



0021-7557/10/86-05/377

Jornal de Pediatria

Copyright © 2010 by Sociedade Brasileira de Pediatria

ARTIGO ORIGINAL

## Intellectual functioning in pediatric patients with epilepsy: a comparison of medically controlled, medically uncontrolled and surgically controlled children

*Funcionamento intelectual em pacientes pediátricos com epilepsia: comparação de crianças controladas com medicação, não controladas com medicação e controladas com cirurgia*

Cecília Souza-Oliveira<sup>1</sup>, Sara Escosi-Rosset<sup>2</sup>, Sandra S. Funayama<sup>3</sup>, Vera C. Terra<sup>4</sup>, Hélio R. Machado<sup>4</sup>, Américo C. Sakamoto<sup>4</sup>

### Resumo

**Objetivo:** Comparar o quociente intelectual (QI) em três grupos de crianças com epilepsia: 1) controlados com medicação, 2) não controlados com medicação e 3) controlados com cirurgia.

**Métodos:** Noventa e oito pacientes pediátricos, com idades entre 6 e 12 anos, foram selecionados de dezembro de 2007 a julho de 2008. A Escala de Inteligência Wechsler para Crianças – terceira edição (WISC-III) foi utilizada para a avaliação neuropsicológica dos pacientes. Os resultados foram relacionados com a síndrome epiléptica, a etiologia da epilepsia, o tratamento medicamentoso, a idade do paciente no início da epilepsia e a duração da epilepsia.

**Resultados:** Os escores da WISC foram significativamente melhores no grupo controlado com medicação quando comparados aos do grupo não controlado com medicação. O grupo controlado com medicação obteve um desempenho significativamente melhor na maioria dos subtestes da WISC quando comparado ao grupo não controlado com medicação: vocabulário, aritmética, compreensão, memória de dígitos, completar figuras, arranjo de figuras e cubos. Um número significativamente maior de pacientes com epilepsia idiopática e uso de monoterapia foi observado no grupo controlado com medicação quando comparado ao grupo não controlado. O grupo controlado com cirurgia não apresentou diferença significativa no desempenho do QI quando comparado ao grupo controlado com medicação.

**Conclusões:** As crianças com um bom controle de crises tiveram um melhor desempenho no QI geral, verbal e de execução quando comparadas às crianças com epilepsia refratária. Esses resultados podem ser influenciados por fatores clínicos como o uso de monoterapia, o tipo de droga antiepiléptica utilizada, a síndrome epiléptica e a etiologia da epilepsia. A cirurgia de epilepsia pode causar um impacto positivo no desempenho cognitivo das crianças que ficaram livres de crises após o procedimento cirúrgico.

*J Pediatr (Rio J). 2010;86(5):377-383: Epilepsia, crianças, neuropsicologia.*

### Abstract

**Objective:** To compare the intellectual coefficient (IQ) of three groups of children with epilepsy: 1) medically controlled, 2) medically uncontrolled and 3) surgically controlled.

**Methods:** From December 2007 until July 2008, 98 pediatric patients were selected, with an age range between 6 and 12 years. Neuropsychological assessment included the Wechsler Intelligence Scale for Children – third edition (WISC-III). Results are related to epileptic syndrome, etiology of epilepsy, drug therapy, age at epilepsy onset and epilepsy duration.

**Results:** WISC scores were significantly better in the medically controlled group when compared to the medically uncontrolled group. The medically controlled group performed significantly better in the majority of the WISC subtests when compared to medically uncontrolled group: vocabulary, arithmetic, comprehension, digit span, picture completion, picture arrangement, and block design. A significantly higher number of idiopathic epilepsy and monotherapy cases was observed in the medically controlled group when compared to the medically uncontrolled group. Surgically controlled children had no significant differences in IQ performance when compared to medically controlled children.

**Conclusions:** Children with good seizure control have higher general, verbal and performed intelligence when compared to children with refractory epilepsy. These results may be influenced by clinical factors such as use of monotherapy, drug type and epileptic syndrome and etiology. Epilepsy surgery can have a positive impact on cognitive performance of children who were free of seizures after surgery.

*J Pediatr (Rio J). 2010;86(5):377-383: Epilepsy, children, neuropsychology.*

1. Psychologist, Msc. Centro de Cirurgia de Epilepsia (CIREP), Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP.
2. Psychologist, PhD. CIREP, Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento, FMRP, USP, Ribeirão Preto, SP.
3. Social Assistant, Msc. CIREP, Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento, FMRP, USP, Ribeirão Preto, SP.
4. MD, PhD. CIREP, Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento, FMRP, USP, Ribeirão Preto, SP.

