Palmira A, Nunes ML. Avaliação da arquitetura do sono em crianças com epilepsia refratária. *J epilepsy clin neurophysiol*. 2011;17(1):10-6.
 82. Wirrell E, Blackman M, Barlow K, Mah J, Hamiwka L. Sleep disturbances in children with epilepsy compared with their nearest-aged siblings. *Dev Med Child Neurol*. 2005;47(11):754-9.
 83. Ong LC, Yang WW, Wong SW, alSiddiq F, Khu YS. Sleep habits and disturbances in Malaysian children with epilepsy. *J Paediatr Child Health*. 2010;46(3):80-4.
 84. Stores G, Wiggs L, Campling G. Sleep disorders and their relationship to psychological disturbance in children with epilepsy. *Child Care Health Dev*. 1998;24(1):5-19.
 85. Chan B, Cheong EY, Ng SF, Chan YC, Lee QU, Chan KY. Evaluation of sleep disturbances in children with epilepsy: a questionnaire-based case-control study. *Epilepsy Behav*. 2011;21(4):437-40.
 86. Tang SS, Clarke T, Owens J, Pal DK. Sleep behavior disturbances in rolandic epilepsy. *J Child Neurol*. 2011;26(2):239-43.
 87. Becker DA, Fennell EB, Carney PR. Daytime behavior and sleep disturbance in childhood epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2004;5(5):708-15.
 88. Cortesi F, Giannotti F, Ottaviano S. Sleep problems and daytime behavior in childhood idiopathic epilepsy. *Epilepsia*. 1999;40(11):1557-65.
 89. Becker DA, Fennell EB, Carney PR. Sleep disturbance in children with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2003;4(6):651-8.
 90. Piperidou C, Karlovasitou A, Triantafyllou N, Terzoudi A, Constantinidis T, Vadikolias K, et al. Influence of sleep disturbance on quality of life of patients with epilepsy. *Seizure*. 2008;17(7):588-94.
 91. Bazil CW. Sleep and epilepsy. *Curr Opin Neurol*. 2000;13(2):171-5.
 92. Foldvary-Schaefer N. Sleep complaints and epilepsy: the role of seizures, antiepileptic drugs and sleep disorders. *J Clin Neurophysiol*. 2002;19(6):514-21.
 93. Khatami R, Zutter D, Siegel A, Mathis J, Donati F, Bassetti CL. Sleep-wake habits and disorders in a series of 100 adult epilepsy patients--a prospective study. *Seizure*. 2006;15(5):299-306.
 94. Xu X, Brandenburg NA, McDermott AM, Bazil CW. Sleep disturbances reported by refractory partial-onset epilepsy patients receiving polytherapy. *Epilepsia*. 2006;47(7):1176-83.
-

-
95. Manni R, Politini L, Sartori I, Ratti MT, Galimberti CA, Tartara A. Daytime sleepiness in epilepsy patients: evaluation by means of the Epworth sleepiness scale. *J Neurol.* 2000;247(9):716-7.
 96. Vignatelli L, Bisulli F, Naldi I, Ferioli S, Pittau F, Provini F, et al. Excessive daytime sleepiness and subjective sleep quality in patients with nocturnal frontal lobe epilepsy: a case-control study. *Epilepsia.* 2006;47 Suppl 5:73-7.
 97. Haut SR, Katz M, Masur J, Lipton RB. Seizures in the elderly: impact on mental status, mood, and sleep. *Epilepsy Behav.* 2009;14(3):540-4.
 98. Byars AW, Byars KC, Johnson CS, DeGrauw TJ, Fastenau PS, Perkins S, et al. The relationship between sleep problems and neuropsychological functioning in children with first recognized seizures. *Epilepsy Behav.* 2008;13(4):607-13.
 99. Vaughn BV, D'Cruz OF. Sleep and epilepsy. *Semin Neurol.* 2004;24(3):301-13.
 100. Koh S, Ward SL, Lin M, Chen LS. Sleep apnea treatment improves seizure control in children with neurodevelopmental disorders. *Pediatr Neurol.* 2000;22(1):36-9.
 101. Malow BA, Bowes RJ, Lin X. Predictors of sleepiness in epilepsy patients. *Sleep.* 1997;20(12):1105-10.
 102. Jain SV, Simakajornboon S, Shapiro SM, Morton LD, Leszczyszyn DJ, Simakajornboon N. Obstructive sleep apnea in children with epilepsy: prospective pilot trial. *Acta Neurol Scand.* 2012;125(1):e3-6.
 103. Pereira AM, Bruni O, Ferri R, Nunes ML. Sleep instability and cognitive status in drug-resistant epilepsies. *Sleep Med.* 2012;13(5):536-41.
 104. Samaitienė R, Norkūnienė J, Tumienė B, Grikinienė J. Sleep and behavioral problems in rolandic epilepsy. *Pediatr Neurol.* 2013;48(2):115-22.
 105. Overvliet GM, Besseling RM, Vles JS, Hofman PA, van Hall MH, Backes WH, et al. Association between frequency of nocturnal epilepsy and language disturbance in children. *Pediatr Neurol.* 2011;44(5):333-9.
 106. Ebus SC, Overvliet GM, Arends JB, Aldenkamp AP. Reading performance in children with rolandic epilepsy correlates with nocturnal epileptiform activity, but not with epileptiform activity while awake. *Epilepsy Behav.* 2011;22(3):518-22.
 107. 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 hoc45. task force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia.* 2010;51:1069-77.
-

108. Engel Jr J, Van Ness PC, Rasmussen TB, Ojemann LM. Outcome with respect to epileptic seizures. In: Engel Jr J, editor. Surgical treatment of the epilepsies. 2a ed. New York: Raven Press; 1993. p. 609-21.
 109. Wechsler D. WASI - Escala Wechsler Abreviada de Inteligência - Cubos. Trentini CM, Yates, D. B., Heck, V. S., editor. Editora Casa do Psicólogo 2014.
 110. Yates D, Trentini, CM, Tosi, SD, Corrêa, SK, Poggere, LC, Valli, F. Apresentação da Escala de Inteligência Wechsler abreviada (WASI). *Aval psicol.* 2006;5(2):227-33.
 111. Bordin I, Mari, JJ., Caeiro, MF. Validação da versão brasileira do Child Behavior Checklist - Inventário de Comportamentos da Infância e Adolescência: dados preliminares. *Revista ABP-APAL.* 1995;17(2):55.
 112. Maia Filho HS, Gomes MM, Fontenelle LM. Development and validation of a health related quality of life questionnaire for Brazilian children with epilepsy: preliminary findings. *Arq Neuropsiquiatr.* 2005;63(2B):389-94.
 113. Batista, BHB; Nunes ML. Validação para a Língua Portuguesa de Duas Escalas para Avaliação de Hábitos e Qualidade de Sono em Crianças. *J Epilepsy Clin Neurophysiol* 2006; 12 (3): 143-8.
 114. ABEP. Critério de Classificação Social Brasil. 2008 Available from: <http://www.abep.org/codigosguias/Criterio_Brasil_2008.pdf>.
 115. Walker NM, Jackson DC, Dabbs K, Jones JE, Hsu DA, Stafstrom CE, et al. Is lower IQ in children with epilepsy due to lower parental IQ? A controlled comparison study. *Dev Med Child Neurol.* 2013;55(3):278-82.
 116. Liu X, Han Q. Risk Factors on Health-Related Quality of Life in Children With Epilepsy. *Clin Pediatr (Phila).* 2015;54(14):1334-8.
 117. Miano S, Bruni O, Aricò D, Elia M, Ferri R. Polysomnographic assessment of sleep disturbances in children with developmental disabilities and seizures. *Neurol Sci.* 2010;31(5):575-83.
 118. Miano S, Bruni O, Elia M, Scifo L, Smerieri A, Trovato A, et al. Sleep phenotypes of intellectual disability: a polysomnographic evaluation in subjects with Down syndrome and Fragile-X syndrome. *Clin Neurophysiol.* 2008;119(6):1242-7.
 119. Maganti R, Sheth RD, Hermann BP, Weber S, Gidal BE, Fine J. Sleep architecture in children with idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia.* 2005;46(1):104-9.
 120. Gutter T, Brouwer OF, de Weerd AW. Subjective sleep disturbances in children with partial epilepsy and their effects on quality of life. *Epilepsy Behav.* 2013;28(3):481-8.
-

ANEXOS

ANEXO 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

“O IMPACTO NO DESENVOLVIMENTO INFANTIL DOS DIFERENTES TIPOS DE EPILEPSIA QUE OCORREM EM CRIANÇAS: ASPECTOS COGNITIVOS, COMPORTAMENTAIS E DE QUALIDADE DE VIDA “

Seu filho(a) está sendo convidado a participar de um estudo envolvendo crianças que apresentam epilepsia e será comparado(a) a um grupo de crianças sem epilepsia.

Antes de assinar este termo, é importante que você saiba que:

1. A participação é voluntária e não envolve qualquer tipo de gratificação ou risco ou desconforto para seu filho.
2. Se você não quiser aceitar o convite para que seu filho participe deste estudo, isto não afetará o acompanhamento e tratamento do seu(sua) filho(a).
3. Você deve ler cuidadosamente as informações e somente deverá assinar este documento após o esclarecimento de todas as suas dúvidas pelo seu médico.
4. Você receberá uma via do Termo de Consentimento após a assinatura sua e do Pesquisador.
5. Você pode desistir do estudo a qualquer momento, sem que isto afete os cuidados médicos que seu(sua) filho(a) vinha recebendo até então.
6. É garantido o sigilo das informações aqui obtidas.
7. Ressaltamos que alguns testes serão respondidos pelos responsáveis e outros pelas crianças.

