ELLEN MARISE LIMA

**Epilepsia Benigna da Infância com
Paroxismos Centrotemporais –
delineamento do perfil executivo**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Mestre em
Ciências

Programa de Psiquiatria
Orientadora: Profa. Dra. Kette Dualibi
Ramos Valente

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011.
A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo
2017

ELLEN MARISE LIMA

**Epilepsia Benigna da Infância com
Paroxismos Centrotemporais –
delineamento do perfil executivo**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Mestre em
Ciências

Programa de Psiquiatria
Orientadora: Profa. Dra. Kette Dualibi
Ramos Valente

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011.
A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo
2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Lima, Ellen Marise

Epilepsia Benigna da Infância com Paroxismos Centrotemporais – delineamento do perfil executivo / Ellen Marise Lima. -- São Paulo, 2017.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Psiquiatria.

Orientadora: Kette Dualibi Ramos Valente.

Descritores: 1.Neuropsicologia 2. Epilepsia rolândica 3.Função executiva
4.Atenção 5.Transtorno do déficit de atenção com hiperatividade 6.Avaliação
neuropsicológica 8.Criança 9.Adolescente

USP/FM/DBD-231/17

Nome: Lima EM

Título: Epilepsia Benigna da Infância com Paroxismos Centrotemporais –
delineamento do perfil executivo

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Mestre em
Ciências

Aprovada em:

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

À minha mãe, Cida,
e ao meu pai, Antonio,
pelo amor constante e pelo apoio incessante.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Cida e Antonio, pelo amor incondicional e pelo apoio em todos os momentos da minha vida. Essa dissertação foi construída por vocês e para vocês. Por me ensinarem que, em tudo o que se fizer, tem que ter coração, garra, persistência e dedicação. Por me ensinarem (e me mostrarem!) o valor do amor e do trabalho. A vocês toda a minha gratidão e o meu amor, eternos.

Aos meus irmãos, Marco, Andréa e Luciana, e aos meus primos, Renato, Patrícia e Vincenzo, pelo carinho e pelo cuidado.

À minha irmã-amiga, Luciana, pelo amor e por se fazer presente sempre em minha vida, mesmo com a distância geográfica. Pelo modelo de mulher, força, garra e psicóloga. Por ser meu porto seguro, junto com o papai e com a mamãe.

À minha amiga-irmã, Renata, pela parceria completa, pela presença em meus dias, por compartilhar tantos momentos comigo, profissionais e pessoais. Por ser minha irmã de alma e de vida. Pelos ensinamentos. Pela sintonia e reciprocidade.

Ao meu namorado, Victor, pelo companheirismo e pelo cuidado. Pela presença tão confortante e pelo carinho. Por ter entendido nos momentos em que não pude estar presente, para realizar esse trabalho. Você é incrível (*"e nunca deixe que digam o contrário!"*).

Ao meu amado Fofinho, pela companhia incansável nas noites (e dias, e madrugadas...) de trabalho. Por me acompanhar há 13 anos em minhas jornadas de estudo, de trabalho e de vida, sempre pertinho de mim.

Aos meus amigos, Mariana e Lucas, pelo apoio tão carinhoso e pelas conversas, que fizeram parte do meu crescimento. Pela doçura e pela compreensão, tão raros nesse mundo.

À mestre, professora e amiga, Camila, pelos ensinamentos, desde os meus 17 anos, com tanta paixão e generosidade que transbordam - e transbordaram em mim! Obrigada por ter me apresentado a Neuropsicologia, a pesquisa, a estatística e, acima de tudo, o amor a tudo isso e aos pacientes.

Amo vocês!

A todos os meus pacientes e clientes, em especial às crianças, adolescentes e pais que participaram desse trabalho. Sem vocês, nada disso seria possível. Vocês foram (e são!) a maior motivação de todo o meu esforço e dedicação, do início ao fim. O conhecimento vem, antes de tudo, do contato com vocês e das experiências que compartilhamos.

À minha orientadora, Profa. Dra. Kette Dualibi Ramos Valente, pela orientação, dedicada e disponível, e pelos ensinamentos sempre sábios e valorosos. Essa dissertação é fruto de um trabalho árduo e constante, o qual sem a sra. não teria sido possível.

À minha co-orientadora, Dra. Patrícia Rzezak, pelas oportunidades, pela disponibilidade, pelo conhecimento compartilhado e pelas inúmeras contribuições inteligentes.

Às Profas. Dras. Marilisa Mantovani Guerreiro e Maria Augusta Montenegro, pela generosidade em compartilhar conosco alguns de seus pacientes e pela inspiração ao longo de todo o trabalho.

À Mel e à Cecília Canalle, por toda a ajuda no recrutamento dos participantes para esse estudo.

A todos os colegas pós-graduandos do Laboratório de Neurofisiologia, pelas vivências em comum, pelo compartilhamento de experiências e pela ajuda nos momentos difíceis.

A todos os professores da pós-graduação, em especial aos do IPq, pelas aulas, ensinamentos e oportunidades de reflexão e desenvolvimento.

A todos os funcionários do Laboratório de Neurofisiologia do IPq/HC, pelo auxílio na rotina de agendamentos e atendimentos dos participantes, bem como pela realização dos exames eletroencefalográficos.

À Secretaria da Pós-Graduação do Ipq e ao CEAPESQ, pela cooperação e orientações ao longo desses anos.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), por possibilitar a concretização desse trabalho e desse sonho por meio do financiamento desta pesquisa.

A vocês e a todos aqueles que, direta ou indiretamente, ajudaram na realização desse trabalho, minha GRATIDÃO! Muito obrigada por terem feito dessa jornada uma trajetória mais coletiva e menos solitária.

O presente trabalho foi realizado com apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), processo nº 2015/02796-2.

Declaração de Responsabilidade:

"As opiniões, hipóteses e conclusões ou recomendações expressas neste material são de responsabilidade do autor e não necessariamente refletem a visão da FAPESP."

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas	
Lista de Figuras	
Lista de Tabelas	
Resumo	
Summary	
Introdução	1
Justificativa	11
Objetivos	14
Casuística e Métodos	16
Resultados	34
Discussão	57
Conclusões	77
Anexos	80
Referências Bibliográficas	84

LISTA DE ABREVIATURAS

EBICT	Epilepsia Benigna da Infância com Paroxismos Centrotemporais
ADHD	Attention Deficit Hyperactivity Disorder
BECTS	Benign Childhood Epilepsy with Centrotemporal Spikes
BIS-11c	<i>Barratt Children Impulsiveness Scale</i>
CBCL	<i>Child Behavior Check List</i>
CPF	córtex pré-frontal
CPT	<i>Conners Continuous Performance Test second edition</i>
RT	tempo de reação de respostas
var	variabilidade do desvio-padrão
pers	perseverações
d	detectabilidade
b	estilo de resposta
B	bloco de resposta
isi	intervalo entre estímulos
DD	Dígitos Ordem Direta
DI	Dígitos Ordem Inversa
D total	Dígitos Total
EEG	Eletroencefalograma
FAE	fármaco anti-epiléptico
FAS	Fluência Verbal Fonológica (letras F, A e S)
FE	Funções Executivas
FPTc	<i>Faux Pas Task</i> infantil
FV	Fluência Verbal Semântica (categoria comidas e animais)
GDT	<i>Game Dice Task</i>
IGT	<i>Iowa Gambling Task</i>
ILAE	Liga Internacional contra a Epilepsia
JD	Janelas Digitais
JDD	Ordem Direta
JDI	Ordem Inversa
K-SADS-PL	<i>Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children - 6-18 years</i>
MFFT	<i>Matching Familiar Figures Test</i>
Qle	Quociente Intelectual estimado
RM	Ressonância Magnética
SD	desvio padrão (<i>standart deviation</i>)
SNAP-IV	<i>Swanson, Nolan & Pelham-IV</i>
SNC	Sistema Nervoso Central
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TDAH	Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade
TMT	<i>Trail Making Test</i> versão infantil
ToM	Teoria da Mente
WCST	<i>Wisconsin Card Sorting Test</i>
P	Erros Perseverativos
NP	Erros Não-Perseverativos
PS	Número de Perdas de Setting
WISC – IV	<i>Wechsler Intelligence Scale for Children – quarta edição</i>

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Domínios das Funções Executivas frias e quentes e respectivos testes que podem ser utilizados para suas avaliações	6
Figura 2	Protocolo de Bateria Neuropsicológica elaborado para este estudo, dividido por função neuropsicológica avaliada	30
Figura 3	Comparação dos subtestes com rendimento inferior em cada análise de subgrupo realizada	67

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Variáveis demográficas dos Pacientes com EBICT e dos Controles	35
Tabela 2	Comparação do desempenho dos Pacientes com EBICT e dos Controles nos testes de FE frias	36
Tabela 3	Comparação do desempenho dos Pacientes com EBICT e dos Controles nos testes de atenção	37
Tabela 4	Comparação do desempenho dos Pacientes com EBICT e dos Controles nos testes de FE quentes	38
Tabela 5	Variáveis demográficas dos Pacientes EBICT com TDAH, EBICT sem TDAH e Controles	39
Tabela 6	Comparação do desempenho dos Pacientes EBICT com TDAH, EBICT sem TDAH e Controles nos testes de FE frias	40
Tabela 7	Comparação do desempenho dos Pacientes EBICT com TDAH, EBICT sem TDAH e Controles nos testes de atenção	42
Tabela 8	Comparação do desempenho dos Pacientes EBICT com TDAH, EBICT sem TDAH e Controles nos testes de FE quentes	43
Tabela 9	Variáveis demográficas dos Pacientes EBICT com TDAH e TDAH	44
Tabela 10	Comparação dos subtipos de TDAH determinados pela avaliação clínica e das médias obtidas com o inventário SNAP - EBICT com TDAH e TDAH	45
Tabela 11	Comparação do desempenho dos Pacientes EBICT com TDAH e TDAH nos testes de FE frias	46
Tabela 12	Comparação do desempenho dos Pacientes EBICT com TDAH e TDAH nos testes de atenção	47
Tabela 13	Comparação do desempenho dos Pacientes EBICT com TDAH e TDAH nos testes de FE quentes	48
Tabela 14	Tabela descritiva das variáveis clínicas da epilepsia	50
Tabela 15	Impacto das variáveis clínicas da epilepsia no desempenho dos Pacientes com EBICT nos testes de FE frias	52
Tabela 16	Impacto das variáveis clínicas da epilepsia no desempenho dos Pacientes com EBICT nos testes de atenção	54
Tabela 17	Impacto das variáveis clínicas da epilepsia no desempenho dos Pacientes com EBICT nos testes de FE quentes	56

RESUMO

Lima EM. Epilepsia Benigna da Infância com Paroxismos Centrotemporais – delineamento do perfil executivo [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

A Epilepsia Benigna da Infância com Paroxismos Centrotemporais (EBICT) é uma epilepsia focal e de etiologia indeterminada. O termo *benigno* é, atualmente, questionado pelo reconhecimento de que, apesar da remissão completa das crises epiléticas em 80% dos casos e da farmacoresponsividade nessa síndrome, há comorbidades psiquiátricas que podem comprometer a qualidade de vida e o desempenho escolar. A comorbidade psiquiátrica mais frequente nessa epilepsia é o Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH). Uma das mais importantes funções cognitivas, as Funções Executivas (FE), nos seus domínios frios (flexibilidade mental, rastreo mental de informações, capacidade de abstração e atenção) e quentes (tomada de decisão, cognição social e controle de impulsividade), podem estar alteradas, tanto na EBICT quanto no TDAH. Apesar da alta prevalência dessa síndrome, o TDAH e as FE, principalmente as quentes, são pouco investigadas e descritas nessa população. Além disso, com os poucos estudos previamente realizados, não é possível descrever se os déficits executivos encontrados estão relacionados às variáveis clínicas da epilepsia, à atividade epileptiforme em si, à comorbidade psiquiátrica ou à soma destes fatores. Dessa forma, o objetivo geral deste estudo foi analisar o perfil de desempenho executivo em crianças e adolescentes com EBICT. Este foi um estudo de coorte transversal, controlado (duplo pareamento) e não randomizado. O desempenho executivo das crianças e adolescentes, de ambos os sexos, com idades de 6 a 16 anos, foi avaliado através da análise comparativa de três grupos (total de 63 sujeitos): Grupo I (23 pacientes com EBICT); Grupo II (20 pacientes com TDAH e sem epilepsia) e Grupo III (20 crianças e adolescentes saudáveis sem epilepsia, sem TDAH e sem nenhum diagnóstico neurológico ou psiquiátrico). A avaliação neuropsicológica foi composta por uma bateria abrangente com 22 instrumentos, para investigação detalhada das funções executivas em seus múltiplos domínios (atenção, FE frias e quentes), potencial intelectual e desempenho acadêmico. Nossos resultados demonstraram que os pacientes com EBICT apresentam pior desempenho em domínios do funcionamento executivo frio e quente em comparação aos controles. A presença do TDAH esteve associada a um maior prejuízo no

funcionamento executivo dos pacientes com EBICT. Além disso, o perfil executivo e atencional desses pacientes demonstrou-se distinto daquele apresentado pelas crianças com TDAH e sem epilepsia. Houve correlação entre as variáveis clínicas da epilepsia (especialmente tempo de controle de crises, número de fármacos antiepilépticos, presença e lateralidade da atividade epileptiforme) e um pior funcionamento executivo. Dessa forma, salienta-se a necessidade de maior atenção às funções executivas quentes e à presença da coexistência do TDAH na EBICT, ambas negligenciadas nos estudos com essa síndrome epiléptica da infância. Assim, pode-se propiciar um melhor delineamento das dificuldades cognitivas, do prognóstico e da intervenção adequados e eficazes para crianças e adolescentes com EBICT.

Descritores: neuropsicologia; epilepsia rolândica; função executiva; atenção; transtorno do déficit de atenção com hiperatividade; avaliação neuropsicológica; criança; adolescente.

SUMMARY

Lima EM. Benign Childhood Epilepsy with Centrotemporal Spikes - delineation of executive profile [Dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2017.

Benign Childhood Epilepsy with Centrotemporal Spikes (BECTS) is focal epilepsy with undetermined etiology. At the moment, the term *benign* has been questioned by the recognition that despite the complete remission of epileptic seizures in 80% of cases and pharmaco-responsivity, there are cognitive and psychiatric comorbidities that may compromise quality of life and school performance. The most frequent psychiatric comorbidity is Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). One of the most important cognitive functions, the Executive Functions (EF), in its cool (mental flexibility, mental information tracking, abstraction capacity and attention) and hot domains (decision making, social cognition and impulse control), may be impaired in both disorders, BECTS and ADHD. Despite the high prevalence of this syndrome, ADHD and EF are poorly investigated and described in this population. Moreover, with the few studies previously done, it is not possible to describe if the executive deficits found are related to the clinical variables of epilepsy, the epileptiform activity itself, the psychiatric comorbidity or the sum of these factors. Thus, the general objective of this study was to analyze the profile of executive performance in children and adolescents with BECTS. This was a cross-sectional, controlled (double-matched) and non-randomized cohort study. The executive profile of children and adolescents of both genders, aged 6 to 16 years, was evaluated through a comparative analysis of three groups (total of 63 subjects): Group I (23 patients with BECTS); Group II (20 patients with ADHD and without epilepsy) and Group III (20 healthy children and adolescents without epilepsy, without ADHD and without any neurological or psychiatric diagnosis). The neuropsychological evaluation consisted of a comprehensive battery with 22 instruments for detailed executive functions evaluation in its multiple domains (attention, cool and hot EF), intellectual potential and academic performance. Our results showed that patients with BECTS presented worse performance in the areas of cold and hot executive functioning compared to controls. The presence of ADHD was associated with greater impairment in the executive functioning of patients with BECTS. In addition, the executive and attentional profile of these patients was different from that presented by children with ADHD and without epilepsy. There was a correlation between the clinical variables of epilepsy (especially time of seizure control, number of antiepileptic medication, presence and

laterality of epileptiform discharges) and worse executive functioning. Thus, the need for greater attention to the hot executive functions and to the presence of the coexistence of ADHD in the BECTS, both neglected in the studies with this epileptic syndrome of the childhood, is emphasized. Thus, a better delineation of adequate and effective cognitive difficulties, prognosis and intervention for children and adolescents with BECTS can be provided.

Descriptors: neuropsychology; epilepsy, rolandic; executive function; attention; attention deficit disorder with hyperactivity; neuropsychological evaluation; child; adolescent.

INTRODUÇÃO

1.1. A Epilepsia Benigna da Infância com Paroxismos Centrotemporais

A epilepsia é a condição neurológica mais frequente da infância, sendo que a Epilepsia Benigna da Infância com Paroxismos Centrotemporais (EBICT) é a epilepsia focal mais comum dentre as epilepsias pediátricas (10 a 24% dos novos casos). Os estudos epidemiológicos apontam para taxas de incidência que variam de 4,7 a 21 casos em 100.000 indivíduos (Cavazzuti, 1980; Chahine & Mikati, 2006; Eriksson & Koivikko, 1997; Berg, Shinnar, Levy, & Testa, 1999; Larsson & Eeg-Olofsson, 2006; Heijbel & Bohman, 1975; Sidenvall, Forsgren, & Heijbel, 1996; Sánchez Fernández & Loddenkemper, 2012).

A EBICT é uma síndrome epiléptica focal de etiologia indeterminada (Berg et al., 2010; Scheffer et al., 2017), cujo início das crises epiléticas ocorre entre os 6 e 13 anos. Apresenta remissão parcial ou completa das crises epiléticas por volta dos 16 anos. Clinicamente, as crises focais da EBICT são caracterizadas por crises com fenômenos motores hemifaciais (crise clônicas) que podem ser precedidos por crises com sinais somatossensoriais (parestesias) e acompanhadas por salivação excessiva (sialorreia) com disartria. O contato com o meio é preservado, sendo que a criança pode dirigir-se aos pais para solicitar ajuda. As crises clônicas podem acometer, além da face, o membro superior e, mais raramente, o membro inferior ipsilateral. É possível também a ocorrência de crises tônico-clônicas generalizadas (Kramer & Lerman, 2001; Lerman & Kivity, 1991; Lerman & Kivity-Ephraim, 1981).

O eletroencefalograma nessa síndrome epiléptica apresenta um padrão bastante sugestivo, sendo caracterizado por ondas agudas bifásicas, seguidas de ondas lentas, com amplitude elevada e eletronegatividade máxima na região centrotemporal. Nota-se eletropositividade na região frontal caracterizando um dipolo tangencial à superfície cortical. Esta atividade é ativada pelo sono, quando os paroxismos epileptiformes passam a ocorrerem em surtos denominados de “doublets” ou “triplets”. A atividade de base é normal e adequada para a idade (Aicardi, 1988; Beaumanoir, Ballis, Varfis, & Ansari, 1974). A EBICT costuma estar associada a um bom prognóstico, uma vez que as crises epiléticas costumam ser farmacorresponsivas e costumam remitir com a chegada da adolescência (Bouma, Bovenkerk, Westendorp, & Brouwer, 1997).

1.2. O Funcionamento Cognitivo na Epilepsia Benigna da Infância com Paroxismos Centrotemporais

Diversas funções cognitivas foram estudadas na EBICT e já foram descritos déficits em: inteligência (Baglietto et al., 2001; Weglage, Demsky, Pietsch, & Kurlemann, 1997) raciocínio fluído e capacidade intelectual não-verbal (Weglage, Demsky, Pietsch, & Kurlemann, 1997), funções visuoespaciais e visoespaciais (Baglietto et al., 2001; D'Alessandro et al., 1990; Danielsson & Petermann, 2009; Duman, Kizilay, Fettahoglu, Ozkaynak, & Haspolat, 2008; Pinton et al., 2006; Weglage et al., 1997), linguagem (Baglietto et al., 2001; D'Alessandro et al., 1990; Danielsson & Petermann, 2009; Deonna, 2000; Fonseca, Tedrus, Tanelotto, Antunes Td, & Chiodi, 2004; Gündüz, Demirbilek, & Korkmaz, 1999; Papavasiliou, Mattheou, Bazigou, Kotsalis, & Paraskevoulakos, 2005; Piccirilli, D'Alessandro, Tiacci, & Ferroni, 1990; Staden, Isaacs, Boyd, Brandl, & Neville, 1998; Verrotti et al., 2011), memória verbal (Croona, Kihlgren, Lundberg, Eeg-Olofsson, & Eeg-Olofsson, 1999; D'Alessandro et al., 1990; Danielsson & Petermann, 2009; Majerus et al., 2003; Northcott et al., 2005) e habilidades académicas (Fonseca et al., 2004; Miziara et al., 2012; Papavasiliou et al., 2005; Pinton et al., 2006; Staden et al., 1998; Vinayan, Biji, & Thomas, 2005).

Em relação às Funções Executivas (FE), alguns domínios das FE e das funções atencionais também foram avaliados nos pacientes com EBICT (Baglietto et al., 2001; Chevalier, Metz-Lutz, & Segalowitz, 2000; Croona et al., 1999; Deonna et al., 2000; Gündüz et al., 1999; Neri et al., 2012; Lindgren et al., 2004; Metz-Lutz et al., 1999; Lima et al., 2017).

1.2.1. Déficits Atencionais

Dentre os achados cognitivos mais frequentes nos pacientes com EBICT encontram-se os prejuízos atencionais. A atenção impacta diretamente no funcionamento dos demais domínios cognitivos (Lezak et al., 2004; Strauss, Sherman & Spreen, 2006) e trata-se de uma função neuropsicológica multidimensional constituída por diferentes aspectos. A atenção sustentada (ou vigilância) está relacionada à habilidade de manutenção do foco atencional em um estímulo monótono por um longo intervalo de tempo. Já a atenção seletiva consiste no direcionamento dos recursos atencionais para um estímulo específico a despeito de outros, inibindo

interferências do meio (controle inibitório). Por fim, a atenção alternada refere-se à alternância do foco atencional entre dois ou mais estímulos, enquanto que a atenção dividida implica na distribuição conjunta e simultânea do foco entre estímulos distintos (Strauss, Sherman & Spreen, 2006).

Alguns estudos demonstraram a presença de alterações nos diferentes níveis do funcionamento atencional em crianças e adolescentes com EBICT (Binnie & Marston, 1992; Cerminara et al., 2010; D'Alessandro et al., 1990; Deltour et al., 2007; Metz-Lutz et al., 1999; Piccirilli, D'Alessandro, Sciarra, et al., 1990; Pinton et al., 2006). Ainda assim, não há, até o momento, um consenso quanto ao perfil atencional destas crianças. Alguns estudos evidenciaram prejuízos da atenção alternada (Neri et al., 2012; Cerminara et al., 2010) e atenção seletiva/controle inibitório (Cerminara et al., 2010; Chevalier, Metz-Lutz, & Segalowitz, 2000; Deltour et al., 2007; Metz-Lutz et al., 1999; Pinton et al., 2006; Yung, Park, Cohen, & Garrison, 2000). Em relação à atenção sustentada, enquanto alguns estudos descreveram que pacientes com EBICT apresentam prejuízos nesse domínio (Cerminara et al., 2010; Deltour et al., 2007), outros não observaram tais déficits (Cukier et al., 2013; Danielsson & Petermann, 2009). Deve-se ressaltar que, em tais estudos, a metodologia empregada contou com apenas um ou poucos instrumentos para investigação da atenção. Nota-se, ainda, em muitos deles, a ausência de análise das variáveis clínicas da epilepsia, da medicação utilizada (ausência de fármaco antiepiléptico, mono ou politerapia) e da atividade epileptiforme (Chevalier, Metz-Lutz, & Segalowitz, 2000; Danielsson & Petermann, 2009).

Os componentes atencionais são fundamentais às FE, uma vez que organizam e selecionam a percepção de estímulos para os comportamentos direcionados a uma meta.

1.2.2. Funções Executivas e Funções Executivas Quentes e Frias

As FE podem ser compreendidas como um conjunto de capacidades metacognitivas essenciais e refinadas dos seres humanos que possibilitam a realização de ações deliberadas, planejadas e auto-determinadas, a fim de solucionar problemas e de cumprir metas e objetivos (Lezak, 2004; Miyake et al., 2000). Assim, incluem as habilidades cognitivas envolvidas na antecipação, organização e planejamento,

sequenciamento, iniciação da ação, inibição de estímulos não-alvo e distratores, atualização das informações, flexibilidade para alteração do plano de ação e monitoramento de comportamentos complexos dirigidos a um fim (Royall *et al.*, 2002; Lezak, 1995; Doval *et al.*, 2001). As FE englobam, dessa forma, alguns aspectos da percepção, atenção e memória operacional (Stuss & Alexander, 2000; Mesulam, 1981, 1990; Rzezak *et al.*, 2012). Trata-se, portanto, de um constructo neuropsicológico complexo, que pode ser conceitualizado de diversas formas. Segundo o modelo de Miyake *et al.* (2000), por exemplo, as FE são compostas por: alternância entre atividades e representações ("*shifting*"), atualização e monitoramento das informações ("*updating*") e inibição de respostas ("*inhibition*"). Estas são capacidades distintas e independentes, porém relacionadas entre si.

A partir do conceito de funcionamento executivo como um domínio neuropsicológico multidimensional e complexo, Zelazo, Muller, Qu e Kerr propuseram a divisão das FE entre frias ("*cool*") e quentes ("*hot*"), que se diferenciam tanto em relação aos correlatos neuroanatômicos quanto às funções desempenhadas (Zelazo, Qu, & Muller, 2005; Kerr & Zelazo, 2004; Zelazo & Muller, 2002; Zelazo *et al.*, 2003). As FE frias são reguladas em grande parte pelas regiões dorsolaterais do córtex pré-frontal (CPF), enquanto as FE quentes são reguladas predominantemente pelas regiões ventrais e mediais do CPF (Zelazo *et al.*, 2003). Nas FE frias, observam-se comportamentos e habilidades cognitivas referentes à abstração, organização e resolução de problemas descontextualizados; já nas FE quentes enquadram-se as funções relacionadas ao afeto, motivação, tomada de decisão e planejamento da ação. Em outras palavras, as atividades que disponibilizam uma gratificação ao comportamento emitido se englobam nas FE quentes. Já aquelas que envolvem a resolução de problemas sem um envolvimento emocional, referem-se às FE frias (como, por exemplo, o Teste da Torre de Hanói) (Zelazo & Muller, 2002).

