

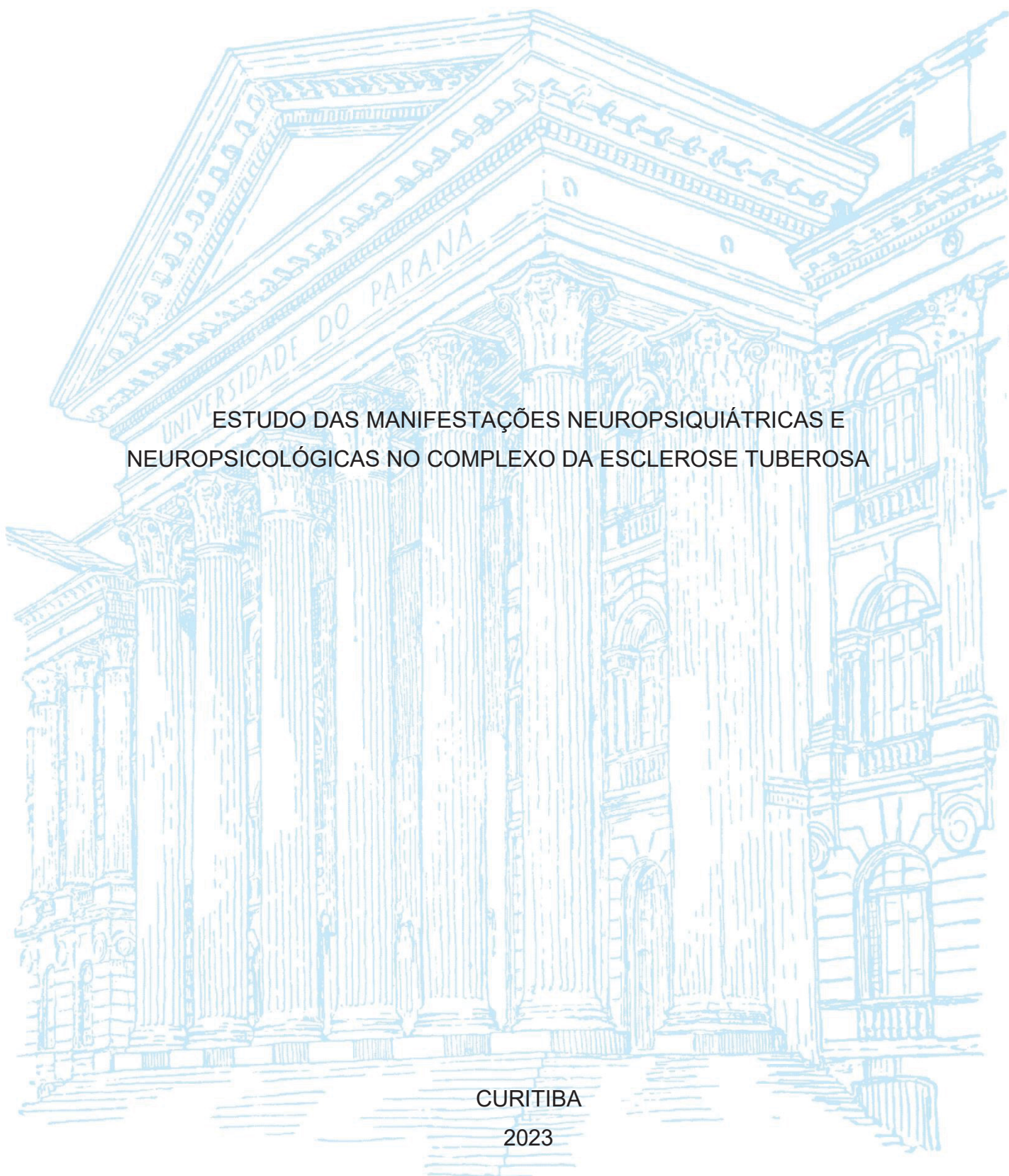
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

LAÍS FARIA MASULK CARDOZO

ESTUDO DAS MANIFESTAÇÕES NEUROPSIQUIÁTRICAS E
NEUROPSICOLÓGICAS NO COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA

CURITIBA

2023



LAÍS FARIA MASULK CARDOZO

ESTUDO DAS MANIFESTAÇÕES NEUROPSIQUIÁTRICAS E
NEUROPSICOLÓGICAS NO COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA

Tese apresentada ao curso de Pós- graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Setor de Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do grau de Doutora em Saúde da Criança e do Adolescente, área de concentração: Neurologia Pediátrica, área específica: Psicologia.

Orientador: Prof. Dr. Sérgio Antonio Antoniuk
Coorientadora: Prof. Dra. Ana Paula Almeida de Pereira

CURITIBA

2023

C268 Cardozo, Laís Faria Masulk
Estudo das manifestações neuropsiquiátricas neuropsicológicas no complexo da esclerose tuberosa [recurso eletrônico] / Laís Faria Masulk Cardozo. – Curitiba, 2023.

Tese (doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.
Orientador: Prof. Dr. Sérgio Antonio Antoniuk
Coorientadora: Profa. Dra. Ana Paula Almeida de Pereira

1. Esclerose tuberosa. 2. Síndromes neurocutâneas.
3. Doenças do sistema nervoso. 4. Manifestações neurocomportamentais. I. Antoniuk, Sérgio Antonio. II. Pereira, Ana Paula Almeida de. III. Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO SAÚDE DA CRIANÇA E
DO ADOLESCENTE - 40001016013P8

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da tese de Doutorado de **LAÍS F A R I A M A S U L K C A R D O Z O** intitulada: **E s t u d o d a s** manifestações neuropsiquiátricas e neuropsicológicas no Complexo da Esclerose Tuberosa, sob orientação do Prof. Dr. SÉRGIO ANTONIO ANTONIUK, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de doutora está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 29 de Setembro de 2023.

Assinatura Eletrônica
02/10/2023 11:46:55.0
SÉRGIO ANTONIO ANTONIUK
Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica
16/10/2023 10:48:42.0
ANA CHRYSTINA DE SOUZA CRIPPA
Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica
29/09/2023 16:34:17.0
AMER CAVALHEIRO HAMDAN
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica
29/09/2023 10:47:33.0
JOSE NEANDER SILVA ABREU
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA)

Assinatura Eletrônica
30/09/2023 12:36:16.0
ANA PAULA ALMEIDA DE PEREIRA
Coorientador(a)

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela dádiva da vida e por todas as coisas acontecerem sempre da melhor forma.

