Epilepsia na infância: Impactos no desenvolvimento neuropsicomotor de crianças afetadas

Epilepsy in childhood: Impacts on the neuropsychomotor development of affected children

***Manuel Caetano de Brito Neto*[1]**
***Gabriel Figueiredo Rolim*[2]**
***Ana Clara Santos Nogueira*[3]**
***Renata Silveira Maciel*[4]**
***Dhéssica Andrade Nogueira*[5]**
***Wendy Epifanio Sarmento Fernandes*[6]**
***Joyna Guedes Magalhães*[7]**
***Marília Maia Nascimento*[8]**
***Fellipe Hemeterio de Medeiros*[9]**
***Rômulo Ravi Lucena Lima*[10]**

RESUMO: O desafio global da Epilepsia Infantil (EI) destaca-se como uma questão significativa na área da saúde infantil. Com milhões de crianças em todo o mundo afetadas por essa condição, a análise aprofundada de seus impactos no desenvolvimento neuropsicomotor torna-se essencial. Portanto, o objetivo desta revisão é consolidar o conhecimento sobre os impactos da EI no desenvolvimento neuropsicomotor de crianças afetadas pela condição. Trata-se de uma revisão integrativa de literatura com pesquisa realizada nas bases de dados da BVS, PubMed e SciELO, utilizando os seguintes descritores: "Epilepsia", "Criança" e "Desenvolvimento Infantil", em conjunto com o operador booleano "AND". Toda a busca girou em torno da seguinte questão norteadora: "Qual o impacto da Epilepsia Infantil no desenvolvimento neuropsicomotor de crianças afetadas pela condição?". Após leitura final, foram escolhidos 12 artigos para comporem a amostra deste estudo. A análise dos estudos revela uma importante associação entre a EI e atrasos no desenvolvimento neuropsicomotor das crianças afetadas, abordando uma variedade de manifestações comportamentais e cognitivas. Resultados destacam que crianças com EI, especialmente aquelas com início precoce, enfrentam desafios substanciais no desenvolvimento neuropsiquiátrico, incluindo também uma maior prevalência de outros transtornos como TEA e TDAH. A heterogeneidade nas manifestações comportamentais, correlacionadas com alterações neuroimagem e genéticas, destaca a complexidade dessa condição, ressaltando a importância de uma avaliação abrangente, não limitada ao controle das crises epilépticas. Além disso, a relação entre variantes genéticas específicas e manifestações clínicas indica a necessidade de um entendimento mais aprofundado dos mecanismos subjacentes. Mais pesquisas são necessárias a fim de explorar mais a fundo as relações entre variantes genéticas específicas, perfis comportamentais e desfechos neuropsicomotores, aprimorando ainda mais os conhecimentos atuais sobre a complexidade da EI.
Palavras-chave: Epilepsia; Criança; Desenvolvimento Infantil.

ABSTRACT: The global challenge of Childhood Epilepsy (IE) stands out as a significant issue in the area of child health. With millions of children around the world affected by this condition, in-depth analysis of its impacts on neuropsychomotor development becomes essential. Therefore, the objective of this review is to consolidate knowledge about the impacts of EI on the neuropsychomotor development of children affected by the condition. This is an integrative literature review with research carried out in the VHL, PubMed and SciELO databases, using the following descriptors: "Epilepsia", "Child" and "Child Development", together with the Boolean operator "AND" . The entire search revolved around the following guiding question: "What is the impact of Childhood Epilepsy on the neuropsychomotor development of children affected by the condition?" After final reading, 12 articles were chosen to make up the sample for this study. Analysis of studies reveals an important association between EI and delays in the neuropsychomotor development of affected children, addressing a variety of