Nesta ótica, todo comportamento dirigido a uma meta seria composto por quatro etapas: representação do problema, planejamento de uma solução, execução do plano de ação e avaliação da ação realizada (Huijbregts, Warren, de Sonnevile, & Swaab-Barneveld, 2008; Zelazo e Muller, 2002). Todos os quatro estágios de resolução de problemas compõem as FE frias e quentes (**Figura 1**).

Figura 1 - Domínios das Funções Executivas frias e quentes e respectivos testes que podem ser utilizados para suas avaliações

Alguns estudos foram conduzidos com o objetivo de investigar as FE frias nos pacientes com EBICT. Gündüz, Demirbilek e Korkmaz (1999), por exemplo, observaram rendimento inferior no grupo com EBICT ($n=20$), em relação ao controle ($n=15$), em tarefas envolvendo atenção seletiva. Por outro lado, não encontraram diferenças significativas nos testes que avaliaram organização e planejamento visual, potencial intelectual e raciocínio fluído envolvendo os estímulos visuais. Croona et al (1999), por sua vez, em uma amostra de 17 pacientes e 17 controles, também em avaliação contemplando componentes do funcionamento executivo frio, descreveram déficits envolvendo fluência verbal, organização e planejamento visuoconstrutivo (Torre de Londres). Não foram encontrados déficits na memória operacional visual e verbal e atenção alternada. Por fim, no estudo de Lindgren et al. (2004) foram demonstrados prejuízos nos desempenhos das crianças com EBICT, quando comparados aos resultados de seus controles, em todos os subdomínios executivos investigados: fluência verbal, memória operacional, organização, planejamento e atenção seletiva.

Não há, até o momento, estudos que tenham abordado os distintos componentes das FE quentes na EBICT. Apenas um estudo prévio avaliou um dos subcomponentes do funcionamento executivo quente, a Teoria da Mente (ToM) (Genizi et al., 2012). Em uma amostra contando com 15 pacientes com EBICT e 15 controles, os pacientes

apresentaram pior desempenho em tarefas de ToM quando comparados a seus pares saudáveis.

Fica evidente, portanto, a escassez de estudos que investiguem esta complexa função cognitiva, tanto em seus diferentes domínios separadamente, quanto em sua totalidade. Os poucos estudos realizados em FE frias ainda apresentam resultados controversos, uma vez que os subdomínios descritos são distintos entre os estudos e que os prejuízos relatados em cada um dos estudos diferem-se. Observa-se, assim, que, especialmente o estudo do controle inibitório e da impulsividade envolvendo componentes emocionais e de gratificação do comportamento, ToM e tomada de decisão - domínios componentes das FE quentes - requerem uma maior exploração neste grupo de pacientes.

1.2.3. Prejuízos Cognitivos na Epilepsia Benigna da Infância com Paroxismos Centrotemporais com TDAH: Delineando Subgrupos

Dentre as comorbidades psiquiátricas frequentemente descritas na EBICT encontra-se o Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) (Kim, Yum, Kim, & Ko, 2014; Holtmann et al., 2006). A prevalência do TDAH na população em geral é estimada em 5,29% (Polanczyk, Willcutt, Salum, Kieling, & Rohde, 2014; DSM IV-R, 2000), enquanto que, nos pacientes com epilepsia da infância, essa porcentagem pode atingir valores de 54,3%, sendo 46,6% para epilepsias focais e 31%, ou mais, para EBICT (Tovia et al., 2011; Hermann et al., 2006, 2007; Kim, Yum, Kim, & Ko, 2014). A presença de prejuízos neuropsiquiátricos nos pacientes com epilepsia tem sido atribuída a diversos fatores em interação, tais como as crises epiléticas, os fármacos anti-epiléticos (FAEs) e a predisposição de indivíduo a desenvolver epilepsia e transtornos psiquiátricos como um epifenômeno. Hermann et al. (2006), por exemplo, verificaram que crianças com epilepsia de início precoce apresentaram déficits cognitivos e dificuldades escolares antes mesmo de manifestarem as primeiras crises epiléticas.

A alta prevalência do TDAH na epilepsia sugere que exista uma relação entre estes transtornos e compreender e descrever as características dessa comorbidade é importante, pois sabe-se que ela se manifesta na epilepsia de forma distinta daquela que comumente se apresenta na população em geral. Além da maior prevalência, a

distribuição por gênero é uniforme entre os pacientes com epilepsia, enquanto há um predomínio no sexo masculino na população em geral. Além disso, os pacientes com epilepsia e TDAH apresentam predominantemente o subtipo desatento, em contraposição ao predomínio do subtipo misto encontrado na população em geral (Dunn & Kronenberger, 2005; Hermann et al, 2007).

A sobreposição entre os déficits cognitivos mais comuns nas crianças com TDAH e os previamente observados nas crianças com EBICT é relevante (Holtmann et al., 2006; Holtmann, Becker, Kentner-Figura, & Schmidt, 2003). Um questionamento oportuno sobre o funcionamento cognitivo de crianças com EBICT é o quanto/quais de seus déficits podem ser explicados pela epilepsia e/ou pela frequente comorbidade do TDAH. Até o momento, apenas três estudos clínicos foram conduzidos investigando a relação entre o TDAH e as FE em crianças e adolescentes com EBICT, descritos a seguir.

Kim et al. (2014) estudaram os grupos EBICT sem TDAH e EBICT com TDAH, a fim de investigar alguns componentes da atenção seletiva e sustentada, por meio de um teste computadorizado de desempenho contínuo (TOVA) em quatro de suas medidas (erros de omissão, erros de comissão, tempo de reação e erro padrão do tempo de reação). Como resultado, observaram um distinto perfil neuropsicológico entre os grupos nos domínios avaliados, demonstrando que a presença de TDAH prejudicou a atenção seletiva. Cabe ressaltar que esta amostra também apresentava outros transtornos comórbidos à epilepsia além do TDAH, em ambos os grupos (tanto no grupo com TDAH, quanto no grupo sem TDAH, em 20,3% dos pacientes).

Paçalska et al. (2012), em um estudo de caso com um paciente com EBICT de nove anos, utilizando instrumento para investigação de potencial intelectual e alguns subtestes para avaliar outros domínios cognitivos - incluindo uma pequena bateria para FE frias - descreveram que este paciente apresentava prejuízos de atenção alternada, controle inibitório, flexibilidade mental, memória verbal e visoconstrução, além de alterações de comportamento. Após o tratamento com neuroterapia (ativação de ondas beta nos eletrodos frontais) e treino comportamental, os pesquisadores observaram alterações eletroencefalográficas significativas (diminuição na quantidade de ondas), com melhora quando comparado aos escores iniciais em alguns dos domínios executivos avaliados, tais como controle inibitório e flexibilidade mental. Todavia, os

prejuízos atencionais mantiveram-se, independentemente dos FAEs e da estabilização eletroencefalográfica. Tendo em vista tais resultados, os autores sugeriram que os sintomas do TDAH (falhas atencionais) não estão relacionados à EBICT, o que pode ser uma afirmação precipitada, tendo em vista a análise de um único paciente.

Kwon, Seo & Hwang (2012), por sua vez, avaliaram 23 crianças com EBICT, utilizando como instrumentos uma escala para investigação de comportamento (*Child Behavior Check List* – CBCL) – que inclui critérios diagnósticos para dificuldades atencionais e TDAH – e também testes neuropsicológicos para investigação de alguns domínios cognitivos (potencial intelectual, memória e FE). Foram realizadas apenas análises descritivas e de frequência dos dados e, segundo elas, 35% das crianças apresentavam déficits de memória, de fluência verbal, de atenção e de função executiva – mas sem especificação dos prejuízos por teste. Dezesete por cento das crianças apresentaram sinais sugestivos de distúrbios de aprendizagem, comportamento agressivo e TDAH, de acordo com os escores apresentados nas escalas aplicadas.

Portanto, em relação aos estudos sobre FE realizados com pacientes com EBICT, as seguintes observações são pertinentes: (a) poucos estudos foram conduzidos, principalmente ao considerar que esse tipo de epilepsia é a mais frequente na infância; (b) os resultados encontrados são controversos: alguns estudos demonstraram prejuízos executivos em diferentes subdomínios, enquanto outros não observaram tais déficits; (c) em grande parte dos estudos realizados, a metodologia utilizada para investigar as FE contou com poucos instrumentos; (d) as FE são compostas por diversos fatores que, apesar de relacionados entre si, são independentes e por isso devem ser investigados separada e amplamente, a fim de que seja possível descrever o funcionamento executivo de forma mais ampla e fidedigna; (e) não há, no nosso conhecimento, estudos que investiguem os múltiplos componentes das FE presentes na EBICT.

Outras observações importantes podem ser realizadas sobre os estudos do funcionamento executivo e do TDAH na EBICT: (a) há uma escassez de estudos, ainda mais considerando que o TDAH é o transtorno psiquiátrico mais comum na EBICT (Tovia et al., 2011); (b) é difícil determinar se algumas das crianças investigadas até o momento (Kwon et al., 2012) de fato preenchem os critérios diagnósticos para TDAH,

visto que foi utilizado apenas um questionário para medir sinais comportamentais de dificuldades atencionais; (c) além disso, não foi investigado se os prejuízos cognitivos observados nas crianças com EBICT estavam associados à síndrome epiléptica ou ao transtorno psiquiátrico, dado que não há estudos com amostras envolvendo comparações entre EBICT com TDAH e TDAH sem epilepsia, EBICT com TDAH e EBICT sem TDAH.

JUSTIFICATIVA

Crianças e adolescentes com EBICT apresentam prejuízos cognitivos e transtornos psiquiátricos que podem impactar significativamente em sua qualidade de vida, adaptação social e desempenho escolar. Metade das crianças e adolescentes com EBICT, por exemplo, necessitam de programas de educação especializados, nos Estados Unidos da América (Russ, Larson & Halfon, 2012; Berg, Shinnar, Levy, & Testa, 1999). Os pacientes com EBICT possuem prejuízos em diferentes domínios das FE (Baglietto et al., 2001; Chevalier, Metz-Lutz, & Segalowitz, 2000; Croona et al., 1999; Gündüz et al., 1999b; Lindgren et al., 2004; Metz-Lutz et al., 1999; Weglage et al., 1997; Lima et al., 2017), incluindo as habilidades atencionais (Baglietto et al., 2001; Cerminara et al., 2010; Deltour et al., 2007; Pinton et al., 2006).

Segundo a teoria proposta por Zelazo e Kerr (2004) e Zelazo, Qu e Muller (2005), os componentes executivos que envolvem pouca participação de aspectos emocionais poderiam ser categorizados como FE frias, em contraposição à definição de FE quentes. Ao separar as FE em quentes e frias, aproxima-se a teoria da prática, apontando a participação de processos emocionais na capacidade de resolução de problemas e tomada de decisão. Este olhar abrangente sobre as FE é particularmente importante na infância visto que esta é uma fase de desenvolvimento e corresponde à idade escolar, na qual o impacto de um déficit desta ordem pode afetar o funcionamento na vida adulta. Assim sendo, é relevante um mapeamento tanto das FE frias quanto das FE quentes nas crianças e adolescentes com EBICT, visando ao delineamento do funcionamento global do paciente e às formas de intervenções efetivas para os déficits observados.

O TDAH é a comorbidade psiquiátrica mais frequente na EBICT, manifestando-se principalmente no subtipo desatento (Tovia et al., 2011). Este transtorno psiquiátrico é caracterizado por frequentes déficits nas habilidades atencionais e executivas (Barkley, 1997, 2010; Brown, Reichel, & Quinlan, 2009; Saylor, Buermeyer, Spencer & Barkley, 2002). Ainda assim, a presença de TDAH e de prejuízos cognitivos relacionados especificamente a este transtorno não costuma ser considerada nos estudos que abordaram o funcionamento cognitivo de crianças e adolescentes com EBICT. Portanto, não é possível, até o momento, descrever se os déficits comumente descritos nos pacientes com EBICT estão relacionados à epilepsia em si, à comorbidade psiquiátrica ou a ambos. Em outras palavras, as seguintes questões precisam ser

investigadas: (i) haveria (e quais seriam) déficits nas FE frias e quentes na EBICT? (ii) há um perfil neuropsicológico particular nos pacientes com EBICT com TDAH, comparados a EBICT sem TDAH e a pacientes com TDAH (sem epilepsia)? Responder a estas questões é fundamental para traçar intervenções terapêuticas e neuropsicológicas adequadas para essa população. Para tal, é necessário investigar os domínios executivos quentes e frios, e compará-los, nos pacientes com EBICT sem TDAH, EBICT com TDAH, com TDAH sem epilepsia e um grupo controle (sem quadros neurológicos e sem transtornos psiquiátricos).

OBJETIVOS

1. Objetivo Geral

Verificar e descrever possíveis alterações de funcionamento executivo (quente e frio) e atencional em crianças e adolescentes com EBICT, com e sem TDAH, comparando-as a crianças com TDAH e a crianças sem transtorno psiquiátrico ou neurológico.

1.1. Objetivos Específicos

- 1) Analisar o desempenho executivo (quente e frio) e atencional nos pacientes com EBICT.
- 2) Avaliar as funções atencionais e executivas (quentes e frias) nos pacientes com EBICT, com e sem TDAH – verificando se o desempenho nestas funções difere (e no que difere) entre estes grupos, a fim de analisar o impacto do TDAH na EBICT.
- 3) Investigar o funcionamento executivo (quente e frio) e atencional nos pacientes com EBICT com TDAH comparados aos pacientes com TDAH sem epilepsia – desta forma, pretende-se avaliar se o perfil executivo do TDAH é similar nos pacientes com epilepsia e sem epilepsia.
- 4) Analisar o impacto das variáveis clínicas da epilepsia – referentes às crises epiléticas (idade de início, duração das crises epiléticas, frequência de crises, controle das crises, tempo de controle), tratamento (uso de medicação, número de fármacos antiepiléticos utilizados), achados eletroencefalográficos (presença ou ausência de atividade epileptiforme no eletroencefalograma (EEG), no momento da avaliação, e lateralidade hemisférica da atividade) – nas FE (quentes e frias) e nas funções atencionais

CASUÍSTICA E MÉTODOS

1. Características dos pacientes e controles

Os participantes foram distribuídos em três grupos: Grupo I (EBICT); Grupo II (grupo controle com TDAH e sem epilepsia) e Grupo III (grupo controle sem epilepsia, sem TDAH e sem nenhum diagnóstico neurológico ou psiquiátrico).

1.1. Critérios de Inclusão

Pacientes com EBICT

Foram avaliados **pacientes com diagnóstico de EBICT** segundo os critérios para a classificação de síndromes epiléticas da Liga Internacional contra a Epilepsia (ILAE, 1989), com idades entre 6 e 15 anos e 11 meses, de ambos os sexos. Os participantes foram incluídos a partir da avaliação de um neurologista infantil com especialização em neurofisiologia e epilepsia, sendo classificados como EBICT segundo critérios eletroencefalográficos e clínicos.

Além da presença de EBICT, os critérios de inclusão foram: (1) apresentar quociente intelectual estimado (QIe) igual ou superior a 80, medido por meio dos subtestes Cubos e Conceitos Figurativos (componentes do Índice de Organização Perceptual), Vocabulários e Semelhanças (Índice de Compreensão Verbal), da *Wechsler Intelligence Scale for Children - quarta edição* (WISC – IV) (Wechsler, 2013), (2) consentimento em participar da pesquisa e autorização dos pais ou responsáveis por meio da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (**Anexo**), (3) idade e (4) ter nascido a termo, com no mínimo dois quilos, além de ausência de intercorrências peri-natais. Além disso, a fim de serem incluídos no presente estudo, os pacientes não poderiam ainda apresentar déficits sensoriais visuais ou auditivos, nem possuir antecedentes de outras patologias do Sistema Nervoso Central (SNC), tais como meningite ou traumatismo crânio-encefálico. Adotou-se o intervalo mínimo de 48 horas entre a última crise e o momento da avaliação neuropsicológica.

Pacientes com TDAH

Os participantes incluídos neste grupo deveriam ter idade entre 6 e 15 anos e 11 meses, bem como terem sido diagnosticados com TDAH. O diagnóstico deste

transtorno psiquiátrico já havia sido realizado por um psiquiatra da infância e adolescência. O Qle destes sujeitos também foi medido pelos subtestes Cubos e Conceitos Figurativos (componentes do Índice de Organização Perceptual), Vocabulários e Semelhanças (Índice de Compreensão Verbal), da WISC – IV (Wechsler, 2013), e, para o participante ser incluído na pesquisa, seu valor deveria ser igual ou superior a 80. Os responsáveis e o participante foram esclarecidos sobre a pesquisa, optando por participar dela. Além disso, foi obtida autorização dos pais ou responsáveis por meio da assinatura do TCLE. Foram incluídos sujeitos sem déficits sensoriais visuais ou auditivos, bem como sem possuir antecedentes de outras patologias do SNC, tais como meningite ou traumatismo crânio-encefálico, além de que deveriam ter nascido a termo, com no mínimo dois quilos, sem intercorrências perinatais.

Controles

Os critérios para inclusão dos participantes no grupo Controle foram: apresentar Qle igual ou maior que 80; histórico de bom desempenho acadêmico (ausência de queixas de dificuldade escolar e de histórico de repetência), desenvolvimento neuropsicomotor adequado para a idade; ter nascido a termo e com no mínimo 2 Kg; boa audição e visão (sem alterações sensoriais); sem antecedentes pessoais neurológicos ou psiquiátricos que fossem dignos de nota. A fim de ser incluído neste estudo, o grupo controle não poderia apresentar antecedentes sugestivos de patologias neurológicas (como meningite, convulsão febril, traumatismo crânio-encefálico), nem histórico de transtornos psiquiátricos.

Para fins de controle das variáveis demográficas, os sujeitos saudáveis foram recrutados de escolas de São Paulo. Foram incluídos crianças e adolescentes saudáveis, de ambos os sexos, voluntários, sem parentesco com os pacientes e pareados a eles por sexo, idade, escolaridade e classe social. A classe social foi definida pelos critérios da ABIPEME, sendo que todos os participantes foram classificados como pertencentes às classes A (A1 e A2) e B (B1 e B2). Apenas foram incluídos na amostra os participantes sem diagnósticos de transtornos psiquiátricos, averiguados por meio do instrumento *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children - 6-18 years* (K-SADS-PL) (Kaufman et al.,

1997) e sem história de problemas neurológicos ou evidências de déficits desta natureza ao exame neurológico.

1.2. Critérios de Exclusão

Pacientes com EBICT

1. Pacientes com outras síndromes epiléticas que não EBICT ou com diagnóstico duvidoso quanto à síndrome epilética; 2. Presença de lesão detectável à Ressonância Magnética (RM) de encéfalo; 3. Indivíduos com transtornos psiquiátricos (a exceção do TDAH), tais como depressão maior; 4. Sujeitos com QI inferior a 80; 5. Participantes com grau de compreensão inferior ao necessário para preenchimento correto das escalas autoaplicáveis; 6. Indivíduos que possuíam sinais clínicos de intoxicação medicamentosa ou qualquer outra condição que pudesse provocar ou predispor prejuízo grave das funções cognitivas; 7. Diagnóstico de transtorno psicótico; 8. Transtorno psiquiátrico grave que demandasse tratamento emergencial (ex. psicose); 9. O participante do grupo EBICT com TDAH também foi excluído da pesquisa caso fizesse uso de medicação psicoestimulante para TDAH e se recusasse a não fazer uso dela nos dias de avaliação neuropsicológica. Essa solicitação foi feita para que os resultados dos testes cognitivos fossem os mais fidedignos possíveis ao rendimento real da criança.

Pacientes com TDAH

Foram excluídos participantes com: 1. História de diagnóstico prévio ou atual de transtornos psiquiátricos ou neurológicos; 2. Alterações sensoriais, neurológicas e/ou atraso ou regressão do desenvolvimento neuropsicomotor.

Os participantes desse grupo também foram impossibilitados de participar da pesquisa caso, fazendo uso de medicação psicoestimulante para TDAH, se negassem a vir para a avaliação sem uso do remédio.

Controles

Foram considerados critérios de exclusão: 1. Participantes com histórico ou com presença atual de sintomas ou de transtornos neurológicos e psiquiátricos; 2. Presença

de alterações sensoriais, neurológicas e/ou atraso ou regressão do desenvolvimento neuropsicomotor; 3. Participantes que não possuam um grau de compreensão de tal forma que não consiga preencher corretamente as escalas autoaplicáveis.

1.3. Caracterização dos participantes

1.3.1. GRUPO I: Pacientes com EBICT

Cinquenta e cinco pacientes com epilepsia foram selecionados pelo Ambulatório M041 do IPq (Grupo de Estudo dos Transtornos Psiquiátricos e Déficits Cognitivos nas Crianças e Adolescentes com Epilepsia), coordenado pela orientadora desse trabalho, como possíveis participantes para integrarem a amostra desse estudo. Todos realizaram a avaliação neurológica, a fim de comprovação da síndrome epiléptica e classificação diagnóstica, de acordo com os parâmetros clínicos e eletroencefalográficos da ILAE (ILAE, 1989). Destes pacientes chamados para triagem neurológica e psiquiátrica, 52 deles (94,54%) aceitaram participar da fase inicial.

Dos 52 pacientes inicialmente selecionados e que aceitaram participar, após a realização da avaliação neurológica e psiquiátrica, 22 (42,30%) foram excluídos por não obedecerem aos critérios de inclusão/exclusão do estudo: 12 (54,54%) apresentavam outras síndromes epiléticas da infância ou dados clínicos incompatíveis com EBICT, três (13,63%) apresentavam outras alterações neurológicas e sete (31,81%) foram diagnosticados com transtornos psiquiátricos.

Desse modo, trinta pacientes (57,69%) receberam o diagnóstico de EBICT confirmado e foram convidados a participar da avaliação neuropsicológica. Durante a avaliação neuropsicológica, dois (6,66%) não concluíram a avaliação e cinco (16,66%) foram excluídos por apresentarem QI inferior a 80. Portanto, 23 pacientes (76,66%) compõem a casuística deste estudo.

Dos 23 pacientes com EBICT participantes deste estudo, 15 pacientes (65,21%) são do sexo masculino, 14 deles frequentam escolas particulares (60,97%), apresentam idade média de 10,74 anos ($SD = 2,35$), 5,48 anos de escolaridade ($SD = 0,54$), com Qle médio de 101,26 ($SD = 3,12$) (**Tabela 1**).

1.3.1.1. Caracterização dos Pacientes com EBICT segundo presença ou ausência de TDAH – análise intragrupo

a. Pacientes EBICT com TDAH:

O subgrupo de pacientes com EBICT diagnosticados com TDAH foi composto por 12 pacientes, oito homens (66,66%), com idade média de 9,67 anos (SD = 2,38), 4,25 anos de escolaridade (SD = 2,70), com QI estimado médio de 102,33 (SD = 14,77). Além disso, nove deles frequentavam escolas particulares (75%) (**Tabela 5**).

A partir da avaliação psiquiátrica realizada, nove deles eram desatentos (75%), um era hiperativo (8,3%) e dois apresentavam o tipo combinado (16,6%).

b. Pacientes EBICT sem TDAH:

O subgrupo de pacientes com EBICT sem TDAH foi composto por 11 pacientes, sete homens (63,63%), cinco frequentavam escolas particulares (45,45%), com idade média de 11,91 anos (SD = 1,75), 6,82 anos de escolaridade (SD = 1,83), com QI estimado médio de 100,09 (SD = 15,81), conforme **Tabela 5**.

Os dados referentes às variáveis clínicas da epilepsia dos grupos EBICT, EBICT com TDAH e EBICT sem TDAH encontram-se na **Tabela 13**.

1.3.2. GRUPO II: Pacientes com TDAH

Foram avaliados 29 participantes com diagnóstico de TDAH, sendo que 9 (31,03%) participantes foram excluídos do estudo devido à presença de comorbidades. Dos 20 sujeitos incluídos, 12 (60%) são do sexo masculino, com idade média de 10,9 anos (SD 2,46), 5,9 anos (SD 2,44) de escolaridade e QI estimado médio de 102,33 (SD 14,77) (**Tabela 9**).

Segundo avaliação psiquiátrica, sete pacientes eram do subtipo desatento (35%), dois do subtipo hiperativo (20%) e nove do subtipo combinado (45%) (**Tabela 10**).

1.3.3. GRUPO III: Controles

Foram avaliados 30 sujeitos controles, sendo que 10 (33,33%) sujeitos foram excluídos do estudo devido a presença de transtornos psiquiátricos. Dos 20 sujeitos

incluídos, 15 (75%) são do sexo masculino, com idade média de 10,15 anos (SD 2,54), 5,25 anos (SD 2,71) de escolaridade e QI médio de 105,95 (SD 10,66). Dezesete deles estudavam em escolas particulares (85%) (**Tabela 1**).

2. Instrumentos

2.1. Avaliação Neurológica e Eletroencefalográfica

Os pacientes recrutados realizaram exame clínico e eletroencefalográfico, avaliados por neurologista epileptólogo, com especialização em neurofisiologia, área de concentração eletroencefalografia. As síndromes foram classificadas segundo os critérios da ILAE. Os pacientes foram submetidos à entrevista clínica e avaliação neurofisiológica com EEG seriados.

Crítérios Diagnósticos Clínicos: Os pacientes deveriam apresentar história pregressa ou atual de crises focais motoras hemifaciais, podendo ser antecedidas de crises com sinais somatossensoriais (parestesias) e salivação excessiva com disartria; e/ou crises focais motoras clônicas que podem acometer o membro superior e, mais raramente, o membro inferior ipsilateral (Kramer & Lerman, 2001; Lerman & Kivity, 1991; Lerman & Kivity-Ephraim, 1981). O início ocorre geralmente entre os seis e os 13 anos.

Crítérios Eletroencefalográficos: O EEG prévio e/ou atual deveria mostrar ondas agudas bifásicas, seguidas de ondas lentas, com amplitude elevada e eletronegatividade máxima na região centrottemporal e eletropositividade na região frontal caracterizando um dipolo tangencial à superfície cortical. Estes paroxismos deveriam ser ativados pelo sono, ocorrendo em surtos denominados de “doublets” ou “triplets”. A atividade basal deveria ser normal e adequada para a idade (Aicardi, 1988; Beaumanoir, Ballis, Varfis, & Ansari, 1974).