Aos meus orientadores, Prof. Dr. Sérgio e Profa. Dra. Ana Paula, por serem mais do que professores e me conduzirem por caminhos que me permitem ir cada dia mais longe.

Ao meu esposo, Liézer, por ser meu grande incentivador, pelo cuidado e companheirismo ao longo desses anos.

À minha mãe Mara e às minhas irmãs, Julia e Paula, pelo apoio incondicional, parceria, motivação e amor.

À minha família, em especial minha prima Camila, aos meus sogros Clecir e Antônio e meu sobrinho João Vitor, que com tanto afeto me apoiam sempre.

À Mariana Richartz pela amizade para além da academia e pela disposição em sempre ajudar. Às minhas amigas, Karine e Natalia, por sempre estarem presentes.

A toda a equipe do CENEP-CHC/UFPR pelo suporte e espaço.

À Dra. Luciana Haddad e Dr. Luiz Gustavo Dufner-Almeida pelo trabalho em conjunto e estudo genético dos participantes.

À Associação Brasileira de Esclerose Tuberosa (ABET), pela contribuição no recrutamento dos participantes.

Ao Laboratório de Neuropsicologia da UFPR (Labneuro), seus alunos e professores, por serem impulsionadores de meu aprendizado e evolução da pesquisa.

Ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente pela oportunidade de aprendizado.

Aos participantes e familiares, que tornaram esse estudo possível.

Enfim, a todos e todas que de algum modo contribuíram para que essa pesquisa acontecesse.

RESUMO

O Complexo da Esclerose Tuberosa (CET) é uma doença genética autossômica dominante (Omim: 191100) caracterizada pela formação de tumores benignos em diferentes órgãos. Sua causa está relacionada às mutações nos genes *TSC1* e *TSC2*. Entre os órgãos mais acometidos está o cérebro, associado à ocorrência de lesões como os túberes corticais e os nódulos subependimários e à epilepsia. Para além dos sintomas físicos do CET, é frequente a presença de prejuízos comportamentais, psiquiátricos, intelectuais, acadêmicos, neuropsicológicos e psicossociais, com significativo impacto na qualidade de vida de pessoas com CET e cuidadores. Buscando chamar a atenção para estes aspectos, foi introduzido o termo Transtornos Neuropsiquiátricos Associados ao CET (*TSC-associated neuropsychiatric disorders - TAND*), que engloba diferentes níveis, dentre eles o da neuropsicologia. Diante desse cenário, a presente pesquisa teve o objetivo de estudar as manifestações de *TAND* através de um i) estudo observacional, analítico, transversal, com coleta prospectiva de dados e de um ii) estudo observacional, analítico, longitudinal, com coleta de dados em parte retrospectiva e em parte prospectiva. No primeiro foram avaliadas 44 pessoas com diagnóstico de CET, 25 (56,8%) do sexo masculino, com idades entre 6 e 44 anos. No segundo, foram avaliados 20 crianças e adolescentes entre 6 e 16 anos, 13 (65,0%) do sexo masculino. Todos provindos do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (CHC/UFPR) e de outros centros de saúde e educação. A pesquisa foi conduzida no Centro de Neuropediatria do CHC/UFPR e envolveu i) a aplicação do *TAND checklist – Lifetime (TAND-L checklist)* e ii) duas avaliações neuropsicológicas compostas por instrumentos cognitivos (n=10) ou por instrumento de avaliação funcional (n=10). Foi identificada ao menos uma manifestação de *TAND* em 95,5% da amostra de 44 participantes. O maior número de perfis positivos foi obtido no ‘*Scholastic*’ cluster (n=16). Maior frequência de dificuldades foi observada quanto à ansiedade (90,0%) e funções executivas (86,4%). Não foi encontrada concordância entre as respostas ao *TAND checklist*, de pessoas com CET e de seus familiares. Mais da metade dos participantes (60,0%) apresentou indicativos de Deficiência Intelectual (DI). Foi observada diferença significativa quanto ao Índice de Organização Perceptual e à memória visual de curto prazo ($> 1,5$ DP), entre as duas avaliações. Foi identificado ganho em termos funcionais de uma avaliação para outra. O número de medicações anticrises mostrou-se como uma variável significativa para compreensão do perfil de *TAND* e da evolução cognitiva longitudinal, bem como variáveis relacionadas a medidas de tempo (controle das crises, idade do diagnóstico e idade da primeira avaliação). Participantes com CET e DI apresentaram maior tendência a ter manifestações de *TAND* e queda no desempenho em algumas habilidades cognitivas. Levanta-se a hipótese de que pessoas com CET apresentem características de Transtorno de Aprendizagem Não Verbal (TANV) e ressalta-se a importância de que as manifestações de *TAND* sejam sempre investigadas. O presente estudo contribuiu para preencher algumas lacunas no estudo sobre *TAND*. Através dele, busca-se ampliar o conhecimento sobre o CET no Brasil e alertar sobre a importância do tratamento adequado para uma melhor qualidade de vida.

Palavras-chave: esclerose tuberosa; síndromes neurocutâneas; transtornos neuropsiquiátricos; avaliação neuropsicológica; funções cognitivas.