Estudo realizado no Centro de Cirurgia de Epilepsia, Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

**Como citar este artigo:** Souza-Oliveira C, Escosi-Rosset S, Funayama SS, Terra VC, Machado HR, Sakamoto AC. Intellectual functioning in pediatric patients with epilepsy: a comparison of medically controlled, medically uncontrolled and surgically controlled children. *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86(5):377-383.

Artigo submetido em 02.10.09, aceito em 03.08.10.

doi:10.2223/JPED.2032

## Introdução

A epilepsia é uma das doenças neurológicas mais comuns em crianças<sup>1</sup>. Seu tratamento correto envolve muitas questões além do controle das crises, incluindo aspectos cognitivos e sociais<sup>2</sup>. É bastante comum que crianças com epilepsia tenham dificuldades de aprendizagem e déficits cognitivos<sup>3</sup>. Os problemas cognitivos dos pacientes com epilepsia são multifatoriais, incluindo fatores clínicos e demográficos, como: idade de início, frequência das crises, tipo de crise, causa da epilepsia, drogas antiepilépticas e duração da epilepsia<sup>4</sup>. A heterogeneidade dos diferentes tipos de epilepsia é um dos principais obstáculos para a compreensão do prejuízo cognitivo da síndrome epiléptica. A intensidade do prejuízo causado por essas variáveis isoladamente precisa ser melhor estabelecida<sup>5</sup>.

Embora os déficits cognitivos possam ser influenciados por esses múltiplos fatores, a frequência das crises parece causar um impacto significativo na sua evolução e pode restringir as competências acadêmicas das crianças, bem como sua capacidade de realizar atividades do dia-a-dia<sup>6</sup>. Crises recorrentes podem modificar uma grande variedade de processos cerebrais durante o desenvolvimento que são essenciais para a correta formação e funcionamento dos circuitos cerebrais<sup>7</sup>. Portanto, há evidências sólidas de que pacientes com epilepsia de difícil controle apresentam déficits cognitivos mais difusos e graves do que os pacientes com bom controle de crises<sup>8</sup>. Cormack et al.<sup>9</sup> observaram que 57% das crianças com epilepsia de difícil controle apresentavam disfunções intelectuais. Em outro estudo retrospectivo, incluindo uma abrangente avaliação neuropsicológica de pacientes com epilepsia grave refratária ao tratamento medicamentoso por mais de 10 anos, Thompson e Duncan<sup>10</sup> relataram declínio em uma série de funções cognitivas. Além disso, esses mesmo autores observaram que os períodos de remissão das crises estavam associados a um melhor desempenho cognitivo, evidenciando, assim, o impacto negativo das crises na cognição.

A remissão das crises pode ser alcançada em cerca de 70% dos pacientes com epilepsia por meio do uso de drogas antiepilépticas<sup>11</sup>. Estudos anteriores indicam que mesmo esses pacientes bem controlados podem apresentar algum prejuízo cognitivo<sup>7,12</sup>. Uma importante opção terapêutica para os 30% dos pacientes restantes com epilepsia refratária ao tratamento medicamentoso é a cirurgia de epilepsia, especialmente em pacientes com crises focais<sup>13</sup>. Embora estudos anteriores indiquem que a cirurgia de epilepsia é tão eficaz em crianças quanto em adultos<sup>14</sup>, o impacto final deste procedimento sobre as funções cognitivas requer uma investigação mais aprofundada. Atualmente, observa-se uma carência de estudos comparativos avaliando crianças com crises refratárias ao tratamento medicamentoso, crianças com crises bem controladas e crianças livres de crises após cirurgia de epilepsia. O presente estudo teve como objetivo comparar o desempenho cognitivo nesses três grupos de crianças com epilepsia: 1) grupo controlado com medicação, 2) grupo não controlado com medicação e 3) grupo controlado com cirurgia.

## Métodos

### Pacientes

Noventa e oito pacientes pediátricos, com idades entre 6 e 12 anos, foram selecionados de dezembro de 2007 a julho de 2008 e regularmente acompanhados no Ambulatório de Epilepsia Controlada Infantil e no Ambulatório de Epilepsia Refratária Infantil, no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Todos os pacientes tiveram o diagnóstico de epilepsia. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Foram excluídos os pacientes com déficits visuais, auditivos ou de linguagem graves, com transtornos psiquiátricos graves e com deficiência mental grave que pudesse impedir a compreensão da tarefa.

Todos os pacientes foram submetidos a avaliação clínica com um médico experiente na área.