2.2. Avaliação Psiquiátrica

Os participantes deste estudo realizaram avaliação psiquiátrica, com o mesmo médico psiquiatra da infância e adolescência, por meio de entrevista clínica e também de entrevista estruturada, pelo instrumento *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for Scholl Aged Children Present and Lifetime Version* (K-SADS-PL)

(Kaufman et al., 1997). A partir dessas entrevistas, os participantes foram classificados segundo a classificação categorial do DSM – IV (APA, 2000).

O K-SADS-PL é uma entrevista diagnóstica semi-estruturada cujo objetivo é avaliar a ocorrência de episódios atuais e passados de diversos transtornos psiquiátricos (depressão, distímia, mania, hipomania, ciclotímia, perturbações bipolares, transtorno esquizoafetivo, esquizofrenia, psicose, transtorno do pânico, agorafobia, ansiedade de separação, transtorno de ansiedade, fobia simples, fobia social, ansiedade generalizada, transtorno obsessivo compulsivo, transtorno do déficit de atenção e hiperatividade, transtorno de conduta, transtorno desafiador opositor, enurese, encoprese, anorexia nervosa, bulimia, transtorno de Tourette, abuso de álcool, abuso de substâncias, estresse pós-traumático, dentre outros) em crianças e adolescentes, segundo os critérios do DSM-III-R e DSM – IV. Além do K-SADS-PL, foi aplicado o questionário *Swanson, Nolan & Pelham – IV (SNAP – IV)* (Swanson, 2001), preenchido pelos pais dos participantes, para investigação dos sintomas de desatenção e de hiperatividade/ impulsividade, baseado nos critérios do DSM – IV para o TDAH.

No grupo EBICT, a avaliação foi realizada com o objetivo de identificar e classificar os transtornos psiquiátricos existentes, verificar os critérios de inclusão e exclusão e a fim de categorizar os grupos de análise (EBICT com TDAH e EBICT sem TDAH). Para os outros grupos do estudo, a avaliação psiquiátrica foi realizada a fim de verificação dos critérios de inclusão e exclusão da pesquisa: para o grupo TDAH, essa avaliação foi realizada a fim de comprovação do diagnóstico (os pacientes com TDAH foram encaminhados e/ou recrutados no Ambulatório M041 do IPq) e também para exclusão daqueles pacientes que apresentarem outro tipo de comorbidade psiquiátrica, como transtorno depressivo, transtorno ansioso, transtorno obsessivo-compulsivo, etc. Para o grupo controle, a avaliação psiquiátrica foi realizada para exclusão de participantes com qualquer tipo de distúrbio psiquiátrico.

2.3. Avaliação Neuropsicológica

A bateria de testes neuropsicológicos, elaborada para este estudo, é composta por instrumentos que visam à avaliação das funções atencionais e das FE frias e quentes em seus amplos domínios e aspectos (**Figura 2**). Foram utilizados 15

paradigmas e 42 subtestes componentes destes paradigmas. Foi avaliado também o desempenho intelectual, por meio de medida de Qle.

A seguir, os testes da bateria desse estudo, divididos por função neuropsicológica que avaliam e com as medidas que os compõem, de modo a facilitar a posterior leitura dos resultados:

A. Funções Executivas Frias

Os testes utilizados para avaliar o funcionamento executivo frio foram:

- Dígitos (WISC – IV) (Wechsler, 2013) – manutenção em memória de curto-prazo e manipulação mental de estímulos áudio-verbais.
 - ✓ Dígitos Ordem Direta: repetição dos números na ordem direta, total de itens acertados.
 - ✓ Dígitos Ordem Inversa: repetição da sequência de dígitos na ordem inversa, total de sequências repetidas corretamente.
 - ✓ Dígitos Total: soma de acertos da ordem direta e inversa.

- Janelas Digitais (WRAML) (Sheslow & Adams, 1990) – manutenção em memória de curto-prazo e manipulação mental de estímulos visuais.
 - ✓ Janelas Digitais Ordem Direta: repetição da sequência visual apresentada, na ordem direta, total de sequências reproduzidas corretamente.
 - ✓ Janelas Digitais Ordem Inversa: repetição, em ordem inversa, da sequência visual feita pelo avaliador, total de sequências feitas corretamente.
 - ✓ Janelas Digitais Total: soma de acertos da ordem direta e inversa.

- Sequência de números e letras (WISC-IV) (Wechsler, 2013) – memória operacional e controle mental para informações áudio-verbais.
 - ✓ Sequência Total: número de acertos no sequenciamento, de forma intercalada, das letras e números falados pelo avaliador.

- Wisconsin Card Sorting Test (WCST) (Heaton, Chelune, Talley, Kay, & Curtiss, 1993) – formação de conceitos, abstração, flexibilidade mental e manutenção de metas.
 - ✓ Categorias Completadas (categorias): corresponde ao número de categorias completadas pelo participante nas 64 cartas disponíveis (as categorias existentes são cor, forma e número). Cada categoria é concluída quando 10 cartas são classificadas corretamente de forma consecutiva. Investigam a habilidade de categorização e formação de conceitos.
 - ✓ Respostas Perseverativas (RP): são as respostas que correspondem à mesma categoria das respostas anteriores, que já foram apontadas como incorretas, indicando a permanência em um erro, sem novas tentativas distintas para a solução do problema. Nesse índice são incluídos também alguns acertos aleatórios de classificação. Medem flexibilidade mental e controle inibitório.
 - ✓ Erros Perseverativos (EP): são apenas os erros com característica de resposta perseverativa.
 - ✓ Erros Não-Perseverativos (ENP): são as respostas incorretas simples, ou seja, aquelas que não correspondem aos critérios de uma resposta perseverativa. Medem a habilidade de formação de conceitos.
 - ✓ Número de Perdas de Setting (PS): erros cometidos no meio de uma sequência de acertos, antes da categoria ter sido completada, ou seja, antes dos 10 acertos consecutivos. Também denominado de “fracasso em manter o contexto”, essa medida é pontuada quando um erro ocorre após cinco ou mais acertos seguidos. Pode ser considerada como uma medida de memória operacional.
- Conceitos Figurativos (WISC – IV) (Wechsler, 2013) – formação de conceitos, categorização e abstração envolvendo estímulos visuais.
- Semelhanças (WISC – IV) (Wechsler, 2013) – categorização e abstração envolvendo estímulos verbais.

- Fluência Verbal Categorias (Strauss, Sherman & Spreen, 2006) - rastreio mental de informações semânticas.
 - ✓ Fluência Semântica Total: Número Total de palavras recordadas (animais + comidas).
 - ✓ Fluência Semântica Erros: Número de Erros Cometidos ao longo do teste de Fluência Verbal.
- Fluência Verbal Fonológica (letras F, A e S) (Control Oral Word Association- Spreen & Benton, 1996, 1997 apud Spreen & Strauss, 1998; Strauss, Sherman & Spreen, 2006) - rastreio mental de informações fonológicas.
 - ✓ Fluência Verbal Total – número total de palavras recordadas em F, A e S.
 - ✓ Fluência Verbal Erros – número de erros cometidos ao longo do teste de Fluência Fonológica.

B. Funções Atencionais

Para avaliar as funções atencionais, utilizou-se:

- ✓ Matching Familiar Figures Test (MFFT) (Kagan, 1965) – atenção seletiva e capacidade de inibição da emissão de respostas a partir de estímulos visuais.
 - ✓ MFFT erros: quantidade de erros cometidos ao longo dos 20 itens que compõem o teste, ou seja, soma dos erros emitidos em cada um dos estímulos.
 - ✓ MFFT tempo: soma dos tempos de latência em cada um dos 20 itens.
 - ✓ MFFT tempo/item: soma dos tempo de latência dividido pelo número de itens (20), ou seja, é a média da velocidade de resposta em cada um dos itens do teste.
 - ✓ MFFT tempoxerro: tempo de latência total multiplicado pela quantidade total de erros. Um tempo baixo de resposta, porém um alto número de erros, quando multiplicados darão uma medida sugestiva de impulsividade.
- Trail Making Test versão infantil (TMT) (Strauss, Sherman & Spreen, 2006) – atenção alternada e automonitorização para sequências visuais simples e alternadas, dividido em Parte A (TMT A) (ligar, em ordem sequencial e correta, os números o mais rápido possível) e Parte B (TMT B) (ligar os números e as letras, de modo intercalado –

os números em ordem crescente e as letras em ordem alfabética – no menor tempo possível).

- ✓ TMT A tempo: tempo que o participante precisa para completar a parte A do teste.
- ✓ TMT A erros: quantidade de erros cometidos na parte A do teste.
- ✓ TMT B tempo: tempo que o participante leva para terminar o TMTB.
- ✓ TMT B erros: erros cometidos em TMTB.

- Conners Continuous Performance Test – second edition (CPT) (Conners & MHS Staff, 2000) – teste computadorizado utilizado para avaliação da atenção seletiva e atenção sustentada para estímulos visuais, fornece diversas medidas, sendo elas:

- ✓ omissão: número de falhas em responder aos estímulos-alvo, indica desatenção ou lentidão na resposta.
- ✓ comissão: número de erros em responder aos estímulos não-alvo, pode indicar rapidez na resposta (“impulsividade”) ou desatenção.
- ✓ tempo de reação de respostas (RT): média da velocidade de respostas corretas de todo o teste. Quando associado um alto tempo de reação (ou seja, uma lentidão na velocidade de resposta) a um alto número de omissões e/ou de comissões, há um sinal de desatenção. Já se o tempo de reação é baixo, todavia o número de comissões é alto e o número de omissões é baixo, têm-se evidências de impulsividade.
- ✓ desvio-padrão do tempo de reação de respostas (SDRT): medida de consistência da velocidade de resposta ao longo de todo o teste. Quanto maior o desvio padrão, maior a inconsistência da velocidade, o que pode demonstrar desatenção.
- ✓ variabilidade do desvio-padrão (var): mede a consistência da velocidade de resposta relacionada às respostas do próprio sujeito, comparando-as dentre os 18 segmentos do teste.
- ✓ detectabilidade (d): avalia a precisão na discriminação da resposta entre estímulos alvo e não-alvo.
- ✓ estilo de resposta (b): medida que apresenta um perfil de resposta do participante: ou mais cauteloso ou mais desinibido. Alguns sujeitos apresentam um padrão cauteloso de resposta, de modo que não escolhem responder com muita frequência, uma vez que só o fazem quando tem total certeza – o que difere, por exemplo, do padrão de respostas de um desatento. Valores altos nesse índice indicam um padrão

cauteloso de resposta, sugerindo que estes indivíduos respondam aos itens evitando cometer erros de comissão. Já valores baixos nesse índice demonstram um padrão de respostas no qual o participante responde de modo mais livre a fim de abarcar a maior quantidade de alvos possíveis, com uma menor preocupação em responder a um estímulo não-alvo erroneamente.

- ✓ perseverações (pers): qualquer resposta dada em um intervalo menor do que 100ms, o que pode sugerir um padrão antecipatório de respostas e, portanto, impulsividade.
- ✓ tempo de reação de resposta – bloco de resposta (RTb): mede o tempo de reação de resposta ao longo dos seis blocos do teste, com altos valores indicando desaceleração no tempo de reação conforme a passagem do tempo e com baixos valores demonstrando um aumento na velocidade de resposta ao longo do teste.
- ✓ desvio-padrão do bloco de resposta (SDb): apresenta a consistência da resposta ao longo de todo o teste, fornecendo, assim, uma medida de atenção sustentada.
- ✓ tempo de reação por intervalo entre estímulos (RTIsi): mede a mudança no tempo de reação médio em diferentes intervalos entre estímulos.
- ✓ desvio-padrão do intervalo entre estímulos (SDIsi): fornece uma medida da mudança do desvio-padrão no tempo de reação, nos distintos intervalos de tempos entre os estímulos. Um valor alto significa que o tempo de reação foi ficando mais variável conforme o tempo entre os estímulos aumentou.

C. Funções Executivas Quentes

Os testes usados para investigar as FE quentes foram:

- Faux Pas Task infantil (FP) (Baron-Cohen et al., 1999) – cognição social, julgamento crítico e Teoria da Mente.
- Iowa Gambling Task (IGT) (Bechara et al., 1994) – tomada de decisão em cenário de ambiguidade.
- Game Dice Task (GDT) (Bechara, Tranel & Damasio, 2000) – tomada de decisão em cenário de risco.

Barratt Children Impulsiveness Scale (BIS) (Barratt, 2000) - questionário que mede dimensões da impulsividade no cotidiano, tais como impulsividade motora (“agir sem pensar”), impulsividade atencional, ou seja, falta de foco na tarefa realizada e impulsividade por não-planejamento (orientar-se para o presente ao invés de para o futuro, priorizar consequências imediatas e de curto prazo em detrimento de consequências planejadas e de médio e longo prazo).

D. Desempenho Intelectual

A fim de investigar o quociente intelectual através de uma medida estimada de QI foram utilizados os testes:

- ✓ Conceitos Figurativos (WISC – IV) (Wechsler, 2013) – formação de conceitos, categorização e abstração envolvendo estímulos visuais.
- ✓ Semelhanças (WISC – IV) (Wechsler, 2013) – categorização e abstração envolvendo estímulos verbais.
- ✓ Cubos (WISC – IV) (Wechsler, 2013) – visuoconstrução, organização e planejamento de informações visuais; transposição de figura bidimensional para plano tridimensional.
- ✓ Vocabulário (WISC – IV) (Wechsler, 2013) – medida de memória de longo prazo semântica e capacidade de definição de vocábulos.

FUNÇÕES EXECUTIVAS FRIAS		
1	Wisconsin Card Sorting Test (WCST)	Formação de conceitos, abstração, flexibilidade mental e manutenção de metas
2	Conceitos Figurativos (WISC – IV)	Formação de conceitos, categorização e abstração envolvendo estímulos visuais
3	Semelhanças (WISC – IV)	Categorização e abstração envolvendo estímulos verbais
4	Fluência Verbal Categorias Animais e Comidas	Rastreio mental de informações semânticas
5	Fluência Verbal Fonológica FAS	Rastreio mental de informações fonológicas
6	Dígitos (WISC – IV)	Manutenção em memória de curto-prazo e manipulação mental de estímulos áudio-verbais (memória operacional verbal)
7	Janelas Digitais (WRAML)	Manutenção em memória de curto-prazo e manipulação mental de estímulos visuo-espaciais (memória operacional visual)
8	Sequência de Números e Letras (WISC – IV)	Memória operacional e controle mental para informações áudio-verbais
FUNÇÕES EXECUTIVAS QUENTES		
9	Faux Pas Task infantil (FP)	Cognição social e Teoria da Mente
10	Iowa Gambling Task (IGT)	Tomada de decisão em cenário de ambiguidade
11	Game Dice Task (GDT)	Tomada de decisão em cenário de risco
12	Barratt Children Impulsiveness Scale (BIS)	Questionário que avalia dimensões da impulsividade
FUNÇÕES ATENCIONAIS		
13	Matching Familiar Figures Test (MFFT)	Atenção seletiva e capacidade de inibição da emissão de resposta a partir de estímulos visuais
14	Trail Making Test versão infantil (TMT)	Atenção alternada e automonitorização para sequências visuais
15	Conner's Performance Test (CPT)	Atenção seletiva e atenção sustentada para estímulos visuais

Figura 2 – Protocolo de Bateria Neuropsicológica elaborado para este estudo, dividido por função neuropsicológica geral avaliada

2.4. Variáveis Clínicas

Para este estudo, as variáveis clínicas da epilepsia descritas foram:

- idade de início da epilepsia; ii. tempo transcorrido entre a primeira e a última crise epiléptica; iii. tempo de controle: corresponde à quantidade de tempo, em meses, da última crise até o momento da avaliação neuropsicológica atual, em casos de epilepsias controladas; iv. presença atual de atividade epileptiforme documentada no

EEG (realizado em, no máximo, três semanas antes da data da avaliação neuropsicológica); iv. lateralidade da atividade epileptiforme (bilateral; unilateral direita; unilateral esquerda) no EEG; v. classificação das primeiras crises epiléticas, das crises apresentadas ao longo da evolução e das crises atuais, diferenciando-se crises focais motoras, crises focais sensitivas e crises tônico-clônico generalizadas; vi. presença de *status epilepticus* ao longo da vida; vii controle das crises epiléticas: sendo que controle das crises foi definido como a ausência de crises há, pelo menos, um ano, com ou sem uso de FAE; viii. frequência das crises epiléticas: classificada em: ausência de crises; crises frequentes [semanais e mensais]; crises infrequentes [semestrais e anuais]); ix. número de FAE em uso atual – se os pacientes estavam sem uso de fármacos antiepiléticos, em monoterapia ou em politerapia.

3. Procedimentos

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CEP/HCFMUSP) (CAAE 56776316.5.0000.0068/CEP 1.631.471). O recrutamento dos pacientes com EBICT e com TDAH foi feito através do ambulatório M041 do IPQ (Ambulatório de Estudos em Transtornos Psiquiátricos e Cognitivos em Crianças e Adolescentes).

Os participantes da pesquisa foram submetidos ao processo de avaliação completo, que incluiu triagem neurológica e psiquiátrica e avaliação neuropsicológica. A avaliação neuropsicológica dos participantes foi realizada e conduzida pela autora desse trabalho.

Os participantes do grupo controle foram convidados procurando-se parear por tipo de escola, série escolar (anos de escolaridade), idade e sexo dos participantes do grupo com epilepsia.

Considerando o tempo médio gasto na aplicação de cada instrumento, foi estruturado o seguinte fluxograma:

1º dia – o participante chegava para avaliação e era explicado a ele e seus familiares (representante legal) os objetivos, métodos e atividades do projeto de pesquisa e apresentado o TCLE. As etapas a seguir descritas ocorreram apenas se houve compreensão, anuência e assinatura do TCLE pelos representantes legais do

menor e anuência do menor. Na sequência, era realizada a avaliação neurológica e psiquiátrica. Tempo médio previsto para desenvolvimento da atividade: 2 a 4 horas.

2º dia – aplicação da primeira parte da bateria de testes neuropsicológicos para os candidatos selecionados e triados na etapa anterior. Tempo médio previsto para desenvolvimento da atividade: 2 horas.

3º dia – término da avaliação neuropsicológica. Tempo médio previsto para desenvolvimento da atividade: 2 horas.

Entre os dias de avaliação, era realizado um intervalo de, em média, uma semana.

4. Análise Estatística

Foram realizadas análises descritivas para obtenção dos valores de média e desvio padrão de cada uma das variáveis numéricas observadas. Das variáveis nominais, foram calculadas as frequências absolutas (n) e relativas (%). As análises foram realizadas por meio do software SPSS para *Windows*, versão 18.0 (SPSS 18.0, SPSS Inc.), e foi adotado em todos os testes um nível de significância de 5%.

1. Verificação da homogeneidade dos grupos quanto às variáveis demográficas:

Inicialmente, foi verificada a homogeneidade dos grupos comparados no que se refere às variáveis sócio-demográficas numéricas (idade, escolaridade e Qle), por meio:

a. do teste t ou do teste de Mann-Whitney = quando dois grupos foram comparados.

b. da ANOVA ou do teste Kruskal Wallis = quando três grupos foram comparados.

Foi analisada a homogeneidade dos grupos também quanto ao gênero e tipo de escola (pública ou particular) e, em alguns casos, quanto a outras variáveis nominais (subtipo de TDAH, por exemplo). Para essas análises, utilizou-se o teste qui-quadrado ou o teste exato de Fisher, quando necessário.

2. Comparação do desempenho na bateria de testes neuropsicológicos entre os grupos:

a. Para comparações de dois grupos: após verificação da normalidade do desempenho em cada um dos testes, foi utilizado o teste t (para variáveis paramétricas) e o teste Mann Whitney (para variáveis não paramétricas).

b. Para comparações de três grupos: foi verificada a homogeneidade do rendimento em cada um dos testes e, a partir do resultado, utilizado o teste ANOVA (para variáveis paramétricas) e o teste Kruskal Wallis (para variáveis não paramétricas).

Os subtestes neuropsicológicos que foram analisados por meio de testes não paramétricos estão sublinhados nas tabelas de resultados.

3. Análise da influência das variáveis clínicas sobre o desempenho nos testes de FE frias, funções atencionais e FE quentes

Com o intuito de verificar a influência das variáveis clínicas da epilepsia sobre o desempenho dos pacientes com EBICT na bateria de testes neuropsicológicos, foi utilizada a análise de regressão linear (considerando o tamanho da amostra e dado que contava apenas com pacientes). As variáveis clínicas avaliadas foram: idade de início da epilepsia, tempo transcorrido entre a primeira e a última crise epilética, frequência das crises epiléticas (sem crises epiléticas; frequentes [semanais e mensais] ou infrequentes [semestrais e anuais]), tempo de controle, número de FAEs administradas (sem FAE; mono ou politerapia) e atividade epileptiforme (presença ou ausência) e lateralidade hemisférica da atividade (unilateral direita, unilateral esquerda ou bilateral).

RESULTADOS

1. Análise do desempenho executivo (quente e frio) e atencional nos pacientes com EBICT

A. Variáveis demográficas: Os pacientes com EBICT e os controles não tiveram diferenças em relação ao gênero [$p=0,526$], idade [$p=0,435$], escolaridade [$p=0,781$], tipo de escola [$p=0,099$] e QI estimado [$p=0,25$] (Tabela 1).

Tabela 1 - Variáveis demográficas dos Pacientes com EBICT e dos Controles

	EBICT (n = 23) Média (SD)	Controles (n = 20) Média (SD)	t ou χ^2	P
Idade	10,74 (2,359)	10,15 (2,54)	0,788	0,435
Escolaridade (em anos)	5,48 (0,548)	5,25 (2,712)	0,28	0,781
Qle	101,26 (3,122)	105,95 (10,66)	-1,166	0,25
Sexo M (%)	15 (65,21%)	15 (88,23%)	0,485	0,526
Tipo de Escola Particular (%)	14 (60,87%)	17 (100%)	3,096	0,099

SD = desvio padrão; χ^2 = qui-quadrado; Qle = Quociente Intelectual Estimado; M = Masculino

B. Avaliação Neuropsicológica

B.1. Funções Executivas frias – memória operacional, flexibilidade mental, controle inibitório, formação de conceitos, abstração, rastreo mental fonêmico e rastreo mental semântico: os pacientes com EBICT apresentaram pior desempenho em relação aos sujeitos saudáveis na quantidade de erros simples cometidos no teste WCST [$p=0,001$] (Tabela 2).

Tabela 2 - Comparação do desempenho dos Pacientes com EBICT e dos Controles nos testes de FE frias

	EBICT (n = 23) Média (SD)	Controles (n = 20) Média (SD)	t ou U	P
DD	7,13 (1,792)	7,00 (1,338)	0,267	0,791
DI	6,00 (1,508)	6,80 (2,118)	-1,441	0,157
D total	13,13 (2,817)	13,80 (2,913)	-0,765	0,449
JDD	14,32 (5,121)	15,55 (4,286)	-0,841	0,406
JDI	10,64 (5,386)	11,05 (5,652)	-0,243	0,809
JD total	24,27 (10,471)	26,60 (9,156)	-0,763	0,450
Sequência total	15,61 (3,787)	15,30 (4,975)	0,231	0,819
WCST categorias	2,62 (1,465)	3,35 (1,461)	-1,599	0,118
WCST EP	9,14 (7,565)	9,53 (6,955)	-0,166	0,869
WCST ENP	14,81 (6,824)	8,11 (3,288)	-3,249	0,001*
WCST RP	11,19 (8,880)	11,21 (8,658)	-0,007	0,994
WCST PS	0,71 (0,717)	0,37 (0,597)	1,647	0,108
Conceitos Figurativos	16,39 (4,887)	16,78 (4,697)	-0,256	0,800
Semelhanças	18,22 (8,712)	20,78 (8,489)	-0,944	0,351
FAS total	18,78 (8,795)	22 (8,098)	-1,241	0,222
FAS erros	1,61 (2,966)	0,95 (1,276)	0,921	0,363
FV total	23,00 (6,954)	25,75 (7,615)	-1,238	0,223
FV erros	0,61 (0,783)	0,55 (0,945)	0,223	0,825

DD = Dígitos Ordem Direta; DI = Dígitos na Ordem Inversa; D total = Dígitos Total; JDD = Janelas Digitais Ordem Direta; JDI = Janelas Digitais Ordem Inversa; JDTotal = Janelas Digitais Total; Sequência Total = acertos em Sequência de Números e Letras;

WCST categoria = categorias completadas no WCST; WCST EP = erros perseverativos no WCST; WCST ENP = erros não perseverativos no WCST; WCST RP = respostas perseverativas no WCST; WCST PS = perda de setting no WCST; FAS total = total de acertos no Fluência Verbal Fonológica (soma do total de acertos nas letras F, A e S); FAS Erros = total de acertos no Fluência Verbal Fonológica; FV total = Total de acertos no Fluência Verbal Semântica (soma de acertos na categoria comidas e animais); FV erros = Total de erros no Fluência Verbal Semântica.

B.2. Funções atencionais – atenção sustentada, atenção alternada e atenção seletiva: na avaliação das funções atencionais em seus diferentes componentes, o grupo EBICT obteve pior rendimento na pontuação total do MFFT (à quantidade de tempo *versus* número de erros do MFFT), quando comparado ao grupo controles saudáveis [$p=0,018$] (Tabela 3).