ABSTRACT

Tuberous Sclerosis Complex (TSC) is an autosomal dominant genetic disease (Omim: 191100) characterized by forming benign tumors in different organs. Its cause is related to mutations in the TSC1 and TSC2 genes. Among the most affected organs is the brain, associated with the occurrence of lesions such as cortical tubers and subependymal nodules and epilepsy. In addition to the physical manifestations of TSC, behavioral, psychiatric, intellectual, academic, neuropsychological, and psychosocial impairments are frequent, with a significant impact on the quality of life of people with and caregivers. Seeking to draw attention to these aspects, the term TSC-associated neuropsychiatric disorders (TAND) was introduced, which includes different levels, such as the neuropsychological level. Given this scenario, the present research aimed to study the manifestations of TAND through i) observational, analytical, cross-sectional study, with prospective data collection and ii) observational, analytical, longitudinal study, with data collection in a retrospective and partly prospective. In the first study, 44 people diagnosed with TSC were assessed, 25 (56.8%) males, aged between 6 and 44 years. In the second study, 20 children and adolescents between 6 and 16 years old were assessed, 13 (65.0%) males. All from the “*Complexo Hospital de Clínicas*” of the Federal University of Paraná (CHC/UFPR) and other health and education centers. The research was carried out at the Neuropediatric Center of CHC/UFPR and involved i) the application of the TAND checklist – Lifetime (TAND-L checklist) and ii) two neuropsychological assessments composed of cognitive instruments (n=10) or a functional instrument (n=10). At least one manifestation of TAND was identified in 95.5% of the sample of 44 participants. The highest number of positive profiles was obtained in the 'Scholastic' cluster (n=16). A higher frequency of difficulties was observed regarding anxiety (90.0%) and executive functions (86.4%). No concordance was found between responses to the TAND checklist by people with TSC and their family members. More than half of the participants (60.0%) showed signs of Intellectual Disability (ID). A significant difference was observed regarding the perceptual organization index and short-term visual memory (> 1.5 SD) between the two assessments. There was an improve in functional terms from one assessment to another. The number of antiepileptic drugs was a significant variable for understanding the TAND profile and longitudinal cognitive evolution, as well as variables related to time measures (seizure control, age of diagnosis, and age of first assessment). Participants with TSC and ID were more likely to have TAND manifestations and a decrease in performance in some cognitive skills. It is hypothesized that people with TSC have characteristics of a Non-Verbal Learning Disorder and it is emphasized the importance that the manifestations of TAND are always investigated. The present study contributes to filling some gaps in the study on TAND. It seeks to expand knowledge about TSC in Brazil and raise awareness about the importance of adequate treatment for a better quality of life.

Keywords: tuberous sclerosis; neurocutaneous syndromes; neuropsychiatric disorders; neuropsychological assessment; cognitive functions.

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 – PERCEPÇÃO DOS RESPONDENTES QUANTO À INTELIGÊNCIA, AVALIADA NO NÍVEL INTELECTUAL DO <i>TAND CHECKLIST</i> , 2019-2023.....	74
GRÁFICO 2 – FREQUÊNCIA DE RESPOSTAS AFIRMATIVAS QUANTO AOS ACOMPANHAMENTOS JÁ REALIZADOS OU INTERESSE FUTURO, EM CADA NÍVEL DO <i>TAND CHECKLIST</i> , 2019-2023.....	75
GRÁFICO 3 – DISTRIBUIÇÃO DOS VALORES DE QI EM UMA AMOSTRA DE PESSOAS COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA AVALIADAS EM DOIS MOMENTOS, 2019-2023.....	106
GRÁFICO 4 – DISTRIBUIÇÃO DO ÍNDICE DE COMPREENSÃO VERBAL DOS PARTICIPANTES COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA QUE RESPONDERAM À AVALIAÇÃO PADRÃO, 2019-2023.....	109
GRÁFICO 5 – DISTRIBUIÇÃO DO ÍNDICE DE ORGANIZAÇÃO PERCEPTUAL DO WISC-IV DOS PARTICIPANTES COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA QUE RESPONDERAM À AVALIAÇÃO PADRÃO, 2019-2023.....	110
GRÁFICO 6 – DISTRIBUIÇÃO DO ESCORE Z DA PERCEPÇÃO VISUAL DOS PARTICIPANTES COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, QUE RESPONDERAM À AVALIAÇÃO PADRÃO, 2019-2023.....	111
GRÁFICO 7 – DISTRIBUIÇÃO DO ESCORE Z DA MEMÓRIA VISUAL DE CURTO PRAZO DOS PARTICIPANTES COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, QUE RESPONDERAM À AVALIAÇÃO PADRÃO, 2019-2023.....	111
GRÁFICO 8 – DISTRIBUIÇÃO DO ESCORE Z DA RECORDAÇÃO A5, DO TESTE DE APRENDIZAGEM AUDITIVO-VERBAL DE REY, DOS PARTICIPANTES COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA QUE RESPONDERAM À AVALIAÇÃO PADRÃO, 2019-2023.....	112
GRÁFICO 9 – DISTRIBUIÇÃO DO ESCORE Z DA RECORDAÇÃO A6, DO TESTE DE APRENDIZAGEM AUDITIVO-VERBAL DE REY, DOS PARTICIPANTES COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA QUE RESPONDERAM À AVALIAÇÃO PADRÃO, 2019-2023.....	113

GRÁFICO 10 – DISTRIBUIÇÃO DO ESCORE Z DA RECORDAÇÃO A7, DO TESTE DE APRENDIZAGEM AUDITIVO-VERBAL DE REY, DOS PARTICIPANTES COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, QUE RESPONDERAM À AVALIAÇÃO PADRÃO, 2019-2023.....	113
GRÁFICO 11 – DISTRIBUIÇÃO DO ESCORE Z DA APRENDIZAGEM AO LONGO DAS TENTATIVAS, DO TESTE DE APRENDIZAGEM AUDITIVO-VERBAL DE REY, DOS PARTICIPANTES COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, QUE RESPONDERAM À AVALIAÇÃO PADRÃO, 2019-2023.....	114
GRÁFICO 12 – DISTRIBUIÇÃO DO ESCORE Z DA VELOCIDADE DE ESQUECIMENTO, DO TESTE DE APRENDIZAGEM AUDITIVO-VERBAL DE REY, DOS PARTICIPANTES COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, QUE RESPONDERAM À AVALIAÇÃO PADRÃO, 2019-2023.....	115
GRÁFICO 13 – DISTRIBUIÇÃO DO ESCORE Z DO TESTE DE ATENÇÃO CONCENTRADA, DOS PARTICIPANTES COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, QUE RESPONDERAM À AVALIAÇÃO PADRÃO, 2019-2023.....	115
GRÁFICO 14 – DISTRIBUIÇÃO DO ESCORE Z DO TESTE DE ATENÇÃO DIVIDIDA, DOS PARTICIPANTES COM DIAGNÓSTICO DE COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, QUE RESPONDERAM À AVALIAÇÃO PADRÃO, 2019-2023.....	116
GRÁFICO 15 – DISTRIBUIÇÃO DO ESCORE Z DO TESTE DE ATENÇÃO ALTERNADA, DOS PARTICIPANTES COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, QUE RESPONDERAM À AVALIAÇÃO PADRÃO, 2019-2023.....	116
GRÁFICO 16 – DISTRIBUIÇÃO DO ESCORE Z DO SUBDOMÍNIO COMUNICAÇÃO RECEPTIVA DA ESCALA VÍNELAND DOS PARTICIPANTES COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA QUE RESPONDERAM À AVALIAÇÃO PADRÃO, 2019-2023.....	130
GRÁFICO 17 – DISTRIBUIÇÃO DO ESCORE Z DO SUBDOMÍNIO COMUNICAÇÃO EXPRESSIVA DA ESCALA VÍNELAND DOS PARTICIPANTES COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA QUE RESPONDERAM À AVALIAÇÃO PADRÃO, 2019-2023.....	130