[1] Docente do curso de Medicina no Centro Universitário Santa Maria. E-mail: manuel_cneto@hotmail.com
[2] Graduando em Medicina pela Faculdade Nova Esperança de Mossoró. E-mail: gabrielfrolim@hotmail.com
[3] Graduanda em Medicina pela Faculdade Nova Esperança de Mossoró. E-mail: nogueiraanaclara95@gmail.com
[4] Graduanda em Medicina pela Faculdade Nova Esperança de Mossoró. E-mail: renata_ce@hotmail.com
[5] Graduanda em Medicina pela Universidade Cidade de São Paulo. E-mail: dhessicaandrade16@gmail.com
[6] Graduanda em Medicina pela Faculdade Nova Esperança de Mossoró. E-mail: wendysarmento@hotmail.com
[7] Graduanda em Medicina pela Faculdade Ages. E-mail: joyna_guedes@hotmail.com
[8] Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário Santa Maria. E-mail: mariliamaia91@gmail.com
[9] Graduando em Medicina pelo Centro Universitário Santa Maria. E-mail: fellipe.hemeterio@gmail.com
[10] Graduando em Medicina pelo Centro Universitário Santa Maria. E-mail: romuloravimed@gmail.com

behavioral and cognitive manifestations. Results highlight that children with IE, especially those with early onset, face substantial challenges in neuropsychiatric development, also including a higher prevalence of other disorders such as ASD and ADHD. The heterogeneity in behavioral manifestations, correlated with neuroimaging and genetic changes, highlights the complexity of this condition, highlighting the importance of a comprehensive assessment, not limited to the control of epileptic seizures. Furthermore, the relationship between specific genetic variants and clinical manifestations indicates the need for a deeper understanding of the underlying mechanisms. More research is needed to further explore the relationships between specific genetic variants, behavioral profiles and neuropsychomotor outcomes, further improving current knowledge about the complexity of IE.
Keywords: Epilepsy; Child; Child Development.

INTRODUÇÃO

A complexidade intrínseca à Epilepsia Infantil (EI) exige uma análise aprofundada desta condição neurológica multifacetada. Este distúrbio, caracterizado por episódios recorrentes de atividade cerebral anormal resultando em convulsões, apresenta uma etiologia ampla, abrangendo desde predisposições genéticas até lesões cerebrais adquiridas. A compreensão dessa diversidade de origens torna-se fundamental para pesquisas científicas, dada a complexidade envolvida na análise da epilepsia infantil (MINARDI et al., 2019; RUBENSTEIN; LEVY, 2019).

A fisiopatologia da EI, caracterizada por uma desregulação temporária e anormal da atividade elétrica cerebral, revela um cenário onde os neurônios, responsáveis pela transmissão de sinais elétricos, podem se tornar hiperativos, gerando descargas elétricas desordenadas. Essa desordem neuroquímica, por sua vez, impacta diretamente o funcionamento neuropsicomotor das crianças, ressaltando a necessidade de compreensão dessa fisiopatologia para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes (ANWAR et al., 2020).

O desafio global da prevalência da EI destaca-se como uma questão significativa na área da saúde infantil. Com milhões de crianças em todo o mundo afetadas por essa condição, a análise aprofundada de seus impactos no desenvolvimento neuropsicomotor torna-se essencial. Essa análise não apenas informa a prática clínica, mas também abre caminho para intervenções mais personalizadas e efetivas (BEGHI et al., 2019; SINGH; SANDER, 2020).

Os impactos diretos dessa condição, que vão desde a ocorrência de convulsões até possíveis sequelas neuropsicomotoras, são vastos. Paralelamente, os efeitos dessa condição na qualidade de vida das crianças permeiam diversas esferas, incluindo aspectos emocionais, sociais e acadêmicos. A doença também transcende a esfera individual, exercendo pressão significativa sobre as famílias, com uma dinâmica que introduz novos desafios e altera a

qualidade de vida familiar (ROZENSZTRAUCH; KOŁTUNIUK, 2022).

Além disso, a relevância clínica e social da epilepsia na infância evidencia-se nas implicações para o sistema de saúde e a sociedade em geral. A sobrecarga emocional e financeira associada à gestão da epilepsia destaca-se como um desafio significativo, sublinhando a importância de estratégias preventivas e de apoio. A compreensão das implicações clínicas pavimenta um caminho mais claro para intervenções baseadas em evidências que promovam o bem-estar geral (SINGH; SANDER, 2020).

Portanto, o objetivo desta revisão é consolidar o conhecimento sobre os impactos da EI no desenvolvimento neuropsicomotor de crianças afetadas pela condição.