Os dados demográficos incluíram síndrome epiléptica, etiologia da epilepsia, tratamento medicamentoso, idade do paciente no início da epilepsia e duração da epilepsia. A duração da epilepsia foi avaliada individualmente para cada grupo. Para o grupo controlado com cirurgia, a duração foi determinada pela idade da criança no momento da cirurgia menos a idade da criança no início da epilepsia. Para o grupo não controlado com medicação, a duração foi obtida pela idade da criança no dia da avaliação neuropsicológica menos a idade da criança no início da epilepsia. No grupo controlado com medicação, dois subgrupos foram estabelecidos: para as crianças completamente livres de crises por pelo menos dois anos, a duração da epilepsia foi determinada pela idade da criança na última crise menos a idade da criança no início da epilepsia; para as crianças que não se encontravam completamente livres de crises por pelo menos dois anos, a duração da epilepsia foi calculada como a idade da criança no dia da avaliação neuropsicológica menos a idade da criança no início da epilepsia. A classificação da síndrome epiléptica foi realizada de acordo com Engel<sup>15</sup>, e a provável etiologia foi definida com base nos resultados da ressonância magnética.

Neste estudo, o grupo controlado com medicação foi composto por pacientes que, em uso de medicação antiepiléptica, haviam apresentado de 0 a 4 crises nos últimos dois anos. O grupo não controlado com medicação foi composto por crianças que apresentaram pelo menos uma crise por mês, apesar de um esquema de drogas antiepilépticas ideal, e o grupo controlado com cirurgia referia-se aos pacientes classificados como Classe I de Engel após a cirurgia de epilepsia por, pelo menos, seis meses. Segundo a escala de classificação de Engel, Classe I refere-se aos pacientes livres de crises ou que apresentam apenas crises parciais simples não incapacitantes ou, ainda, uma convulsão generalizada ocasional associada à retirada de antiepilépticos<sup>15</sup>.

A escolaridade do paciente era classificada como baixa se o nível de instrução do paciente estivesse abaixo do esperado para sua idade por causa de abandono, repetência ou inscrição em uma escola de educação especial. Se o paciente estivesse no nível de ensino esperado para sua idade, sua escolaridade era classificada como média.

### **Avaliação cognitiva**

Todas as crianças foram submetidas a uma única avaliação neuropsicológica de cerca de duas horas após um exame médico de rotina no Ambulatório de Epilepsia Controlada Infantil ou no Ambulatório de Epilepsia Refratária Infantil, no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Todas as avaliações foram realizadas pela mesma psicóloga (CSO), com experiência na área.

O quociente intelectual (QI) foi calculado a partir da aplicação da Escala de Inteligência Wechsler para Crianças – terceira edição (WISC-III), uma escala de testes de inteligência padronizados, adaptados para crianças brasileiras com idades de 6 a 16 anos e 11 meses. O QI é dividido em QI verbal e QI de execução e compreende um total de 12 subtestes. O QI verbal avalia a habilidade de expressar e compreender raciocínio verbal e abstrato, sendo influenciado por viés cultural. O teste de QI verbal é composto por seis subtestes: Informação, Semelhanças, Aritmética, Vocabulário, Compreensão e Memória de dígitos. O QI de execução avalia a capacidade de planejamento, a integração e a velocidade de processamento perceptual, e a maioria das atividades requer a medição do tempo gasto para concluí-las. O QI de execução é constituído por sete subtestes: Completar figuras, Código, Arranjo de figuras, Cubos, Armar objetos, Pesquisar símbolos (adicional) e Labirintos (adicional).

A pontuação é determinada através da conversão do escore bruto de cada subteste em um escore de acordo com a idade da criança; este escore é, por sua vez, convertido em um valor de QI. Os níveis de inteligência foram classificados nas faixas superior (escores de QI  $\geq 110$ ), normal (escores de QI de 90-109), média inferior (escores de QI de 80-89), limítrofe (escores de QI de 70-79) e deficiência mental (QI  $\leq 69$ ), de acordo com as regras do manual de teste.

Os escores ponderados dos subtestes foram classificados em faixas de acordo com o percentil obtido em conformidade com as normas de testes neuropsicológicos<sup>16</sup>: muito superior (percentil 96-99), superior (percentil 85-95), acima da média (percentil 64-84), média (percentil 26-63), abaixo da média (percentil 10-25) e inferior (percentil  $< 10$ ). Com base nesta classificação, realizou-se uma divisão categórica dos subtestes, classificando-os em uma escala de dois níveis: desempenho satisfatório, quando os escores ponderados dos percentis foram iguais ou maiores do que 26; ou desempenho insatisfatório, quando os escores ponderados dos percentis foram menores do que 26.

### **Análise dos dados**

As variáveis demográficas categóricas foram avaliadas através do teste do qui-quadrado. As variáveis numéricas foram analisadas através do teste *t* de amostras independentes. As análises estatísticas foram realizadas usando o programa SPSS, versão 13.0. Os resultados foram considerados estatisticamente significativos quando  $p < 0,05$ .