GRÁFICO 18 – DISTRIBUIÇÃO DO ESCORE Z DO SUBDOMÍNIO COMUNICAÇÃO ESCRITA DA ESCALA VÍNELAND DOS PARTICIPANTES COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, QUE RESPONDERAM À AVALIAÇÃO PADRÃO, 2019-2023.....	131
GRÁFICO 19 – DISTRIBUIÇÃO DO ESCORE Z DO SUBDOMÍNIO ATIVIDADE DE VIDA DIÁRIA PESSOAL DA ESCALA VÍNELAND DOS PARTICIPANTES COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, QUE RESPONDERAM À AVALIAÇÃO PADRÃO, 2019-2023.....	131
GRÁFICO 20 – DISTRIBUIÇÃO DO ESCORE Z DO SUBDOMÍNIO ATIVIDADE DE VIDA DIÁRIA DOMÉSTICA DA ESCALA VÍNELAND DOS PARTICIPANTES COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, QUE RESPONDERAM À AVALIAÇÃO PADRÃO, 2019-2023.....	132
GRÁFICO 21 – DISTRIBUIÇÃO DO ESCORE Z DO SUBDOMÍNIO ATIVIDADE DE VIDA DIÁRIA RELACIONADA À COMUNIDADE DA ESCALA VÍNELAND DOS PARTICIPANTES COM DIAGNÓSTICO DE COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, QUE RESPONDERAM À AVALIAÇÃO PADRÃO, 2019-2023.....	133
GRÁFICO 22 – DISTRIBUIÇÃO DO ESCORE Z DO SUBDOMÍNIO RELACIONAMENTOS INTERPESSOAIS DA ESCALA VÍNELAND DOS PARTICIPANTES COM DIAGNÓSTICO DE COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, QUE RESPONDERAM À AVALIAÇÃO PADRÃO, 2019-2023.....	133
GRÁFICO 23 – DISTRIBUIÇÃO DO ESCORE Z DO SUBDOMÍNIO BRINCADEIRA E LAZER DA ESCALA VÍNELAND DOS PARTICIPANTES COM DIAGNÓSTICO DE COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, QUE RESPONDERAM À AVALIAÇÃO PADRÃO, 2019-2023.....	134
GRÁFICO 24 – DISTRIBUIÇÃO DO ESCORE Z DO SUBDOMÍNIO HABILIDADES DE ENFRENTAMENTO DA ESCALA VÍNELAND DOS PARTICIPANTES COM DIAGNÓSTICO DE COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, QUE RESPONDERAM À AVALIAÇÃO PADRÃO, 2019-2023.....	135

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

QUADRO 1 – CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA O COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA.....	27
FIGURA 1 – REPRESENTAÇÃO DA DIVISÃO DAS MANIFESTAÇÕES DE <i>TAND</i> , VERSÃO EM INGLÊS.....	35
FIGURA 2 – FLUXOGRAMA DE RECRUTAMENTO DOS PARTICIPANTES COM DIAGNÓSTICO DE COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA PERTENCENTES AO GRUPO DE PESQUISA PRÉVIO, 2019-2023.....	55
FIGURA 3 – FLUXOGRAMA DE COMPOSIÇÃO DA AMOSTRA A PARTIR DE DIVULGAÇÃO INDIRETA E DIRETA, 2019-2023.....	55
FIGURA 4 – COMPOSIÇÃO DA AMOSTRA FINAL DA PESQUISA POR PESSOAS COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA PROVINDAS DE GRUPO DE PESQUISA PRÉVIO, DIVULGAÇÃO INDIRETA E DIRETA, 2019-2023.....	56
FIGURA 5 – FLUXOGRAMA DE COMPOSIÇÃO DA POPULAÇÃO DE ESTUDO PARA PESQUISA LONGITUDINAL COM PARTICIPANTES COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2019-2023.....	57