METODOLOGIA

O artigo em questão se trata de uma revisão integrativa de literatura, uma abordagem sistemática de síntese da literatura que visa compilar, analisar e interpretar de forma abrangente estudos pré-existentes sobre um tema específico. Diferentemente de uma revisão tradicional, a revisão integrativa incorpora diversas metodologias de pesquisa, incluindo estudos experimentais e não experimentais, buscando abranger uma gama mais ampla de evidências. O processo de realização desse tipo de pesquisa envolve etapas como a formulação de uma pergunta de pesquisa clara, a busca e seleção criteriosa de estudos relevantes, a extração e análise de dados, e a interpretação dos resultados de maneira integrada (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

A pesquisa na literatura foi realizada nas bases de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), PubMed e Scientific Electronic Library Online (SciELO), utilizando os seguintes descritores indexados ao sistema de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS/MeSH): “Epilepsia”, “Criança” e “Desenvolvimento Infantil”, em conjunto com o operador booleano “AND”. Toda a busca girou em torno da seguinte questão norteadora: “Qual o impacto da Epilepsia Infantil no desenvolvimento neuropsicomotor de crianças afetadas pela condição?”.

Na pesquisa, foi optado nas configurações de cada base de dados a exibir como resultados apenas artigos publicados em português, inglês e espanhol, publicados nos últimos 5 anos. Como critérios de inclusão, foram escolhidos artigos disponíveis gratuitamente na íntegra, publicados entre os anos de 2019 e 2024, e que estivessem de acordo com a questão norteadora da pesquisa. Por sua vez, foram excluídos artigos duplicados, incompletos,

repetidos, citações, cartas ao editor, protocolos de pesquisa, dissertações, teses, monografias, artigos de revisão, e quaisquer trabalhos fugissem do tema proposto.

Após a pesquisa inicial, foram exibidos um total de 1444 artigos, sendo 279 na BVS, 1163 na PubMed e 2 na SciELO. Foi então procedida a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, bem como leitura de títulos dos artigos, e quando necessário, leitura dos resumos também. Finalizado este processo, 59 artigos foram selecionados para leitura na íntegra, a fim de selecionar os trabalhos que comporiam a amostra deste estudo.

RESULTADOS

Após leitura final, foram escolhidos 12 artigos para comporem a amostra deste estudo, sendo 7 artigos provenientes da BVS e 5 provenientes da PubMed. A seguir, o Quadro 1 expõe os artigos escolhidos, bem como as principais informações contidas neles.

Quadro 1: Artigos escolhidos.

	AUTORES	TÍTULO	OBJETIVO	METODOLOGIA
1	Alkalaf et al. (2020).	Epilepsy, neuropsychiatric phenotypes, neuroimaging findings, and genotype-neurophenotype correlation in 22q11.2 deletion syndrome.	Investigar os fenótipos de epilepsia, neurológicos, neuropsiquiátricos e as descobertas de neuroimagem em indivíduos com síndrome de deleção 22q11.2 (22q11.2DS) e correlacionar o genótipo com o fenótipo neurológico.	Estudo retrospectivo de análise de prontuários médicos. Amostra de 28 participantes.
2	Almane et al. (2019).	The Timing, Nature, and Range of Neurobehavioral Comorbidities in Juvenile Myoclonic Epilepsy.	Caracterizar o estado cognitivo, acadêmico, comportamental, psiquiátrico e social de jovens com Epilepsia Mioclônica Juvenil (EMJ) no momento do diagnóstico e tratamento, visando contribuir para a compreensão das origens	Estudo coorte observacional. Amostra de 111 participantes.