Tabela 3 - Comparação do desempenho dos Pacientes com EBICT e dos Controles nos testes de atenção

	EBICT (n = 22) Média (SD)	Controles (n = 20) Média (SD)	t ou U	P
MFFT erros	17,61 (10,365)	15,30 (12,359)	0,666	0,509
MFFT tempo	386,57 (181,656)	356,85 (250,582)	0,449	0,656
MFFT tempo/item	19,328 (9,082)	17,842 (12,529)	0,449	0,656
MFFT total	6122,48 (3369,117)	3857,85 (2529,456)	2,461	0,018*
TMT A tempo	36,22 (14,912)	34,60 (19,975)	0,303	0,763
TMT A erros	0,30 (0,765)	0,35 (0,587)	-0,217	0,829
TMT B tempo	93,83 (58,943)	79,35 (46,153)	0,887	0,380
TMT B erros	1,70 (2,530)	1,20 (1,056)	-0,407	0,684
CPT omissões	21,05 (20,788)	18,65 (17,766)	0,377	0,708
CPT comissões	22,52 (8,262)	21,59 (9,247)	0,329	0,744
CPT RT	499,458 (91,214)	472,037 (103,792)	0,855	0,398
CPT SDRT	33,136 (74,725)	14,801 (11,260)	1,000	0,324
CPT var	33,820 (28,157)	29,801 (31,427)	0,415	0,680
CPT d	0,411 (0,382)	0,221 (0,275)	1,720	0,094
CPT b	1,329 (2,215)	0,758 (0,511)	1,038	0,306
CPT pers	21,95 (29,306)	11,94 (17,119)	-0,811	0,417
CPT RTb	0,019 (0,036)	0,021 (0,040)	-0,132	0,895
CPT SDb	0,054 (0,118)	0,079 (0,132)	-0,615	0,542
CPT RTisi	0,113 (0,080)	0,108 (0,080)	0,173	0,864
CPT SDisi	0,161 (0,195)	0,123 (0,166)	0,634	0,530

MFFT erros: erros cometidos no teste MFFT; MFFT tempo: soma dos tempos de latências de resposta dos 20 itens do teste MFFT; MFFT tempo/item: MFFT tempo dividido pela quantidade de itens do teste MFFT (20 itens), ou seja, média do tempo de latência do teste MFFT; MFFT total: MFFT tempo x MFFT erros; TMT A tempo: tempo de execução, em segundos, da parte A do teste TMT; TMT A erros: erros cometidos na parte A do teste TMT; TMT B tempo: tempo de execução, em segundos, da parte B do teste TMT; TMT B erros: erros cometidos na parte B do teste TMT; CPT omissões: erros de omissão no teste CPT. CPT comissões: erros de comissão no teste CPT; CPT RT: tempo de reação de resposta no teste CPT; CPT SDRT: desvio-padrão do tempo de reação de resposta no teste CPT; CPT var: variabilidade do desvio-padrão no teste CPT; CPT d: índice de detectabilidade no CPT; CPT b: CPT pers: quantidade de perseverações cometidas no teste CPT; CPT RTb: tempo de reação de resposta por bloco de resposta no teste CPT; CPT SDb: desvio padrão por bloco de resposta do teste CPT; CPT RTisi: tempo de reação entre estímulos no teste CPT; CPT SDisi: desvio-padrão do intervalo entre estímulos

B.3. Funções Executivas quentes – Teoria da Mente, tomada de decisão em cenário de ambiguidade, tomada de decisão em cenário de risco e escala de comportamento para avaliação de impulsividade: Os pacientes com EBICT tiveram pior desempenho do que os controles no teste *Faux Pas* [$p=0,000$] (Tabela 4).

Tabela 4 - Comparação do desempenho dos Pacientes com EBICT e dos Controles nos testes de FE quentes

	EBICT (n = 23) Média (SD)	Controles (n = 20) Média (SD)	t ou <u>U</u>	P
Faux Pas	57,52 (12,670)	71,58 (7,763)	-4,221	0,000*
IOWA	-1,13 (18,536)	5,65 (20,171)	-1,148	0,257
GDT	4,91 (7,077)	7,30 (8,007)	-1,038	0,305
BIS	70,18 (10,513)	59,89 (25,037)	1,484	0,151

2. Avaliação das Funções Executivas (frias e quentes) e atencionais nos pacientes com EBICT, com e sem TDAH

A. Variáveis Demográficas: Os grupos de pacientes com EBICT sem TDAH, EBICT com TDAH e controles não diferiram em relação ao gênero [$p=0,760$], idade [$p=0,060$], escolaridade [$p=0,060$], tipo de escola [$p=0,071$] e QI estimado [$p=0,480$] (Tabela 5).

Tabela 5 - Variáveis demográficas dos Pacientes EBICT com TDAH, EBICT sem TDAH e Controles

	EBICT com TDAH (n = 12) Média (SD)	EBICT sem TDAH (n = 11) Média (SD)	Controles (n = 20) Média (SD)	F ou χ^2	P
Idade	9,67 (2,387)	11,91 (1,758)	10,15 (2,54)	3,014	0,060
Escolaridade (em anos)	4,25 (2,701)	6,82 (1,834)	5,25 (2,712)	3,029	0,060
Qle	102,33 (14,779)	100,09 (15,814)	105,95 (10,660)	0,748	0,480
Sexo					
M (%)	8 (26,7%)	7 (23%)	15 (88,23%)	0,510	0,760
Tipo de Escola					
Particular (%)	9 (29%)	5 (16,1%)	17 (100%)	5,586	0,071

SD = desvio padrão; χ^2 = qui-quadrado; Qle = Quociente Intelectual Estimado; M = Masculino

B. Avaliação Neuropsicológica

B.1. Funções Executivas frias – memória operacional, flexibilidade mental, controle inibitório, formação de conceitos, abstração, rastreo mental fonêmico e rastreo mental semântico: Comparando o desempenho dos pacientes EBICT com TDAH em relação aos pacientes EBICT sem TDAH, observou-se que os primeiros apresentaram pior pontuação do que os segundos no FAS total [$p=0,031$]. Os pacientes EBICT com TDAH apresentaram pior desempenho do que os controles saudáveis nos seguintes testes que avaliam o funcionamento executivo frio: erros perseverativos cometidos no WCST [$p=0,003$], erros não perseverativos efetuados no WCST [$p=0,018$] e FAS total [$p=0,031$]. Os pacientes com EBICT sem TDAH apresentaram pior rendimento quando comparados ao do grupo controle nos erros não perseverativos cometidos no WCST [$p=0,003$] (Tabela 6).

Tabela 6 - Comparação do desempenho dos Pacientes EBICT com TDAH, EBICT sem TDAH e Controles nos testes de FE frias

	EBICT com TDAH (n = 12) Média (SD)	EBICT sem TDAH (n = 11) Média (SD)	Controles (n = 20) Média (SD)	F ou <u>chi</u> ²	P
DD	7,25 (2,050)	7,00 (1,549)	7,00 (1,338)	0,104	0,902
DI	5,33 (1,614)	6,73 (1,009)	6,80 (2,118)	4,835	0,089
D total	12,58 (3,343)	13,73 (2,102)	13,80 (2,913)	0,750	0,479
JDD	12,33 (5,399)	16,70 (3,743)	15,55 (4,286)	2,938	0,065
JDI	9,83 (6,028)	11,60 (4,624)	11,05 (5,652)	0,306	0,738
JD total	22,17 (11,159)	26,80 (9,520)	26,60 (9,156)	0,897	0,416
Sequência total	14,00 (3,790)	17,36 (3,042)	15,30 (4,975)	1,830	0,174
WCST categorias	2,20 (1,229)	3,00 (1,612)	3,35 (1,461)	1,236	0,302
WCST EP	11,70 (9,569)	9,53 (6,955)	9,53 (6,955)	7,092	0,003* b
WCST ENP	14,40 (7,306)	15,18 (6,691)	8,11 (3,288)	10,668	0,005* 0,018 b 0,003 c
WCST RP	13,30 (11,225)	9,27 (5,985)	11,21 (8,658)	0,553	0,580
WCST PS	0,8 (0,789)	0,64 (0,674)	0,37 (0,597)	1,489	0,239
Conceitos Figurativos	16,17 (6,162)	16,64 (3,264)	16,78 (4,697)	0,059	0,943
Semelhanças	17,50 (7,799)	19,00 (9,940)	20,78 (8,489)	1,165	0,559
FAS total	14,92 (8,660)	23,00 (7,085)	22 (8,098)	3,776	0,031* b,a
FAS erros	2,25 (3,957)	0,91 (1,044)	0,95 (1,276)	0,120	0,942
FV total	21,25 (6,341)	24,91 (7,382)	25,75 (7,615)	1,510	0,233
FV erros	0,50 (0,798)	0,73 (0,786)	0,55 (0,945)	0,221	0,803

DD = Dígitos Ordem Direta; DI = Dígitos na Ordem Inversa; D total = Dígitos Total; JDD = Janelas Digitais Ordem Direta; JDI = Janelas Digitais Ordem Inversa; JDTotal = Janelas Digitais Total; Sequência Total = acertos em Sequência de Números e Letras; WCST categoria = categorias completadas no WCST; WCST EP = erros perseverativos no WCST; WCST ENP = erros não perseverativos no WCST; WCST RP = respostas perseverativas no WCST; WCST PS = perda de setting no WCST; FAS total = total de acertos no Fluência Verbal Fonológica (soma do total de acertos nas letras F, A e S); FAS Erros = total de acertos no Fluência Verbal Fonológica; FV total = Total de acertos no Fluência Verbal Semântica (soma de acertos na categoria comidas e animais); FV erros = Total de erros no Fluência Verbal Semântica.

a EBICT com TDAH versus EBICT sem TDAH (Tukey post-hoc $p < 0.05$); b EBICT com TDAH versus Controle (Tukey post-hoc $p < 0.05$); c EBICT sem TDAH versus Controle (Tukey post-hoc $p < 0.05$)

B.2. Funções atencionais – atenção sustentada, atenção alternada e atenção seletiva: Na avaliação dos domínios atencionais, pacientes com EBICT e TDAH tiveram pior desempenho do que seus controles no que se refere à pontuação total do MFFT (quantidade de tempo versus número de erros do MFFT) [$p=0,021$], quantidade de perseverações cometidas no CPT [$p=0,04$] e, além disso, apresentaram maior

tempo de reação médio no CPT, ou seja, foram mais lentos do que seus controles na emissão de respostas corretas no CPT **[p=0,014]** (**Tabela 7**).

A comparação intragrupo dos pacientes EBICT também demonstrou que o grupo com TDAH apresentou pior rendimento em relação aos seus pares sem tal comorbidade nos seguintes testes avaliadores dos diferentes domínios atencionais:

- a) menor velocidade na execução de TM B (maior tempo em TM B) **[p=0,045]**;
- b) maior quantidade de erros cometidos em TM B **[p=0,031]**;
- c) maior desvio padrão no tempo de reação no CPT (ou seja, maior inconsistência no tempo de reação) **[p=0,002]**;
- d) maior variabilidade do desvio-padrão no CPT **[p=0,014]**, com inconsistência da velocidade de resposta ao longo do teste;
- e) maior quantidade de perseverações no CPT **[p=0,029]**;
- f) maior valor de RTISI no CPT em relação ao grupo EBICT sem TDAH **[p=0,008]**, indicando uma desaceleração do tempo de reação conforme o intervalo de apresentação entre os estímulos aumentou.
- g) maior escore de SEISI no CPT quando comparado ao grupo EBICT sem TDAH **[p=0,012]**, indicando que a média do tempo latência de resposta do grupo EBICT com TDAH se tornou mais equivocada e inconsistente a medida em que o intervalo de apresentação entre os estímulos ficou maior (**Tabela 7**).

Tabela 7 - Comparação do desempenho dos Pacientes EBICT com TDAH, EBICT sem TDAH e Controles nos testes de atenção

	EBICT com TDAH (n = 12) Média (SD)	EBICT sem TDAH (n = 11) Média (SD)	Controles (n = 20) Média (SD)	F ou <u>chi</u> ²	P
MFFT erros	21,75 (11,940)	13,09 (6,041)	15,30 (12,359)	2,016	0,147
MFFT tempo	385,33 (204,879)	387,91 (162,544)	356,85 (250,582)	0,099	0,906
MFFT tempo/item	19,2667 (10,24394)	19,3955 (8,12722)	17,8425 (12,52910)	0,099	0,906
MFFT total	7010,25 (3365,222)	5154 (3246,135)	3857,85 (2529,456)	4,247	0,021* b
TMT A tempo	41,25 17,864	30,73 (8,638)	34,60 (19,975)	1,121	0,336
TMT A erros	0,58 (0,996)	0,00 (0,000)	0,35 (0,587)	2,262	0,117
TMT B tempo	118,17 (63,711)	67,27 (41,134)	79,35 (46,153)	3,353	0,045 a
TMT B erros	2,67 (3,025)	0,64 (1,286)	1,20 (1,056)	3,798	0,031 a
CPT omissões	27,18 (25,479)	14,30 (11,935)	18,65 (17,766)	1,260	0,296
CPT comissões	25,91 (7,314)	18,80 (7,927)	21,59 (9,247)	1,935	0,160
CPT RT	541,7110 (97,93614)	457,2050 (63,29117)	472,0371 (103,79205)	2,458	0,101
CPT SDRT	54,2345 (100,59695)	9,9280 (4,69257)	14,8012 (11,26094)	10,557	0,005* 0,002 a 0,014 b
CPT var	48,7945 (30,55217)	17,3490 (12,21787)	29,8012 (31,42759)	6,140	0,046* 0,014 a
CPT d	0,2964 (0,17397)	0,5380 (0,50749)	0,2212 (0,27525)	2,949	0,066
CPT b	0,9345 (0,55741)	1,7640 (3,18705)	0,7588 (0,51121)	1,028	0,598
CPT pers	33,55 (33,848)	9,20 (17,048)	11,94 (17,119)	6,288	0,043* 0,029 a 0,040 b
CPT RTb	0,0245 (0,04344)	0,0140 (0,02757)	0,0212 (0,04060)	0,188	0,910
CPT SDb	0,0545 (0,12987)	0,0540 (0,11177)	0,0794 (0,13292)	0,457	0,796
CPT RTisi	0,1555 (0,08525)	0,0670 (0,04029)	0,1088 (0,08007)	7,329	0,026* 0,008 a
CPT SDisi	0,2673 (0,16953)	0,0450 (0,15572)	0,1235 (0,16688)	5,009	0,012* a

MFFT erros: erros cometidos no teste MFFT; MFFT tempo: soma dos tempos de latências de resposta dos 20 itens do teste MFFT; MFFT tempo/item: MFFT tempo dividido pela quantidade de itens do teste MFFT (20 itens), ou seja, média do tempo de latência do teste MFFT; MFFT total: MFFT tempo x MFFT erros; TMT A tempo: tempo de execução, em segundos, da parte A do teste TMT; TMT A erros: erros cometidos na parte A do teste TMT; TMT B tempo: tempo de execução, em segundos, da parte B do teste TMT; TMT B erros: erros cometidos na parte B do teste TMT; CPT omissões: erros de omissão no teste CPT. CPT comissões: erros de comissão no teste CPT; CPT RT: tempo de reação de resposta no teste CPT; CPT SDRT: desvio-padrão do tempo de reação de resposta no teste CPT; CPT var: variabilidade do desvio-padrão no teste CPT; CPT d: índice de detectabilidade no CPT; CPT b: CPT pers: quantidade de perseverações cometidas no teste CPT; CPT RTb: tempo de reação de resposta por bloco de resposta no teste CPT; CPT SDb: desvio padrão por bloco de resposta do teste CPT; CPT RTisi: tempo de reação entre estímulos no teste CPT; CPT SDisi: desvio-padrão do intervalo entre estímulos

a EBICT com TDAH versus EBICT sem TDAH (Tukey post-hoc $p < 0.05$); b EBICT com TDAH versus Controle (Tukey post-hoc $p < 0.05$); c EBICT sem TDAH versus Controle (Tukey post-hoc $p < 0.05$)

B.3. Funções Executivas quentes – Teoria da Mente, tomada de decisão em cenário de ambiguidade, tomada de decisão em cenário de risco e escala de comportamento para avaliação de impulsividade: No teste *Faux Pas*, o grupo EBICT com TDAH foi inferior ao Controle [$p=0,000$] e também o grupo EBICT sem TDAH apresentou pior rendimento do que o grupo Controle [$p=0,000$] (Tabela 8).

Tabela 8 - Comparação de desempenho dos Pacientes EBICT com TDAH, EBICT sem TDAH e Controles nos testes de FE quentes

	EBICT com TDAH (n = 12) Média (SD)	EBICT sem TDAH (n = 11) Média (SD)	Controles (n = 20) Média (SD)	F ou <u>chi</u> ²	P
Faux Pas	54,58 (15,228)	60,73 (8,742)	71,58 (7,763)	10,073	0,000* b,c
IOWA	3,67 (13,371)	-6,36 (22,393)	5,65 (20,171)	1,454	0,246
GDT	5,42 (6,097)	4,36 (8,286)	7,30 (8,007)	0,582	0,564
BIS	70,70 (12,755)	69,43 (7,044)	59,89 (25,037)	1,068	0,360

a EBICT com TDAH versus EBICT sem TDAH (Tukey post-hoc $p<0.05$); b EBICT com TDAH versus Controle (Tukey post-hoc $p<0.05$); c EBICT sem TDAH versus Controle (Tukey post-hoc $p<0.05$)

3. Investigação do funcionamento executivo (quente e frio) e atencional nos pacientes com EBICT e TDAH comparados aos pacientes com TDAH sem epilepsia

A. Variáveis Demográficas: Os grupos de pacientes EBICT com TDAH e os TDAH não diferiram quanto ao gênero [$p=1,000$], idade [$p=0,176$], escolaridade [$p=0,086$], tipo de escola [$p=0,647$] e QI estimado [$p=0,583$] (Tabela 9).

No grupo de pacientes com EBICT e TDAH, houve um predomínio do subtipo desatento (75%), seguido do tipo combinado (16,6%). Apenas 8,3% da amostra caracterizava-se como TDAH subtipo hiperativo/impulsivo. No grupo TDAH, predominou o subtipo combinado (45%), seguido do subtipo desatento (35%) e 20% dos participantes eram hiperativos/impulsivos. Não houve diferença significativa na distribuição dos subtipos de TDAH entre os grupos [$p=0,122$]. Não houve diferença significativa nos valores do SNAP [$p=0,629$ e $p=0,322$, respectivamente], conforme apresentados nas Tabelas 9 e 10.

Tabela 9 - Variáveis demográficas dos Pacientes EBICT com TDAH e TDAH

	EBICT com TDAH (n = 12) Média (SD)	TDAH (n = 20) Média (SD)	t ou chi ²	P
Idade	9,67 (2,387)	10,90 (2,469)	-1,385	0,176
Escolaridade (em anos)	4,25 (2,701)	5,90 (2,447)	-1,777	0,086
QI estimado	102,33 (14,779)	105 (12,113)	-0,555	0,583
Sexo M (%)	8 (26,7%)	12 (60%)	0,142	1,000
Tipo de Escola Particular (%)	9 (29%)	17 (85%)	0,492	0,647

SD = desvio padrão; chi² = qui-quadrado; QIe = Quociente Intelectual Estimado; M = Masculino

Tabela 10 - Comparação dos subtipos de TDAH determinados pela avaliação clínica e das médias obtidas com o inventário SNAP - EBICT com TDAH e TDAH

	EBICT com TDAH (n = 12) Média (SD)	TDAH (n = 20) Média (SD)	U ou Fisher	P
Subtipo de TDAH				
Desatento (%)	9 (75%)	7 (35%)	4,805	0,122
Hiperativo/Impulsivo (%)	1 (8,3%)	4 (20%)		
Combinado (%)	2 (16,6%)	9 (45%)		
SNAP desatenção – quantidade de itens assinalados com “bastante” ou “demais”	5,00 (3,357)	4,42 (2,392)	0,490	0,629
SNAP hiperatividade/impulsividade – quantidade de itens assinalados com “bastante” ou “demais”	2,92 (2,875)	4,00 (2,335)	-1,013	0,322

Fisher = teste exato de Fisher

B. Avaliação Neuropsicológica

B.1. Funções Executivas frias – memória operacional, flexibilidade mental, controle inibitório, formação de conceitos, abstração, rastreo mental fonêmico e rastreo mental semântico: O desempenho dos pacientes EBICT com TDAH foi inferior no FAS total [**p=0,049**] em comparação ao de seus pares com TDAH (Tabela 11).

Tabela 11 - Comparação do desempenho dos Pacientes EBICT com TDAH e TDAH nos testes de FE frias

	EBICT com TDAH (n = 12) Média (SD)	TDAH (n = 20) Média (SD)	t ou <u>U</u>	P
DD	7,25 (2,050)	6,80 (1,281)	0,767	0,449
DI	5,33 (1,614)	6,35 (1,599)	-1,735	0,093
D total	12,58 (3,343)	13,15 (2,477)	-0,549	0,587
JDD	12,33 (5,399)	14,19 (3,6)	-1,091	0,285
JDI	9,83 (6,028)	11,50 (4,913)	-0,806	0,427
JD total	22,17 (11,159)	25,69 (7,964)	-0,976	0,338
Sequência total	14,00 (3,790)	14,50 (4,989)	-0,299	0,767
WCST categorias	2,20 (1,229)	2,7 (1,302)	-1,009	0,321
WCST EP	11,70 (9,569)	11,1 (8,296)	0,178	0,860
WCST ENP	14,40 (7,306)	10,35 (6,360)	1,566	0,129
WCST RP	13,30 (11,225)	13,55 (9,367)	-0,065	0,949
WCST OS	0,8 (0,789)	0,8 (0,951)	0,000	1,000
Conceitos Figurativos	16,17 (6,162)	16,00 (4,773)	0,085	0,933
Semelhanças	17,50 (7,799)	17,68 (7,134)	-0,068	0,947
FAS total	14,92 (8,660)	21,89 (9,545)	-2,053	0,049*
FAS erros	2,25 (3,957)	1,79 (1,584)	-0,907	0,364
FV total	21,25 (6,341)	26,68 (8,583)	-1,887	0,069
FV erros	0,50 (0,798)	0,58 (0,902)	-0,248	0,806

DD = Dígitos Ordem Direta; DI = Dígitos na Ordem Inversa; D total = Dígitos Total; JDD = Janelas Digitais Ordem Direta; JDI = Janelas Digitais Ordem Inversa; JDTotal = Janelas Digitais Total; Sequência Total = acertos em Sequência de Números e Letras; WCST categoria = categorias completadas no WCST; WCST EP = erros perseverativos no WCST; WCST ENP = erros não perseverativos no WCST; WCST RP = respostas perseverativas no WCST; WCST PS = perda de setting no WCST; FAS total = total de acertos no Fluência Verbal Fonológica (soma do total de acertos nas letras F, A e S); FAS Erros = total de acertos no Fluência Verbal Fonológica; FV total = total de acertos no Fluência Verbal Semântica (soma de acertos na categoria comidas e animais); FV erros = total de erros no Fluência Verbal Semântica.

B.2. Funções atencionais – atenção sustentada, atenção alternada e atenção seletiva: Os pacientes com EBICT e TDAH foram piores do que o grupo TDAH na pontuação tempo *versus* erro do MFFT [**p=0,04**], medida esta que avalia a latência e a precisão das respostas no teste de atenção seletiva, no desvio padrão do tempo de reação no CPT (CPT HIT) [**p=0,049**], no tempo de reação do CPT (CPT RT) [**p=0,013**], e na quantidade de perseverações cometidas no CPT [**p=0,031**], indicados a seguir na Tabela 12.

Tabela 12 - Comparação do desempenho dos Pacientes EBICT com TDAH e TDAH nos testes de atenção

	EBICT com TDAH (n = 12) Média (SD)	TDAH (n = 20) Média (SD)	t ou U	P
MFFT erros	21,75 (11,940)	12,59 (10,788)	2,156	0,040*
MFFT tempo	385,33 (204,879)	504,65 (302,157)	-1,186	0,246
MFFT tempo/item	19,266 (10,243)	25,232 (15,107)	-1,186	0,246
MFFT total	7010,25 (3365,222)	5235,41 (5126,418)	1,048	0,304
TMT A tempo	41,25 17,864	39,94 (22,443)	0,168	0,868
TMT A erros	0,58 (0,996)	0,71 (0,920)	-,342	0,735
TMT B tempo	118,17 (63,711)	80,71 (52,690)	1,730	0,095
TMT B erros	2,67 (3,025)	1,76 (1,888)	0,990	0,331
CPT omissões	27,18 (25,479)	23,47 (21,743)	0,412	0,683
CPT comissões	25,91 (7,314)	22,41 (8,047)	1,163	0,256
CPT HIT	541,711 (97,936)	469,597 (80,881)	2,070	0,049*
CPT RT	54,234 (100,596)	14,795 (7,566)	-2,493	0,013*
CPT var	48,794 (30,552)	29,681 (22,083)	1,924	0,065
CPT d	0,296 (0,173)	0,335 (0,386)	-0,024	0,981
CPT b	0,934 (0,557)	0,696 (0,450)	1,245	0,224
CPT pers	33,55 (33,848)	12,06 (15,622)	2,284	0,031*
CPT RTb	0,024 (0,043)	0,015 (0,032)	0,601	0,553
CPT SEb	0,054 (0,129)	0,088 (0,125)	-0,684	0,500
CPT RTisi	0,155 (0,085)	0,105 (0,044)	2,027	0,053
CPT SEisi	0,267 (0,169)	0,161 (0,170)	1,603	0,121

MFFT erros: erros cometidos no teste MFFT; MFFT tempo: soma dos tempos de latências de resposta dos 20 itens do teste MFFT; MFFT tempo/item: MFFT tempo dividido pela quantidade de itens do teste MFFT (20 itens), ou seja, média do tempo de latência do teste MFFT; MFFT total: MFFT tempo x MFFT erros; TMT A tempo: tempo de execução, em segundos, da parte A do teste TMT; TMT A erros: erros cometidos na parte A do teste TMT; TMT B tempo: tempo de execução, em segundos, da parte B do teste TMT; TMT B erros: erros cometidos na parte B do teste TMT; CPT omissões: erros de omissão no teste CPT. CPT comissões: erros de comissão no teste CPT; CPT RT: tempo de reação de resposta no teste CPT; CPT SDRT: desvio-padrão do tempo de reação de resposta no teste CPT; CPT var: variabilidade do desvio-padrão no teste CPT; CPT d: índice de detectabilidade no CPT; CPT b: CPT pers: quantidade de perseverações cometidas no teste CPT; CPT RTb: tempo de reação de resposta por bloco de resposta no teste CPT; CPT SDb: desvio padrão por bloco de resposta do teste CPT; CPT RTisi: tempo de reação entre estímulos no teste CPT; CPT SDIsi: desvio-padrão do intervalo entre estímulos no teste CPT; CPT SEb: desvio padrão por bloco de resposta do teste CPT; CPT RTisi: tempo de reação entre estímulos no teste CPT; CPT SEisi: desvio-padrão do intervalo entre estímulos.

B.3. Funções Executivas quentes – Teoria da Mente, tomada de decisão em cenário de ambiguidade, tomada de decisão em cenário de risco e escala de comportamento para avaliação de impulsividade: Não foram observadas diferenças nos desempenhos apresentados entre os grupos EBICT com TDAH e TDAH, conforme indicado na tabela abaixo (**Tabela 13**).