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – NÍVEL EDUCACIONAL DAS PESSOAS COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA PERTENCENTES À AMOSTRA DA PESQUISA, ORGANIZADO SEGUNDO A FAIXA ETÁRIA, 2019- 2023.....	72
TABELA 2 – TIPO DE VARIANTE EM PESSOAS COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, COM MUTAÇÃO IDENTIFICADA, PERTENCENTES À AMOSTRA DA PESQUISA, 2019- 2023.....	73
TABELA 3 – CLASSIFICAÇÃO DO DESEMPENHO INTELECTUAL GLOBAL EM PESSOAS COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA PERTENCENTES À AMOSTRA DA PESQUISA, 2019- 2023.....	73
TABELA 4 – PRIORIDADES APONTADAS PELOS RESPONDENTES QUANTO ÀS MANIFESTAÇÕES DE <i>TAND</i> , 2019- 2023.....	76
TABELA 5 – DISTRIBUIÇÃO DAS RESPOSTAS ÀS QUESTÕES QUE COMPÕEM O CLUSTER 1, 2019- 2023.....	77
TABELA 6 – DISTRIBUIÇÃO DAS RESPOSTAS ÀS QUESTÕES QUE COMPÕEM O CLUSTER 2, 2019- 2023.....	77
TABELA 7 – DISTRIBUIÇÃO DAS RESPOSTAS ÀS QUESTÕES QUE COMPÕEM O CLUSTER 3, 2019- 2023.....	78
TABELA 8 – DISTRIBUIÇÃO DAS RESPOSTAS ÀS QUESTÕES QUE COMPÕEM O CLUSTER 4, 2019- 2023.....	79
TABELA 9 – DISTRIBUIÇÃO DAS RESPOSTAS ÀS QUESTÕES QUE COMPÕEM O CLUSTER 5, 2019- 2023.....	79
TABELA 10 - DISTRIBUIÇÃO DAS RESPOSTAS ÀS QUESTÕES QUE COMPÕEM O CLUSTER 6, 2019- 2023.....	80
TABELA 11 – DISTRIBUIÇÃO DAS RESPOSTAS ÀS QUESTÕES QUE COMPÕEM O CLUSTER 7, 2019- 2023.....	81
TABELA 12 – COMPARAÇÃO ENTRE OS <i>TAND CLUSTERS</i> QUANTO A FREQUÊNCIA DE OCORRÊNCIA DE VARIÁVEIS QUALITATIVAS NOS GRUPOS DE PARTICIPANTES POSITIVOS PARA CADA <i>CLUSTER</i> , 2019- 2023.....	81
TABELA 13 – COMPARAÇÃO ENTRE OS <i>TAND CLUSTERS</i> QUANTO A MEDIDAS DE RESUMO NUMÉRICO DE VARIÁVEIS	

QUANTITATIVAS NOS GRUPOS DE PARTICIPANTES POSITIVOS PARA CADA <i>CLUSTER</i> , 2019- 2023.....	81
TABELA 14 – ASSOCIAÇÃO ENTRE AS VARIÁVEIS DEPENDENTES E INDEPENDENTES PRESENTES NO <i>TAND CLUSTER 1</i> , NA AMOSTRA DE PARTICIPANTES COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2019- 2023.....	82
TABELA 15 – DISTRIBUIÇÃO DAS FREQUÊNCIAS ABSOLUTAS DAS VARIÁVEIS INDEPENDENTES QUALITATIVAS COM ASSOCIAÇÃO SIGNIFICATIVA COM DIFICULDADE DE LEITURA, DOS PARTICIPANTES DA AMOSTRA DE PESSOAS COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2019- 2023.....	83
TABELA 16 – DISTRIBUIÇÃO DAS FREQUÊNCIAS ABSOLUTAS DAS VARIÁVEIS INDEPENDENTES QUALITATIVAS COM ASSOCIAÇÃO SIGNIFICATIVA COM DIFICULDADE DE ESCRITA, DOS PARTICIPANTES DA AMOSTRA DE PESSOAS COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2019- 2023.....	85
TABELA 17 – DISTRIBUIÇÃO DAS FREQUÊNCIAS ABSOLUTAS DA VARIÁVEL INDEPENDENTE DESEMPENHO INTELECTUAL GLOBAL EM ASSOCIAÇÃO COM A DIFICULDADE EM ORTOGRAFIA, DOS PARTICIPANTES DA AMOSTRA DE PESSOAS COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2019- 2023.....	86
TABELA 18 – DISTRIBUIÇÃO DAS FREQUÊNCIAS ABSOLUTAS DAS VARIÁVEIS INDEPENDENTES QUALITATIVAS EM ASSOCIAÇÃO SIGNIFICATIVA COM DIFICULDADE EM MATEMÁTICA, DOS PARTICIPANTES DA AMOSTRA DE PESSOAS COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2019- 2023.....	86
TABELA 19 – MEDIANAS DA VARIÁVEL INDEPENDENTE TEMPO PARA CONTROLE DAS CRISES EM ASSOCIAÇÃO À DIFICULDADE EM MATEMÁTICA, DOS PARTICIPANTES DA AMOSTRA DE PESSOAS COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2019- 2023.....	87
TABELA 20 – ASSOCIAÇÃO ENTRE AS VARIÁVEIS DEPENDENTES E INDEPENDENTES REFERENTES AO <i>TAND CLUSTER 2</i> , NA AMOSTRA DE PARTICIPANTES COM DIAGNÓSTICO DE COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2019- 2023.....	88

TABELA 21 – DISTRIBUIÇÃO DAS FREQUÊNCIAS ABSOLUTAS DA VARIÁVEL INDEPENDENTE HISTÓRIA DE SÍNDROME DE WEST EM RELAÇÃO À HIPERATIVIDADE, DOS PARTICIPANTES DA AMOSTRA DE PESSOAS COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2019- 2023.....	88
TABELA 22 – MEDIANAS DAS VARIÁVEIS INDEPENDENTES QUANTITATIVAS EM ASSOCIAÇÃO SIGNIFICATIVA COM HIPERATIVIDADE, DOS PARTICIPANTES DA AMOSTRA DE PESSOAS COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2019- 2023.....	89
TABELA 23 – MEDIANAS DA VARIÁVEL INDEPENDENTE TEMPO PARA CONTROLE DAS CRISES EM ASSOCIAÇÃO COM INQUIETAÇÃO, DOS PARTICIPANTES DA AMOSTRA DE PESSOAS COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2019- 2023.....	89
TABELA 24 – ASSOCIAÇÃO ENTRE AS VARIÁVEIS DEPENDENTES E INDEPENDENTES PRESENTES NO <i>TAND CLUSTER</i> 3, NA AMOSTRA DE PARTICIPANTES COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2019- 2023.....	91
TABELA 25 – DISTRIBUIÇÃO DAS FREQUÊNCIAS ABSOLUTAS DA VARIÁVEL INDEPENDENTE TIPO DE VARIANTE EM RELAÇÃO AO ‘ <i>NEUROPSYCHOLOGICAL</i> ’ <i>CLUSTER</i> , DOS PARTICIPANTES DA AMOSTRA DE PESSOAS COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2019- 2023.....	92
TABELA 26 – DISTRIBUIÇÃO DAS FREQUÊNCIAS ABSOLUTAS DAS VARIÁVEIS INDEPENDENTES QUALITATIVAS EM ASSOCIAÇÃO SIGNIFICATIVA COM DIFICULDADES EM HABILIDADES VISUOESPACIAIS, DOS PARTICIPANTES DA AMOSTRA DE PESSOAS COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2019- 2023.....	92
TABELA 27 – MEDIANAS DA VARIÁVEL INDEPENDENTE IDADE DE INÍCIO DOS PRIMEIROS SINTOMAS EM ASSOCIAÇÃO COM DIFICULDADES EM HABILIDADES VISUESPACIAIS, DOS PARTICIPANTES DA AMOSTRA DE PESSOAS COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2019- 2023.....	92