### **Resultados**

Os dados clínicos e demográficos e as características cognitivas dos três grupos encontram-se resumidos na Tabela 1. O grupo controlado com medicação foi composto por 36 (36,7%) pacientes, o grupo controlado com cirurgia por 24 (24,4%) pacientes e o grupo não controlado com medicação por 38 (38,8%) pacientes. A idade média no momento da avaliação neuropsicológica foi significativamente baixa ( $p = 0,03$ ) no grupo controlado com medicação (média = 9,18; DP = 1,9) quando comparado ao grupo controlado com cirurgia (média = 10,32; DP = 1,8). Os grupos não apresentaram diferenças significativas com relação a gênero, início da epilepsia, duração da epilepsia e nível de escolaridade (Tabela 1). Com relação ao número de drogas antiepilépticas, o grupo controlado com medicação apresentou um número significativo e estatisticamente maior de pacientes em uso de monoterapia do que o grupo controlado com cirurgia e o grupo não controlado com medicação ( $p = 0,001$ ). Quanto aos antiepilépticos específicos, não foi observada diferença significativa nos grupos com relação ao uso de carbamazepina. O uso de valproato foi significativamente maior no grupo controlado com medicação quando comparado ao grupo controlado com cirurgia ( $p = 0,02$ ). O uso de benzodiazepínicos foi significativamente maior no grupo controlado com cirurgia e no grupo não controlado com medicação em relação ao grupo controlado com medicação ( $p = 0,001$ ). Houve uma utilização significativa e estatisticamente maior de outras drogas no grupo controlado com cirurgia ( $p = 0,006$ ) e no grupo não controlado com medicação ( $p = 0,004$ ) em relação ao grupo controlado com medicação.

Com relação à síndrome epiléptica, o grupo controlado com medicação apresentou um número significativo e estatisticamente maior de casos de epilepsia idiopática do que o grupo controlado com cirurgia e o grupo não controlado com medicação ( $p = 0,0001$ ). Casos de epilepsia focal possivelmente sintomática foram estatisticamente mais frequentes no grupo não controlado com medicação ( $p = 0,0001$ ) e casos de epilepsia focal sintomática foram mais frequentes no grupo controlado com cirurgia ( $p = 0,0001$ ).

De acordo com a ressonância magnética, um grande número de prováveis etiologias foi reconhecido neste estudo (Tabela 1). Para os pacientes no grupo controlado com medicação, os resultados incluíram atrofia, isquemia cerebral, displasia cortical e esclerose mesial temporal. Para os pacientes no grupo controlado com cirurgia, os resultados incluíram atrofia, angioma cavernoso, isquemia cerebral, displasia cortical, esclerose mesial temporal, esclerose tuberosa e tumores benignos. As imagens da ressonância magnética do grupo não controlado com medicação revelaram atrofia, cistos de aracnoide, isquemia cerebral, displasia cortical, esclerose mesial temporal, leucomalácia periventricular e encefalite de Rasmussen. Anormalidades cerebrais foram encontradas em 21/36 dos pacientes controlados com medicação e em 18/38 dos pacientes não controlados com medicação. Estes dados foram estatisticamente significativos quando comparados aos do grupo controlado com cirurgia ( $p = 0,0001$ ). Exames por imagem do cérebro não foram realizados em seis pacientes, cinco pertencentes ao grupo controlado com medicação, todos

apresentavam epilepsias benignas e um paciente apresentava epilepsia focal possivelmente sintomática.

A média do QI foi significativamente maior no grupo controlado com medicação quando comparado ao grupo não controlado com medicação ( $p = 0,001$ ). As médias do QI verbal e do QI de execução foram significativamente maiores no grupo controlado com medicação quando comparado ao grupo não controlado com medicação ( $p = 0,02$ ). Não houve diferença significativa entre o grupo controlado com medicação e o grupo controlado com cirurgia em relação ao QI geral, ao QI verbal e ao QI de execução (Tabela 1).

O desempenho dos três grupos nos subtestes da WISC-III encontra-se resumido na Tabela 2. O desempenho nos

subtestes da WISC-III foi classificado de acordo com o percentil obtido em cada um dos subtestes e subdividido em dois grupos: desempenho satisfatório (percentil igual ou maior do que 26) e desempenho insatisfatório (percentil menor do que 26). O grupo controlado com medicação apresentou desempenho significativamente melhor nos seguintes subtestes: Vocabulário ( $p = 0,04$ ), Aritmética ( $p = 0,002$ ), Compreensão ( $p = 0,002$ ), Completar figuras ( $p = 0,02$ ), Memória de dígitos ( $p = 0,002$ ), Arranjo de figuras ( $p = 0,009$ ) e Cubos ( $p = 0,01$ ) quando comparado ao grupo não controlado com medicação. O desempenho do grupo controlado com medicação foi significativamente superior no subteste Memória de dígitos ao do grupo controlado com cirurgia ( $p = 0,002$ ).