Tabela 13. - Comparação do desempenho dos Pacientes EBICT com TDAH e TDAH nos testes de FE quentes

	EBICT com TDAH (n = 12) Média (SD)	TDAH (n = 20) Média (SD)	t ou <u>U</u>	P
Faux Pas	54,58 (15,228)	63,59 (12,212)	-1,766	0,089
IOWA	3,67 (13,371)	-1,70 (17,939)	0,896	0,378
GDT	5,42 (6,097)	4,30 (8,417)	0,400	0,692
BIS	70,70 (12,755)	76,90 (9,780)	-1,220	0,238

4. Análise do impacto das variáveis clínicas da epilepsia e das crises epiléticas no funcionamento executivo (frio e quente) e atencional

A. Características clínicas da epilepsia: As características clínicas da epilepsia estão relacionadas na **Tabela 14**. Dos 23 pacientes com EBICT avaliados, 16 deles (69,6%) apresentavam controle total das crises epiléticas, quatro deles possuíam crises epiléticas pouco frequentes (semestral ou anual) (17,3%) e apenas três deles (13%) tinham crises frequentes (semanal ou mensal). Quinze (65,2%), dentre os 23 pacientes, apresentavam atividade epileptiforme no EEG atual. A idade de início média da epilepsia foi de 7,04 (SD=2,94).

Destes 23 pacientes com EBICT avaliados, 11 deles não tinham TDAH. Destes, oito deles (72,72%) apresentavam controle total das crises epiléticas, um deles possuíam crises epiléticas frequentes (semanal ou mensal) (9,09%) e dois deles (18,18%) pouco frequentes (semestral ou anual). No que se refere à atividade epileptiforme no EEG atual, cinco (45,45%), dentre estes 11 pacientes, apresentavam-na. A idade de início média da epilepsia foi de 7,73 (SD=2,69).

Tabela 14 – Tabela descritiva das variáveis clínicas da epilepsia

	ER (n = 23)	ER sem TDAH (n = 11)	ER com TDAH (n = 12)
Idade de início, μ (SD)	7, 04 (2,94)	7,73 (2,68)	6,42 (3,14)
Tempo transcorrido entre a primeira e a última crise, μ (SD)	2,96 (2,18)	2,91 (2,11)	3 (2,33)
Controle total das crises epiléticas			
Sim (%)	16 (69,6%)	8 (72,72%)	8 (72,72%)
Não (%)	7 (30,4%)	3 (27,27%)	4 (27,27%)
Tempo de controle, em meses, μ (SD)	16,48 (16,13)	19,09 (18,06)	12,17 (14,1)
Atividade epileptiforme no EEG			
Presente (%)	15 (65,2%)	5 (45,45%)	10 (83,3%)
Ausente (%)	8 (34,8%)	6 (54,54%)	2 (16,7%)
Lateralidade da atividade epileptiforme no EEG			
Direita (%)	4 (26,7%)	0 (0%)	4 (26,7%)
Esquerda (%)	7 (46,7%)	4 (75%)	3 (46,7%)
Bilateral (%)	4 (26,7%)	1 (25%)	3 (26,7%)
Semiologia da primeira crise			
CF Motora (%)	13 (56,5%)	5 (45,45%)	8 (66,7%)
CF Sensitiva (%)	1 (4,3%)	0 (0%)	1 (8,3%)
CF Motora, CF Sensitiva e TCG (%)	1 (4,3%)	0 (0%)	1 (8,3%)
TCG (%)	8 (34,8%)	6 (54,54%)	2 (8,3%)
Status Epilepticus			
Presente (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Ausente (%)	23 (100%)	11 (100%)	12 (100%)
Semiologia das crises epiléticas durante evolução			
CF Motora (%)	14 (60,9%)	7 (63,63%)	7 (58,3%)
TCG (%)	1 (4,3%)	0 (0%)	1 (8,3%)
CF e TCG (%)	8 (34,8%)	4 (36,36%)	4 (33,3%)
Crise epilética atual			
Sem crise (%)	16 (69,6%)	8 (72,72%)	8 (66,7%)
CF (%)	6 (26,1%)	3 (27,3%)	3 (25%)
CF e TCG (%)	1 (4,3%)	0 (0%)	1 (8,3%)
Número de FAEs			
Sem medicação (%)	6 (26,1%)	3 (27,27%)	3 (25%)
Monoterapia (%)	14 (60,9%)	7 (63,63%)	7 (58,3%)
Politerapia (%)	3 (13,0%)	1 (9,09%)	2 (16,7%)
Presença e ausência de crises			
Presença (%)	7 (27,27%)	3 (27,27%)	4 (33,3%)
Ausência (%)	16 (72,72%)	8 (72,72%)	8 (66,7%)
Frequência de crises			
Sem crises (%)	16 (69,6%)	8 (72,72%)	8 (66,7%)
Frequentes – semanal e mensal (%)	3 (13%)	1 (9,09%)	2 (16,7%)
Raras – semestral e anual (%)	4 (17,3%)	2 (18,18%)	2 (16,7%)

μ = média; SD = desvio padrão; EEG = Eletroencefalograma; CF = Crise Focal; TCG = Crise Tônico Clônico Generalizada; FAE = Fármacos Anti-Epiléptico

B. Influência das variáveis clínicas nos instrumentos neuropsicológicos:

Analizou-se o impacto das variáveis clínicas da epilepsia no desempenho nos testes neuropsicológicos dos pacientes com EBICT, divididos por suas respectivas funções cognitivas.

B.1. Funções Executivas frias – memória operacional, flexibilidade mental, controle inibitório, formação de conceitos, abstração, rastreo mental fonêmico e rastreo mental semântico:

- a) O tempo de controle apresentou correlação positiva com o desempenho executivo. Pacientes livres de crises epiléticas há mais tempo tiveram melhor desempenho nos testes fluência verbal semântica total [**p=0,048**] e maior quantidade de erros cometidos no teste fluência verbal semântica [**p=0,032**].
- b) A presença de atividade epileptiforme teve associação com pior desempenho nos testes Janelas Digitais direta [**p=0,002**], Janelas Digitais indireta [**p=0,033**] e Janelas Digitais total [**p=0,042**].
- c) A lateralidade da atividade epileptiforme centroparietal teve impacto no rendimento nos testes Dígitos direto [**p=0,008**], número de erros não perseverativos no WCST [**p=0,048**], Conceitos Figurativos [**p=0,023**] e número de erros no teste de fluência fonológica [**p=0,039**]. O desempenho dos pacientes com atividade epileptiforme à direita foi melhor do que o daqueles com atividade epileptiforme à esquerda e o rendimento dos pacientes com lateralidade da atividade epileptiforme unilateral foi superior ao daqueles com bilateral.
- d) As variáveis clínicas idade de início da epilepsia, tempo transcorrido entre primeira e última crise epilética, frequência de crises, presença de crises epiléticas e número de FAE não tiveram impacto no desempenho nos testes avaliadores das FE frias. (**Tabela 15**).

Tabela 15 - Impacto das variáveis clínicas da epilepsia no desempenho dos Pacientes com EBICT nos testes de FE frias

		Idade	Idade de início da epilepsia	Tempo transcorrido	Frequência de crises	Controle de crises	Tempo de controle	Número de FAE	Atividade epileptiforme	Lateralidade da atividade epileptiforme
DD	B	-0,170	0,240	0,416	-0,295	0,955	0,012	-0,256	0,986	-1,500
	P	0,734	0,604	0,404	0,489	0,694	0,812	0,743	0,368	0,008*
DI	B	0,318	-0,108	-0,024	-0,232	1,419	-0,017	-0,609	0,776	-0,375
	P	0,430	0,770	0,950	0,495	0,466	0,665	0,336	0,374	0,547
D total	B	0,148	0,132	0,391	-0,527	2,374	-0,005	-0,865	1,762	-1,875
	P	0,843	0,848	0,598	0,411	0,516	0,942	0,464	0,286	0,064
JDD	B	-0,158	0,100	0,478	0,415	-0,683	0,087	-0,601	7,747	0,250
	P	0,870	0,910	0,614	0,611	0,885	0,365	0,691	0,002*	0,826
JDI	B	0,077	-0,066	-0,039	0,539	-4,793	0,040	-0,285	5,906	-1,125
	P	0,948	0,951	0,973	0,584	0,406	0,723	0,876	0,033*	0,427
JD total	B	0,252	-0,422	0,205	1,306	-6,827	0,133	0,612	11,600	-0,875
	P	0,917	0,850	0,931	0,523	0,565	0,576	0,872	0,042*	0,695
Sequência total	B	0,457	-0,007	-0,154	-0,139	0,997	0,086	0,246	0,439	-1,750
	P	0,652	0,994	0,877	0,871	0,839	0,394	0,876	0,841	0,197
WCSTcat	B	0,098	-0,171	-0,147	-0,341	1,412	0,007	-0,510	0,073	-0,206
	P	0,823	0,669	0,732	0,351	0,511	0,874	0,446	0,942	0,742
WCSTEP	B	-0,046	1,186	0,276	0,497	1,275	0,021	-1,055	-3,744	-1,010
	P	0,983	0,552	0,897	0,780	0,904	0,925	0,749	0,459	0,779
WCSTENP	B	-2,801	2,068	1,271	-0,088	-2,720	0,137	4,054	-1,464	5,454
	P	0,139	0,224	0,478	0,953	0,757	0,455	0,156	0,726	0,048*
WCSTRP	B	0,477	1,303	0,279	0,167	1,991	0,003	-2,496	-4,812	-2,175
	P	0,847	0,566	0,908	0,934	0,868	0,989	0,508	0,405	0,586
WCSTPS	B	-0,085	-0,023	0,151	0,159	-1,073	-0,013	-0,121	-0,285	-0,010
	P	0,606	0,876	0,355	0,248	0,192	0,436	0,627	0,453	0,972
Conceitos Figurativos	B	1,040	-0,893	-0,703	0,273	-3,305	-0,128	0,397	4,546	-2,750
	P	0,413	0,446	0,573	0,798	0,589	0,312	0,840	0,111	0,023*
Semelhanças	B	-2,570	2,397	2,461	1,086	-10,085	0,189	1,372	8,594	-3,875
	P	0,223	0,220	0,237	0,536	0,320	0,357	0,671	0,069	0,165
FAS total	B	0,471	1,117	1,662	1,007	-11,672	-0,093	-2,682	4,722	-3,625
	P	0,791	0,500	0,351	0,507	0,189	0,596	0,342	0,231	0,217
FAS erros	B	-0,576	0,232	0,133	0,512	-5,138	0,053	1,223	-2,435	2,500
	P	0,416	0,720	0,847	0,395	0,146	0,445	0,275	0,124	0,039*
FV total	B	-1,481	2,130	2,009	1,751	-5,970	0,303	1,996	5,594	-2,625
	P	0,314	0,127	0,173	0,168	0,400	0,048*	0,384	0,090	0,250

TABELA 15 - CONTINUA

CONCLUSÃO Tabela 15 - Impacto das variáveis clínicas da epilepsia no desempenho dos Pacientes com EBICT nos testes de FE frias

		Idade	Idade de início da epilepsia	Tempo transcorrido	Frequência de crises	Controle de crises	Tempo de controle	Número de FAE	Atividade epileptiforme	Lateralidade da atividade epileptiforme
FV erros	B	0,103	-0,140	-0,196	0,195	-0,511	0,035	0,351	-0,414	-0,125
	P	0,498	0,321	0,199	0,142	0,487	0,032*	0,151	0,216	0,686

DD = Dígitos Ordem Direta; DI = Dígitos na Ordem Inversa; D total = Dígitos Total; JDD = Janelas Digitais Ordem Direta; JDI = Janelas Digitais Ordem Inversa; JDTot = Janelas Digitais Total; Sequência Total = acertos em Sequência de Números e Letras; WCST categoria = categorias completadas no WCST; WCST EP = erros perseverativos no WCST; WCST ENP = erros não perseverativos no WCST; WCST RP = respostas perseverativas no WCST; WCST PS = perda de setting no WCST; FAS total = total de acertos no Fluência Verbal Fonológica; FV total = total de acertos no Fluência Verbal Semântica (soma de acertos na categoria comidas e animais); FAE = Fármaco anti-epiléptico

B.2. Funções atencionais – atenção sustentada, atenção alternada e atenção seletiva

- O tempo transcorrido entre primeira e última crise epiléptica esteve associado ao pior desempenho atencional no teste MFFT total [**p=0,021**], ou seja, quanto maior o intervalo entre o início da epilepsia e seu controle, maior a medida que avalia o tempo de latência e a quantidade de erros das respostas no teste de atenção seletiva (pior o rendimento no MFFT total).
- O tempo de controle das crises epilépticas relacionou-se com a quantidade de perseverações emitidas ao longo do CPT [**p=0,041**]. Pacientes livres das crises epilépticas há mais tempo cometeram menos perseverações.
- O número de FAEs esteve associado com pior desempenho na quantidade de erros no TMT A [**p=0,021**], erros de comissão no CPT [**p=0,004**], detectabilidade no CPT [**p=0,027**] e erros perseverativos no CPT [**p=0,028**]. Pacientes em monoterapia apresentaram menor quantidade de erros do que aqueles em politerapia ou sem FAEs no TMT A. Já nas comissões, detectabilidade e perseverações do CPT, os pacientes sem FAEs apresentaram melhor rendimento do que aqueles que faziam uso de medicação.
- A presença de atividade epileptiforme intercrítica correlacionou-se negativamente com a detectabilidade do CPT [**p=0,022**], ou seja, os pacientes com atividade epileptiforme apresentaram menor detectabilidade no CPT.

- e) A lateralidade da atividade epileptiforme centrotemporoparietal teve associação com pior desempenho nos erros do MFFT [$p=0,02$], tempo de execução na parte A no TMT [$p=0,035$] e erros de omissão no CPT [$p=0,021$]. Pacientes com atividade epileptiforme em ambos os hemisférios tiveram pior rendimento do que aqueles com atividade epileptiforme unilateral.
- f) As variáveis clínicas idade de início da epilepsia, frequência de crises, e controle de crises não demonstraram correlação com o rendimento nos testes de atenção (Tabela 16).

Tabela 16 - Impacto das variáveis clínicas da epilepsia no desempenho dos Pacientes com EBICT nos testes de atenção

		Idade	Idade de início da epilepsia	Tempo transcorrido	Frequência de crises	Controle de crises	Tempo de controle	Número de FAE	Atividade epileptiforme	Lateralidade da atividade epileptiforme
MFFT erros	B	-4,142	1,928	2,071	0,877	2,275	0,222	-3,714	-5,049	8,375
	P	0,064	0,328	0,325	0,623	0,823	0,293	0,268	0,276	0,020*
MFFT tempo	B	52,336	-15,839	4,673	-38,321	213,635	1,694	-67,095	-137,974	-89,250
	P	0,215	0,677	0,908	0,281	0,293	0,676	0,306	0,136	0,225
MFFT tempo/item	B	2,617	-0,792	0,234	-1,916	10,682	0,085	-3,355	-6,899	-4,463
	P	0,215	0,677	0,908	0,281	0,293	0,676	0,306	0,136	0,225
MFFT total	B	-1348,300	1176,562	1688,345	-16,475	2454,129	153,844	-1461,558	-2543,096	1394,750
	P	0,059	0,073	0,021*	0,977	0,454	0,320	0,177	0,095	0,218
TMT A tempo	B	-3,596	-0,404	-0,096	0,512	-17,783	-0,266	-5,655	4,846	11,875
	P	0,315	0,901	0,978	0,864	0,306	0,448	0,313	0,527	0,035*
TMT A erros	B	-0,078	-0,102	-0,089	0,079	0,068	-0,013	-0,615	0,058	0,000
	P	0,611	0,475	0,561	0,545	0,927	0,408	0,021*	0,862	1,000
TMT B tempo	B	-1,567	-9,771	-2,249	-6,643	31,201	-2,055	8,728	0,857	-4,000
	P	0,892	0,368	0,844	0,502	0,580	0,088	0,631	0,973	0,860
TMT B erros	B	-0,537	-0,071	-0,131	-0,302	3,232	-0,020	-0,386	-0,039	0,875
	P	0,268	0,872	0,780	0,458	0,175	0,664	0,605	0,970	0,409
CPT omissões	B	-5,493	1,132	2,175	1,774	-23,383	-0,362	-0,576	-11,224	17,250
	P	0,316	0,815	0,671	0,683	0,360	0,499	0,945	0,341	0,021*
CPT comissões	B	-1,516	0,516	-0,208	0,835	-2,084	0,099	9,549	-4,077	-0,500
	P	0,400	0,748	0,902	0,563	0,802	0,574	0,004*	0,297	0,837
CPT RT	B	-11,766	1,030	2,574	-18,088	31,038	-3,635	-55,595	-44,035	37,133
	P	0,497	0,947	0,874	0,206	0,701	0,052	0,061	0,268	0,234

TABELA 16 - CONTINUA

CONCLUSÃO Tabela 16 - Impacto das variáveis clínicas da epilepsia no desempenho dos Pacientes com EBICT nos testes de atenção

		Idade	Idade de início da epilepsia	Tempo transcorrido	Frequência de crises	Controle de crises	Tempo de controle	Número de FAE	Atividade epileptiforme	Lateralidade da atividade epileptiforme
CPT SDRT	B	2,711	7,690	-3,141	-2,083	-52,812	-1,094	27,193	-57,623	-35,985
	P	0,897	0,684	0,874	0,902	0,591	0,598	0,410	0,215	0,257
CPT var	B	-10,894	4,630	5,587	-0,066	-4,566	0,324	11,356	-18,040	16,921
	P	0,135	0,466	0,405	0,991	0,888	0,639	0,305	0,242	0,104
CPT d	B	-0,033	0,035	0,042	-0,038	-0,010	-0,006	0,333	0,479	-0,005
	P	0,707	0,656	0,609	0,588	0,980	0,522	0,027*	0,022	0,947
CPT b	B	-0,172	0,288	0,296	-0,278	1,105	-0,010	-1,812	1,607	0,200
	P	0,779	0,603	0,612	0,575	0,700	0,873	0,075	0,236	0,362
CPT pers	B	-16,099	8,358	4,235	3,187	-10,719	-1,155	19,868	-21,719	17,250
	P	0,008	0,094	0,399	0,453	0,661	0,041*	0,028*	0,071	0,137
CPT RTb	B	0,005	-0,011	-0,004	0,005	-0,015	-0,001	-0,004	-0,006	-0,003
	P	0,584	0,186	0,609	0,475	0,729	0,280	0,793	0,742	0,865
CPT SDb	B	0,008	-0,012	0,001	-0,006	0,061	-0,001	0,047	-0,028	-0,048
	P	0,824	0,709	0,973	0,831	0,710	0,819	0,399	0,706	0,287
CPT RTisi	B	-0,030	0,003	0,004	0,000	-0,069	-0,001	0,024	-0,015	0,053
	P	0,103	0,846	0,792	0,977	0,403	0,652	0,388	0,693	0,089
CPT SDisi	B	-0,078	0,038	0,047	-0,018	0,018	0,003	0,077	-0,136	0,095
	P	0,115	0,379	0,302	0,635	0,933	0,524	0,306	0,194	0,155

MFFT erros: erros cometidos no teste MFFT; MFFT tempo: soma dos tempos de latências de resposta dos 20 itens do teste MFFT; MFFT tempo/item: MFFT tempo dividido pela quantidade de itens do teste MFFT (20 itens), ou seja, média do tempo de latência do teste MFFT; MFFT total: MFFT tempo x MFFT erros; TMT A tempo: tempo de execução, em segundos, da parte A do teste TMT; TMT A erros: erros cometidos na parte A do teste TMT; TMT B tempo: tempo de execução, em segundos, da parte B do teste TMT; TMT B erros: erros cometidos na parte B do teste TMT; CPT omissões: erros de omissão no teste CPT. CPT comissões: erros de comissão no teste CPT; CPT RT: tempo de reação de resposta no teste CPT; CPT SDRT: desvio-padrão do tempo de reação de resposta no teste CPT; CPT var: variabilidade do desvio-padrão no teste CPT; CPT d: índice de detectabilidade no CPT; CPT b: CPT pers: quantidade de perseverações cometidas no teste CPT; CPT RTb: tempo de reação de resposta por bloco de resposta no teste CPT; CPT SDb: desvio padrão por bloco de resposta do teste CPT; CPT RTisi: tempo de reação entre estímulos no teste CPT; CPT SDisi: desvio-padrão do intervalo entre estímulos

B.3. Funções Executivas quentes – Teoria da Mente, tomada de decisão em cenário de ambiguidade, tomada de decisão em cenário de risco e escala de comportamento para avaliação de impulsividade

- A idade de início da epilepsia influenciou o rendimento nos seguintes testes de FE quentes: BIS total [**p=0,025**], ou seja, o desempenho dos pacientes com início precoce foi pior.
- O tempo transcorrido entre primeira e última crise epiléptica teve impacto significativo no rendimento do BIS total, sendo que, quando maior a duração da

epilepsia, maior a quantidade de sintomas de impulsividade assinalados [p=0,017].

- c) O tempo de controle teve correlação negativa com o desempenho executivo quente, de modo que, pacientes livres de crises há menos tempo apresentaram maior pontuação total na escala BIS [p=0,008].
- d) O número de FAE teve correlação positiva com o teste *Faux Pas* [p=0,016]. Pacientes em monoterapia apresentaram melhor desempenho do que aqueles em politerapia ou sem FAEs.
- e) A lateralidade da atividade epileptiforme centrotemporoparietal teve impacto significativo no rendimento no IOWA [p=0,013], de modo que, pacientes com atividade epileptiforme no hemisfério direito apresentaram melhor rendimento do que aqueles com atividade esquerda e também do que aqueles com atividade epileptiforme bilateral.
- f) A presença de atividade epileptiforme demonstrou impacto negativo no teste BIS total [p=0,023].
- g) As variáveis clínicas frequência das crises e controle das crises epiléticas não apresentaram impacto significativo nos testes de FE quentes. (Tabela 17).

Tabela 17 - Impacto das variáveis clínicas da epilepsia no desempenho dos Pacientes com EBICT nos testes de FE quentes

		Idade p	Idade de início da epilepsia	Tempo transcorrido	Frequência de crises	Controle de crises	Tempo de controle	Número de FAE	Atividade epileptiforme	Lateralidade da atividade epileptiforme
Faux Pas	B	-0,252	2,350	1,189	2,028	-17,984	0,218	10,236	5,067	-8,250
	P	0,918	0,306	0,623	0,335	0,144	0,371	0,016*	0,345	0,064
IOWA	B	-2,704	2,956	1,150	-3,193	10,219	-0,028	8,106	3,748	-10,750
	P	0,607	0,544	0,824	0,476	0,688	0,956	0,331	0,741	0,027*
GDT	B	-2,031	2,717	1,825	-0,047	9,634	0,277	0,027	3,466	-4,125
	P	0,235	0,095	0,278	0,974	0,245	0,109	0,992	0,345	0,096
BIS	B	9,896	-9,013	-10,597	-2,205	-6,264	-0,880	7,569	-13,583	2,304
	P	0,025	0,026*	0,017*	0,335	0,639	0,008*	0,056	0,023*	0,654

DISCUSSÃO

Este estudo demonstrou que: 1º. os pacientes com EBICT têm pior performance em subdomínios das FE frias (formação de conceitos e controle inibitório) e quentes (ToM) quando comparados aos controles; 2º. os pacientes com epilepsia e/ou TDAH apresentaram pior rendimento em testes de FE, em especial quando houve a coexistência destas condições - achados estes que foram confirmados ao compararmos o grupo EBICT com TDAH ao grupo EBICT sem TDAH; 3º. as crianças e os adolescentes com EBICT e TDAH tiveram pior desempenho em domínios de funcionamento executivo e atencional quando comparados às com TDAH e sem epilepsia; 4º. observou-se uma correlação entre variáveis clínicas da epilepsia (especialmente tempo de controle de crises, número de FAEs, atividade epileptiforme e lateralidade da atividade epileptiforme) e o pior funcionamento executivo frio, quente e atencional.

Funcionamento Executivo na EBICT

O presente estudo é o primeiro a abordar os aspectos executivos frios e quentes nos pacientes com EBICT utilizando uma bateria neuropsicológica abrangente. As FE são um construto complexo composto de diferentes subdomínios relacionados com a solução eficaz de problemas e emissão de comportamentos direcionados a metas (Miyake et al., 2000; Miyake & Friedman, 2012).

Considerando o funcionamento executivo frio, nesse estudo, os pacientes com EBICT tiveram pior desempenho em formação de conceitos e controle inibitório quando comparados aos controles. Por outro lado, o desempenho foi semelhante ao dos controles em diversos domínios executivos frios, tais como: atenção sustentada, alternada (*shifting*), memória operacional, rastreo mental de informações semânticas sob condições delimitadas e flexibilidade mental. Pode-se dizer que o perfil de disfunção executiva fria dos pacientes com EBICT é sutil, envolvendo apenas alguns subdomínios executivos, sendo este padrão de déficit cognitivo anteriormente descrito por Lindgren et al. (2004).

Nossos achados de pior habilidade de formação de conceitos nos pacientes com EBICT foram também observados por Neri et al. (2012). Postulamos que o pior desempenho no item erros não perseverativos do WCST pode estar relacionado a uma dificuldade em encontrar uma lógica de categorização de conceitos ou mesmo em

manter o foco atencional (concentração) ou em operar mentalmente as informações (memória operacional). Tendo em vista que este grupo não teve maiores falhas nos domínios atencional e de memória operacional do que os controles, acreditamos que os déficits de formação de conceitos estão mais relacionados ao funcionamento executivo *per se*.

Em relação ao nosso resultado de que os pacientes com EBICT demonstraram pior desempenho em tarefa de controle inibitório em comparação a seus pares saudáveis, apesar da função atencional ser pouco investigada de forma mais detalhada na literatura sobre EBICT e de os resultados existentes serem obtidos a partir de instrumentos distintos, nosso achado confirma o de alguns estudos prévios que encontraram prejuízos na atenção seletiva na EBICT, tanto relacionados à lentidão de resposta (Baglietto et al., 2001; Deltour et al., 2008, 2007; Banaskiwitz, 2012), quanto à precisão da resposta dada (Gündüz and Demirbilek, 1999; Pinton et al., 2006; Chevalier, Metz-Lutz, & Segalowitz, 2000). Em contrapartida, outros estudos não apontaram prejuízos na atenção seletiva nessa população (Ay et al., 2009). Esta função está relacionada com as habilidades de manter o foco atencional em um estímulo específico, e responder a eles, enquanto inibe estímulos interferentes. É importante enfatizar que os nossos pacientes não apresentaram um perfil impulsivo de resposta, visto que, mesmo cometendo um maior número de erros, também foram mais lentos do que os sujeitos controles.