Proposta e finalidade do estudo

Avaliar o impacto de diferentes tipos de epilepsia no desenvolvimento cognitivo e de habilidades que interfiram na aprendizagem.

Avaliar o impacto no comportamento, na qualidade de vida e do sono de crianças afetadas.

Procedimentos

A participação do seu(sua) filho(a) no estudo consiste em ser submetido a diversos testes que não trazem nenhum tipo de risco:

1. Avaliação cognitiva e comportamental através de testes e escalas conforme a faixa etária.
2. Aplicação de escalas de qualidade de sono e sonolência diurna.
3. Aplicação de escalas de qualidade de vida.

Declaro que li as informações acima descritas e tive a oportunidade de fazer perguntas e todas as minhas questões foram respondidas. Fui informado(a) dos objetivos da pesquisa acima de forma clara e detalhada.

Recebi informações a respeito dos testes a serem realizados e tive oportunidade de esclarecer minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão se assim o desejar.

Rubrica do Pesquisador

Rubrica do Responsável

A Dr^a Magda Lahorgue Nunes e a Dra. Luciana Tisser certificou-me de que todos os dados desta pesquisa serão confidenciais, bem como seu tratamento não será modificado em razão desta pesquisa e terei a liberdade de retirar meu consentimento de participação face a estas informações.

Caso tenha novas perguntas sobre este estudo, posso entrar em contato a qualquer hora que desejar e falar com a Dra. Magda Lahorgue Nunes F. (51) 93148684 e Pesquisadora responsável ou com a Dra. Luciana Tisser F. (51) 93148684 e Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS pelo telefone(51) 3320 3345. Das 8h as 12h das 13h35 as 17h , de segunda a sextas feiras.

As ligações podem ser a cobrar.

Declaro que recebi uma cópia do presente Termo de Consentimento.

Nome do paciente:

Assinatura do paciente Data

Nome do representante legal e grau de parentesco:

Assinatura do representante legal Data

Nome do investigador:

Assinatura do investigador Data

ANEXO 2 - FICHA DE ANAMNESE**I – DADOS DE IDENTIFICAÇÃO**

Nome:

Prontuário:

Sexo:

Data de nascimento:

Idade:

Fone:

Endereço:

II – DADOS CLÍNICOS

Idade de início das crises:

Status: () sim () não

Tipo de crise:

() Generalizada () Secundária mente generalizada () Parcial simples

() Parcial complexa () Crises febris

Dados pré-natais e gestacionais:

() Prematuridade () Baixo peso () IPI – Injúria precipitante

Qual? _____

Apgard:

Outras doenças clínicas e comorbidades:

() Infecção grave () Trauma ou perda de consciência () Encefalite/meningite

Especificar: _____

EEG:

Exames de

imagem: _____

Medicações em uso:

() Carbamazepina – Dose: _____

() Fenitoína – Dose: _____

() Fenobarbital – Dose: _____

Reabilitação e tratamentos de apoio:

() Psicoterapia – Idade de início: _____ Sistemática: _____ Se parou, com que idade: _____

() Fonoaudiologia – Idade de início: _____ Sistemática: _____ Se parou, com que idade: _____

() Fisioterapia – Idade de início: _____ Sistemática: _____ Se parou, com que idade: _____

() Pedagogia – Idade de início: _____ Sistemática: _____ Se parou, com que idade: _____

Outros: _____

ANEXO 3 -QUESTIONÁRIO SOBRE COMPORTAMENTO DO SONO PARA CRIANÇAS COM IDADE SUPERIOR A 7 ANOS ⁸⁸

QUESTIONÁRIO SOBRE O COMPORTAMENTO DO SONO

Responda com uma das alternativas abaixo o que ocorre rotineiramente com o seu filho.

1 – Nunca	3 – Algumas vezes	5 – Sempre
2 – Poucas vezes	4 – Frequentemente	

	Seu filho:	1	2	3	4	5
1	Vai para cama disposto					
2	Adormece sozinho					
3	Adormece na sua própria cama					
4	Adormece na cama dos pais					
5	Acorda 1 a 2 vezes por noite					
6	Acorda 3 a 4 vezes por noite					
7	Permanece acordado por menos de 30 minutos					
8	Permanece acordado por mais de 30 minutos					
9	Adormece novamente na presença dos pais					
10	Após acordar durante a noite vai para a cama dos pais					
11	Acorda para comer					
12	Movimenta-se muito enquanto dorme					
13	Sua muito enquanto dorme					
14	Divide o quarto com os pais (mesmo tendo outro lugar para dormir)					
15	Dorme na cama dos pais					
16	Contraí-se muito durante o sono ou enquanto tenta dormir					
17	Acorda confuso ou desorientado					
18	Fala dormindo					
19	Caminha dormindo					
20	Range os dentes dormindo					
21	Urina na cama					
22	Acorda gritando e aterrorizado					
23	Tem pesadelos					
24	Ronca enquanto dorme					
25	Pela manhã acorda repousado e com bom humor					
26	Fica sonolento enquanto sentado e/ou estudando					
27	Fica sonolento enquanto assiste televisão					
28	Fica sonolento enquanto está sentado e conversando com alguém					
29	Adormece na escola					

INSTRUÇÕES: 1. Recodifique na direção oposta (5=1) (4=2) (1=5) (2=4) os itens 1, 2, 3 e 25.
2. Escores altos = mais problemas de sono.

ANEXO 4 - QUALIDADE DA VIDA DA CRIANÇA COM EPILEPSIA (QVCE – 50)¹¹

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

Nome:

Data:

Respondente:

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

(4) Não fazem mal

(3) Muito raramente

(2) Algumas vezes

(1) Muitas vezes

DOMÍNIO FÍSICO

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

(4) O normal de outra criança

(3) Um pouco mais de conta

(2) Muita mais conta

(1) Vivo o tempo todo tomando conta do meu filho

6- No último ano seu filho teve:

(1) Tantas crises que não deu nem para contar

(2) Muitas crises

(3) Poucas crises

(4) Nenhuma crise

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

(1) Sempre

(2) Frequentemente

(3) Às vezes

(4) Nunca

7- No último ano seu filho teve:

(1) Crises fortes e fracas

(2) Apenas crises fortes

(3) Apenas crises fracas

(4) Meu filho não teve crises (pule a 8 e 9)

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

(1) Sempre

(2) Frequentemente

(3) Às vezes

(4) Nunca

8- Se seu filho teve crises, elas ocorreram:

(1) Em qualquer hora do dia ou da noite

(2) Apenas de dia

(3) Apenas ao acordar

(4) Apenas à noite (durante o sono)

4- Com que frequência seu filho pratica esportes?

(4) Toda semana

(3) Pelo menos uma vez ao mês

(2) Nem todo mês

(1) Nunca

9- Quando seu filho tem uma crise:

(1) Ele não pode mais voltar às suas atividade

(2) Ele precisa repousar mais de uma hora antes de voltar às suas atividade

(3) Ele precisa repousar um pouco e depois volta às suas atividade

(4) Ele volta imediatamente às suas atividade

DOMÍNIO PSICOLÓGICO

10- Seu filho costuma estar triste:

(1) Sempre

(2) Frequentemente

(3) Às vezes

(4) Nunca

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

(1) Sempre

(2) Frequentemente

(3) Às vezes

(4) Nunca

11- eu filho costuma estar ansioso:

(1) Sempre

(2) Frequentemente

(3) Às vezes

(4) Nunca

14- Seu filho costuma se sentir discriminado:

(1) Sempre

(2) Frequentemente

(3) Às vezes

(4) Nunca

12- Seu filho costuma estar preocupado:

(1) Sempre

(2) Frequentemente

(3) Às vezes

(4) Nunca

15- Seu filho costuma ser medroso:

(1) Sempre

(2) Frequentemente

(3) Às vezes

(4) Nunca

16- Seu filho costuma ser dependente:

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

17- Seu filho costuma estar de mau humor:

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

18- Seu filho costuma estar sem paciência:

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

19- Seu filho costuma estar agressivo:

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

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

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

21- Seu filho costuma brincar com outras crianças:

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

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

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

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

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

24- Seu filho costuma sair com outras crianças:

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

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

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

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

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

27- Seu filho costuma exigir muita atenção?

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

DOMÍNIO SÓCIO-FAMILIAR

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

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

29- O problema de seu filho limita suas diversões:

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

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

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

31- O problema do seu filho assusta outras pessoas:

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

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

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

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

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

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

- (1) Muitas vezes
(2) De vez em quando

- (3) Poucas vezes
(4) Nunca

DOMÍNIO COGNITIVO-EDUCACIONAL

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

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

42- Seu filho tem dificuldade para ser organizado?

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

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

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

43- Seu filho tem dificuldade de memória?

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

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

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

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

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

38- Seu filho tem dificuldade para tomar decisões sozinho?

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

45- Seu filho tem dificuldade para entender direções?

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

48- Seu filho tem dificuldade para escrever?