**Tabela 1** - Características clínicas, demográficas e cognitivas dos três grupos de pacientes

	Controlado com medicação (n = 36)	Controlado com cirurgia (n = 24)	Não controlado com medicação (n = 38)	p1	p2
Gênero (masculino/feminino)	18/18	13/11	20/18	0,80	0,82
Idade na avaliação neuropsicológica (anos); média ± DP	9,18±1,9	10,32±1,8	9,23±1,59	0,03	0,90
Início da epilepsia (meses); média ± DP	44,67±27,98	37,75±35,35	37,21±24,71	0,40	0,23
Duração da epilepsia (meses); média ± DP	61,92±32,16	71,00±40,75	73,24±26,43	0,34	0,10
Etiologia					
Atrofia	2	-	9	0,51	0,009
Cisto de aracnoide	-	-	3	1	0,28
Angioma cavernoso	-	1	-	0,40	0,38
Isquemia cerebral	2	2	1	1	1
Displasia cortical	1	5	2	0,03	0,09
Esclerose mesial temporal	5	7	2	0,19	0,02
Normal	21	-	18	0,0001	0,0001
Leucomalácia periventricular	-	-	1	1	1
Encefalite de Rasmussen	-	-	1	1	1
Esclerose tuberosa	-	2	-	1	0,14
Tumor (benigno)	-	7	-	0,0009	0,0007
Não realizado	5	-	1	0,08	1
Síndrome epiléptica					
Idiopática	23	-	-	0,0001	1
Focal possivelmente sintomática	3	-	18	0,27	0,0001
Focal sintomática	10	24	20	0,0001	0,0001
Número de antiepilépticos				< 0,001	< 0,001
Monoterapia	34	07	13		
Politerapia	02	17	25		
Antiepilépticos					
Carbamazepina	22	19	20	0,14	0,46
Valproato	10	01	14	0,02	0,40
Benzodiazepínicos	1	13	17	0,001	0,001
Outros	5	11	17	0,006	0,004
Nível de escolaridade				0,07	0,84
Médio	30	15	31		
Baixo	6	9	7		
QI; média ± DP	89,58±19,12	80,08±23,69	73,92±20,35	0,09	0,001
QIV; média ± DP	90,36±16,90	82,54±21,93	76,81±18,95	0,12	0,002
QIE; média ± DP	90,28±21,05	80,00±28,15	74,58±21,03	0,11	0,002

DP = desvio padrão; p1 = controlados com medicação X controlados com cirurgia; p2 = controlados com medicação X não controlados com medicação;  
 QI = quociente intelectual; QIE = QI de execução; QIV = QI verbal.

**Tabela 2** - Classificação do desempenho nos subtestes da WISC-III entre os três grupos: controlado com medicação, controlado com cirurgia e não controlado com medicação

	<b>Controlado com medicação (n = 36)</b>	<b>Controlado com cirurgia (n = 24)</b>	<b>Não controlado com medicação (n = 38)</b>	<b>p1</b>	<b>p2</b>
<b>QIv</b>					
Informação					
Satisfatório	12	08	05		
Insatisfatório	24	16	32	1,00	0,08
Vocabulário					
Satisfatório	22	10	14		
Insatisfatório	14	14	24	0,14	0,04
Aritmética					
Satisfatório	21	11	09		
Insatisfatório	15	13	29	0,34	0,002
Compreensão					
Satisfatório	25	12	13		
Insatisfatório	11	12	25	0,13	0,002
Semelhanças					
Satisfatório	13	11	07		
Insatisfatório	23	13	31	0,45	0,09
Memória de dígitos					
Satisfatório	21	05	07		
Insatisfatório	15	19	31	0,002	0,002
<b>QIe</b>					
Completar figuras					
Satisfatório	21	15	12		
Insatisfatório	15	09	26	0,75	0,02
Arranjo de figuras					
Satisfatório	13	06	04		
Insatisfatório	23	18	34	0,36	0,009
Cubos					
Satisfatório	20	08	10		
Insatisfatório	16	16	28	0,09	0,01
Armar objetos					
Satisfatório	17	09	10		
Insatisfatório	19	15	28	0,46	0,06

Desempenho satisfatório = escores ponderados dos percentis iguais ou maiores do que 26; Desempenho insatisfatório = escores ponderados dos percentis menores do que 26; p1 = controlados com medicação X controlados com cirurgia; p2 = controlados com medicação X não controlados com medicação; QIe = quociente intelectual de execução; QIv = quociente intelectual verbal; WISC-III = Escala de Inteligência Wechsler para Crianças – terceira edição.