			neurodesenvolvimentais das comorbidades neurocomportamentais da EMJ.	
3	Encinas et al. (2019).	Influence of age at seizure onset on the acquisition of neurodevelopmental skills in an SCN8A cohort.	Analisar as associações entre características das crises epilépticas e o desenvolvimento neurocognitivo em crianças com epilepsia relacionada ao gene SCN8A.	Estudo retrospectivo que analisou dados de um registro online. Amostra de 91 participantes.
4	Ernst et al. (2021).	CSNK2B: A broad spectrum of neurodevelopmental disability and epilepsy severity.	Investigar os impactos de variantes do gene CSNK2B na deficiência do neurodesenvolvimento e epilepsia, delineando a fenotipagem associada.	Estudo colaborativo internacional, utilizando sequenciamento de exoma clínico ou de pesquisa para identificar variantes do gene CSNK2B. Amostra de 25 participantes.
5	He et al. (2021).	The molecular and phenotypic spectrum of CLCN4-related epilepsy.	Caracterizar os efeitos funcionais de novas variantes identificadas no gene CLCN4, associado a epilepsia e deficiência intelectual, além de analisar dados clínicos de pacientes com epilepsia relacionada a CLCN4 para delinear características clínicas, descobertas genéticas moleculares e avaliar as relações genótipo-fenótipo.	Estudo de análise genética e clínica com revisão sistemática. Amostra de 4 participantes.
6	Hermann et al. (2020).	Behavioral phenotypes of childhood idiopathic epilepsies.	Determinar se fenótipos comportamentais distintos podem ser identificados em crianças com epilepsias de início recente usando o Child Behavior Checklist (CBCL).	Estudo prospectivo com análise em clusters. Amostra de 290 participantes.
7	Marcelle et al. (2022).	Impact of development and recent-onset epilepsy	Investigar se a epilepsia pediátrica induz reorganização	Estudo transversal. Amostra de 34 participantes.

		on language dominance.	linguística ou se a linguagem atípica está presente desde o início da epilepsia. Os pesquisadores avaliaram a dominância da linguagem em crianças com epilepsia de início recente, considerando vários fatores que poderiam confundir o impacto da atividade convulsiva.	
8	Neuray et al. (2020).	Early-infantile onset epilepsy and developmental delay caused by bi-allelic GAD1 variants.	Investigar as manifestações clínicas e genéticas de mutações bi-alélicas no gene GAD1 em seis indivíduos afetados de seis famílias não relacionadas, destacando as características fenotípicas, incluindo convulsões, atraso no desenvolvimento neurocognitivo e comprometimento da força muscular.	Estudo observacional com análise genética. Amostra de 6 participantes.
9	Reilly et al. (2019).	Global development and adaptive behaviour in children with early-onset epilepsy: a population-based case-control study.	Identificar, em uma base populacional, a prevalência de déficits no desenvolvimento global e comportamento adaptativo em crianças com epilepsia de início precoce. Além disso, buscou-se identificar fatores associados a tais déficits e comparar perfis neurodesenvolvimentais entre o grupo com epilepsia e um grupo de crianças sem epilepsia, mas com outras dificuldades neurodesenvolvimentais ou neurológicas.	Estudo populacional observacional. Amostra de 96 artigos.

10	Reilly et al. (2019b).	Autism, ADHD and parent-reported behavioural difficulties in young children with epilepsy.	Determinar a prevalência de Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH), Transtorno do Espectro Autista (TEA) e dificuldades comportamentais significativas em crianças com epilepsia na faixa etária pré-escolar, além de comparar os perfis comportamentais dessas crianças com um grupo pareado por desenvolvimento, idade e gênero, que possui neurodeficiências não relacionadas à epilepsia.	Estudo prospectivo. Amostra de 96 participantes.
11	Serra-Pinheiro et al. (2021).	High prevalence of psychiatric comorbidities in children and adolescents at a tertiary epilepsy center.	Descrever a frequência de diferentes comorbidades psiquiátricas e o uso de medicamentos psicotrópicos em um grupo de crianças e adolescentes examinados em um centro terciário de epilepsia.	Estudo retrospectivo com análise de prontuários médicos. Amostra de 82 participantes.
12	Sleyp et al. (2022).	De novo missense variants in the E3 ubiquitin ligase adaptor KLHL20 cause a developmental disorder with intellectual disability, epilepsy, and autism spectrum disorder.	Investigar o papel da KLHL20, no neurodesenvolvimento humano, analisando os efeitos de variantes genéticas em KLHL20 em um grupo de pacientes com um quadro clínico caracterizado por deficiência intelectual, convulsões febris ou epilepsia, TEA e hiperatividade.	Estudo observacional retrospectivo. Amostra de 14 participantes.