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

49- Seu filho tem dificuldade para fazer contas?

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

50- Seu filho tem dificuldade para ler certo?

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

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

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

CRIVO DE CORREÇÃO

FÍSICO (F)

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

ESCORE: $(Q1-9) \times 100 / 36 = \underline{\hspace{2cm}}$

PSICOLÓGICO (P)

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

ESCORE: $(Q10-27) \times 100 / 72 = \underline{\hspace{2cm}}$

SÓCIO-FAMILIAR (SF)

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

ESCORE: $(Q28-34) \times 100 / 28 = \underline{\hspace{2cm}}$

COGNITIVO-EDUCACIONAL (CE)

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

ESCORE: $(Q35-50) \times 100 / 64 = \underline{\hspace{2cm}}$

ESCORE TOTAL:

 $(F + P + SF + CE) \times 100 / 200 = \underline{\hspace{2cm}}$

AVALIADOR: _____

ANEXO 5-ARTIGO ORIGINAL SUBMETIDO

Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry
Child development in epilepsy as a function of seizure control: IQ, behavior, sleep and
quality of life
 --Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Full Title:	Child development in epilepsy as a function of seizure control: IQ, behavior, sleep and quality of life
Short Title:	Child development and seizure control
Article Type:	Research Article
Keywords:	epilepsy; childhood; teenagers; behavior; cognition; quality of life.
Corresponding Author:	Luciana Tisser, MSc Pontificia Universidade Catolica do Rio Grande do Sul Porto Alegre, Rio Grande do Sul BRAZIL
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	Pontificia Universidade Catolica do Rio Grande do Sul
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Luciana Tisser, MSc
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Luciana Tisser, MSc André Palmimi, MD, PhD Magda Lahorgue Nunes, MD, PhD
Order of Authors Secondary Information:	
Manuscript Region of Origin:	BRAZIL
Abstract:	Objective: Evaluate children and adolescents with refractory and nonrefractory epilepsy for behavioral and psychopathological symptoms and compare the results with quality of life and sleep. Methods: Cross sectional study with 71 patients aged 6 to 18 years, divided into three groups: refractory epilepsy, epilepsy with controlled seizures and control group. Intelligence quotient (IQ) was evaluated through the Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI) and behavior was assessed through the Child Behavior Check List (CBCL), Sleep quality was quantified using the Questionnaire on Sleep Behavior according to parents or caregivers. Quality of life was assessed by the Quality of Life Questionnaire for Children with Epilepsy (QVCE50). Results: The average age was 12.2 years (standard deviation 3.2 years), all with low socioeconomic status. Control patients have a significantly better sleep quality and higher IQ than those with epilepsy. The group with refractory epilepsy had an average of 63.67 (\pm 14.37) in sleep inventory and 57.21 (\pm 13.24) in IQ. The non-refractory epilepsy group had respectively 60.11 (\pm 10.71) and 61.44 (\pm 10.21). When comparing the results of the CBCL between the groups, there were significant differences, showing an increase of pathologies and psychiatric symptoms in the clinical groups, being higher in the group of refractory epilepsy. Conclusions: Children and teenagers with epilepsy had a worse sleep quality, life quality and an increased in comorbid psychiatric disorders. In addition, we showed an impact of epilepsies on IQ and quality of sleep. The refractory epilepsy group had a significant greater impact on quality of life, and the duration of epilepsy affected further. It is not only the impact of epilepsy that affect the quality of life but a combination of comorbid conditions.

Cover Letter

Porto Alegre, February 13, 2016.

To: Andres Martin, MD, MPH

Editor-in-Chief - Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry

Dear Editor,

Enclosed you will find the manuscript entitled **Child development in epilepsy as a function of seizure control: IQ, behavior, sleep and quality of life** for publication in *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*.

There are a great number of studies relating children's epilepsy, cognition and the impact of epilepsy in childhood, in which researchers generally approach aspects that are specific to cognition, or to behavior, or to quality of life or sleep, thus explaining their relationships with specific variables. Refractory episodes are usually associated with a wider prevalence of psychiatric comorbidity, learning difficulties, decrease in quality of life and fragmented sleep. However, the interconnection between these variables is not well known. Nonetheless, a formal comprehension of the relationships between (ii) the frequency of these episodes, (iii) time and (iv) impact in cognition, behavior, sleep and quality of life may help in the diagnosis and in the treatment of those patients. Clarifying these relationships may warn professionals to the risk of cognitive and behavioral changes in specific sub-groups of patients. Therefore, we compared a control group made up by normal children without epilepsy to children and teenagers with partial refractory epilepsy, and to a third group of children with partial controlled epilepsy (non-refractory epilepsy). These data may lead to a better comprehension of the comorbidities found in children's epilepsy and the impacts of the refractory aspect in this context.

The manuscript is not under consideration for publication elsewhere and has not been previously published. All authors meet criteria for authorship, and none of them have any

potential conflict of interest. I had full access to all data and take responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. I thank you for your attention to our manuscript.

Looking forward for your answer,

Sincerely yours,

Luciana Tisser

Fwd: JAACAP Submission Confirmation for Child development in epilepsy as a function of seizure control: IQ, behavior, sleep and quality of life

Feb 13, 2016

Dear Mrs. Tisser,

The Editorial Office has received your submission, "Child development in epilepsy as a function of seizure control: IQ, behavior, sleep and quality of life". You may monitor the progress of your paper by logging on to Editorial Manager: <http://jaacap.edmgr.com/>

The manuscript number will be emailed to you in the next few days. Thank you for submitting your work to the Journal.

Sincerely,

The JAACAP Editorial Office

Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry

Title Page including all author information

Child development in epilepsy as a function of seizure control: IQ, behavior, sleep and quality of life

Short title: Child development and seizure control

Luciana Tisser^I, André Palmi^{II}, Magda Lahorgue Nunes^{III}

^IPsychologist. Master's degree in Health Sciences from PUCRS.

^{II} Adjunct Professor of Neurology, Medical School, PUCRS

^{III} Professor of Neurology, Medical School, PUCRS

Address for Correspondence:

Luciana Tisser

InsCer –Instituto do Cérebro PUCRS

Av. Ipiranga, 6690 Prédio 63 sala 103 - CEP 90610-000 - Porto Alegre, RS

Tel./Fax: 55+ 51 3320.3485 / 51 3320.3023

Email: lutisser@hotmail.com / www.pucrs.br/inscer

Key words: epilepsy, childhood, teenagers, behavior, cognition, quality of life

Acknowledgements

LT received an scholarship from the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES) to develop this study. MLN and AP are a recipient of PQ support through a CNPq –Brazil grant. We acknowledge gratefully colleagues from the Division of Neurology at São Lucas – PUCRS Hospital for refereeing patients to this study.

Child development in epilepsy as a function of seizure control: IQ, behavior, sleep and quality of life

Short title: Child development and seizure control

ABSTRACT

Objective: Evaluate children and adolescents with refractory and nonrefractory epilepsy for behavioral and psychopathological symptoms and compare the results with quality of life and sleep. **Methods:** Cross sectional study with 70 patients aged 6 to 18 years, divided into three groups: refractory epilepsy, epilepsy with controlled seizures and control group. Intelligence quotient (IQ) was evaluated through the Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI) and behavior was assessed through the Child Behavior Check List (CBCL), Sleep quality was quantified using the Questionnaire on Sleep Behavior according to parents or caregivers. Quality of life was assessed by the Quality of Life Questionnaire for Children with Epilepsy (QVCE50). **Results:** Control patients have a significantly better sleep quality and higher IQ than those with epilepsy. The group with refractory epilepsy had an average of 63.67 (\pm 14.37) in sleep inventory and 57.21 (\pm 13.24) in IQ. The non-refractory epilepsy group had respectively 60.11 (\pm 10.71) and 61.44 (\pm 10.21). When comparing the results of the CBCL between the groups, there were significant differences, showing an increase of pathologies and psychiatric symptoms in the clinical groups, being higher in the group of refractory epilepsy. **Conclusions:** Children and teenagers with epilepsy had a worse sleep quality, life quality and an increased in comorbid psychiatric disorders. In addition, we showed an impact of epilepsy on IQ and quality of sleep. The refractory epilepsy group had a significant greater impact on quality of life, and the duration of epilepsy affected further.

INTRODUCTION

Childhood epilepsy is strongly associated with behavioral and emotional abnormalities affecting the patient and the family¹⁻⁴. Affected children have a threefold risk of cognitive impairment compared to those without neurological disorders due to the combination of the actual neurological effect of the condition, neuropsychosocial issues and side effects of antiepileptic drugs⁵. These children often have difficulties with memory, attention and language^{6,7}, and clinically have higher rates of mood swings, hyperactivity, irritability, and attention and learning abnormalities^{3, 8-11}.

Children with epilepsy should be evaluated within a developmental perspective, taking into consideration a number of modulatory variables including age of onset, etiology, localization of the focus, as well as the type and efficacy of drug treatment. These affect not only behavior and cognition, but could also impact upon sleep quality^{12,13} and overall quality of life¹⁴⁻¹⁶. Even more importantly, these distinct forms of functional interference may have specific interactions. However, previous studies^{12,13,17-20} usually focus on specific types of functional impact, and it is not known the impact of the combination of several distinct handicaps on overall functioning. Furthermore, it is unclear whether the degree of seizure control interferes with such relationships. Hopefully, the clarification of these relationships may prove useful not only in the treatment but also on the organization of preventive measures to bolster development.