Os resultados também indicaram que não houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo controlado com medicação e o grupo controlado com cirurgia em relação ao desempenho nos outros subtestes.

## Discussão

O prejuízo cognitivo em crianças com epilepsia pode apresentar diferentes padrões e gravidade dependendo de vários fatores envolvidos nessa síndrome, como a variabilidade etiológica, os diferentes tipos de crises, a idade de início, a duração da epilepsia, o esquema terapêutico e a frequência das crises. Nosso estudo comparou o desempenho cognitivo

de crianças controladas com medicação, não controladas com medicação e controladas com cirurgia, considerando aspectos clínicos, sociais e demográficos.

Neste estudo, a epilepsia idiopática foi encontrada apenas no grupo controlado com medicação e o número de pacientes com epilepsia focal possivelmente sintomática e sintomática foi significativamente maior no grupo controlado com cirurgia e no grupo não controlado com medicação quando comparados ao grupo controlado com medicação. Bhise et al.<sup>17</sup> relataram prejuízos cognitivos, principalmente em tarefas de atenção, em um grupo de crianças com epilepsia idiopática, independentemente do tipo de crise. Berg et al.<sup>18</sup> mostraram que o prejuízo do desempenho cognitivo em crianças com

epilepsia focal sintomática é mais específico e intimamente relacionado à região do cérebro mais afetada.

Semelhantemente às etiologias de epilepsia em nossos pacientes, displasia cortical e tumores benignos foram mais frequentemente observados no grupo controlado com cirurgia quando comparado ao grupo controlado com medicação. Atrofia, esclerose mesial temporal e tumores foram mais comuns no grupo não controlado com medicação quando comparado ao grupo controlado com medicação. Sarkar et al.<sup>19</sup> relataram que, para sua série de pacientes submetidos a cirurgia de epilepsia, as etiologias mais frequentemente encontradas foram esclerose mesial temporal, seguida por tumores e displasia. A maioria dos estudos confirmam esses achados e relatam um controle satisfatório das crises após o procedimento cirúrgico<sup>14,20</sup>. Por outro lado, a atrofia cortical e hipocampal é frequentemente associada à epilepsia não controlada com medicação e a déficits cognitivos mais gerais<sup>21</sup>.

Alguns autores observaram influências negativas sobre os processos cognitivos com o uso de politerapia, levando a altos níveis séricos das drogas antiepilépticas<sup>4,22</sup>. Em nosso estudo, houve um número significativamente maior de pacientes em uso de politerapia no grupo controlado com cirurgia e no grupo não controlado com medicação quando comparados ao grupo controlado com medicação.

Evidências científicas sustentam a hipótese de que os efeitos colaterais causados por diferentes antiepilépticos podem contribuir para a ocorrência de déficits cognitivos<sup>23</sup>. Os resultados do nosso estudo demonstraram que a maioria dos pacientes no grupo controlado com medicação estava em monoterapia com carbamazepina ou valproato. Além disso, o grupo não controlado com medicação e o grupo controlado com cirurgia apresentaram maior número de pacientes em politerapia e uso de benzodiazepínicos, quando comparados ao grupo controlado com medicação. Meador et al.<sup>24</sup> relataram que algumas drogas antiepilépticas, como o fenobarbital e os benzodiazepínicos, apresentam maior probabilidade de levar ao desenvolvimento de déficits cognitivos do que a carbamazepina, o ácido valproico e os novos medicamentos antiepilépticos. Segundo esses autores, os pacientes em monoterapia com fenitoína, carbamazepina e ácido valproico na faixa terapêutica não apresentaram efeitos cognitivos adversos na concentração, atenção e habilidades psicomotoras quando comparados a voluntários saudáveis.

Há evidências que sustentam a ideia de que os pacientes com epilepsia refratária apresentam maior deficiência intelectual do que os pacientes controlados com medicação e a população em geral<sup>10</sup>. Nossos resultados indicaram que as médias do QI, do QI verbal e do QI de execução foram significativamente maiores no grupo controlado com medicação quando comparado ao grupo não controlado com medicação. Engelberts et al.<sup>7</sup> investigaram anteriormente o desempenho cognitivo em pacientes com epilepsia crônica bem controlada e controles saudáveis e não observaram déficits na atenção seletiva, memória e funções executivas quando comparados os dois grupos. Seus achados contrastaram com um estudo realizado por Henkin et al.<sup>25</sup>, no qual os autores mostraram que crianças com epilepsia bem controlada (2,3 crises por ano)

tiveram um pior desempenho do que crianças saudáveis em todos os domínios cognitivos, apesar de seu QI normal.