Fonte: Autor (2024)

DISCUSSÃO

Todos os estudos analisados foram unânimes ao concordar a respeito da associação entre a EI e seus diversos impactos no desenvolvimento neuropsicomotor de crianças acometidas. A análise aprofundada dos resultados obtidos no estudo de Reilly et al. (2019), revela implicações cruciais dos impactos da EI no neurodesenvolvimento e na qualidade de vida. Os dados indicam que crianças com EI de início precoce apresentam altas taxas de comprometimento no desenvolvimento neuropsicomotor, com 71% demonstrando escores clínicos muito abaixo da média. Além disso, a correlação mais forte entre medidas em escores de análises de desenvolvimento nesse grupo sugere uma interdependência significativa entre domínios cognitivos e comportamentais. Esses achados reforçam a necessidade urgente de avaliações abrangentes em crianças com EI, uma vez que 56% delas apresentaram pontuações abaixo da média em escores de avaliação comportamental.

Em consonância, Hermann et al. (2020) analisaram, em sua pesquisa, os efeitos comportamentais percebidos em crianças com EI. Os grupos comportamentais identificados no estudo, especialmente o grupo 3, caracterizado por elevações em todas as escalas de comportamento avaliadas, com exceção da quebra de regras, denotam uma diversidade substancial nas manifestações comportamentais em crianças com EI. Intrigantemente, mesmo o grupo 1, representando dois terços da coorte epiléptica, exibiu pontuações semelhantes ao grupo de controle, ressaltando a heterogeneidade dessas experiências. A associação direta entre crianças do grupo 3 e prejuízos no desenvolvimento neuropsicomotor é notável, refletindo-se em desafios cognitivos e acadêmicos consideráveis. Além disso, a análise neuroimagem revela alterações na espessura cortical, sugerindo correlatos anatômicos desses padrões comportamentais.

Marcelle et al. (2022), por sua vez, explorou os efeitos da EI sobre o desenvolvimento neuropsicomotor, destacando a importância das observações detalhadas de distúrbios da linguagem em crianças com início precoce de Epilepsia Focal. A pesquisa revelou que, mesmo em estágios iniciais da condição, a duração da EI pode modular a lateralização cortical, particularmente em áreas frontais, ressaltando a complexidade da relação entre a atividade epiléptica e os padrões normais de desenvolvimento da lateralização cerebral, comprometendo o desenvolvimento da fala. Esses resultados, embora apontem para uma persistência significativa da lateralização esquerda em regiões temporais, sinalizam um papel da EI na

modulação da organização neural em contextos mais tardios do desenvolvimento. Além disso, o estudo evidenciou que a EI, mesmo quando em uma apresentação não convencional, como é o caso da Epilepsia Focal, também pode apresentar impactos consideráveis.

Semelhantemente, os resultados do estudo de Almane et al. (2019), proporcionam uma visão completa sobre os efeitos da Epilepsia Mioclônica Juvenil (EMJ) no desenvolvimento neuropsicomotor e na qualidade de vida em crianças recém-diagnosticadas. Ao contrário do enfoque tradicional em pacientes com EMJ tratada, a análise realizada em crianças com início recente da doença revela que as comorbidades cognitivas associadas à EMJ não se limitam a domínios específicos, mas afetam adversamente a cognição de maneira mais geral. A observação de que anomalias cognitivas precedem o início da EI, respaldada pelo uso frequente de serviços acadêmicos de apoio, sublinha a necessidade de intervenções precoces para otimizar resultados acadêmicos e comportamentais. A alta frequência de problemas comportamentais e diagnósticos psiquiátricos em crianças com EMJ de início recente ressalta a relevância clínica dessas complicações, sugerindo impactos diretos nas atividades diárias antes dos efeitos crônicos das convulsões e medicamentos.

Vários artigos analisados correlacionaram diversas alterações genéticas com o desenvolvimento de EI em concomitância a outras condições neuropsiquiátricas que impactam profundamente o desenvolvimento neuropsicomotor dessas crianças.