In the present study we have analyzed prospective findings on the influence of seizure control on the relationship between cognition, behavior, sleep and quality of life in children and adolescents with epilepsy. We hypothesized that children whose seizures were completely controlled would have much less negative impact of the epilepsy and would be functionally closer to the ones without epilepsy.

PATIENTS AND METHODS

Patients with epilepsy aged between 6 and 18 years were randomly selected from the epilepsy clinics of Hospital São Lucas da PUCRS. Thirty age-matched controls were drawn from public schools in Porto Alegre and were included if they did not have a history of any neurological or psychiatric disorders, particularly of seizures, learning abnormalities or sleep complaints, in the context of normal developmental milestones. Patients with epilepsy were further classified according to seizure control. Included in the non-refractory group were 18 whose seizures were completely controlled since diagnosis. The 22 patients in the refractory group had a history of recurrent seizures and of many changes in the medication regimen; all had at least one seizure in the preceding 6 months (Table 1).

All patients had a detailed anamnesis and neurological examination. Seizure frequency was classified according to the Engel scale²¹ and type and dosage of antiepileptic drugs were noted. At least one EEG was available in the last 12 months and all had a 1.5T magnetic resonance imaging. We did not include general epilepsies, epileptic encephalopathies, which have other far more severe patterns of overall changes.

Procedures

All inventories and questionnaires used are validated to Portuguese conducted and applied in accordance to the accepted standards and ethical guidelines. The entire evaluation was performed in a single encounter by a certified neuropsychologist (LT). Intelligence quotient (IQ) was evaluated through the Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI)²² and behavior was assessed through the Child Behavior Check List (CBCL)²³. CBCL is a questionnaire that assesses social skills and behavioral problems in individuals at ages from 4 to 18, using information provided by parents. The instrument is divided into two parts: the first consists of seven items assessing the skills of a child, covering sports and other recreational

activities, participation in groups or teams, performance of home chores, social relationships and academic performance. The second part comprises a list with 113 emotional and behavioral problems, divided into internalizing and externalizing disorders. Internalizing disorders include anxiety, depression, social withdrawal, somatic and schizoid complaints. The externalizing disorders are criminal, cruel or aggressive behaviors. The scores obtained indicate the social and behavioral profile of a child, and cut-off scores determine his/her inclusion in nonclinical (lower than 60), borderline (60-63) and clinical (higher than 63) categories.

The Questionnaire on Sleep Behavior²⁴ probes 26 items in children above age 7 years and was based on information collected from parents or caregivers. Each symptom is scored from 1 (never) to 5 (always) according to frequency and severity in the previous 6 weeks. Higher scores therefore indicate more severe sleep symptoms and poorer sleep quality.

The Quality of Life Questionnaire for children with epilepsy (QVCE50)²⁵ should be answered by parents and caregivers. It comprises 50 items assessing: physical domain (9 items), psychological domain (18 items), social and familial domain (7 items), and educational cognitive domain (16 items). Each item is scored from 1 to 4, and the result is obtained through rates from 0 to 100%. The highest rates indicate a better Quality of Life.

Finally, the Brazil Economic Classification Criteria²⁶ was used to determine socioeconomic level. Parents or legal guardians of all subjects included in the study signed an informed consent form previously approved by the Scientific Committee of the Brain Institute and by the Ethics Committee of the Hospital São Lucas da PUCRS.

Statistical analyses

The SPSS v. 18.0 was used. Categorical variables were described as frequencies and percentages. Quantitative variables were described by mean and standard deviation or median

when distribution was symmetrical, and in interquartile range (25th and 75th percentiles) when asymmetric. Categorical variables were compared by Chi-square or Fisher's exact test.

The adjusted residual analysis was used to detect the categories with more frequency than expected. Student t test for independent samples compared 2 means when the distribution was symmetric. The Analysis of Variance (ANOVA) followed by Tukey test was used for comparisons of 3 means. Quantitative variables with asymmetric distribution were compared using the Mann-Whitney test.

To analyze the correlation of quantitative variables, we used the Pearson correlation coefficient. To adjust the comparison of means between groups for the IQ confounding factor we used analysis of covariance (ANCOVA). A 5% significance level was considered ($p < 0.005$).

RESULTS

Intelligence

IQ was normal in controls (93,07 +/- 15,39) and significantly higher than in the 2 epilepsy groups, which did not significantly differ (61,44 +/- 10,21; 57,21 +/- 13,24 of nonrefractory and refractory, respectively).

Behavioral abnormalities

Because IQ was significantly higher in controls but did not differ in the clinical groups, we adjusted for IQ all CBCL comparisons among the three groups (Table 2). Compared to the subjects of the control group, children with refractory epilepsy presented a significantly larger number of internalizing and externalizing issues, learning difficulties, slow cognitive responses and issues related to post-traumatic stress. Furthermore, they had significantly more affective problems, anxiety and attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) according to the CBCL DSM IV-oriented scale. In contrast, children with non-refractory seizures differed from controls in that they had more internalizing problems, social and school difficulties, as well as

somatic complaints, post-traumatic stress and obsessive problems. Moreover, they had more affective problems, anxiety and somatic complaints in the DSM IV-oriented scale. Finally, children with refractory and non-refractory seizures differed only in that they had more significant scores of affective problems.

CBCL clinical categorization also differed among groups and children with refractory seizures scored in the clinical range, contrary to controls who were in the normal range (Table 3). Significant differences involved internalizing and externalizing problems, as well as those related to depression and anxiety, isolation/depression, somatic complaints, sluggish, attentional difficulties, post-traumatic stress and social and school competences. DSM-IV-oriented scale pointed to more affective and somatic problems, and also ADHD. Children with non-refractory seizures did not differ neither from controls and nor from those with refractory attacks, suggesting they occupy an intermediate position within a behavioral axis.

Sleep quality

The scores for the groups of refractory epilepsy (63.57 +/- 14.37) and nonrefractory epilepsy (60.11 +/- 10.71) did not differ from each other, but both were significantly higher than those for controls (49.63 +/- 5.53; $p < 0.001$) (62.64 ± 10.42 versus 75.00 ± 14.49).

Quality of life

Children with refractory seizures had worse scores than those with controlled attacks both in the cognitive-educational domain (refractory 52,46 +/- 17,95 non-refractory 74,65 +/- 23,07) and in the total QoL score (62,64 ± 10,42 versus 75,00 ± 14,49).

Interaction between QI, CBCL, sleep quality and QoL

All correlations among the domains studied are shown in table 5 and briefly summarized below according to the each group. In controls, CBCL aggressive and oppositional problems and ADHD correlated with poor sleep quality. Internalizing and externalizing problems negatively impacted all QoL scores in children with non-refractory seizures, except the educational and physical domains, which did not correlate with internalizing and externalizing problems, respectively. Thus, the more internalizing and externalizing problems, the worse the QoL. In these children, CBCL somatic, social problems and attentional problems, as well as aggressiveness and rule-breaking significantly correlated with QoL, particularly psychological, social/familiar and general scores. Moreover, in these non-refractory children, clinically relevant somatic pathologies, ADHD, conduct abnormalities, cognitive slowing and obsessive problems correlated with virtually all QoL scores. The latter problems also correlated with sleep quality. Finally, post-traumatic stress disorder had a strong inverse correlation with QoL.

The lower the IQ and the more attentional, aggressive, affective and post-traumatic stress problems, the worse the QoL in children with refractory seizures. In addition, affective problems correlated with poor sleep.

DISCUSSION

Cognitive, behavioral and quality of life and of sleep losses in children with epilepsy may show different patterns. Our study analyses the different functional aspects of patients with refractory and nonrefractory epilepsy and their mutual influences.

The main finding in this study was that both patients with refractory epilepsy and those without refractoriness had worse rates for the variables under study. This result suggests an impact that goes beyond refractoriness alone.

Patients with refractory epilepsy, as well as patients with non-refractory epilepsy, have obtained worse indicators in all variables of the study, when compared to the control group.

Our study indicated a peculiar result, showing an important impact of both refractory and non-refractory epilepsy in intellectual capacity. Despite some discrepancies in the related literature with regard to the impact of refractory and non-refractory epilepsy in cognition, most

studies show that larger impacts in IQ are related to refractory cases^{7,27,28}. At first, we believe this may be related to the low social class of the population that participated in the study, as well as the low educational level of the parents of such children and teenagers. However, it is worth highlighting that the study carried out by Walker and his collaborators²⁸, which assessed the relationship between parental IQ and the IQ of children with generalized and localized idiopathic epilepsy showed that the children with epilepsy had IQs that were significantly smaller than their parents' IQs ($p > 0.001$), taking into account that this phenomenon was not observed in children in the control group ($p = 0.126$)²⁸. As we have not measured parents IQ we cannot affirm this relationship, although we can infer that the lower result was influenced by the low social class to which the subjects belong.

The epilepsies in children and adolescents often coexist with various behavioral and emotional changes and are associated with an increased risk of psychological and neuropsychological morbidity²⁹. Doubts remain over whether these changes result from epilepsies or comorbidities.