TABELA 28 – DISTRIBUIÇÃO DAS FREQUÊNCIAS ABSOLUTAS DAS VARIÁVEIS INDEPENDENTES QUALITATIVAS EM ASSOCIAÇÃO SIGNIFICATIVA COM DIFICULDADES EM FUNÇÕES EXECUTIVAS, DOS PARTICIPANTES DA AMOSTRA DE PESSOAS COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2019- 2023.....	93
TABELA 29 – MEDIANAS DA VARIÁVEL INDEPENDENTE IDADE DE INÍCIO DOS PRIMEIROS SINTOMAS EM ASSOCIAÇÃO COM DIFICULDADE EM FUNÇÕES EXECUTIVAS, DOS PARTICIPANTES DA AMOSTRA DE PESSOAS COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2019- 2023.....	94
TABELA 30 – DISTRIBUIÇÃO DAS FREQUÊNCIAS ABSOLUTAS DAS VARIÁVEIS INDEPENDENTES QUALITATIVAS EM ASSOCIAÇÃO SIGNIFICATIVA COM DESORIENTAÇÃO TEMPORAL E/OU ESPACIAL, DOS PARTICIPANTES DA AMOSTRA DE PESSOAS COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2019- 2023.....	94
TABELA 31 – ASSOCIAÇÃO ENTRE AS VARIÁVEIS DEPENDENTES E INDEPENDENTES PRESENTES NO <i>TAND CLUSTER 4</i> , NA AMOSTRA DE PARTICIPANTES COM DIAGNÓSTICO DE COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2019- 2023.....	95
TABELA 32 – MEDIANAS DAS RESPOSTAS À VARIÁVEL INDEPENDENTE IDADE EM ASSOCIAÇÃO À VARIÁVEL DEPENDENTE HUMOR DEPRIMIDO, NA AMOSTRA DE PESSOAS COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2019- 2023.....	95
TABELA 33 – ASSOCIAÇÃO ENTRE AS VARIÁVEIS DEPENDENTES E INDEPENDENTES REFERENTES AO <i>TAND CLUSTER 5</i> , NA AMOSTRA DE PARTICIPANTES COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2019- 2023.....	96
TABELA 34 – DISTRIBUIÇÃO DAS FREQUÊNCIAS ABSOLUTAS DA VARIÁVEL INDEPENDENTE QUALITATIVA MEDICAÇÕES ATUAIS EM ASSOCIAÇÃO AO ' <i>DYSREGULATED</i> ' <i>CLUSTER</i> , DOS PARTICIPANTES DA AMOSTRA DE PESSOAS COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2019- 2023.....	97
TABELA 35 – MEDIANAS DAS RESPOSTAS APRESENTADAS ÀS VARIÁVEIS INDEPENDENTES QUANTITATIVAS COM ASSOCIAÇÃO	

SIGNIFICATIVA À VARIÁVEL DEPENDENTE ‘ <i>DYSREGULATED</i> ’ <i>CLUSTER</i> , DOS PARTICIPANTES DA AMOSTRA DE PESSOAS COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2019- 2023.....	97
TABELA 36 – DISTRIBUIÇÃO DAS FREQUÊNCIAS ABSOLUTAS DA VARIÁVEL INDEPENDENTE QUALITATIVA MEDICAÇÕES ATUAIS EM ASSOCIAÇÃO COM AGRESSIVIDADE, DOS PARTICIPANTES DA AMOSTRA DE PESSOAS COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2019- 2023.....	98
TABELA 37 – DISTRIBUIÇÃO DAS FREQUÊNCIAS ABSOLUTAS DA VARIÁVEL INDEPENDENTE QUALITATIVA MEDICAÇÕES ATUAIS EM ASSOCIAÇÃO COM COMPORTAMENTO DE FAZER BIRRAS, DOS PARTICIPANTES DA AMOSTRA DE PESSOAS COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2019- 2023.....	98
TABELA 38 – ASSOCIAÇÃO ENTRE AS VARIÁVEIS DEPENDENTES E INDEPENDENTES PRESENTES NO <i>TAND CLUSTER</i> 6, NA AMOSTRA DE PARTICIPANTES COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2019- 2023.....	99
TABELA 39 – DISTRIBUIÇÃO DAS FREQUÊNCIAS ABSOLUTAS DAS VARIÁVEIS INDEPENDENTES QUALITATIVAS EM ASSOCIAÇÃO SIGNIFICATIVA COM ATRASO/AUSÊNCIA DA FALA, DOS PARTICIPANTES DA AMOSTRA DE PESSOAS COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2019- 2023.....	100
TABELA 40 – MEDIANAS DA VARIÁVEL INDEPENDENTE IDADE EM ASSOCIAÇÃO COM ATRASO/AUSÊNCIA DA FALA, DOS PARTICIPANTES DA AMOSTRA DE PESSOAS COM DIAGNÓSTICO DE COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2019- 2023.....	100
TABELA 41 – DISTRIBUIÇÃO DAS FREQUÊNCIAS ABSOLUTAS DA VARIÁVEL INDEPENDENTE QUALITATIVA ESCOLARIDADE EM ASSOCIAÇÃO SIGNIFICATIVA COM LINGUAGEM INCOMUM, DOS PARTICIPANTES DA AMOSTRA DE PESSOAS COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2019- 2023.....	101
TABELA 42 – DISTRIBUIÇÃO DAS FREQUÊNCIAS ABSOLUTAS DA VARIÁVEL INDEPENDENTE NÚMERO DE MEDICAÇÕES ATUAIS EM	