É o caso do estudo conduzido por Alkalaf et al. (2020), cujos resultados destacaram que a prevalência de EI em crianças com a síndrome de deleção 22q11.2 (22q11.2DS) evidencia um impacto significativo no desenvolvimento neuropsicomotor. Observou-se uma associação entre a EI e o atraso no desenvolvimento, variando de habilidade intelectual limítrofe a deficiência intelectual moderada, corroborando estudos anteriores. Destaca-se que a EI em 22q11 DS, classificada como genética em 83,3% dos casos, apresentou também relação com manifestações neuropsiquiátricas, como Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) e psicose com transtorno de humor. Além disso, a análise neuroimagem revelou anormalidades estruturais em uma parcela significativa dos pacientes, reforçando a complexidade dessa condição.

Em concordância com esses resultados, He et al. (2021) destacam em seu estudo a associação intrínseca entre variantes patogênicas do gene CLCN4 e um amplo espectro de manifestações, incluindo EI de difícil controle, deficiência intelectual, distúrbios comportamentais e anomalias congênitas. A gravidade da deficiência intelectual correlaciona-se com a intensidade dos fenótipos de convulsões, ressaltando a necessidade premente de avaliação integral em pacientes pediátricos com EI. Além disso, a observação de que o controle

das convulsões não necessariamente se traduz em melhoria cognitiva destaca a complexidade do impacto da EI no desenvolvimento cognitivo e neuropsicomotor, reforçando a importância de intervenções terapêuticas precoces e abordagens multidisciplinares.

Ernst et al. (2021), por sua vez, analisaram os impactos de variantes identificadas do gene CSNK2B, que revelaram um padrão de distúrbios neurológicos com destaque para a EI, bem como atrasos neuropsicomotores abrangentes, desde dificuldades motoras até déficits cognitivos e linguísticos. A prevalência notável de atrasos na linguagem, afetando 92% dos casos, indica uma considerável carga sobre as habilidades comunicativas. A associação entre o sexo dos pacientes e a gravidade da deficiência intelectual oferece uma perspectiva intrigante, sugerindo uma interação complexa entre fatores genéticos e ambientais. Além disso, a heterogeneidade fenotípica destaca a necessidade de uma compreensão mais aprofundada dos determinantes subjacentes, enquanto a predominância de crises generalizadas a crises focais e a ocorrência de EI refratária enfatizam os desafios clínicos. A pesquisa também destaca a possível implicação do gene no desenvolvimento neuronal, lançando luz sobre o mecanismo subjacente.

Os resultados apresentados pelo estudo de Encinas et al. (2019) analisaram os impactos da EI na infância no desenvolvimento neuropsicomotor, delineando características da coorte, manifestações fenotípicas e habilidades de desenvolvimento em crianças com EI relacionada ao gene SCN8A. Notavelmente, observou-se que menos de 5% dos participantes nunca apresentaram crises, e a maioria relatou início das crises nos primeiros meses de vida. A análise das habilidades de desenvolvimento revelou atrasos significativos em diversas áreas, com mais de 75% dos participantes não atingindo marcos de desenvolvimento esperados. A correlação positiva entre a idade de início das crises e o escore de desenvolvimento sugere uma associação entre o início precoce e desfechos neurocognitivos desfavoráveis. Além disso, a presença de variantes adicionais em outros genes influenciou a relação, destacando a complexidade genética subjacente.

A pesquisa de Sleyp et al. (2022) delineou de maneira abrangente os impactos da EI infantil no desenvolvimento neuropsicomotor, destacando a síndrome de transtornos do neurodesenvolvimento associada à variante recorrente no gene KLHL20. Os achados clínicos revelam uma complexidade fenotípica significativa, desde atrasos intelectuais a convulsões febris, Transtorno do Espectro Autista (TEA) e TDAH. A heterogeneidade fenotípica observada, incluindo manifestações como a própria EI, além de espasticidade, distonia e características craniofaciais distintas, ressalta a diversidade de apresentações clínicas associadas à EI. A hipótese de um mecanismo de ganho de função ou efeito dominante negativo

em KLHL20 destaca a intricada interação entre a genética e o neurodesenvolvimento comprometido.