Por meio da análise mais detalhada das funções atencionais, observa-se que há desempenhos similares entre os grupos EBICT e controle na maior parte dos domínios investigados, indicando habilidade preservada de atenção alternada e sustentada, por exemplo. Tais resultados estão em concordância com aqueles previamente obtidos por outros autores que investigaram atenção alternada (Croona et al., 1999; Northcott et al., 2005; Banaskiwitz, 2012) e atenção sustentada (Banaskiwitz, 2012; Danielsson et al., 2009). Por outro lado, nossos resultados não corroboraram o de estudos que demonstraram pior capacidade de manter o foco atencional nos pacientes com EBICT quando comparados ao grupo controle (Baglietto et al., 2001; Cerminara et al., 2010; Giordani et al., 2006; Piccirilli et al., 1994). Uma possível explicação para estes achados discordantes pode ser a inclusão de uma proporção diferente de pacientes com EBICT e TDAH nos diferentes estudos. A prevalência de casos com TDAH nos

pacientes com EBICT não costuma ser informada, possivelmente por não ser avaliada, o que dificulta a comparação dos nossos achados com publicações anteriores.

Ainda em relação ao funcionamento executivo frio, os pacientes com EBICT e o grupo controle apresentaram desempenho semelhante em memória operacional verbal (Croona et al., 1999; Northcott et al., 2007; Banaskiwitz, 2012) e memória operacional visual (Croona et al., 1999; Goldberg-Stern et al., 2010; Northcott et al., 2005), corroborando estudos anteriores. Quanto à flexibilidade mental, nosso estudo não demonstrou diferenças entre os pacientes e os controles, sendo consistente com alguns achados da literatura (Banaskiwitz, 2012; Hoie, 2008). Todavia, os resultados relacionados ao WCST são controversos (Hoie et al., 2008; Neri et al., 2012). No estudo de Hoie et al. (2008), por exemplo, crianças e adolescentes com diferentes síndromes epilépticas apresentaram pior rendimento em todas as variáveis do WCST analisadas (perda de *setting*, erros, erros perseverativos, erros não perseverativos e respostas perseverativas) quando comparados aos controles, com exceção das crianças com EBICT, que obtiveram rendimento similar ao de seus pares saudáveis. Já segundo Neri et al. (2012), entretanto, os pacientes com EBICT tiveram pior desempenho do que os controles em todos os índices do WCST. Postulamos que tal diferença possa ser decorrente da amostra estudada e da possível inclusão de pacientes com transtornos psiquiátricos nos outros estudos, dado que frequentemente é negligenciado na literatura.

No que se refere ao domínio de abstração e pensamento lógico, os pacientes e os controles apresentaram desempenho semelhante, em concordância com o estudo de Gündüz, Demirbilek, & Korkmaz (1999). O rendimento semelhante entre os grupos também foi observado nos testes de fluência verbal fonêmica, corroborando estudos prévios (Goldberg-Stern et al., 2010; Northcott et al., 2005), e fluência verbal semântica. Outros estudos, todavia, apontaram melhor performance do grupo controle tanto na tarefa fonêmica (Croona et al., 1999; Banaskiwitz et al., 2012; Neri et al., 2012) quanto na semântica (Goldberg-Stern et al., 2010; Neri et al., 2012; Northcott et al., 2005). Algumas diferenças metodológicas podem explicar, ao menos em parte, os nossos achados discordantes. O estudo de Neri et al. (2012) utilizou uma pontuação categórica (escores foram classificados em “muito superior” a “comprometimento moderado”) para comparar o rendimento entre as amostras. Nos estudos que investigaram a fluência

semântica, em um deles foi usado apenas uma categoria (animais) para compor a avaliação dessa função (Neri et al., 2012), enquanto, em um segundo estudo (Goldberg-Stern et al., 2010), apesar da utilização de dois subtestes - metodologia semelhante à empregada no presente estudo, houve análise isolada de cada um deles. Finalmente, o terceiro estudo (Northcott et al., 2005) utilizou dados normativos e não um grupo controle pareado por sexo, idade, tipo de escola, como realizado em nosso trabalho.

O grupo EBICT também apresentou rendimento inferior aos controles no que se refere à Teoria da Mente, habilidade componente das FE quentes. Apenas um estudo prévio avaliou este subcomponente do funcionamento executivo quente (Genizi et al., 2012). Nosso resultados corroboram esse dado anterior e demonstram que o grupo EBICT apresenta pior desempenho na tarefa da ToM comparado aos controles. A cognição social é definida como o conjunto de habilidades para elaborar representações mentais das interações sociais e utilizá-las corretamente no contexto social (Baron-cohen et al., 1999; Giovagnoli, 2014). A Teoria da Mente, uma dessas habilidades, refere-se à capacidade de perceber e atribuir estados mentais (conhecimento, afeto, opinião, desejo, intenção) dos outros ou de si próprio, permitindo distinguir os estados mentais fundamentados na realidade daqueles que apresentem gafes, mentiras, metáforas ou persuasão (Giovagnoli, 2014; Shamay-tsoory & Aharon-peretz, 2007). Esse conhecimento é essencial para prever, interpretar e explicar os comportamentos próprios e de outros. Portanto, é um pré-requisito para uma interação social adequada.

Estudos de neuroimagem sobre ToM apontaram que essa função se baseia no funcionamento cerebral e na conectividade entre diversas regiões neuroanatômicas (Gallagher & Frith, 2003; Giovagnoli, 2014; Stone, Baron-cohen, Calder, Keane, & Young, 2003). Imagens estruturais, obtidas por meio de Ressonância Magnética e/ou Tomografia Computadorizada, ressaltaram o papel exercido pelo CPF medial (Rowe, Bullock, Polkey, & Morris, 2001; Shamay-tsoory & Aharon-peretz, 2007), CPF orbitofrontal (Stone et al., 2003), amígdala (Happe, 1999) e junção temporoparietal (Saxe & Wexler, 2005). Já os estudos com Ressonância Magnética Funcional e Tomografia por emissão de pósitrons demonstraram ativação do CPF orbitofrontal e medial e amígdala (Baron-cohen et al., 1999; Gallagher & Frith, 2003; Giovagnoli,

2014), sulco superior temporal e/ou junção temporoparietal direita (Saxe & Wexler, 2005; Völlm et al., 2006). Observa-se, portanto, que, em adultos, as bases neurais das FE quentes, em especial da ToM, foram bem investigadas e demonstraram que este subdomínio da cognição social relaciona-se a uma rede relativamente circunscrita de áreas cerebrais, incluindo o CPF medial e a junção temporoparietal, em especial a direita (Amodio & Frith, 2006; Saxe, 2005). Estudos com crianças em idade pré-escolar demonstraram resultados similares (Sabbagh, Bowman, Evraire, & Ito, 2009). Outros estudos também demonstraram que, na EBICT, a atividade epileptiforme interictal sobre as regiões centrotemporais estão relacionadas a redes cerebrais funcionais específicas (giro frontal superior bilateral, giro frontal médio esquerdo, giro temporal médio esquerdo e precuneus direito) (Ibrahim et al., 2014; Laufs et al., 2007; Xiao et al., 2016), cujo funcionamento e estrutura estão associados, dentre a diversas observações clínicas e neuropsicológicas, à ToM. Portanto, a partir de tais achados quanto aos correlatos neuroanatômicos da ToM e da atividade epileptiforme na EBICT, nos parece plausível hipotetizar que a atividade epileptiforme interictal ou ictal frequente na região centrotemporal na EBICT pode interferir de forma significativa na ToM, corroborando com nossos resultados encontrados de prejuízos nesse domínio em pacientes com EBICT.

O presente estudo, juntamente com o realizado por Genizi et al. (2012), são os pioneiros na investigação da ToM na EBICT. Alguns poucos trabalhos investigaram esta função em crianças e adolescentes com outras síndromes epiléticas (Hu, Jiang, Hu, Ma, & Wang, 2016; Lunn, Lewis, & Sherlock, 2015). Investigar a ToM na epilepsia é fundamental, pois as dificuldades nessa função cognitiva estão relacionadas a prejuízos nas habilidades sociais, comunicação, atenção e aprendizagem (Giovagnoli, 2014; Lunn et al., 2015; Schenkel, Marlow-O'Connor, Moss, Sweeney, & Pavuluri, 2008).

Ainda considerando o funcionamento executivo quente, não foram encontradas diferenças entre os grupos no que se refere à tomada de decisão em cenário de risco ou em cenário de ambiguidade. Esta função executiva quente não foi previamente estudada nos pacientes com EBICT, nem em outras síndromes epiléticas da infância. Desta forma, considerando-se o grupo como um todo, os pacientes com EBICT não apresentaram prejuízos na análise das alternativas e seleção daquelas mais

apropriadas e mais rentáveis para se chegar à meta, considerando as consequências prévias de escolhas e os feedbacks ambientais recebidos, sejam eles explícitos ou implícitos.

A fisiopatologia dos déficits cognitivos na EBICT é controversa. Uma hipótese é que o impacto da atividade epileptiforme interictal freqüente leva ao comprometimento cognitivo, como ao prejuízo das habilidades verbais, provavelmente relacionada à disfunção centrottemporal (Croona et al., 1999; Lindgren et al., 2004). Além disso, estudos recentes de neuroimagem estrutural e funcional apontam para uma ruptura de redes frontais temporária nessas crianças (Filippini et al., 2016), relacionadas ao funcionamento executivo de modo geral, sobretudo ao frio. O córtex pré-frontal apresenta propriedades especiais que conferem a ele possibilidade de mediar e controlar o funcionamento executivo. É a região cortical que mais possui conexões com outras e recebe diretamente a entrada de outras áreas associativas, bem como o maior alvo das informações processadas nos circuitos límbicos e suas projeções. Tais características lhe conferem a habilidade cortical exclusiva de integrar as informações (de recompensa, memória, emoção, somatossensoriais e estímulos externos), unificá-las e direcionar um comportamento para uma meta. Em relação especificamente ao funcionamento executivo frio, o circuito CPF dorsolateral teria envolvimento com o planejamento, estabelecimento de metas, flexibilidade cognitiva, fluência verbal e memória operacional (Anderson, 2001; Royall et al., 2002). Prejuízos, portanto, nas redes e conexões frontais, como observado na EBICT, poderiam estar associados às dificuldades executivas observadas nesses pacientes, conforme demonstrado nos resultados de nosso estudo.

É importante colocar que as hipóteses de (1) anormalidades funcionais causadas pela atividade epileptiforme e de (2) presença de um córtex disfuncional causando os déficits cognitivos e os transtornos psiquiátricos, além da epilepsia (epifenômenos), são complementares.

Um fator que foi negligenciado nos estudos anteriores sobre o funcionamento executivo dos pacientes com EBICT é a possibilidade da coexistência de TDAH nestes pacientes. A presença de um quadro comórbido de TDAH possivelmente levará a um pior funcionamento atencional e executivo. Portanto, o diagnóstico deste transtorno e a

determinação da prevalência dele nesta população são essenciais na investigação das funções cognitivas destas crianças e adolescentes.

A Comorbidade do TDAH na EBICT: Análise Intragrupo

As crianças e adolescentes incluídas no presente estudo passaram por avaliação psiquiátrica e a investigação dos sintomas atencionais/executivos e de impulsividade foram corroborados por escalas de autopreenchimento respondidas pelos pais. Em nosso grupo, 52,17% dos pacientes apresentaram TDAH. A prevalência deste transtorno nos pacientes com EBICT varia de 26 a 64% (Hermann et al., 2010; Hermann et al., 2007; Kim, Yum, Kim, & Ko, 2014). Desta forma, acreditamos que os achados descritos neste trabalho podem ser generalizados para os demais pacientes com EBICT. Deve-se considerar que o nosso estudo, assim como estes outros citados, foi realizado em centros terciários com a inclusão de pacientes mais graves.

O perfil de disfunção executiva dos pacientes com EBICT deixa de ser tão sutil quando separamos o grupo considerando a presença de TDAH. Comparando o grupo EBICT com TDAH aos sujeitos controles, observou-se um rendimento pior dos pacientes em flexibilidade mental, fluência verbal fonêmica, atenção seletiva, atenção sustentada e ToM. Não há estudos anteriores que tenham realizado essa análise.

O grupo EBICT sem TDAH obteve desempenho inferior apenas em flexibilidade mental e em ToM quando comparados aos seus controles saudáveis, demonstrando um fenótipo de disfunção executiva distinto, menos grave do que o apresentado pelo grupo EBICT com TDAH. Estas disfunções cognitivas, entretanto, ainda podem ter um impacto significativo sobre a adaptação social e o rendimento acadêmico.

Por fim, a análise intragrupo direta (EBICT com TDAH *versus* EBICT sem TDAH), revelou que os pacientes com EBICT e TDAH apresentam pior desempenho do que os pacientes com EBICT sem TDAH em: fluência verbal fonêmica, controle inibitório, atenção alternada e em distintos subdomínios de atenção sustentada – consistência no tempo de reação, variabilidade da velocidade de respostas ao longo do teste, perseverações, desaceleração e inconsistência no tempo de reação à medida que o intervalo de apresentação entre os estímulos aumentou. Cabe colocar que, apenas um outro estudo considerou a comorbidade da epilepsia com TDAH em suas análises, investigando apenas um único domínio cognitivo (atenção sustentada), em quatro de

seus subdomínios (erros de omissão, erros de comissão, tempo de reação e erro padrão no tempo de reação) (Kim et al., 2014). Nesse estudo de Kim et al. (2014), a análise intragrupo com uma amostra composta por 49 pacientes com EBICT (32 com TDAH [65,3%] e 17 sem TDAH [34,7%]), demonstrou que o grupo com EBICT e TDAH apresentou pior atenção seletiva (maior quantidade de erros de omissão, sinalizando desatenção). Não houve comparação com grupo controle saudáveis/dados normativos, nem com grupo com TDAH sem epilepsia. Além disso, os pacientes com EBICT incluídos apresentavam outras comorbidades (sem realização de covariação ou análise do impacto da presença destas) em ambos os grupos (tanto no grupo com TDAH, quanto no grupo sem TDAH, em 20,3% por pacientes).

No presente estudo, observamos que a presença do TDAH nos pacientes com EBICT impactou negativamente o rendimento neuropsicológico em fluência verbal fonêmica, em erros cometidos e tempo de execução em atenção alternada e em vários domínios de atenção sustentada, quando comparados aos pacientes com epilepsia, sem TDAH. Os pacientes com EBICT com TDAH apresentaram prejuízos cognitivos em cinco subtestes a mais do que os observados nos pacientes com EBICT sem TDAH, quando comparados a seus controles, demonstrando o efeito do TDAH no funcionamento executivo dos pacientes com epilepsia (**Figura 3**). Verificamos, desta forma, que a EBICT com TDAH apresenta um perfil neuropsicológico distinto e mais prejudicado (maior quantidade de domínios executivos afetados). A presença do TDAH nessa síndrome epilética pode ser considerada, portanto, como um agravante para os prejuízos neuropsicológicos executivos e deveria sempre ser considerada na investigação clínica destes pacientes.

Estudos anteriores demonstraram que os pacientes com EBICT possuem prejuízos em fluência verbal fonêmica (Croona et al., 1999; Neri, 2012; Baglietto et al., 2001; Lindgren et al., 2004; Riva et al., 2007). Todavia, em nosso estudo, estes prejuízos somente ficaram evidentes na comparação direta entre os grupos EBICT com TDAH *versus* EBICT sem TDAH. Deve-se considerar que, em nenhum desses outros estudos acima citados, a metodologia contou com a divisão dos grupos, covariação ou exclusão dessa comorbidade, como já dito anteriormente. Por esta razão, o funcionamento cognitivo particular dos pacientes com EBICT e TDAH podem estar influenciando os achados descritos anteriormente. A lentificação na velocidade de

execução e a menor precisão de resposta nas atividades de atenção sustentada seguem a premissa anterior. Os prejuízos na atenção sustentada, perseveração de respostas, lentidão no tempo de reação, inconsistência na velocidade de resposta a partir da variação da aparição do estímulo, também são encontrados em diversos estudos como resultados do grupo TDAH em relação aos controles (Barkley, 1997; Barkley, 2010; Brown, Reichel, & Quinlan, 2009; Saylor, Buermeyer, Spencer, & Barkley, 2002).

Considerando os mecanismos fisiopatológicos, Kim et al. (2015), em estudo utilizando morfometria e volumetria, demonstraram que os pacientes com EBICT apresentavam maior volume dos giros frontal superior, temporal superior, médio e pars triangularis do opérculo esquerdo do que seus controles saudáveis. A análise com morfometria baseada no voxel também demonstrou uma maior concentração de substância cinzenta no precuneus direito, do giro orbitofrontal esquerdo, giro opercular – pars orbitalis, giro precentral, putâmen bilateral e amígdala. Já na comparação intragrupo, pacientes com EBICT e TDAH apresentaram maior volume do giro do cíngulo anterior e posterior esquerdo e da pars opercularis esquerda, em comparação aos pacientes EBICT sem TDAH. A análise estrutural dos grupos EBICT com e sem TDAH e a demonstração de alterações em áreas que possuem estreita correlação com o funcionamento executivo dão embasamento aos nossos achados. A conexão anátomo-funcional destas regiões com as habilidades de memória operacional, tomada de decisão, sistema límbico (FE quentes), bem como de atenção seletiva, controle inibitório e fluência verbal é relevante (Forstmann, van den Wildenberg, & Ridderinkhof, 2008). Tais achados proveem evidências estruturais para os nossos achados clínicos de que pacientes EBICT sem e com TDAH apresentam um perfil de funcionamento executivo distinto, com um espectro de gravidade quanto a quantidade de prejuízos apresentados.

↓ EBICT sem TDAH [vs Controle]	↓ EBICT com TDAH [vs Controle]	↓ EBICT com TDAH [vs EBICT sem TDAH]
<ul style="list-style-type: none"> • FP • WCST ENP 	<ul style="list-style-type: none"> • FP • WCST ENP • WCST EP • FAS total • MFFT total • CPT SDRT • CPT pers 	<ul style="list-style-type: none"> • FAS total • TMT B tempo • TMT B erros • CPT SDRT • CPT var • CPT pers • CPT RTisi • CPT SDisi

Figura 3 – Comparação dos subtestes com rendimento inferior em cada análise de subgrupo realizada

Outro objetivo específico desse estudo foi avaliar se o perfil cognitivo dos pacientes com EBICT e TDAH é semelhante ao de indivíduos com TDAH sem epilepsia. A premissa de que os pacientes com TDAH e epilepsia apresentam um perfil de desempenho executivo particular é pertinente, sendo pautada também nas diferenças clínicas entre tais grupos. Na população em geral, a prevalência do TDAH é estimada em 5,29%, com predomínio no sexo masculino e do subtipo misto (Polanczyk, Willcutt, Salum, Kieling, & Rohde, 2014; DSM IV-R, 2000; Dunn & Kronenberger, 2005; Hermann et al, 2007). Nos pacientes com epilepsia da infância, a prevalência é muito maior (com índices entre 25 e 50%), há predomínio do subtipo desatento e distribuição homogênea entre os gêneros (Tovia et al., 2011; Kang et al., 2015; Hermann et al., 2006). Considerando-se a alta prevalência de TDAH na epilepsia, postula-se que haja alguma relação entre tais transtornos. Ao mesmo tempo, as manifestações clínicas distintas do TDAH na população com e sem epilepsia sugerem que os dois grupos (TDAH com epilepsia e TDAH sem epilepsia) possuam características próprias e particulares, inclusive no que se refere ao rendimento cognitivo e executivo. Dessa forma, investigar as características da presença ou da ausência dessa comorbidade na EBICT torna-se ainda mais relevante.

Nossos pacientes com EBICT e TDAH apresentaram predomínio do subtipo desatento, corroborando o esperado para crianças com epilepsia, independentemente da síndrome epiléptica investigada (Hermann et al., 2007).

A comparação entre os pacientes com EBICT e TDAH e pacientes com TDAH sem epilepsia e sem atividade epileptiforme demonstrou que os pacientes com epilepsia apresentaram pior desempenho em fluência verbal fonêmica, em controle inibitório e atenção sustentada. Pode-se postular, dessa forma, que há um perfil executivo distinto, com um pior rendimento nos pacientes com epilepsia e com TDAH. Esses resultados estão em concordância com os estudos sobre epilepsias da infância e TDAH (que não consideram as síndromes epiléticas em suas especificidades e separadamente) (Dunn & Kronenberger, 2005; Hermann et al., 2007; Kwong et al., 2016), nos quais as crianças com epilepsia e TDAH apresentaram pior rendimento do que o grupo TDAH em diversos subdomínios das FE.

Impacto das Variáveis Clínicas da Epilepsia no Funcionamento Executivo

Esse trabalho também teve como objetivo específico verificar a influência de determinadas variáveis da epilepsia e das crises epiléticas nas funções atencionais e executivas quentes e frias.

A idade de início da epilepsia esteve associada ao pior desempenho na escala de avaliação de funcionamento executivo quente – a BIS – ou seja, quanto mais precoce o início da epilepsia, pior o controle da impulsividade, avaliado por este instrumento. Este resultado corrobora estudos anteriores, que postulam que o início precoce das crises epiléticas leva a maior interferência no desenvolvimento cerebral e, a médio e longo prazo, a maior efeito na cognição (Aldenkamp, 2006; Vingerhoets, 2006; Hoie et al., 2006). Além disso, o impacto das crises epiléticas em um córtex ainda em desenvolvimento poderia prejudicar o processo de maturação cortical, a mielinização e, conseqüentemente, a aquisição das habilidades cognitivas e, especificamente, das FE (Hermann et al., 2010; Hermann, Jones, Sheth, & Seidenberg, 2007; Hermann et al., 2017; Piccirilli, Alessandro, Tiacci, & Ferroni, 1988).

O maior intervalo entre o início da epilepsia e o controle das crises epiléticas mostrou-se relacionado ao pior desempenho em medida de atenção seletiva que considera tempo de reação e a precisão da resposta. Estudos anteriores não

analisaram tal variável (Croona et al., 1999; Gündüz & Demirbilek, 1999; Lindgren et al., 2004) ou tiveram resultados contraditórios (Neri et al., 2012).

As variáveis clínicas (1) tempo da última crise até o momento da avaliação neuropsicológica atual (nos casos de epilepsias controladas), (2) número de FAEs, (3) atividade epileptiforme intercrítica e (4) lateralidade da atividade epileptiforme demonstraram maior associação com o desempenho executivo e atencional, pois tais variáveis impactaram no desempenho de um maior número de domínios cognitivos do que as outras.

Pacientes livres de crises epiléticas há mais tempo, ou seja, com maior tempo de controle, tiveram melhor rendimento nos testes de fluência verbal semântica. Essa variável clínica também foi relevante para a melhor performance em atenção sustentada e em controle inibitório. Dessa forma, observa-se que o tempo de controle das crises epiléticas teve um impacto relevante tanto no funcionamento executivo frio quanto no quente.

As crises epiléticas no cérebro em desenvolvimento estão relacionadas a um pior rendimento cognitivo, particularmente nas atividades que envolvem áreas cerebrais associadas à linguagem (Aldenkamp, 2006; Northcott et al., 2005; Piccirilli et al., 1988; Vingerhoets, 2006), lobos frontais (Kim et al., 2015) e conectividade (Piccirilli, 1988; Hermann, 2005). Neste contexto, quanto maior o tempo livre de crises epiléticas, melhor será o desenvolvimento do córtex (Baglietto et al., 2001; Jeong et al., 2011; Metz-Lutz et al., 2011; Northcott et al., 2005; Piccirilli et al., 1988) e o desempenho de suas funções sem interferências, assim como o aprendizado de estratégias para aprimorar seu desempenho (Aldenkamp, Baker, & Meador, 2004; Hermann et al., 2010, 2007; Hermann & Seidenberg, 1995; Hermann et al., 2006).

Em relação ao tempo de controle das crises epiléticas, pacientes livres de crises há mais tempo tiveram maior número de erros nos testes de fluência verbal semântica. Esse resultado foi inesperado. Entretanto, é possível considerar que estes pacientes que estavam sem crises epiléticas há mais tempo geraram maior quantidade de palavras (conforme descrito acima) e, devido a essa maior velocidade de rastreamento mental associado ao menor controle inibitório demonstrado por estes pacientes, eles acabaram tendo maior probabilidade de cometer erros. De tal maneira, poderia ocorrer

tal correlação positiva entre tempo de controle e quantidade de erros em fluência verbal semântica.

No que se refere à relação entre o número de FAEs e o funcionamento cognitivo, o efeito das FAEs sobre a cognição e o comportamento é conhecido, sobretudo quando estes são utilizados em associação (Uijl et al., 2006; Lagae, 2006). Ao diminuírem a excitabilidade neuronal e, conseqüentemente, as crises epiléticas, afetam os mecanismos excitatórios do neurônio e podem prejudicar a cognição (Meador, 2006). Meador, em revisão sistemática sobre o efeito das FAEs sobre a cognição, demonstrou que praticamente todas as FAEs possuem efeitos negativos sobre a cognição, ao se compararem sujeitos saudáveis com e sem FAE (Meador, 2006).

Em nosso estudo, o número de FAEs utilizados apresentou relação com o desempenho atencional, corroborando estudos prévios (Meador, 2006; Northcott et al., 2005). Pacientes sem FAEs obtiveram melhor controle inibitório, atenção seletiva e menor impulsividade em atividade de atenção sustentada comparados aos pacientes em politerapia ou monoterapia, em anuência com outros autores que apontam a correlação negativa entre quantidade de fármacos e rendimento nas tarefas de atenção (Northcott et al., 2005). Na cognição social (ToM), os pacientes em monoterapia demonstraram melhor desempenho do que aqueles em politerapia. Há um consenso sobre a influência negativa da politerapia no desempenho cognitivo (Meador, 2006; Hoie et al., 2006).