Neste estudo, não foi encontrada diferença significativa nas médias de QI, QI verbal e QI de execução entre o grupo controlado com medicação e o grupo controlado com cirurgia. Alguns estudos enfatizam a relação positiva entre o controle de crises e a manutenção ou melhora cognitiva após a cirurgia de epilepsia, destacando a importância da prevenção dos déficits cognitivos cumulativos causados por crises recorrentes em um cérebro que pode ainda estar em processo de desenvolvimento<sup>26,27</sup>.

Os resultados indicaram que o grupo controlado com medicação obteve um desempenho significativamente superior nos subtestes Vocabulário e Compreensão quando comparado ao grupo não controlado com medicação. Ambos os subtestes fazem parte do QI verbal e envolvem a capacidade de abstração, a memória episódica e os conhecimentos adquiridos através de questões culturais, intimamente relacionados à inteligência cristalizada. O pior desempenho observado no grupo não controlado com medicação parece resultar de questões sociais, visto que a epilepsia muitas vezes leva a uma vida social e cultural mais limitada devido às limitações impostas por uma doença com alta frequência de crises convulsivas<sup>28</sup>.

No presente estudo, não foram observadas diferenças no desempenho entre os três grupos no subteste Semelhanças. A maioria dos pacientes nos três grupos apresentou um desempenho insatisfatório no subteste Semelhanças. De acordo com Simões<sup>16</sup>, o subteste Semelhanças examina a capacidade de abstração e o estabelecimento de relações lógicas, habilidades que são difíceis até mesmo para crianças que apresentam apenas um leve déficit de QI.

Este estudo demonstrou que o grupo controlado com medicação teve um desempenho significativamente satisfatório no subteste Memória de dígitos em relação ao grupo não controlado com medicação e ao grupo controlado com cirurgia. O subteste Memória de dígitos é uma tarefa de memória auditiva de curto prazo, expressão verbal simples e memória de trabalho. Embora o efeito das crises recorrentes sobre essas habilidades ainda não esteja totalmente esclarecido, algumas evidências têm sido relatadas indicando uma correlação entre a alta frequência de crises e o comprometimento dessas funções. Isto provavelmente ocorre porque essas funções exigem atenção focada, uma habilidade muitas vezes prejudicada em crianças com epilepsia, especialmente aquelas submetidas a politerapia. Também foi demonstrado que o grupo controlado com medicação teve um desempenho significativamente satisfatório nos subtestes Cubos e Arranjo de figuras quando comparado ao grupo não controlado com medicação. O mau desempenho deste grupo pode ser resultado das recorrentes crises e da politerapia. Esses fatores podem afetar a velocidade de processamento da informação, uma habilidade essencial para o bom desempenho em ambos os subtestes devido à sua natureza de tempo limite.

Apesar da realização de uma única avaliação neuropsicológica por criança com epilepsia, uma correção para o tempo com crises controladas não pôde ser realizada porque alguns

pacientes do grupo controlado com medicação apresentaram até quatro crises no período dos últimos dois anos. Outra limitação refere-se ao pequeno número de pacientes em cada grupo, o que impediu outras classificações da síndrome epiléptica que considerassem os aspectos multifatoriais e pudessem influenciar a cognição.

No entanto, acreditamos que este estudo possa contribuir para demonstrar que crianças com um bom controle de crises apresentam um melhor desempenho no QI geral, verbal e de execução quando comparadas a crianças com epilepsia refratária. Esses resultados podem ser influenciados por fatores clínicos como o uso de monoterapia, o tipo de droga antiepiléptica utilizada, a síndrome epiléptica e a etiologia da epilepsia. Além disso, a cirurgia de epilepsia parece causar um impacto positivo no desempenho cognitivo das crianças que ficaram livres de crises. Embora este assunto seja amplamente discutido na literatura internacional, verifica-se que poucos estudos brasileiros têm realizado estas comparações utilizando testes adaptados para a população.