In our findings, the comparison of behavior between groups showed an increase in behavioral changes in the group of refractory epilepsies^{3,17,18}. This is already suggested by the literature on epilepsy when compared with controls^{3,17}. As for behavioral changes, the group of nonrefractory epilepsies is intermediary, not showing as many changes as the refractory group, but having worse problems than normal controls. Thus this suggests an increase in psychiatric symptoms when compared with children without epilepsy.

With regard to sleep, the significant worsening of its quality, both in the group of refractory epilepsies and in the group of nonrefractory epilepsies, suggests an interference of epilepsy with sleep^{24,29-35}. Although some studies^{12,13} have found a worsening in the architecture and quality of sleep in children with refractory epilepsies compared with nonrefractory epilepsies, others have shown that some benign epileptic syndromes are

particularly associated with sleep problems^{27,36}. Sleep disorders cannot be considered specific for a single type of epilepsy and may be influenced by other variables such as an adjacent brain injury or antiepileptic drugs^{13,37}. Psychiatric conditions such as, for example, mental retardation, may also account for alterations in sleep structure^{38,39}. The relationship between quality of sleep, school and social problems interfere significantly with one another. The impact of a lower intellectual capacity is also directly related with the quality of sleep in children and adolescents. Similarly, intellectual interferences had a major impact on the quality of learning of children and adolescents, the lower the IQ was, the lower quality of life in the educational-cognitive area.

Quality of life is usually greatly impacted in patients with epilepsy¹⁴⁻¹⁶. Children with benign or partial epilepsies have a less impaired quality of life compared with children with refractory epilepsies¹⁴⁻¹⁶. Patients in the group of refractory epilepsies also showed more losses in our findings. Impacts and interferences are connected especially in the educational-cognitive area. Although we did not compare the clinical groups with the control group, children with benign or partial epilepsy are observed to show a worse quality of life than healthy children¹⁵⁻³⁹. The main risk factors for a low quality of life are: duration of epilepsy, type and frequency of seizures^{36,40}.

Quality of sleep and quality of life are subject to multiple interferences from disorders and behavioral symptoms, especially in the refractory epilepsy group. Aggressive problems indicate a worsening in the psychological dimension of quality of life and in overall quality of life. Affective disorders impact the quality of sleep, the physical and psychological aspects of quality of life and overall quality of life. Posttraumatic stress disorder is related to a worse IQ score and worse quality of life in terms of psychological aspects. With these comparisons and correlations, a number of losses interfering with one another are identified.

In the group of nonrefractory epilepsies, internalizing disorders were observed to have a major impact on the quality of life of the children and adolescents under study, interfering with physical, psychological, social and familial aspects as well as with overall quality of life. Externalizing disorders also interfered with the quality of life in the nonrefractory group. Somatic, social and attention problems, slowing of cognitive response, aggressiveness and rule-breaking correlated significantly with quality of life. As for the disorders identified in the CBCL, ADHD, obsessive disorders and posttraumatic stress disorder showed an impact on quality of life in our study sample, in the group of nonrefractory epilepsies. Thus, it is observed that the impact of epilepsy alone is not the only thing that affects quality of life but a summation of disorders and comorbid symptoms^{16,40}.

The evaluation of the presence of psychiatric comorbidities in these children and adolescents is extremely important. With this, the impact of psychopathologies can be minimized, which is another major factor contributing to a decrease in quality of life and quality of sleep in children and adolescents that have already been affected by epilepsy itself, which has been demonstrated in major studies^{19,41}.

In conclusion, our results support the importance of assessing children and adolescents with epilepsy, addressing mental health, in order to provide a diagnosis and the most effective individualized treatment for each case. Comprehensive treatments, intended not only to control seizures, are necessary, since both controlled and uncontrolled cases of epilepsy showed a significant increase in psychopathologies and an impact on quality of sleep and quality of life.

Limitations

As in most studies of epilepsy in childhood and adolescence, the main limitations and difficulties are the variability of etiologies and specificities of each condition individually. As

a result, some limitations should be mentioned in our study: a) the actual influence of antiepileptic drugs, especially when combined, is difficult to assess; b) epilepsies with different etiologies were included, and lesions may influence the variables under study. Even with the inclusion of a limited number of patients and their heterogeneity, it was possible to observe highly significant results, which gives the findings a much greater strength.

Disclosure of Conflicts of Interests

The authors had no conflicts of interest to declare or financial disclosures.

REFERENCES

1. Alwash RH, Hussein MJ, Matloub FF. Symptoms of anxiety and depression among adolescents with seizures in Irbid, Northern Jordan. *Seizure*, 2000;9(6):412-6.
 2. Rodenburg R, Wagner JL, Austin JK, Kerr M, Dunn DW. Psychosocial issues for children with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2011;22(1):47-54.
 3. Berg AT, Caplan R, Hesdorffer DC. Psychiatric and neurodevelopmental disorders in childhood-onset epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2011;20(3):550-5.
 4. Seegmüller C, Deonna T, Dubois CM, Valenti-Hirsch MP, Hirsch E, Metz-Lutz MN, et al. Long-term outcome after cognitive and behavioral regression in nonlesional epilepsy with continuous spike-waves during slow-wave sleep. *Epilepsia*, 2012;53(6):1067-76.
 5. Duchowny M, Harvey AS. Pediatric epilepsy syndromes: an update and critical review. *Epilepsia*, 1996;37(suppl 1):S26-40.
 6. Terra VC, de Paola L, Silvado CE. Are children affected by epileptic neuropsychiatric comorbidities? *Epilepsy Behav*, 2013;38:8–12.
 7. Souza-Oliveira C, Escosi-Rosset S, Funayama SS, Terra VC, Machado HR, Sakamoto AC. Intellectual functioning in pediatric patients with epilepsy: a comparison of medically controlled, medically uncontrolled and surgically controlled children. *J Pediatr (Rio J)*, 2010;86(5):377–83.
 8. Bechtel N, Kobel M, Penner IK, Specht K, Klarhöfer M, Scheffler K, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder in childhood epilepsy: a neuropsychological and functional imaging study. *Epilepsia*, 2012;53(2):325-33.
 9. Kim E-H, Yum M-S, Kim H-W, Ko T-S. Attention-deficit/hyperactivity disorder and attention impairment in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsy Behav*, 2014;37:54–8.
-

10. TM A. Manual for the child behavior checklist/4-18 and 1991 profile. Burlington V. University of Vermont Department of Psychiatry; 1991.
 11. Sherman EM, Brooks BL, Fay-McClymont TB, MacAllister WS. Detecting epilepsy-related cognitive problems in clinically referred children with epilepsy: is the WISC-IV a useful tool? *Epilepsia*, 2012;53(6):1060-6.
 12. Elkhayat HA, Hassanein SM, Tomoum HY, Abd-Elhamid I a, Asaad T, Elwakkad AS. Melatonin and sleep-related problems in children with intractable epilepsy. *Pediatr Neurol*, 2010;42(4):249–54.
 13. Pereira AM, Bruni O, Ferri R, Palmi A, Nunes ML. The impact of epilepsy on sleep architecture during childhood. *Epilepsia*, 2012;53(9):1519–25.
 14. Soria C, Escolano S, El Sabbagh S, Chmura S, Bulteau C, Chiron C, et al. Behavioral problems, cognitive difficulties and quality of life in children with epilepsy: An analysis of parental concerns. *Child Neuropsychol*, 2012;18(3):209–27.
 15. Haneef Z, Grant ML, Valencia I, Hobdell EF, Kothare S V, Legido A, et al. Correlation between child and parental perceptions of health-related quality of life measurement model. *Epileptic Disord*, 2010;12(4):275–82.
 16. Reilly C, Atkinson P, Das KB, Chin RFM, Aylett SE, Burch V, et al. Factors associated with quality of life in active childhood epilepsy: A population-based study. *Eur J Paediatr Neurol*, 2015;19(3):308-13.
 17. Moreira FDS, Lima AB De, Fonseca PC, Maia Filho HDS. Mental health of children and adolescents with epilepsy: analysis of clinical and neuropsychological aspects. *Arq Neuropsiquiatr*, 2014;72(8):613–8.
 18. Salpekar JA, Berl MM, Havens K, Cushner-Weinstein S, Conry JA, Pearl PL, et al. Psychiatric symptoms in children prior to epilepsy surgery differ according to suspected seizure focus. *Epilepsia*, 2013;54(6):1074–82.
-

-
19. Terra VC, de Paola L, Silvado CE. Are children affected by epileptic neuropsychiatric comorbidities? *Epilepsy Behav.* 2014;38:8-12.S
 20. Souza-Oliveira C, Escosi-Rosset S, Funayama SS, Terra VC, Machado HR, Sakamoto AC. Intellectual functioning in pediatric patients with epilepsy: a comparison of medically controlled, medically uncontrolled and surgically controlled children. *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86(5):377-83.
 21. J. Engel, G.D. Cascino, P.C.V. Ness, T.B. Rasmussen, L.M. Ojemann Outcome with respect to epileptic seizures J. Engel (Ed.), *Surgical treatment of the epilepsies*, Raven Press, NY (1993)
 22. Wechsler D. WASI - Escala Wechsler Abreviada de Inteligência - Cubos. Trentini CM, Yates, D. B., Heck, V. S., editor. Editora Casa do Psicólogo2014.
 23. Bordin I, Mari JJ, Caeiro MF. Validação da versão brasileira do Child Behavior Checklist - Inventário de Comportamentos da Infância e Adolescência: dados preliminares. *Revista ABP-APAL*, 1995;17(2):55.
 24. Cortesi F, Giannotti F, Ottaviano S. Sleep problems and daytime behavior in childhood idiopathic epilepsy. *Epilepsia* 1999;40:1557-65.
 25. Maia Filho HeS, Gomes MaM, Fontenelle LM. Development and validation of a health related quality of life questionnaire for Brazilian children with epilepsy: preliminary findings. *Arq Neuropsiquiatr*, 2005;63(2B):389-94.
 26. ABEP. Critério de Classificação Social Brasil. Available: http://www.abep.org/codigosguias/Criterio_Brasil_2008.pdf
 27. Smith AB, Kavros PM, Clarke T, Dorta NJ, Tremont G, Pal DK. A neurocognitive endophenotype associated with rolandic epilepsy. *Epilepsia*, 2012;53(4):705-11.
-