Embora alguns autores postulem que seriam as crises epiléticas e as condições subjacentes que levam a elas, e não o tratamento com os FAEs, que prejudicariam o funcionamento cognitivo (Staden et al., 1998; Aldenkamp et al., 2004; Piccirilli et al., 1988), fica cada vez mais evidente que há muitos mecanismos que levam à disfunção cognitiva e os FAEs possivelmente também têm um papel contribuidor.

Por fim, a presença de atividade epileptiforme interictal teve um impacto negativo sobre a memória operacional visual, precisão da discriminação entre estímulos alvo e não-alvo em atividade de atenção sustentada e impulsividade no dia-a-dia, indicando, portanto, que os pacientes EBICT sem alteração atual no EEG possuem melhor rendimento nesses domínios executivos do que os pacientes com atividade epileptiforme atual. Em concordância com estudos anteriores (Baglietto et al., 2001; Metz-Lutz et al., 2011; Northcott et al., 2005; Piccirilli et al., 1988), corroboramos a

hipótese de que a atividade epileptiforme relaciona-se a um pior desempenho neuropsicológico. Em estudos realizados anteriormente com essa população, foi constatada melhora no desempenho cognitivo após a normalização do EEG, reforçando nossos achados e também indicando a importância da realização de estudos longitudinais futuros com esses pacientes.

Ao avaliarmos o impacto da lateralidade da atividade epileptiforme interictal nas FE de crianças e adolescentes com EBICT, observamos que um pior rendimento nos domínios executivos frios de memória operacional (verbal e visual), formação de conceitos para estímulos visuais e rastreo mental fonêmico sob demanda de tempo restrita estiveram relacionados à presença de atividade epileptiforme bilateral. A correlação entre o pior desempenho em tarefas de FE e a presença de atividade epileptiforme bilateral – em comparação à atividade unilateral – foi previamente demonstrada (Piccirilli et al., 1988). Ainda no que se refere ao desempenho em tais subdomínios executivos frios, com relação à lateralização unifocal, a presença de atividade epileptiforme no hemisfério esquerdo correlacionou-se a um pior rendimento em tais funções. Tais achados foram demonstrados previamente em estudos anteriores, nos quais a presença da atividade epileptiforme à esquerda mostrou-se associada a um maior prejuízo em: fluência verbal fonêmica (Northcott et al., 2005; Piccirilli et al., 1988; Riva et al., 2007), categorização e formação de conceitos (Northcott et al., 2005, 2007; Banaskiwitz, 2012) e processamento de informações visuais (Piccirilli et al., 1994, 1988; Banaskiwitz, 2012). Em relação à memória operacional verbal, os achados são contraditórios: alguns estudos ou não apontaram diferenças entre o rendimento dos grupos direita e esquerda ou então o grupo com lateralidade do foco epileptiforme à direita tiveram pontuações mais baixas (Northcott et al., 2005, 2007; Banaskiwitz, 2012).

Observamos também que os pacientes com atividade epileptiforme interictal nos dois hemisférios tiveram pior rendimento do que aqueles com atividade epileptiforme unilateral na velocidade de execução e precisão da resposta em tarefas de atenção seletiva e sustentada, indicando lentidão e desatenção. Os estudos que investigaram os domínios atencionais da EBICT são escassos, sobretudo aqueles que consideram a relação entre tais funções cognitivas e a lateralidade da atividade epileptiforme. Dentre os poucos realizados com esse objetivo, foi constatado que a presença de descarga

bilateral impactou negativamente o rendimento em testes de atenção (Piccirilli et al., 1994), corroborando os nossos achados. Entretanto, outros estudos concluíram que ou houve um pior desempenho em funções atencionais com atividade epileptiforme à direita (Piccirilli et al., 1994) ou não se observou correlação entre lateralidade e atenção (Danielsson & Petermann, 2009; Giordani et al., 2006; Banaskiwitz, 2012). A relação entre a lateralidade da atividade epileptiforme e o rendimento em tarefas de atenção precisam ser melhor investigadas e descritas. Poucos estudos foram conduzidos e, dentre os que já foram feitos, poucos subdomínios atencionais foram incluídos.

Na tarefa de tomada de decisão envolvendo cenário ambíguo e adiamento da gratificação, observamos que os pacientes com atividade epileptiforme interictal no hemisfério direito apresentaram melhor rendimento do que aqueles com atividade esquerda e também do que aqueles com atividade epileptiforme bilateral. Nenhum trabalho foi conduzido previamente a fim de analisar o impacto da lateralidade da atividade epileptiforme nas FE quentes. Nossa hipótese é de que o pior rendimento dos pacientes com atividade epileptiforme à esquerda, em comparação com aqueles com descargas à direita, possa estar relacionado ao tipo de tarefa, que envolve abstração, estímulos visuais e representações mentais. Conforme descrito e citado anteriormente, a presença de atividade epileptiforme à esquerda, quer estas fossem uni ou bilaterais, mostrou-se relacionada às funções de abstração, linguagem e processamento visual.

Assim, apesar de nossos resultados e o de estudos prévios parecerem não ser conclusivos e, muitas vezes, controversos no que se refere aos prejuízos executivos e à lateralidade da atividade epileptiforme, observa-se que há correlações entre o hemisfério acometido pela atividade epileptiforme e o desempenho nas FE, demonstrando que paroxismos interictais focais podem interferir na cognição em seus diferentes componentes (Deonna et al., 2000; Holmes & Lenck-Santini, 2006).

A partir dos resultados desse estudo, é possível observar que vários fatores influenciam o funcionamento cognitivo e executivo, como a presença da comorbidade do TDAH, número de FAEs, presença e lateralidade da atividade epileptiforme interictal e tempo de controle, entre outros (Hoie et al., 2008; Neri et al., 2012; Banaskiwitz, 2012; Deonna et al., 2000). Além disso, é importante considerar que, na epilepsia, a ocorrência tanto dos prejuízos executivos quanto das comorbidades psiquiátricas podem ser compreendidas como epifenômenos (Deonna et al., 2000). Dessa forma, as

crianças com epilepsia apresentariam maior risco para desenvolver déficits cognitivos e psiquiátricos distintos. Os déficits executivos, o TDAH e a epilepsia compartilhariam, assim, mecanismos fisiopatológicos comuns, de forma que haveria uma relação bidirecional entre eles, com a presença de um fator subjacente em comum – possivelmente o córtex e as estruturas cerebrais disfuncionais – favorecendo a ocorrência de epilepsia, de prejuízos executivos e de transtornos psiquiátricos. Estas hipóteses são complementares, não excludentes, e devem ser consideradas.

O protocolo de avaliação neuropsicológica desenvolvido para este estudo considerou a complexidade das FE, a literatura sobre funcionamento executivo/atencional de modo geral e na EBICT e os testes clássicos da Neuropsicologia, tais como a WISC para aferir o quociente intelectual, o CPT para avaliar a atenção sustentada e o WCST para investigação da flexibilidade mental (Lezak, 1995; Spreen & Strauss, 1991; Strauss, Sherman & Spreen, 2006; Conners & Staff, 2000; Rzezak et al., 2012). Desse modo, optou-se por usar uma bateria abrangente e sensível para investigar as funções atencionais e executivas dos pacientes com EBICT. Além disso, incorporamos testes em nossa bateria que não são frequentemente utilizados em epilepsia, porém são paradigmas para a investigação e delineamento das FE quentes, tais como o FP para avaliação da ToM e IGT, GDT e BIS para investigação da tomada de decisão e impulsividade (Baron-Cohen et al., 1999; Bechara et al., 1994; Bechara, Tranel & Damasio, 2000).

Neste estudo, a bateria de testes selecionada para avaliar as FE apresentou-se similar, porém mais extensa, do que as utilizadas em outros estudos. Foram aplicados 22 paradigmas, incluindo-se os instrumentos utilizados nos critérios de inclusão e exclusão da pesquisa. Para a análise dos resultados, foram incluídos 15 paradigmas (42 subtestes) para avaliação do funcionamento atencional e executivo quente e frio. Estudos neuropsicológicos anteriores em pacientes com EBICT utilizaram, em média, três paradigmas para mensurar as FE (Cerninara et al., 2010b; Goldberg-Stern et al., 2010; Gündüz & Demirbilek, 1999) e, no melhor do nosso conhecimento, o estudo que utilizou a bateria mais abrangente, utilizou oito paradigmas (Banaskiwitz, 2012).

O uso de um maior número de paradigmas só tem significado se um maior número de funções for avaliada. Neste cenário, pudemos avaliar as FE frias (clássicas) e quentes (relacionadas à emoção e à gratificação do comportamento). A importância

de investigar as FE em seus múltiplos componentes, bem como o rendimento semelhante entre pacientes e controles em alguns testes, mas não em outros, reforçam a complementaridade entre os testes selecionados para a composição do nosso protocolo e a necessidade de uma bateria abrangente para investigação do funcionamento executivo quente e frio, pois este é constituído por diferentes constructos, que não podem ser avaliados com um único paradigma (Ardila, 2008; Hofmann, Schmeichel, & Baddeley, 2012; Miyake et al., 2000; Miyake & Friedman, 2012).

Esse estudo é o primeiro, dentre a série sobre funções cognitivas e EBICT, a considerar a influência do TDAH no desempenho executivo nessa síndrome epiléptica em seu desenho de estudo e metodologia, dividindo o grupo de pacientes a partir da presença ou não de TDAH. Esta divisão ocorreu devido à reconhecida influência do transtorno atencional no funcionamento cognitivo, sobretudo nas funções executivas e atencionais. Como o TDAH é a comorbidade mais frequente nas epilepsias da infância, os prejuízos cognitivos do TDAH na EBICT podem estar sobrepostos àqueles encontrados na epilepsia (Dunn & Kronenberger, 2005; Hermann et al., 2007; Kim et al., 2014). Estudar as funções cognitivas na EBICT considerando tal aspecto é, portanto, conhecer o(s) (distintos) perfil(is) cognitivo(s) dessa epilepsia e poder delinear quais dificuldades podem estar relacionadas à epilepsia, à comorbidade e/ou a ambos. Além disso, nossa pesquisa possuiu critérios de inclusão e exclusão rígidos, contando com a triagem neurológica e psiquiátrica para todos os participantes e excluindo as crianças e adolescentes com transtornos psiquiátricos e QI inferior a 80, a fim de tornar a amostra homogênea.

Além disso, este também é o primeiro trabalho que utiliza o conceito de FE quentes e frias e analisa ambas as esferas do funcionamento executivo em pacientes com EBICT. Também é o primeiro a investigar as FE Quentes em seus múltiplos aspectos (tomada de decisão envolvendo situações ambíguas e de risco, impulsividade, ToM) nessa população. Não há nenhum trabalho que tenha investigado a tomada de decisão nesses pacientes e apenas um deles investigou a ToM (Genizi, Shamay-tsoory, Shahrar, Yaniv, & Aharon-perez, 2012). No melhor do nosso conhecimento, até o momento, não há nenhum estudo que tenha investigado tomada de decisão nas epilepsias da infância.

Ao considerar como foco da nossa análise os domínios componentes das FE separadamente e, dentro de cada domínio, as variadas habilidades integrantes de cada um deles, aproxima-se a teoria da prática. Primeiro, por incluir os processos emocionais e a tomada de decisão como parte importante da capacidade de resolução de problemas e também por englobar os correlacionados, mas múltiplos e distintos, processos executivos que compõem cada um dos domínios executivos. Segundo, por investigar de forma abrangente tanto as FE frias quanto as FE quentes, o que se revela importante sobretudo na infância, considerando o desenvolvimento cerebral e as experiências ambientais, como ensino formal, às quais estão submetidas nessa faixa etária: prejuízos executivos nesse período podem repercutir no funcionamento também na vida adulta, em seus âmbitos social, acadêmico, laboral, dentre outros (Ardila, 2008; Hofmann et al., 2012; Mischel et al., 2011). Ao delinear o funcionamento global do paciente com EBICT, é possível traçar intervenções adequadas e minimizar os prejuízos executivos encontrados e/ou reforçar potencialidades como forma de desenvolver estratégias para suprir as fragilidades (Hernandez et al., 2002; Miyake et al., 2000; Pontes et al., 2013) .

A atenção já foi anteriormente abordada nessa síndrome (Cerminara et al., 2010; Deltour et al., 2007, 2008; Metz-Lutz & Filippini, 2006; Piccirilli et al., 1994; Pinton et al., 2006). Entretanto, poucos estudos avaliaram os diversos domínios que a compõem, de modo que, a maior parte destes, avalia apenas a atenção alternada e a atenção seletiva, por meio de, em média, dois paradigmas (Metz-Lutz et al., 2011; Neri et al., 2012; Pinton et al., 2006). Este estudo avalia as diferentes funções atencionais por meio de 20 subtestes, contemplando também a investigação da atenção sustentada. Também é um dos únicos estudos a utilizar o teste CPT na EBICT (Kim et al., 2014), sendo este instrumento considerado um teste padrão ouro para avaliação neuropsicológica da atenção.

Por fim, outro ponto em relação à metodologia a ser discutido é a inclusão da idade cronológica como uma das variáveis independentes no modelo de regressão linear que investiga o impacto das variáveis clínicas da epilepsia e das crises epiléticas no funcionamento executivo (variável dependente). Esse cuidado metodológico foi realizado para evitar o estabelecimento de relações incorretas entre o desempenho executivo dos pacientes e as variáveis clínicas da epilepsia que envolvem

a passagem de tempo, tais como tempo de controle e tempo transcorrido entre a primeira e última crise, por exemplo. Ao se incluir a idade cronológica como uma variável independente no modelo de regressão, juntamente às outras variáveis clínicas, corrige-se eventuais falsas correlações entre variáveis clínicas e a FE, pois se passa a considerar, dentro do modelo, fatores de desenvolvimento e da idade cronológica que poderiam estar sendo atribuídas às variáveis clínicas da epilepsia. Dessa forma, apenas as correlações não decorrentes do desenvolvimento etário normal mantêm-se, possibilitando a compreensão mais fidedigna do impacto das variáveis clínicas sobre o funcionamento cognitivo (e de quais variáveis sobre quais subdomínios cognitivos).

Ao optarmos pela maior rigidez metodológica, diminuímos a nossa possibilidade de recrutamento. Dessa forma, novos estudos devem ser conduzidos com um maior número de pacientes. Entretanto, é importante levar em conta que a amostra de pacientes com EBICT desse trabalho está em concordância com a maior parte das publicações que versam sobre este tema (Genizi, Shamay-Tsoory, Shahrar, Yaniv, & Aharon-Perez, 2012; Gündüz & Demirbilek, 1999; Lindgren et al., 2004; Neri et al., 2012; Northcott et al., 2005).

CONCLUSÕES

1. Nossos resultados demonstraram que crianças e adolescentes com EBICT apresentaram pior desempenho no funcionamento executivo frio e quente quando comparadas a seus pares saudáveis. Neste estudo, os pacientes com EBICT apresentaram pior desempenho na cognição social (FE quentes), na formação de conceitos e na atenção seletiva/controla inibitório (FE frias). Portanto, é necessário maior atenção para as FE quentes, negligenciadas nesta síndrome epilética.
2. A presença de TDAH associada à EBICT foi um fator determinante para o perfil e para a gravidade dos prejuízos executivos e atencionais.
 - a. Pacientes com EBICT sem TDAH demonstraram pior desempenho do que os controles na cognição social e na flexibilidade mental.
 - b. Pacientes com EBICT e TDAH demonstraram pior desempenho do que os controles na flexibilidade mental, formação de conceitos, fluência verbal fonêmica, latência e precisão da resposta em atividade de atenção seletiva, consistência no tempo de reação e perseveração em tarefas de atenção sustentada (FE frias) e cognição social (FE quentes).
 - c. Na análise intragrupo realizada, comparando-se os pacientes com EBICT e TDAH e pacientes com EBICT sem TDAH, observamos que os pacientes com EBICT e TDAH apresentaram pior rendimento em fluência verbal fonêmica, controle inibitório em atenção alternada, velocidade de execução em atenção alternada e em domínios distintos da atenção sustentada (consistência no tempo de reação, variabilidade da velocidade de respostas ao longo do teste, perseverações, desaceleração e inconsistência no tempo de reação à medida que o intervalo de apresentação entre os estímulos aumentou), sendo que todos estes são domínios das FE frias.
3. Na comparação entre os grupos de pacientes com EBICT e TDAH e pacientes com TDAH sem epilepsia, as crianças com epilepsia e com TDAH apresentaram pior desempenho em diferentes habilidades do funcionamento executivo frio (fluência verbal fonêmica, precisão de resposta em atenção seletiva, tempo de reação e controle inibitório em atividade de atenção sustentada), podendo indicar a existência de um perfil de funcionamento executivo distinto do TDAH nos pacientes com e sem epilepsia, com pior rendimento dos pacientes com epilepsia e com TDAH. Neste cenário, os

autores postulam que é fundamental considerar esta comorbidade psiquiátrica na avaliação clínica e neuropsicológica destes pacientes.

4. Diferentes variáveis clínicas tiveram relevância nas FE e nas funções atencionais. Entretanto, tempo de controle das crises (tempo transcorrido entre a data da última crise epiléptica até a avaliação, em caso de controle), número de FAEs administrados, atividade epileptiforme interictal no momento da avaliação e lateralidade dessa atividade impactaram no desempenho de um maior número de subdomínios.

Em síntese, os nossos resultados demonstraram que pacientes com EBICT obtiveram prejuízos executivos em seus domínios frios, quentes e atencionais quando comparados aos seus pares saudáveis. Todavia, devido à exclusão de pacientes com transtornos psiquiátricos maiores e à divisão de grupos considerando a ocorrência do TDAH na epilepsia, aliado ao uso de uma bateria abrangente, este trabalho pôde detalhar quais aspectos das FE e das funções atencionais, frequentemente negligenciadas, encontram-se prejudicadas. Este estudo também evidenciou que pacientes com EBICT apresentaram pior desempenho em testes avaliadores das FE e das funções atencionais, mas, sobretudo, permitiu delinear o perfil cognitivo do TDAH nos pacientes com e sem epilepsia e também revelar déficits específicos do TDAH na EBICT.

ANEXO

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO –
HCFMUSP**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DA PESQUISA

TÍTULO DA PESQUISA: Epilepsia Benigna da Infância com Paroxismos Centrotemporais – delineamento do perfil executivo

PESQUISADOR PRINCIPAL: Dra. Kette Dualibi Ramos Valente

DEPARTAMENTO/INSTITUTO: Departamento de Psiquiatria - Instituto de Psiquiatria

1 – Convite à participação

Convidamos o seu (sua) filho (a) a participar de uma pesquisa que está sendo desenvolvida no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Estas informações estão sendo fornecidas para o Sr. (a), que é o (a) pai (mãe) ou responsável legal pelo menor, avalie, no melhor interesse do menor pelo qual o Sr (a) é responsável, se há interesse em participar desse estudo.

2 – Justificativa e objetivos do estudo

O objetivo desse estudo é avaliar o funcionamento cognitivo de crianças e adolescentes com uma forma específica de epilepsia (chamada epilepsia benigna da infância com paroxismos centrotemporais ou epilepsia rolândica). Para podermos entender a cognição dos pacientes com esse tipo de epilepsia, precisamos comparar os resultados dos exames deles com o de crianças sem epilepsia e sem distúrbios neurológicos e psiquiátricos. Assim, as informações obtidas nos exames das crianças sem epilepsia serão utilizadas para fins de comparação com os pacientes com epilepsia rolândica.

3 – Procedimentos que serão realizados e métodos que serão empregados

Os procedimentos desta pesquisa serão realizados em duas etapas como descrito a seguir:

(A) Na primeira etapa, será realizada a apresentação da pesquisa, esclarecimentos e obtenção de algumas informações sobre o participante. O participante realizará também uma triagem (avaliação através de entrevista) neurológica e psiquiátrica, com profissionais médicos especialistas das áreas, por meio de entrevista clínica. Caso o participante atenda a todos os critérios de inclusão exigidos pela pesquisa, em seguida, ele será chamado para realização de uma avaliação neuropsicológica. Caso ele não possa participar devido a algum problema, as razões serão dadas ao Sr.(a).

(B) Na segunda etapa, será realizada uma avaliação neuropsicológica, na qual haverá a realização de um conjunto de testes psicológicos para que se tenha um controle e conhecimento das características chamadas “funções executivas”, habilidade cognitiva responsável pela organização, planejamento e execução das tarefas. Serão realizadas atividades para avaliar: estimativa do potencial intelectual (QI), atenção, memória recente verbal e visual, organização e planejamento de ações, tomada de decisão, leitura, escrita e matemática. Esse procedimento acontecerá em duas sessões com duração aproximada de 1 hora e 30 minutos cada.

Rubrica do participante ou responsável _____
Rubrica do pesquisador _____

4 – Explicitação de possíveis desconfortos e riscos decorrentes da participação na pesquisa

O procedimento nesta pesquisa é considerado **seguro e de risco mínimo**. O único desconforto possível é o cansaço gerado pela entrevista e pela realização dos testes cognitivos que compõem a avaliação neuropsicológica. Mas, para isso ser minimizado, os testes serão aplicados em dois dias diferentes e, sendo necessário, é possível se realizar também pequenas pausas entre os testes.

5 – Benefícios esperados para o participante

É importante sabermos quais funções cognitivas podem estar prejudicadas em **pacientes com epilepsia** para que possamos orientar melhor nossos pacientes no futuro. Nós acreditamos que seja importante para os pacientes e para a sua família saberem por que o paciente pode apresentar algumas dificuldades em seu dia-a-dia. Desta forma, eles poderão aprender a como lidar melhor com estas dificuldades.

Já para os **participantes desse estudo que não tem epilepsia** e nenhuma outra condição neurológica, embora não haja benefícios diretos para o participante do estudo, sem a sua participação, não temos como entender sobre o funcionamento cognitivo dos pacientes com epilepsia, pois para isso precisamos comparar os resultados dos exames deles com os de crianças saudáveis, sem epilepsia.

6 – Esclarecimento sobre a forma de acompanhamento e assistência a que terão direito os participantes da pesquisa

O participante tem direito de receber atualizações sobre os resultados parciais e finais desta pesquisa. O participante também tem direito de acesso às informações e direito de esclarecimento permanentes. A participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. O consentimento à participação nessa pesquisa pode ser retirado a qualquer momento, antes, durante ou depois do estudo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que o participante possa ter adquirido, ou de qualquer atendimento neste serviço.

7 – Garantia de plena liberdade ao participante de recusar-se a participar ou retirar o seu consentimento em qualquer fase da pesquisa sem penalização alguma, de sigilo e privacidade

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e você pode deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo de quebra de confidencialidade ou de continuidade de suas atividades ou tratamento nesta Instituição.

Todas as informações obtidas serão analisadas em conjunto, e em momento algum será divulgado a identificação de qualquer participante. Os dados são confidenciais.

8 – Garantia de que o participante receberá uma via do termo de consentimento

É garantido o recebimento de uma via desse termo, rubricada pelo pesquisador.

9 – Garantia de ressarcimento por despesas decorrentes da pesquisa e explicitação de garantia de indenização por eventuais danos decorrentes da pesquisa

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo os exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelos pesquisadores.

Rubrica do participante ou responsável _____
Rubrica do pesquisador _____

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de dúvidas. O principal investigador é a Dra. Kette Dualibi Ramos Valente que pode ser encontrada no endereço Instituto de Psiquiatria, térreo, setor de Eletrencefalografia - *Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 785 – Cerqueira César – SP*. Telefone(s): 2661-6518 ou 2661-7921. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: (11) 2661-7585, (11) 2661-1548, (11) 2661-1549; e-mail: cappelq.adm@hc.fm.usp.br.

Fui suficientemente informado a respeito do estudo “EPILEPSIA BENIGNA DA INFÂNCIA COM PAROXISMOS CENTROTEMPORAIS – DELINEAMENTO DO PERFIL EXECUTIVO”.

Eu discuti as informações acima com o Pesquisador Responsável (Dra. Kette Dualibi Ramos Valente) ou com pessoa por ela delegada (Ellen Marise Lima) sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim os objetivos, os procedimentos, os potenciais desconfortos e riscos e garantias. Concorro voluntariamente em participar desse estudo, assino este termo de consentimento e recebo uma via rubricada pelo pesquisador.

Assinatura do participante/representante legal

Data____/____/____

Assinatura do responsável pelo estudo

Data____/____/____

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO (OU ETIQUETA INSTITUCIONAL DE IDENTIFICAÇÃO) DO PARTICIPANTE DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO:..... Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE
CEP:.....
TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL
.....
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE :SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO.:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO:
.....
BAIRRO: CIDADE:
CEP:
TELEFONE: DDD (.....).....

Rubrica do participante ou responsável _____
Rubrica do pesquisador _____

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aicardi J. Epileptic syndromes in childhood. *Epilepsia*. 1988;29 Suppl 3:S1-5.
- Aldenkamp AP, Baker GA, Meador KJ. The neuropsychology of epilepsy: What are the factors involved? *Epilepsy Behav*. 2004;5(SUPPL. 1):2003–4.
- Aldenkamp AP. Cognitive impairment in epilepsy: State of affairs and clinical relevance. *Seizure*. 2006;219–20.
- American Psychiatric Association. *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais* (DSM - IV TR). 4a ed revisada (C. Dornelles, Trad.). Porto Alegre: Artmed; 2004.
- Amodio DM, Frith CD. Meeting of minds: the medial frontal cortex and social cognition. *Nat Rev Neurosci*. 2006;7(4):268-77.
- Anderson V. Assessing executive functions in children: biological, psychological, and developmental considerations. *Pediatr Rehabil*. 2001;4(3):119-36.
- Ardila A. On the evolutionary origins of executive functions. *Brain and Cognition*. 2008;68(1):92–9.
- Ay Y, Gokben S, Serdaroglu G, Polat M, Tosun A, Tekgul H, et al. Neuropsychologic impairment in children with rolandic epilepsy. *Pediatric Neurology*. 2009;41(5):359–63.
- Baglietto MG, Battaglia FM, Nobili L, Tortorelli S, De Negri E, Calevo MG, et al. Neuropsychological disorders related to interictal epileptic discharges during sleep in benign epilepsy of childhood with centrotemporal or rolandic spikes. *Dev Med Child Neurol*. 2001;43(6):407–12.
- Banaskiwitz, NHVC. Estudo da função executiva em crianças com epilepsia focal benigna da infância com pontas centrotemporais [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2012.
- Barratt ES. *Barratt Impulsiveness Scale*, Version 11 (BIS 11). In: Handbook of Psychiatric Measures. Washington, DC: American Psychiatric Association. 2000; 691-3.
- Barkley RA. Attention-deficit/hyperactivity disorder, self-regulation, and time: toward a more comprehensive theory. *Journal of Developmental and Behavioral*

Pediatrics. 1997;18(4):271–9.