Por fim, a pesquisa de Neuray et al. (2020) analisou os impactos da EI no neurodesenvolvimento, com ênfase especial nos casos associados a variantes no gene GAD1. A análise aprofundada dos dados clínicos revelou que os pacientes afetados por essas mutações apresentam não apenas uma manifestação precoce de convulsões, mas também enfrentam desafios significativos no desenvolvimento neuropsicomotor, caracterizados por um atraso severo nos marcos do desenvolvimento, deficiências na linguagem e comunicação, bem como comprometimento motor notável. Surpreendentemente, mesmo quando as convulsões eram farmacologicamente controladas, observou-se uma persistência na deficiência intelectual, sugerindo uma possível influência direta das mutações no gene GAD1 no desenvolvimento cognitivo independente do controle das crises. Além disso, a identificação de redução da força muscular em grande parte dos pacientes destaca um impacto clinicamente relevante não previamente associado ao GAD1, expandindo o entendimento sobre as manifestações sistêmicas dessas variantes genéticas.

Outro assunto frequentemente discutido foi a presença de comorbidades psiquiátricas como o TEA e o TDAH em associação à EI. O estudo de Serra-Pinheiro et al. (2021) indica que a EI impõe consideráveis desafios ao neurodesenvolvimento, evidenciando-se por uma intricada rede de comorbidades psiquiátricas. Notadamente, os diagnósticos mais frequentes de TEA e TDAH nos participantes do estudo sublinham a complexidade dessa interação. A associação robusta entre EI e TEA, especialmente durante a segunda década de vida, sugere uma interdependência e compartilhamento de fatores de risco. Ademais, a presença marcante de anormalidades eletroencefalográficas em áreas correlatas a distúrbios psiquiátricos ressalta a interconexão entre EI e impacto neuropsiquiátrico.

Reilly et al. (2019b) corroboram com esses resultados, e destacam os profundos impactos da EI no desenvolvimento neuropsicomotor e na qualidade de vida. Observa-se que crianças com EI enfrentam significativas dificuldades comportamentais, com taxas elevadas de TEA e TDAH. Surpreendentemente, não se identificam associações significativas entre parâmetros específicos da EI e desfechos comportamentais, enfatizando que o tratamento isolado das convulsões pode não ser suficiente para mitigar essas complexas manifestações. A preocupação parental aumentada em relação a áreas específicas, como atenção e humor, sugere um perfil comportamental único em crianças com EI.

CONCLUSÃO

A análise dos estudos revela uma importante associação entre a EI e atrasos no desenvolvimento neuropsicomotor das crianças afetadas, abordando uma variedade de manifestações comportamentais e cognitivas. Resultados destacam que crianças com EI, especialmente aquelas com início precoce, enfrentam desafios substanciais no desenvolvimento neuropsiquiátrico, incluindo também uma maior prevalência de outros transtornos como TEA e TDAH.

A heterogeneidade nas manifestações comportamentais, correlacionadas com alterações neuroimagem e genéticas, destaca a complexidade dessa condição, ressaltando a importância de uma avaliação abrangente, não limitada ao controle das crises epilépticas. Além disso, a relação entre variantes genéticas específicas e manifestações clínicas indica a necessidade de um entendimento mais aprofundado dos mecanismos subjacentes.

Mais pesquisas são necessárias a fim de explorar mais a fundo as relações entre variantes genéticas específicas, perfis comportamentais e desfechos neuropsicomotores, aprimorando ainda mais os conhecimentos atuais sobre a complexidade da EI.

REFERÊNCIAS

ALKALAF, H. Y. et al. Epilepsy, neuropsychiatric phenotypes, neuroimaging findings, and genotype-neurophenotype correlation in 22q11.2 deletion syndrome. **Neurosciences**, v. 25, n. 4, p. 287–291, 22 ago. 2020. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.17712/nsj.2020.4.20200045>. Acesso em: 23 jan. 2024.

ALMANE, D. N. et al. The Timing, Nature, and Range of Neurobehavioral Comorbidities in Juvenile Myoclonic Epilepsy. **Pediatric Neurology**, v. 101, p. 47–52, dez. 2019. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2019.03.011>. Acesso em: 23 jan. 2024.

ANWAR, H. et al. Epileptic seizures. **Discoveries**, v. 8, n. 2, p. e110, 12 jun. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.15190/d.2020.7>. Acesso em: 23 jan. 2024.