ASSOCIAÇÃO COM COMPORTAMENTO REPETITIVO, DOS PARTICIPANTES DA AMOSTRA DE PESSOAS COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2019- 2023.....	101
TABELA 43 – MEDIANAS DA VARIÁVEL INDEPENDENTE TEMPO PARA CONTROLE DAS CRISES EM ASSOCIAÇÃO COM COMPORTAMENTO REPETITIVO, DOS PARTICIPANTES DA AMOSTRA DE PESSOAS COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2019- 2023.....	102
TABELA 44 – ASSOCIAÇÃO ENTRE AS VARIÁVEIS DEPENDENTES E INDEPENDENTES PRESENTES NO <i>TAND CLUSTER 7</i> , NA AMOSTRA DE PARTICIPANTES COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2019- 2023.....	102
TABELA 45 – DISTRIBUIÇÃO DAS FREQUÊNCIAS ABSOLUTAS DA VARIÁVEL INDEPENDENTE QUALITATIVA ESCOLARIDADE EM ASSOCIAÇÃO SIGNIFICATIVA COM O ' <i>EAT/SLEEP</i> ' <i>CLUSTER</i> , DOS PARTICIPANTES DA AMOSTRA DE PESSOAS COM DIAGNÓSTICO DE COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2019- 2023.....	103
TABELA 46 – MEDIANAS DA VARIÁVEL INDEPENDENTE TEMPO PARA CONTROLE DAS CRISES EM ASSOCIAÇÃO COM DIFICULDADES NO SONO, DOS PARTICIPANTES DA AMOSTRA DE PESSOAS COM DIAGNÓSTICO DE COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2019- 2023.....	103
TABELA 47 – CONCORDÂNCIA ENTRE AS RESPOSTAS DE PARTICIPANTES E FAMILIARES MEDIDA PELO COEFICIENTE DE KAPPA, EM UMA AMOSTRA DE PESSOAS COM DIAGNÓSTICO DE COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2019- 2023.....	104
TABELA 48 – COMPARATIVO DOS RESULTADOS, POR PARTICIPANTE. QUANTO AOS ERROS PERSEVERATIVOS E NÃO PERSEVERATIVOS DO WCST, NAS DUAS AVALIAÇÕES, EM UMA AMOSTRA DE PESSOAS COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2019- 2023.....	118

TABELA 49 – DESEMPENHO POR PARTICIPANTE. QUANTO À INIBIÇÃO E FLEXIBILIDADE DO FDT, EM UMA AMOSTRA DE PESSOAS COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2019- 2023.....	118
TABELA 50 – EFEITO DE VARIÁVEIS INDEPENDENTES SIGNIFICATIVAS EM RELAÇÃO AO ÍNDICE DE COMPREENSÃO VERBAL EM PARTICIPANTES DA AMOSTRA DE PESSOAS COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA QUE RESPONDERAM À AVALIAÇÃO PADRÃO, 2019-2023.....	119
TABELA 51 – EFEITO DE VARIÁVEIS INDEPENDENTES SIGNIFICATIVAS EM RELAÇÃO AO ÍNDICE DE ORGANIZAÇÃO PERCEPTUAL EM PARTICIPANTES DA AMOSTRA DE PESSOAS COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA QUE RESPONDERAM À AVALIAÇÃO PADRÃO, 2019-2023.....	121
TABELA 52 – EFEITO DE VARIÁVEIS INDEPENDENTES SIGNIFICATIVAS EM RELAÇÃO À PERCEPÇÃO VISUAL AVALIADA PELO TESTE DA FIGURA DE REY, EM PARTICIPANTES DA AMOSTRA DE PESSOAS COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA QUE RESPONDERAM À AVALIAÇÃO PADRÃO, 2019-2023.....	122
TABELA 53 – EFEITO DE VARIÁVEIS INDEPENDENTES SIGNIFICATIVAS EM RELAÇÃO À MEMÓRIA VISUAL DE CURTO PRAZO AVALIADA PELO TESTE DA FIGURA DE REY, EM PARTICIPANTES DA AMOSTRA DE PESSOAS COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA QUE RESPONDERAM À AVALIAÇÃO PADRÃO, 2019- 2023.....	122
TABELA 54 – EFEITO DA VARIÁVEL INDEPENDENTE SEXO FEMININO EM RELAÇÃO ÀS RECORDAÇÕES A5 E A6 DO TESTE DE APREDIZAGEM AUDITIVO-VERBAL DE REY, EM PARTICIPANTES DA AMOSTRA DE PESSOAS COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA QUE RESPONDERAM À AVALIAÇÃO PADRÃO, 2019- 2023.....	123
TABELA 55 – EFEITO DE VARIÁVEIS INDEPENDENTES SIGNIFICATIVAS EM RELAÇÃO À RECORDAÇÃO A7 DO TESTE DE APREDIZAGEM AUDITIVO-VERBAL DE REY, EM PARTICIPANTES DA AMOSTRA	