-
28. Walker NM, Jackson DC, Dabbs K, Jones JE, Hsu DA, Stafstrom CE, et al. Is lower IQ in children with epilepsy due to lower parental IQ? A controlled comparison study. *Dev Med Child Neurol*, 2013;55(3):278–82.
 29. Byars AW, Byars KC, Johnson CS, DeGrauw TJ, Fastenau PS, Perkins S, et al. The relationship between sleep problems and neuropsychological functioning in children with first recognized seizures. *Epilepsy Behav*, 2008;13(4):607-13.
 30. Van Golde EG, Gutter T, de Weerd AW. Sleep disturbances in people with epilepsy; prevalence, impact and treatment. *Sleep Med Rev*, 2011;15(6):357-68.
 31. Batista BH, Nunes ML. Evaluation of sleep habits in children with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2007;11(1):60-4.
 32. Larson AM, Ryther RC, Jennesson M, Geffrey AL, Bruno PL, Anagnos CJ, et al. Impact of pediatric epilepsy on sleep patterns and behaviors in children and parents. *Epilepsia*, 2012;53(7):1162-9.
 33. Wirrell E, Blackman M, Barlow K, Mah J, Hamiwka L. Sleep disturbances in children with epilepsy compared with their nearest-aged siblings. *Dev Med Child Neurol*, 2005;47(11):754-9.
 34. Chan B, Cheong EY, Ng SF, Chan YC, Lee QU, Chan KY. Evaluation of sleep disturbances in children with epilepsy: a questionnaire-based case-control study. *Epilepsy Behav*, 2011;21(4):437-40.
 35. Gutter T, Brouwer OF, Weerd AW. Subjective sleep disturbances in children with partial epilepsy and their effects on quality of life. *Epilepsy Behav*, 2013;28(3):481–488.
 36. Liu X, Han Q. Risk Factors on Health-Related Quality of Life in Children With Epilepsy. *Clin Pediatr (Phila)*, 2015;54(107):1334-8.
 37. Pereira AM KC, Palmini A, Nunes ML. Avaliação da arquitetura do sono em crianças com epilepsia refratária. *J epilepsy clin neurophysiol*, 2011;17(1):10-6.
-

38. Miano S, Bruni O, Aricò D, Elia M, Ferri R. Polysomnographic assessment of sleep disturbances in children with developmental disabilities and seizures. *Neurol Sci*, 2010;31(5):575-83.
 39. Maganti R, Sheth RD, Hermann BP, Weber S, Gidal BE, Fine J. Sleep architecture in children with idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia*, 2005;46(1):104-9.
 40. Ferro M a. Risk factors for health-related quality of life in children with epilepsy: A meta-analysis. *Epilepsia*, 2014;55(11):1722–31.
 41. Fayed N, Davis AM, Streiner DL, Rosenbaum PL, Cunningham CE, Lach LM, et al. Children's perspective of quality of life in epilepsy. *Neurology*, 2015;84(18):1830-7.
-

TABLES

Table 1 – Clinical and demographic characteristics of the three groups

	Control	Refractory	Nonrefractory	P
Age	30	23	18	
Assessed				
	11.5±2.9	13.0±3.1	12.3±3.8	0.274
Sex				
n assessed	30	23	18	<0.001
Female	23 (76.7)	10 (45.5)	4 (22.2)	
Male	7 (23.3)	12 (54.5)	14 (77.8)	
EEG				<0.001
n assessed		17	9	
Epileptogenic activity		-	2 (22.2)	
Frontotemporal		7 (41.1)	-	
Frontal		2 (11.8)	-	
Normal		-	7 (77.8)	
Occipital		1 (5.9)	-	
Temporal		7 (41.2)	-	
MRI				0.250
n assessed		17	8	
Cerebellar atrophy		1 (5.9)	-	
Hippocampal atrophy		5 (29.4)	-	
Encephalomalacia		2 (11.8)	-	
Hypothalamic hamartoma		1 (5.9)	-	
Frontal injury		1 (5.9)	-	
Normal		7 (41.2)	8 (100.0)	
Medication				<0.001
n assessed		16	9	
Monotherapy		-	9(100.0)	
Polytherapy		16 (100.0)	-	
Etiology				0.001
n assessed		23	18	
Unknown		11 (52.4)	17 (100.0)	
Structural		10 (47.6)	-	
Seizure onset (n assessed)		22	17	
Median (interquartile range)		42 (2-180)	60 (1-204)	0.210
Epilepsy duration (n assessed)		22	17	
Median (interquartile range)		9 (3-15)	5 (0-12)	0.004
Engel		16	9	
Median (interquartile range)		8.1 ±1.0	2.0 ±0	<0.001

Quantitative data with symmetrical distribution expressed as mean±standard deviation and compared using ANOVA or Student's t test. Quantitative data with asymmetrical distribution expressed as a median (interquartile range) and compared using the Mann Whitney test. Categorical data expressed as n (%) and compared using the chi-square test or Fisher's exact test.

Table 2 - Comparison of weighted CBCL scores between groups.

	Control		Refractory		Nonrefractory		P
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
General profile of problems							
Inter	51.53 ^a	9.86	67.91 ^b	9.18	63.78 ^b	11.45	<0.001
Exter	47.53 ^a	8.57	63.17 ^b	11.15	54.67 ^a	14.35	<0.001
TotalProblems	48.47 ^a	9.07	70.52 ^b	11.13	61.28 ^c	13.38	<0.001
Profile of Competences							
Activities							
	37.86 ^a	8.81	30.82 ^b	7.31	34.06 ^{a,b}	9.49	0.018
Social	45.10 ^a	7.40	34.67 ^b	10.46	35.06 ^b	10.49	<0.001
School	49.28 ^a	6.32	31.10 ^b	8.52	37.00 ^b	12.93	<0.001
totalCompetence	40.21 ^a	8.34	25.42 ^b	7.71	29.41 ^b	11.57	<0.001
Profile of syndromes							
internalizing problems							
Anxious Depressed							
	54.90 ^a	5.75	63.61 ^b	11.97	63.39 ^b	11.42	0.002
Withdraw Depressed	54.40 ^a	6.00	68.09 ^b	11.94	59.33 ^b	8.68	<0.001
Somatic Complaints	55.17 ^a	5.82	64.74 ^b	15.25	65.78 ^b	11.43	0.002
Sluggish	52.93 ^a	5.43	68.52 ^b	6.52	60.11 ^c	9.04	<0.001
Obsessive	53.57 ^a	5.04	61.91 ^b	11.45	63.00 ^b	12.22	0.001
Posttraumatic	54.57 ^a	6.16	69.43 ^b	9.81	63.22 ^b	10.30	<0.001
Externalizing problems							
RuleBreaking	52.47	3.39	56.35	7.22	55.17	8.77	0.085
Aggressive	52.93 ^a	4.29	64.87 ^b	10.10	60.89 ^b	15.22	<0.001
Profile DSM – IV scales							
Affective problems	53.67 ^a	4.50	69.39 ^b	10.30	62.50 ^c	9.92	<0.001
Anxiety Problems	56.97 ^a	6.50	65.30 ^b	7.78	63.22 ^b	7.90	<0.001
Somatic Problems	53.20 ^a	4.87	63.09 ^b	9.71	62.17 ^b	10.95	<0.001
Attention deficit Hyper	52.97 ^a	3.31	64.57 ^b	8.85	59.28 ^b	9.83	<0.001
Oppositional	53.03 ^a	4.06	59.83 ^b	8.06	57.78 ^{a,b}	10.47	0.005
Conduct	51.93 ^a	3.18	57.74 ^b	8.77	56.00 ^{a,b}	11.78	0.030

Quantitative data expressed as mean±standard deviation and compared using ANOVA followed by Tukey's test. ^{a,b,c}, different letters indicate statistically different means.

Table 3 -Comparison of CBCL score between groups.