## Referências

- Lopes-Cendes I. *The genetics of epilepsies*. J Pediatr (Rio J). 2008;84:S33-9.
- Vinayan KP. *Epilepsy, antiepileptic drugs and educational problems*. Indian Pediatr. 2006;43:786-94.
- Guzeva VI, Belash VO, Guzeva VV, Guzeva OV, Ibarra Eleonora Anastazi O. *Characteristics of cognitive functions in children with epilepsy*. Neurosci Behav Physiol. 2009;39:885-9.
- Gomer B, Wagner K, Frings L, Saar J, Carius A, Härle M, et al. *The influence of antiepileptic drugs on cognition: A comparison of levetiracetam with topiramate*. Epilepsy Behav. 2007;10:486-94.
- Carreño M, Donaire A, Sánchez-Carpintero R. *Cognitive disorders associated with epilepsy: diagnosis and treatment*. Neurologist. 2008;14:S26-34.
- Kramer U, Kipervasser S, Neufeld MY, Fried I, Nagar S, Andelman F. *Is there any correlation between severity of epilepsy and cognitive abilities in patients with temporal lobe epilepsy?* Eur J Neurol. 2006;13:130-4.
- Engelberts NH, Klein M, van der Ploeg HM, Heimans JJ, Jolles J, Kasteleijn-Nolst Trenité DG. *Cognition and health-related quality of life in chronic well-controlled patients with partial epilepsy on carbamazepine monotherapy*. Epilepsy Behav. 2002;3:316-21.
- Lagae L. *Cognitive side effects of anti-epileptic drugs. The relevance in childhood epilepsy*. Seizure. 2006;15:235-41.
- Cormack F, Cross JL, Isaacs E, Harkness W, Wright I, Vargha-Khadem F, et al. *The development of intellectual abilities in pediatric temporal lobe epilepsy*. Epilepsia. 2007;48:201-4.
- Thompson PJ, Duncan JS. *Cognitive decline in severe intractable epilepsy*. Epilepsia. 2005;46:1780-7.
- Hitiris N, Mohanraj R, Norrie J, Sills GJ, Brodie MJ. *Predictors of pharmacoresistant epilepsy*. Epilepsy Res. 2007;75:192-6.
- Bailet LL, Turk WR. *The impact of childhood epilepsy on neurocognitive and behavioral performance: a prospective longitudinal study*. Epilepsia. 2000;41:426-31.
- Kwan P, Brodie MJ. *Neuropsychological effects of epilepsy and antiepileptic drugs*. Lancet. 2001;357:216-22.
- Clusmann H, Kral T, Gleissner U, Sassen R, Urbach H, Blümcke I, et al. *Analysis of different types of resection for pediatric patients with temporal lobe epilepsy*. Neurosurgery. 2004;54:847-59.
- Engel J Jr. *A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology*. Epilepsia. 2001;42:796-803.
- Simões MR. *Utilizações do WISC-III na avaliação neuropsicológica de crianças e adolescentes*. Paidea. 2002;12:113-32.
- Bhise VV, Burack GD, Mandelbaum DE. *Baseline cognition, behavior, and motor skills in children with new-onset idiopathic epilepsy*. Dev Med Child Neurol. 2010.52:22-6.
- Berg AT, Smith SN, Frobish D, Beckerman B, Levy SR, Testa FM, et al. *Longitudinal assessment of adaptive behavior in infants and young children with newly diagnosed epilepsy: influences of etiology, syndrome, and seizure control*. Pediatrics. 2004;114:645-50.
- Sarkar C, Sharma MC, Deb P, Singh VP, Chandra PS, Gupta A, et al. *Neuropathological spectrum of lesions associated with intractable epilepsies: a 10 year experience with a series of 153 resections*. Neurol India. 2006;54:144-50.
- Kan P, Van Orman C, Kestle JR. *Outcomes after surgery for focal epilepsy in children*. Childs Nerv Syst. 2008;24:587-91.
- Wiebe S. *Early epilepsy surgery*. Curr Neurol Neurosci Rep. 2004;4:315-20.
- Dodrill CB. *Neuropsychological effects of seizures*. Epilepsy Behav. 2004;5 Suppl 1:S21-4.
- Loring DW, Meador KJ. *Cognitive side effects of antiepileptic drugs in children*. Neurology. 2004;62:872-7.
- Meador JK, Baker G, Cohen MJ, Gaily E, Westerveld M. *Cognitive/behavioral teratogenic effects of antiepileptic drugs*. Epilepsy Behav. 2007;11:292-302.
- Henkin Y, Sadeh M, Kivity S, Shabtai E, Kishon-Rabin L, Gadot N. *Cognitive function in idiopathic generalized epilepsy of childhood*. Dev Med Child Neurol. 2005;47:126-32.
- Gilliam F, Wyllie E, Kashden J, Faught E, Kotagal P, Bebin M, et al. *Epilepsy surgery outcome: comprehensive assessment in children*. neurology. 1997;48:1368-74.
- Freitag H, Tuxhorn I. *Cognitive function in preschool children after epilepsy surgery: rationale for early intervention*. Epilepsia. 2005;46:561-7.
- Sabbagh SE, Soria C, Escolano S, Bulteau C, Dellatolas G. *Impact of Epilepsy Characteristics and Behavioral Problems on School Placement in Children*. Epilepsy Behav. 2006;9:573-8.

Correspondência:  
 Cecília Souza Oliveira  
 Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/  
 USP - Monte Alegre  
 CEP 14048-900 – Ribeirão Preto, SP  
 Tel.: (16) 3602.2613  
 Fax: (16) 3633.0760  
 Email: cecília@rnp.fmrp.usp.br