Barkley RA. Differential diagnosis of adults with ADHD: the role of executive function and self-regulation. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2010;71(7):e17.

Baron-cohen S, O’Riordan M, Jones R, Stone VE, Plaisted K. A new test of social sensitivity: detection of faux pas in normal children and children with Asperger syndrome. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 1999;29, 407-418.

Baron-cohen S, Ring HA, Wheelwright S, Bullmore ET, Brammer MJ, Simmons A, et al. Social intelligence in the normal and autistic brain: an fMRI study. *European Journal of Neuroscience*. 1999;11:1891–8.

Beaumanoir A, Ballis T, Varfis G, Ansari K. Benign epilepsy of childhood with Rolandic spikes. A clinical, electroencephalographic, and telencephalographic study. *Epilepsia*. 1974;15(3):301–15.

Bechara A, Damasio AR, Damasio H, Anderson SW. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition*. 1994;50, 7-15.

Bechara A, Tranel D, Damasio H. Characterization of the decision-making deficit of patients with ventromedial prefrontal cortex lesions. *Brain*. 2000;123(11), 2189-2202.

Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, Van Emde BW, 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;51:676–85

Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM. Childhood-onset epilepsy with and without preceding febrile seizures. *Neurology*. 1999;53(8):1742–8.

Binnie CD, Marston D. Cognitive correlates of interictal discharges. *Epilepsia*. 1992;33 Suppl 6:S11-7.

Blom S, Heijbel J, Bergfors PG. Benign epilepsy of children with centro-temporal EEG foci. Prevalence and follow-up study of 40 patients. *Epilepsia*. 1972;13(5):609–19.

Bouma PA, Bovenkerk AC, Westendorp RG, Brouwer OF. The course of benign

- partial epilepsy of childhood with centrotemporal spikes: a meta-analysis. *Neurology*. 1997;48(2):430–7.
- Bray PF, Wiser WC. The relation of focal to diffuse epileptiform EEG discharges in genetic epilepsy. *Archives of neurology*. 1965;13(3):223–37.
- Brown TE, Reichel PC, Quinlan DM. Executive function impairments in high IQ adults with ADHD. *Journal of attention disorders*. 2009;13(2):161–7.
- Cavazzuti GB. Epidemiology of different types of epilepsy in school age children of Modena, Italy. *Epilepsia*. 1980;21(1):57–62.
- Cerminara C, D'Agati E, Lange KW, Kaunzinger I, Tucha O, Parisi P, et al. Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes and the multicomponent model of attention: A matched control study. *Epilepsy Behav*. 2010;19(1):69–77.
- Chahine LM, Mikati MA. Benign pediatric localization-related epilepsies. *Epileptic disorders*. 2006;8(4):243-58.
- Chevalier H, Metz-Lutz MN, Segalowitz SJ. Impulsivity and control of inhibition in Benign Focal Childhood Epilepsy (BFCE). *Brain Cogn*. 2000;43(1–3):86–90.
- Conners CL, MHS Staff. *Conners' continuous performance test (CPT-II) computer programs for Windows technical guide and software manual*. North Tonawanda, NY: Multi-Health Systems. 2000.
- Croona C, Kihlgren M, Lundberg S, Eeg-Olofsson O, Eeg-Olofsson KE. Neuropsychological findings in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Developmental medicine and child neurology*. 1999;41:813–8.
- Cukier P, Castro LHM, Banaskiwitz N, Teles LR, Ferreira LRK, Adda CC, et al. The benign spectrum of hypothalamic hamartomas: infrequent epilepsy and normal cognition in patients presenting with central precocious puberty. *Seizure*. 2013;22(1):28–32.
- D'Alessandro P, Piccirilli M, Tiacci C, Ibba A, Maiotti M, Sciarma T, Testa A. Neuropsychological features of benign partial epilepsy in children. *Ital J Neurol Sci*. 1990;11(3):265-9.
- Danielsson J, Petermann F. Cognitive deficits in children with benign rolandic

- epilepsy of childhood or rolandic discharges: a study of children between 4 and 7 years of age with and without seizures compared with healthy controls. *Epilepsy Behav.* 2009;16(4):646–51.
- Degen R, Degen HE. Some Genetic Aspects of Rolandic Epilepsy: Waking and Sleep EEGs in Siblings. *Epilepsia.* 1990;31(6):795–801.
- Deltour L, Quaglini V, Barathon M, De Broca A, Berquin P. Clinical evaluation of attentional processes in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BCECTS). *Epileptic Disorders.* 2007;9(4):424–31.
- Deltour L, Querné L, Vernier-Hauvette MP, Berquin P. Deficit of endogenous spatial orienting of attention in children with benign epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS). *Epilepsy Research.* 2008;79(2–3):112–9.
- Deonna T, Zesiger P, Davidoff V, Maeder M, Mayor C, Roulet E. Benign partial epilepsy of childhood: a longitudinal neuropsychological and EEG study of cognitive function. *Developmental medicine and child neurology.* 2000;42(9):595–603.
- Deonna T. Rolandic epilepsy: neuropsychology of the active epilepsy phase. *Epileptic disorders.* 2000;2 Suppl 1:S59-61.
- Doval O, Gavira M, Kanner AM. *Frontal lobe dysfunction in epilepsy.* In: Ettinger AB, Kanner AM. *Psychiatric issues in epilepsy - a practical guide to diagnosis and treatment.* Filadélfia: Lippicott Williams & Wilkins; 2001. p. 261-71.
- Duman O, Kizilay F, Fettahoglu C, Ozkaynak S, Haspolat S. Electrophysiologic and neuropsychologic evaluation of patients with centrotemporal spikes. *The International journal of neuroscience.* 2008;118(7):995–1008.
- Dunn DW, Kronenberger WG. Childhood epilepsy, attention problems, and ADHD: review and practical considerations. *Semin Pediatr Neurol.* 2005;12(4):222-8.
- Eriksson KJ, Koivikko MJ. Prevalence, classification, and severity of epilepsy and epileptic syndromes in children. *Epilepsia.* 1997;38(12):1275–82.
- Filippini M, Ardu E, Stefanelli S, Boni A, Gobbi G, Benso F. Neuropsychological profile in new-onset benign epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS): focusing on executive functions. *Epilepsy Behav.* 2016;54:71–9.

- Fonseca LC, Tedrus GMAS, Tonelotto JM de F, Antunes Td T de A, Chiodi MG. School performance in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2004;62(2B):459–62.
- Forstmann BU, van den Wildenberg WPM, Ridderinkhof KR. Neural Mechanisms, Temporal Dynamics, and Individual Differences in Interference Control. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 2008;20(10):1854–65.
- Gallagher HL, Frith CD. Functional imaging of 'theory of mind'. *Trends Cogn Sci*. 2003;7(2):77-83.
- Genizi J, Shamay-Tsoory SG, Shahar E, Yaniv S, Aharon-Perez J. Impaired social behavior in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Journal of child neurology*. 2012;27(2):156–61.
- Giordani B, Caveney AF, Laughrin D, Huffman JL, Berent S, Sharma U, et al. Cognition and behavior in children with benign epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS). *Epilepsy Research*. 2006;70(1):89–94.
- Giovagnoli AR. The importance of theory of mind in epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2014;39:145-53.
- Goldberg-Stern H, Gonen OM, Sadeh M, Kivity S, Shuper A, Inbar D. Neuropsychological aspects of benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Seizure*. 2010;19(1):12–6.
- Gündüz E, Demirbilek V, Korkmaz B. Benign rolandic epilepsy: neuropsychological findings. *Seizure*. 1999;8(4):246-9.
- Happé F, Brownell H, Winner E. Acquired 'theory of mind' impairments following stroke. *Cognition*. 1999;70(3):211-40.
- Heijbel J, Bohman M. Benign epilepsy of children with centrotemporal EEG foci: intelligence, behavior and school adjustment. *Epilepsia*. 1975;16(5):679–87.
- Heaton RK, Chelune GJ, Talley JL, Kay G, Curtiss G. *Wisconsin Card Sorting Test Manual* - revised and expanded. Psychological Assessment Resource. São Paulo: Casa do Psicólogo; 1993.
- Hermann BP, Dabbs K, Becker T, Jones JE, Myers y Gutierrez A, Wendt G, Koehn MA, Sheth R, Seidenberg M. Brain development in children with new onset

epilepsy: a prospective controlled cohort investigation. *Epilepsia*. 2010;51(10):2038-46.

Hermann B, Jones J, Dabbs K, Allen CA, Sheth R, Fine J, et al. The frequency, complications and aetiology of ADHD in new onset paediatric epilepsy. *Brain*. 2007;130(12):3135–48.

Hermann B, Jones J, Sheth R, Dow C, Koehn M, Seidenberg M. Children with new-onset epilepsy: Neuropsychological status and brain structure. *Brain*. 2006;129(10):2609–19.

Hermann BP, Jones J, Sheth R, Seidenberg M. Cognitive and Magnetic Resonance Volumetric Abnormalities in New-Onset Pediatric Epilepsy. *Seminars in Pediatric Neurology*. 2007;14(4):173–80.

Hermann B, Seidenberg M. Executive system dysfunction in temporal lobe epilepsy: effects of neocortical versus hippocampal pathology. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*. 1995;17(6):809–19.

Hermann B, Seidenberg M, Bell B, Rutecki P, Sheth RD, Wendt G, O'Leary D, Magnotta V. Extratemporal quantitative MR volumetrics and neuropsychological status in temporal lobe epilepsy. *J Int Neuropsychol Soc*. 2003;9(3):353-62.

Hernandez M-TT, Sauerwein HC, Jambaquè I, De Guise E, Lussier F, Lortie A, et al. Development of cognitive functions in children with rolandic epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2002;4(4):903–10.

Hofmann W, Schmeichel BJ, Baddeley AD. Executive functions and self-regulation. *Trends in Cognitive Sciences*. 2012;16(3):174–80.

Hoie B, Sommerfelt K, Waaler PE, Alsaker FD, Skeidsvoll H, Mykletun A. The combined burden of cognitive, executive function, and psychosocial problems in children with epilepsy: a population-based study. *Dev Med Child Neurol*. 2008;50(7):530-6.

Holmes GL, Lenck-Santini PP. Role of interictal epileptiform abnormalities in cognitive impairment. *Epilepsy Behav*. 2006;8(3):504-15.

Holtmann M, Becker K, Kentner-Figura B, Schmidt MH. Increased frequency of rolandic spikes in ADHD children. *Epilepsia*. 2003;44(9):1241–4.

- Holtmann M, Matei A, Hellmann U, Becker K, Poustka F, Schmidt MH. Rolandic spikes increase impulsivity in ADHD - A neuropsychological pilot study. *Brain Dev.* 2006;28(10):633–40.
- Hu Y, Jiang Y, Hu P, Ma H, Wang K. Impaired social cognition in patients with interictal epileptiform discharges in the frontal lobe. *Epilepsy Behav.* 2016;57:46–54.
- Huijbregts SCJ, Warren AJ, de Sonnevile LMJ, Swaab-Barneveld H. Hot and cool forms of inhibitory control and externalizing behavior in children of mothers who smoked during pregnancy: an exploratory study. *Journal of abnormal child psychology.* 2008;36(3):323–33.
- Ibrahim GM, Cassel D, Morgan BR, Smith ML, Otsubo H, Ochi A, Taylor M, Rutka JT, Snead OC 3rd, Doesburg S. Resilience of developing brain networks to interictal epileptiform discharges is associated with cognitive outcome. *Brain.* 2014;137(Pt 10):2690-702.
- ILAE - Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for Revised Classification of Epilepsy and Epileptic Syndrome. *Epilepsia.* 1989;30:389-99.
- Jeong MH, Yum M-S, Ko T-S, You SJ, Lee EH, Yoo HK. Neuropsychological status of children with newly diagnosed idiopathic childhood epilepsy. *Brain Dev.* 2011;33(8):666–71.
- Kagan J. *Matching familiar figures test.* Harvard University, 1964.
- Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, Williamson D, Ryan N. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children - Present and Lifetime Version (KSADS-PL): Initial reliability and validity data. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry.* 1997;36:980–988.
- Kerr A, Zelazo PD. Development of “hot” executive function: the children’s gambling task. *Brain and cognition.* 2004;55(1):148–57.
- 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.
- Kim EH, Yum MS, Shim WH, Yoon HK, Lee YJ, Ko TS. Structural abnormalities in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BCECTS). *Seizure.* 2015;27:40–6.
- Kramer U, Lerman P. Benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes. *Harefuah.* 2001;140(8):776–9, 805.
- Kwon S, Seo H-E, Hwang SK. Cognitive and other neuropsychological profiles in children with newly diagnosed benign rolandic epilepsy. *Korean journal of pediatrics.* 2012;55(10):383–7.
- Kwong KL, Lam D, Tsui S, Ngan M, Tsang B, Lam SM. Attention deficit hyperactivity disorder in adolescents with epilepsy. *Pediatric Neurology.* 2016;57:56–63.
- Lagae L. Cognitive side effects of anti-epileptic drugs. The relevance in childhood epilepsy. *Seizure.* 2006;15:235-41.
- Larsson K, Eeg-Olofsson O. A population based study of epilepsy in children from a Swedish county. *European journal of paediatric neurology.* 2006;10(3):107–13.
- Laufs H, Hamandi K, Salek-Haddadi A, Kleinschmidt AK, Duncan JS, Lemieux L. Temporal lobe interictal epileptic discharges affect cerebral activity in "default mode" brain regions. *Hum Brain Mapp.* 2007;28(10):1023-32.
- Lerman P, Kivity S. The benign partial nonrolandic epilepsies. *Journal of clinical neurophysiology.* 1991;8(3):275–87.
- Lerman P, Kivity-Ephraim S. Focal epileptic EEG discharges in children not suffering from clinical epilepsy: etiology, clinical significance, and management. *Epilepsia.* 1981;22(5):551–8.
- Lezak MD. *Neuropsychological Assessment.* 7 ed. Nova York: Oxford University Press; 1995.
- Liao W, Zhang Z, Mantini D, Xu Q, Ji GJ, Zhang H, Wang J, Wang Z, Chen G, Tian L, Jiao Q, Zang YF, Lu G. Dynamical intrinsic functional architecture of the brain during absence seizures. *Brain Struct Funct.* 2014;219(6):2001-15.

- Lima EM, Rzezak P, Guimarães CA, Montenegro MA, Guerreiro MM, Valente KD. The executive profile of children with Benign Epilepsy of Childhood with Centrotemporal Spikes and Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2017; 13;72:173-177.
- Lindgren S, Kihlgren M, Melin L, Croona C, Lundberg S, Eeg-Olofsson O. Development of cognitive functions in children with rolandic epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2004;5(6):903–10.
- Liu S, Tsai F, Lee W, Lee C, Fan P, Lin W, et al. Attentional processes and ADHD-related symptoms in pediatric patients with epilepsy. *Epilepsy Research.* 2011;93(1):53–65.
- Lunn J, Lewis C, Sherlock C. Epilepsy & Behavior Impaired performance on advanced Theory of Mind tasks in children with epilepsy is related to poor communication and increased attention problems. *Epilepsy Behav.* 2015;43:109–16.
- Majerus S, Laureys S, Collette F, Del Fiore G, Degueldre C, Luxen A, et al. Phonological short-term memory networks following recovery from Landau and Kleffner syndrome. *Human brain mapping.* 2003;19(3):133–44.
- Malloy-Diniz LF, Fuentes D, Mattos P, Abreu N. *Avaliação Neuropsicológica.* Porto Alegre: Artmed. 2010.
- Meador KM. Cognitive and memory effects of the new antiepileptic drugs. *Epilepsy Res.* 2006;68:63-6.
- Mesulam MM. A cortical network for directed attention and unilateral neglect. *Ann Neurol.* 1981; 10: 309-25
- Mesulam MM. Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language, and memory. *Annals of Neurology.* 1990;28:597-613.
- Metz-Lutz MN, Filippini M. Neuropsychological findings in rolandic epilepsy and Landau-Kleffner syndrome. *Epilepsia.* 2006;47(SUPPL. 2):71–5.
- Metz-Lutz M-N, Kleitz C, de Saint Martin A, Massa R, Hirsch E, Marescaux C. Cognitive Development in Benign Focal Epilepsies of Childhood. *Developmental Neuroscience.* 2011;21(3–5):182–90.

- Mischel W, Ayduk O, Berman MG, Casey BJ, Gotlib IH, Jonides J, et al. "Willpower" over the life span: Decomposing self-regulation. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*. 2011;6(2):252–6.
- Miyake A, Friedman NP, Emerson MJ, Witzki a H, Howerter A, Wager TD. The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "Frontal Lobe" tasks: a latent variable analysis. *Cognitive psychology*. 2000;41(1):49–100.
- Miyake A, Friedman NP. The Nature and Organization of Individual Differences in Executive Functions: Four General Conclusions. *Curr Dir Psychol Sci*. 2012;21(1):8-14.
- Miziara CSMG, De Manreza MLG, Mansur L, Reed UC, Guilhoto LMFF, Serrano VAG, et al. Impact of benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS) on school performance. *Seizure*. 2012;21(2):87–91.
- Neri ML, Guimarães CA, Oliveira EP, Duran MH, Medeiros LL, Montenegro MA, et al. Neuropsychological assessment of children with rolandic epilepsy: Executive functions. *Epilepsy Behav*. 2012;24(4):403–7.
- Northcott E, Connolly AM, Berroya A, McIntyre J, Christie J, Taylor A, et al. Memory and phonological awareness in children with Benign Rolandic Epilepsy compared to a matched control group. *Epilepsy Research*. 2007;75(1):57–62.
- Northcott E, Connolly AM, Berroya A, Sabaz M, McIntyre J, Christie J, et al. The neuropsychological and language profile of children with benign rolandic epilepsy. *Epilepsia*. 2005;46(6):924–30.
- Pąchalska M, Kropotov ID, Mańko G, Lipowska M, Rasmus A, Łukaszewska B, et al. Evaluation of a neurotherapy program for a child with ADHD with Benign Partial Epilepsy with Rolandic Spikes (BPERS) using event-related potentials. *Medical science monitor*. 2012;18(11):CS94-104.
- Papavasiliou A, Mattheou D, Bazigou H, Kotsalis C, Paraskevoulakos E. Written language skills in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsy Behav*. 2005;6(1):50–8.
- Piccirilli M, D'Alessandro P, Sciarma T, Cantoni C, Dioguardi MS, Giuglietti M, et

- al. Attention problems in epilepsy: possible significance of the epileptogenic focus. *Epilepsia*. 1994;35(5):1091–6.
- Piccirilli M, D'Alessandro P, Tiacchi C, Ferroni A. language lateralization in children with benign partial epilepsy. *Epilepsia*. 1988;29(1):19–25.
- Pinton F, Ducot B, Motte J, Arbuès A, Barondiot C, Barthez M, et al. Cognitive functions in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS). 2006;8(1):11–23.
- Polanczyk GV, Willcutt EG, Salum GA, Kieling C, Rohde LA. ADHD prevalence estimates across three decades: an updated systematic review and meta-regression analysis. *International journal of epidemiology*. 2014;43(2):434–42.
- Pontes LMM, Hübner MMC, Positiva P, Chronis-Tuscano A, Chacko A, Barkley R a, et al. Interventions shown to aid executive function development in children 4 to 12 years old. *Behaviour Research and Therapy*. 2013;31(1):959–64.
- Powell KB, Voeller KK. Prefrontal executive function syndromes in children. *J Child Neurol*. 2004; 19(10):785-97.
- Riva D, Vago C, Franceschetti S, Pantaleoni C, D'Arrigo S, Granata T, et al. Intellectual and language findings and their relationship to EEG characteristics in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsy Behav*. 2007;10(2):278–85.
- Rowe AD, Bullock PR, Polkey CE, Morris RG. "Theory of mind" impairments and their relationship to executive functioning following frontal lobe excisions. *Brain*. 2001;124(Pt 3):600-16.
- Royall DR, Lauterbach EC, Cummings JL, Reeve A, Rummans TA, Kaufer DI, LaFrance WC Jr, Coffey CE. Executive control function: a review of its promise and challenges for clinical research. A report from the Committee on Research of the American Neuropsychiatric Association. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2002;14(4):377-405.
- Rzezak P, Guimarães CA, Fuentes D, Guerreiro MM, Valente KD. Memory in children with temporal lobe epilepsy is at least partially explained by executive dysfunction. *Epilepsy Behav*. 2012;25(4):577–84.

- Russ SA, Larson K, Halfon N. A national profile of childhood epilepsy and seizure disorder. *Pediatrics*. 2012;129(2):256-64.
- SPSS Inc. Released 2009. *PASW Statistics for Windows, Version 18.0*. Chicago: SPSS Inc. 2009.
- Sabbagh MA, Bowman LC, Evraire LE, Ito JM. Neurodevelopmental correlates of theory of mind in preschool children. *Child Dev*. 2009;80(4):1147-62.
- Sánchez Fernández I, Loddenkemper T. Pediatric focal epilepsy syndromes. *Journal of clinical neurophysiology*. 2012;29(5):425–40.
- Saxe R, Wexler A. Making sense of another mind: the role of the right temporo-parietal junction. *Neuropsychologia*. 2005;43(10):1391-9.
- Saylor KE, Buermeyer CM, Spencer TJ, Barkley RA. Adaptive changes related to medication treatment of ADHD: listening to parents of children in clinical trials of a novel nonstimulant medication. *The Journal of clinical psychiatry*. 2002;63 Suppl 1:23–8.
- Schenkel LS, Marlow-O'Connor M, Moss M, Sweeney J a, Pavuluri MN. Theory of mind and social inference in children and adolescents with bipolar disorder. *Psychological medicine*. 2008;38(6):791–800.
- Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Moshé SL, Nordli DR, Perucca E, Tomson T, Wiebe S, Zhang YH, Zuberi SM. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-521.
- Shamay-Tsoory SG, Aharon-Peretz J. Dissociable prefrontal networks for cognitive and affective theory of mind: a lesion study. *Neuropsychologia*. 2007;45(13):3054-67.
- Sheslow D, Adams W. Wide Range Assessment of Memory and Learning - Administration Manual. Willmington: Wide Range Inc.; 1990.
- Sidenvall R, Forsgren L, Heijbel J. Prevalence and characteristics of epilepsy in children in northern Sweden. *Seizure*. 1996;5(2):139–46.
- Staden U, Isaacs E, Boyd SG, Brandl U, Neville BG. Language dysfunction in

- children with Rolandic epilepsy. *Neuropediatrics*. 1998;29(5):242–8.
- Stone VE, Baron-Cohen S, Calder A, Keane J, Young A. Acquired theory of mind impairments in individuals with bilateral amygdala lesions. *Neuropsychologia*. 2003;41(2):209-20.
- Strauss E, Sherman EMS, Spreen O. *A compendium of neuropsychological tests - Administrations, normas and commentary*. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 2006.
- Stuss DT, Alexander MP. Executive functions and the frontal lobes: a conceptual view. *Psychol Res*. 2000;63(3-4):289-98.
- Spreen O, Strauss E. *A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms and Commentary*. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 1998.
- Swanson JM, Kraemer HC, Hinshaw SP, Arnold LE, Conners CK, Abikoff HB, et al. Clinical relevance of the primary findings of the MTA: success rates based on severity of ADHD and ODD symptoms at the end of treatment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001;40(2):168-79.
- Tovia E, Goldberg-Stern H, Ben Zeev B, Heyman E, Watemberg N, Fattal-Valevski A, et al. The prevalence of atypical presentations and comorbidities of benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsia*. 2011;52(8):1483–8.
- Uijl SG, Uiterwaal CS, Aldenkamp AP, Carpay JA, Doelman JC, Keizer K, et al. A cross-sectional study of subjective complaints in patients with epilepsy who seem to be well-controlled with anti-epileptic drugs. *Seizure*. 2006;15:242-8.
- Verrotti A, D'Egidio C, Agostinelli S, Parisi P, Chiarelli F, Coppola G. Cognitive and linguistic abnormalities in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Acta paediatrica*. 2011;100(5):768–72.
- Vinayan KP, Biji V, Thomas S V. Educational problems with underlying neuropsychological impairment are common in children with Benign Epilepsy of Childhood with Centrotemporal Spikes (BECTS). *Seizure*. 2005;14(3):207–12.
- Vingerhoets G. Cognitive effects of seizures. *Seizure*. 2006;15(4):221-6.

Völlm BA, Taylor AN, Richardson P, Corcoran R, Stirling J, McKie S, Deakin JF, Elliott R. Neuronal correlates of theory of mind and empathy: a functional magnetic resonance imaging study in a nonverbal task. *Neuroimage*. 2006;29(1):90-8.

Wechsler D. Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-IV). 4rd ed. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2013.

Weglage J, Demsky A, Pietsch M, Kurlemann G. Neuropsychological, intellectual, and behavioral findings in patients with centrotemporal spikes with and without seizures. *Developmental medicine and child neurology*. 1997;39(10):646–51.

Yung a W, Park YD, Cohen MJ, Garrison TN. Cognitive and behavioral problems in children with centrotemporal spikes. *Pediatric neurology*. 2000;23(5):391–5.

Zelazo PD, Muller U. *Executive function in typical and atypical development*. In U. Goswami (Ed.), Blackwell handbook of childhood cognitive development. Oxford: Blackwell Publishers; 2002.

Zelazo PD, Qu L, Müller U. *Hot and cool aspects of executive function: Relations in early development*. In W. Schneider, R. Schumann-Hengsteler, & B. Sodian (Eds.), Young children's cognitive development: Interrelationships among executive functioning, working memory, verbal ability, and theory of mind (pp. 71–93). Mahwah: Lawrence Erlbaum; 2005.

Zelazo PD, Müller U, Frye D, Marcovitch S, Argitis G, Boseovski J, et al. The development of executive function in early childhood. *Monographs of the Society for Research in Child Development*. 2003;68(3):vii-137.