BEGHI, E. et al. Global, regional, and national burden of epilepsy, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. **The Lancet Neurology**, v. 18, n. 4, p. 357–375, abr. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30454-X>. Acesso em: 23 jan. 2024.

ENCINAS, A. C. et al. Influence of age at seizure onset on the acquisition of neurodevelopmental skills in an SCN8A cohort. **Epilepsia**, v. 60, n. 8, p. 1711–1720, 23 ago. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/epi.16288>. Acesso em: 23 jan. 2024.

ERNST, M. E. et al. CSNK2B: A broad spectrum of neurodevelopmental disability and epilepsy severity. **Epilepsia**, v. 62, n. 7, 26 jul. 2021. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1111/epi.16931>. Acesso em: 23 jan. 2024.

HE, H. et al. The molecular and phenotypic spectrum of CLCN4-related epilepsy. **Epilepsia**, v. 62, n. 6, p. 1401–1415, 5 jun. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/epi.16906>. Acesso em: 23 jan. 2024.

HERMANN, B. P. et al. Behavioral phenotypes of childhood idiopathic epilepsies. **Epilepsia**, v. 61, n. 7, p. 1427–1437, 18 jul. 2020. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1111/epi.16569>. Acesso em: 23 jan. 2024.

MARCELLE, M. et al. Impact of development and recent-onset epilepsy on language dominance. **Epilepsia**, v. 63, n. 10, p. 2637–2649, 17 out. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/epi.17383>. Acesso em: 23 jan. 2024.

MINARDI, C. et al. Epilepsy in Children: From Diagnosis to Treatment with Focus on Emergency. **Journal of Clinical Medicine**, v. 8, n. 1, p. 39, 2 jan. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/jcm8010039>. Acesso em: 23 jan. 2024.

NEURAY, C. et al. Early-infantile onset epilepsy and developmental delay caused by bi-allelic GAD1 variants. **Brain**, v. 143, n. 8, p. 2388–2397, 1 ago. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/brain/awaa178>. Acesso em: 23 jan. 2024.

REILLY, C. et al. Global development and adaptive behaviour in children with early-onset epilepsy: a population-based case–control study. **Developmental Medicine & Child Neurology**, v. 61, n. 2, p. 145–151, 3 fev. 2019a. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/dmcn.13926>. Acesso em: 23 jan. 2024.

REILLY, C. et al. Autism, ADHD and parent-reported behavioural difficulties in young children with epilepsy. **Seizure**, v. 71, p. 233–239, out. 2019b. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.08.003>. Acesso em: 23 jan. 2024.

ROZENSZTRAUCH, A.; KOŁTUNIUK, A. The Quality of Life of Children with Epilepsy and the Impact of the Disease on the Family Functioning. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 19, n. 4, p. 2277, 17 fev. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijerph19042277>. Acesso em: 23 jan. 2024.

RUBENSTEIN, S.; LEVY, A. Seizures in Childhood: Aetiology, Diagnosis, Treatment, and What the Future May Hold. **EMJ Neurology**, p. 62–70, 13 ago. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.33590/emjneurol/10313721>. Acesso em: 23 jan. 2024.

SERRA-PINHEIRO, M. A. et al. High prevalence of psychiatric comorbidities in children and adolescents at a tertiary epilepsy center. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 79, n. 6, p. 521–526, jun. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0004-282x-anp-2020-0202>. Acesso em: 23 jan. 2024.

SINGH, G.; SANDER, J. W. The global burden of epilepsy report: Implications for low- and middle-income countries. **Epilepsy & Behavior**, v. 105, p. 106949, abr. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.106949>. Acesso em: 23 jan. 2024.

SLEYP, Y. et al. De novo missense variants in the E3 ubiquitin ligase adaptor KLHL20 cause a developmental disorder with intellectual disability, epilepsy, and autism spectrum disorder. **Genetics in Medicine**, v. 24, n. 12, p. 2464–2474, dez. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.gim.2022.08.020>. Acesso em: 23 jan. 2024.

SOUZA, M. T. DE; SILVA, M. D. DA; CARVALHO, R. DE. Integrative review: what is it? How to do it? **Einstein (São Paulo)**, v. 8, n. 1, p. 102–106, mar. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1679-45082010RW1134>. Acesso em: 23 jan. 2024.