	Control		Refractory		Non refractory		P
	N	%	n	%	n	%	
General profile of problems							
Internalizing problems							<0.001
Normal	24	80.0	4	17.4	7	38.9	
Borderline	1	3.3	3	13.0	2	11.1	
Clinical	5	16.7	16	69.6	9	50.0	
Externalizing problems							0.001
Normal	27	90.0	10	43.5	12	66.7	
Borderline	3	10.0	2	8.7	3	16.7	
Clinical	-	-	11	47.8	3	16.7	
Profile of Competences							
Activities competence							0.015
Normal	19	65.5	6	27.3	5	27.8	
Borderline	7	24.1	6	27.3	5	27.8	
Clinical	3	10.3	10	45.5	8	44.4	
Social competence							0.001
Normal	27	90.0	8	38.1	8	47.1	
Borderline	2	6.7	3	14.3	2	11.8	
Clinical	1	3.3	10	47.6	7	41.2	
School competence							<0.001
Normal	29	100.0	7	33.3	9	50.0	
Borderline	-	-	1	4.8	2	11.1	
Clinical	-	-	13	61.9	7	38.9	
total competence							<0.001
Normal	16	57.1	-	-	3	17.6	
Borderline	3	10.7	1	5.3	2	11.8	
Clinical	9	32.1	18	94.7	12	70.6	
Profile of syndromes internalizing problems							
Anxious Depressed							0.002
Normal	28	93.3	10	43.5	11	61.1	
Borderline	2	6.7	5	21.7	2	11.1	
Clinical	-	-	8	34.8	5	27.8	
Withdraw Depressed							0.002
Normal	27	90.0	9	39.1	13	72.2	
Borderline	2	6.7	5	21.7	3	16.7	
Clinical	1	3.3	9	39.1	2	11.1	
Somatic Complaints							0.001
Normal	28	93.3	9	39.1	10	55.6	
Borderline	1	3.3	1	4.3	1	5.6	
Clinical	1	3.3	13	56.5	7	38.9	
Sluggish Cognitive tempo							<0.001
Normal	28	93.3	4	17.4	12	66.7	
Borderline	1	3.3	9	39.1	3	16.7	
Clinical	1	3.3	10	43.5	3	16.7	
Clinical	-	-	7	30.4	5	27.8	
Obsessive compulsive disorder							0.017
Normal	28	93.3	15	65.2	10	55.6	
Borderline	2	6.7	3	13.0	2	11.1	
Clinical	-	-	5	21.7	6	33.3	

Clinical	-	-	5	21.7	5	27.8	
Attention Problems							<0.001
Normal	30	100.0	9	39.1	13	72.2	
Borderline	-	-	6	26.1	2	11.1	
Clinical	-	-	8	34.8	3	16.7	
Posttraumatic Stress disorder							<0.001
Normal	28	93.3	7	30.4	12	66.7	
Borderline	-	-	5	21.7	1	5.6	
Clinical	2	6.7	11	47.8	5	27.8	
Externalizing problems							
cbcl_Rule_Breaking_Class							0.291
Normal	30	100.0	20	87.0	15	83.3	
Borderline	-	-	1	4.3	1	5.6	
Clinical	-	-	2	8.7	2	11.1	
cbcl_Aggressive_Class							<0.001
Normal	30	100.0	10	43.5	13	72.2	
Borderline	-	-	7	30.4	2	11.1	
Clinical	-	-	6	26.1	3	16.7	
Profile of DSM – IV scales							
Affective problems							<0.001
Normal	30	100.0	5	21.7	12	66.7	
Borderline	-	-	9	39.1	1	5.6	
Clinical	-	-	9	39.1	5	27.8	
Anxiety problems							0.009
Normal	25	83.3	12	52.2	10	55.6	
Borderline	4	13.3	1	4.3	3	16.7	
Clinical	1	3.3	10	43.5	5	27.8	
Somatic Problems							0.002
Normal	29	96.7	12	52.2	11	61.1	
Borderline	1	3.3	4	17.4	4	22.2	
Clinical	-	-	7	30.4	3	16.7	
Attention Deficit/hyperactivity							<0.001
Normal	30	100.0	10	43.5	14	77.8	
Borderline	-	-	6	26.1	1	5.6	
Clinical	-	-	7	30.4	3	16.7	
Oppositional defiant disorder							0.011
Normal	30	100.0	15	65.2	13	72.2	
Borderline	-	-	5	21.7	2	11.1	
Clinical	-	-	3	13.0	3	16.7	
Conduct problems							0.007
Normal	30	100.0	17	73.9	15	83.3	
Borderline	-	-	4	17.4	-	-	
Clinical	-	-	2	8.7	3	16.7	

Categorical data described by n (%) and compared using the chi-square test. The data highlighted in bold are data whose adjusted residuals indicate they are higher than expected.

Table 4 - Correlation of scores in control group.

Control		Sleep	IQ
General profile of problems			
Internalizing problems	r	0.29	-0.32
	P	0.126	0.084
Externalizing problems	r	0.27	-0.28
	P	0.154	0.129
Profile Competences			
Activities	r	0.03	-0.10
	P	0.857	0.606
Social	r	-0.06	-0.21
	P	0.744	0.263
School	r	0.02	0.32
	P	0.928	0.091
Total Competence	r	-0.03	0.03
	P	0.868	0.877
Profile of syndromes internalizing problems			
Anxious Depressed	r	0.24	-0.21
	P	0.209	0.267
Withdraw Depressed	r	0.29	-0.29
	P	0.121	0.114
Somatic Complaints	r	0.26	-0.09
	P	0.158	0.620
Sluggish	r	0.32	-0.26
	P	0.088	0.158
Obsessive compulsive disorder	r	0.22	-0.13
	P	0.252	0.509
Posttraumatic stress disorder	r	0.34	-0.14
	P	0.064	0.447
Other problems			
Social Problems	r	0.34	-0.21
	P	0.070	0.270
Thought Problems	r	0.26	0.03
	P	0.174	0.876
Attention Problem	r	0.24	-0.27
	P	0.207	0.149
Externalizing problems			
Rule-Breaking behavior	r	-0.23	-0.16
	P	0.222	0.399
Aggressive behavior	r	0.43	-0.10
	P	0.017	0.614
Profile of DSM – IV scales			
Affective problems	r	0.17	-0.21
	P	0.362	0.268
Anxiety problems	r	0.26	-0.11
	P	0.171	0.573
Somatic Problems	r	0.19	-0.14
	P	0.316	0.476
Attention/Hyperactivity	r	0.42	-0.10
	P	0.020	0.586
Oppositional defiant disorder	r	0.44	-0.02
	P	0.016	0.928
Conduct problems	r	-0.12	-0.10
	P	0.524	0.597

Table 5 -Correlations of CBCL scores in the groups.

Refractory		Sleep	IQ	QOL_F	QOL_P	QOL_S F	QOL_CE	QOL_TOT AL
General profile of problems	r	0.32	0.23	-0.12	-0.43	0.01	0.42	0.00
Internalizing problems	P	0.267	0.344	0.682	0.128	0.973	0.137	0.988
	r	0.41	0.13	-0.30	-0.52	-0.07	-0.06	-0.39
Externalizing problems	P	0.144	0.599	0.301	0.055	0.809	0.830	0.174
	r	0.32	0.23	-0.12	-0.43	0.01	0.42	0.00
Profile Competences								
Activities	r	0.10	0.80	-0.06	-0.41	-0.29	0.69	0.09
	P	0.725	<0.001	0.830	0.141	0.307	0.007	0.771
Social	r	-0.31	0.34	0.61	0.37	0.31	0.16	0.43
	P	0.324	0.183	0.037	0.235	0.320	0.625	0.167
School	r	-0.63	0.28	0.46	0.09	0.10	0.69	0.47
	P	0.021	0.269	0.115	0.774	0.756	0.010	0.102
Total Competence	r	-0.36	0.69	0.50	0.13	0.15	0.53	0.43
	P	0.244	0.004	0.097	0.683	0.631	0.077	0.166
Profile of syndromes internalizing problems								
Anxious Depressed	r	0.37	0.09	-0.36	-0.60	-0.30	0.31	-0.28
	P	0.189	0.727	0.205	0.023	0.300	0.287	0.324
Withdraw Depressed	r	0.68	-0.22	-0.50	-0.42	-0.04	-0.15	-0.41
	P	0.007	0.373	0.070	0.133	0.899	0.608	0.146
Somatic Complaints	r	0.34	0.31	-0.16	-0.13	-0.48	0.19	-0.10
	P	0.230	0.192	0.595	0.670	0.081	0.506	0.739
Sluggish	r	0.65	0.18	-0.34	-0.30	-0.42	-0.13	-0.39
	P	0.012	0.456	0.228	0.302	0.135	0.659	0.167
Obsessive compulsive disorder	r	0.22	0.37	-0.01	-0.37	-0.01	0.37	0.01
	P	0.446	0.116	0.982	0.192	0.965	0.191	0.965
Posttraumatic stress disorder	r	0.65	0.18	-0.51	-0.60	-0.25	-0.07	-0.51
	P	0.012	0.472	0.060	0.023	0.391	0.818	0.062
Other problems								
Social Problems	r	0.59	0.15	-0.61	-0.67	-0.39	-0.08	-0.60
	P	0.026	0.552	0.022	0.009	0.165	0.790	0.023
Thought Problems	r	0.42	0.14	-0.14	-0.23	0.27	0.06	-0.05
	P	0.138	0.559	0.632	0.433	0.358	0.841	0.877
Attention problem	r	0.52	0.22	-0.57	-0.43	-0.41	-0.26	-0.58
	P	0.058	0.359	0.032	0.123	0.150	0.371	0.031
Externalizing problems								
Rule-Breaking behavior	r	0.46	0.06	-0.20	-0.12	0.13	0.04	-0.04
	P	0.102	0.800	0.500	0.688	0.664	0.887	0.896
Aggressive behavior	r	0.42	0.05	-0.38	-0.60	-0.12	-0.21	-0.53
	P	0.140	0.825	0.185	0.023	0.674	0.480	0.049
Profile of DSM – IV scales								
Affective problems	r	0.68	-0.03	-0.58	-0.57	-0.20	-0.28	-0.61
	P	0.007	0.894	0.030	0.033	0.491	0.339	0.022
Anxiety problems	r	0.53	0.28	-0.40	-0.45	-0.29	0.20	-0.27
	P	0.051	0.251	0.162	0.104	0.314	0.488	0.355
Somatic Problems	r	0.46	0.11	-0.35	-0.45	-0.08	0.22	-0.20
	P	0.098	0.652	0.216	0.105	0.791	0.448	0.498
Attention/Hyperactivity	r	0.38	0.26	-0.47	-0.48	-0.30	-0.26	-0.56
	P	0.186	0.281	0.093	0.083	0.299	0.372	0.037
Oppositional defiant disorder	r	0.45	0.30	-0.44	-0.60	-0.22	-0.06	-0.49
	P	0.104	0.211	0.117	0.023	0.446	0.841	0.074
Conduct problems	r	0.50	-0.11	-0.24	-0.01	0.19	-0.22	-0.12
	P	0.072	0.656	0.414	0.981	0.509	0.453	0.687

Nonrefractory		Sleep	IQ	QOL_F	QOL_P	QOL_SF	QOL_CE
General profile of problems							
Internalizing problems	r	0.40	-0.12	-0.67	-0.76	-0.71	-0.49
	P	0.283	0.768	0.047	0.019	0.032	0.182
Externalizing problems	r	0.31	0.32	-0.42	-0.85	-0.88	-0.67
	P	0.425	0.396	0.256	0.004	0.002	0.050
Profile Competences							
Activities	r	-0.41	0.36	0.75	0.51	0.61	0.55
	P	0.276	0.341	0.020	0.162	0.079	0.128
Social	r	-0.27	0.21	0.60	0.48	0.49	0.60
	P	0.519	0.619	0.117	0.232	0.219	0.118
School	r	-0.08	0.33	0.44	0.42	0.41	0.73
	P	0.830	0.384	0.234	0.260	0.273	0.027
Total Competence	r	-0.34	0.31	0.73	0.55	0.58	0.68
	P	0.405	0.448	0.040	0.156	0.132	0.064
Profile of syndromes							
internalizing problems							
Anxious Depressed	r	0.60	0.11	-0.64	-0.65	-0.74	-0.41
	P	0.088	0.779	0.065	0.056	0.022	0.274
Withdraw Depressed	r	0.26	0.05	-0.47	-0.67	-0.55	-0.53
	P	0.501	0.896	0.206	0.047	0.128	0.142
Somatic Complaints	r	0.28	-0.25	-0.64	-0.88	-0.78	-0.71
	P	0.465	0.515	0.064	0.002	0.013	0.032
Sluggish	r	0.26	0.24	-0.48	-0.86	-0.86	-0.70
	P	0.497	0.533	0.188	0.003	0.003	0.036
Obsessive compulsive disorder	r	0.73	0.08	-0.84	-0.52	-0.83	-0.41
	P	0.026	0.842	0.005	0.148	0.006	0.274
Posttraumatic stress disorder	r	0.52	0.39	-0.58	-0.74	-0.84	-0.59
	P	0.155	0.297	0.103	0.023	0.005	0.098
Other problems							
Social problems	r	0.48	0.28	-0.56	-0.80	-0.89	-0.66
	P	0.190	0.462	0.118	0.009	0.001	0.053
Thought Problems	r	0.48	0.10	-0.64	-0.88	-0.96	-0.78
	P	0.193	0.793	0.066	0.002	0.000	0.014
Attention Problem	r	-0.03	0.13	-0.33	-0.90	-0.80	-0.87
	P	0.945	0.737	0.390	0.001	0.010	0.003
Externalizing problems							
Rule-Breaking behavior	r	-0.01	0.03	-0.32	-0.86	-0.81	-0.85
	P	0.977	0.946	0.395	0.003	0.008	0.004
Aggressive behavior	r	0.23	0.16	-0.40	-0.87	-0.88	-0.78
	P	0.554	0.677	0.289	0.002	0.002	0.014
Profile of DSM – IV scales							
Affective problems	r	0.38	0.30	-0.54	-0.82	-0.88	-0.66
	P	0.317	0.425	0.133	0.007	0.002	0.054
Anxiety problems	r	0.47	0.18	-0.68	-0.59	-0.68	-0.30
	P	0.202	0.648	0.043	0.093	0.044	0.440
Somatic Problems	r	0.39	-0.26	-0.68	-0.85	-0.81	-0.69
	P	0.299	0.492	0.043	0.004	0.008	0.042
Attention/Hyperactivity	r	0.12	0.20	-0.49	-0.84	-0.86	-0.80
	P	0.756	0.600	0.181	0.005	0.003	0.009
Oppositional defiant disorder	r	-0.01	0.34	0.03	-0.73	-0.59	-0.55
	P	0.975	0.367	0.945	0.024	0.091	0.124
Conduct problems	r	-0.07	0.00	-0.28	-0.83	-0.76	-0.81
	P	0.853	0.999	0.467	0.006	0.018	0.008

r: Pearson's correlation coefficient

Manuscript Submission Form

MANUSCRIPT SUBMISSION FORM — JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF CHILD AND ADOLESCENT PSYCHIATRY

Section 1: Instructions. A copy of this form, with signatures included from ALL authors on the manuscript, must accompany every new manuscript submission before it will be considered for publication. Please fully complete to eliminate delays in submission. Use an additional form if there are more than 10 authors. Please scan this completed form and attach it electronically during the submission process. If you are unable to do so, fax the completed form to the Editorial Office at (202) 330-5097.

Section 2: Manuscript Information.

Manuscript Title: CHILD DEVELOPMENT IN EPILEPSY AS A FUNCTION OF SEIZURE CONTROL: IQ, BEHAVIOR, SLEEP AND QUALITY OF LIFE

Complete Author List (in order): LUCIANA TISSEI
ANDRÉ PALMINI
MAGDA LAHORQUE NUNES

Corresponding Author Name: MAGDA LAHORQUE NUNES (NUNES@JAPORS.ORG)

In the box below, place the acknowledgments (including funding for the research in this manuscript) and the financial disclosures of all authors. If everything will not fit in the box below, please attach a separate page and place the words "see attachment" in the box.

Section 3: Acknowledgments. By signing below, I acknowledge my acceptance to and/or certification of the following information.

✓ **Approval of the Submitted Work and Acknowledgment of Role of Corresponding Author.** I have personally reviewed and given final approval of the version submitted, and with the exception of previously published work or data which is clearly acknowledged in the manuscript and for which appropriate written permission is included as part of the submission, to my knowledge, neither the manuscript nor its data have been previously published (except in abstract) or are currently under consideration for publication by any other publication. I agree that the corresponding author (named above) shall be the sole correspondent with the Editorial Office on all matters related to this submission. In the event of acceptance, I designate the corresponding author as the responsible party for all communications with the journal's publisher related to this work, including review and correction of the typeset proof. I understand that once a manuscript is submitted, no substantial changes to the content will be allowed.

✓ **Authorship Contribution.** I have participated sufficiently in the work to take public responsibility for all or part of the content, AND have made substantive intellectual contributions to the submitted work in the form of: 1) conception and design, and/or acquisition of data, and/or analysis of data; AND 2) drafting the article, and/or revising it critically for important intellectual content. I have identified all persons, and their employer(s), that have contributed or have substantively edited the submitted work.

✓ **Financial and Material Support.** All sources of grant or other financial support, as well as any material support, are listed in the appropriate sections of this manuscript. If no funding was received, please state this.

✓ **Conflict of Interest, Disclosures, Financial, and Material Support.** To my knowledge, all of my possible conflicts of interest and those of my coauthors, financial or otherwise, including direct or indirect financial or personal relationships, interests, and affiliations, whether or not directly related to the subject of the paper, that have occurred over the last two years, or that are expected in the foreseeable future are listed in the appropriate sections of this manuscript. Disclosure includes, but is not limited to, grants or research funding, employment, affiliations, patents (in preparation, filed, or granted), inventions, speakers' bureaus, honoraria, consultancies, royalties, stock options/ownership, or expert testimony. If an author has no conflicts of interest to declare, this must be explicitly stated. For example, Dr. Stearns reports no biomedical financial interests or potential conflicts of interest.

✓ **Transfer of Copyright.** To the extent that this work was not performed by employees of the U.S. Federal Government, I agree to transfer copyright to the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry upon acceptance of this submission for publication in the Journal. I authorize the corresponding author to sign the Journal Publishing Agreement on my behalf.

Author Name (Printed)	Author Signature	Date
1. <u>MAGDA LAHORQUE NUNES</u>	<u>[Signature]</u>	<u>February 12th 2016</u>
2. <u>ANDRÉ LUIS FERNANDES</u>	<u>[Signature]</u>	<u>FEB 12/2016</u>
3. <u>PALMINI</u>		
4. <u>LUCIANA TISSEI</u>	<u>[Signature]</u>	<u>FEB 12/2016</u>
5. _____		
6. _____		
7. _____		
8. _____		
9. _____		
10. _____		