	DE PESSOAS COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA QUE RESPONDERAM À AVALIAÇÃO PADRÃO, 2019-2023.....	124
TABELA 56 – EFEITO DE VARIÁVEIS INDEPENDENTES SIGNIFICATIVAS EM	RELAÇÃO À APRENDIZAGEM AO LONGO DAS TENTATIVAS DO	
	TESTE DE APREDIZAGEM AUDITIVO-VERBAL DE REY, EM	
	PARTICIPANTES DA AMOSTRA DE PESSOAS COM	
	DIAGNÓSTICO DE COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA QUE	
	RESPONDERAM À AVALIAÇÃO PADRÃO, 2019-2023.....	125
TABELA 57 – EFEITO DE VARIÁVEIS INDEPENDENTES SIGNIFICATIVAS EM	RELAÇÃO À VELOCIDADE DE ESQUECIMENTO DO TESTE DE	
	APREDIZAGEM AUDITIVO-VERBAL DE REY, EM PARTICIPANTES	
	DA AMOSTRA DE PESSOAS COM COMPLEXO DA ESCLEROSE	
	TUBEROSA QUE RESPONDERAM À AVALIAÇÃO PADRÃO, 2019-	
	2023.....	125
TABELA 58 – EFEITO DE VARIÁVEIS INDEPENDENTES SIGNIFICATIVAS EM	RELAÇÃO À ATENÇÃO DIVIDIDA DA BATERIA PSICOLÓGICA	
	PARA AVALIAÇÃO DA ATENÇÃO, EM PARTICIPANTES DA	
	AMOSTRA DE PESSOAS COM COMPLEXO DA ESCLEROSE	
	TUBEROSA QUE RESPONDERAM À AVALIAÇÃO PADRÃO, 2019-	
	2023.....	126
TABELA 59 – EFEITO DE VARIÁVEIS INDEPENDENTES SIGNIFICATIVAS EM	RELAÇÃO À ATENÇÃO ALTERNADA DA BATERIA PSICOLÓGICA	
	PARA AVALIAÇÃO DA ATENÇÃO, EM PARTICIPANTES DA	
	AMOSTRA DE PESSOAS COM COMPLEXO DA ESCLEROSE	
	TUBEROSA QUE RESPONDERAM À AVALIAÇÃO PADRÃO, 2019-	
	2023.....	127
TABELA 60 – EFEITO DE VARIÁVEIS INDEPENDENTES SIGNIFICATIVAS EM	RELAÇÃO AO SUBDOMÍNIO COMUNICAÇÃO EXPRESSIVA EM	
	PARTICIPANTES DA AMOSTRA DE PESSOAS COM COMPLEXO	
	DA ESCLEROSE TUBEROSA QUE RESPONDERAM À AVALIAÇÃO	
	PADRÃO, 2019-2023.....	136
TABELA 61 – EFEITO DAS VARIÁVEIS INDEPENDENTES SIGNIFICATIVAS EM	RELAÇÃO AOS SUBDOMÍNIOS PESSOAL E DOMÉSTICO EM	
	PARTICIPANTES DA AMOSTRA DE PESSOAS COM COMPLEXO	

DA ESCLEROSE TUBEROSA QUE RESPONDERAM À AVALIAÇÃO PADRÃO, 2019-2023.....	136
TABELA 62 – EFEITO DE VARIÁVEIS INDEPENDENTES SIGNIFICATIVAS EM RELAÇÃO AO SUBDOMÍNIO RELACIONAMENTOS INTERPESSOAIS EM PARTICIPANTES DA AMOSTRA DE PESSOAS COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA QUE RESPONDERAM À AVALIAÇÃO PADRÃO, 2019-2023.....	137
TABELA A1 – COMPARATIVO DOS RESULTADOS NUMÉRICOS DE VARIÁVEIS QUALITATIVAS ENTRE O GRUPO DA AVALIAÇÃO PADRÃO, O GRUPO DA AVALIAÇÃO FUNCIONAL E A AMOSTRA TOTAL DO ESTUDO COM PESSOAS COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2019- 2023.....	179
TABELA A2 – COMPARATIVO DOS RESULTADOS NUMÉRICOS DE VARIÁVEIS QUALITATIVAS, DAS DUAS AVALIAÇÕES, ENTRE O GRUPO DA AVALIAÇÃO PADRÃO, O GRUPO DA AVALIAÇÃO FUNCIONAL E A AMOSTRA TOTAL DO ESTUDO COM PESSOAS COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2019- 2023.....	180
TABELA A3 – COMPARATIVO DOS RESULTADOS NUMÉRICOS DE VARIÁVEIS QUANTITATIVAS ENTRE O GRUPO DA AVALIAÇÃO PADRÃO, O GRUPO DA AVALIAÇÃO FUNCIONAL E A AMOSTRA TOTAL DO ESTUDO COM PESSOAS COM CET, 2019- 2023.....	181
TABELA A4 – RESULTADOS DA AVALIAÇÃO PADRÃO DA AMOSTRA DE PESSOAS COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, NOS DOIS MOMENTOS, E A CORRELAÇÃO INTRAPARTICIPANTE, CONSIDERANDO AS DUAS AVALIAÇÕES, 2019- 2023.....	182
TABELA A5– RESULTADOS DA AVALIAÇÃO FUNCIONAL DA AMOSTRA DE PESSOAS COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, NOS DOIS MOMENTOS, E A CORRELAÇÃO INTRAPARTICIPANTE, CONSIDERANDO AS DUAS AVALIAÇÕES, 2019- 2023.....	184

LISTA DE SIGLAS

ABET - Associação Brasileira de Esclerose Tuberosa

AA - Atenção Alternada

AC - Atenção Concentrada

AD - Atenção Dividida

ALT - Aprendizagem ao Longo das Tentativas

AVC - Acidente Vascular Cerebral

AVD - Atividade de Vida Diária

BPA - Bateria Psicológica para Avaliação da Atenção

CARS - Childhood Autism Rating Scale

CBCL - Child Behavior Checklist

CENEP-CHC/UFPR - Centro de Neuropediatria do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

COVID-19 – *coronavirus disease 2019*

CET - Complexo da Esclerose Tuberosa

DI - Deficiência Intelectual

DSM-IV - Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais

EEG – Eletroencefalograma

EPISTOP - Epileptogenesis in a genetic model of epilepsy – Tuberous sclerosis complex

FDT - Teste de Cinco Dígitos

HAND - distúrbios neurocognitivos associados ao HIV

HIV - vírus da imunodeficiência humana

ICV – Índice de Compreensão Verbal

IMO – Índice de Memória Operacional

IOP – Índice de Organização Perceptual

IVP – Índice de Velocidade de Processamento

LAM - Linfangioleiomiomatose

mTOR - *mammalian target of rapamycin* (1 e 2)

NMI - no mutation identified

QI - Quociente de Inteligência

RAVLT - Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey

SEGA - Astrocitoma Subependimário de Células Gigantes

SNC - Sistema Nervoso Central

SW - Síndrome de West

TA - Termo de Assentimento

TAND - TSC-associated neuropsychiatric disorders (Transtornos Neuropsiquiátricos Associados ao CET)

TAND-L checklist - TAND checklist - Lifetime

TAND-SQ checklist - Self-Report Quantified Tuberous Sclerosis Complex-Associated Neuropsychiatric Disorders Checklist

TANV - Transtorno de Aprendizagem Não-Verbal

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TDAH - Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade

TEA - Transtorno do Espectro Autista

TOSCA - TuberOus Sclerosis to Increase Disease Awareness

TSC 1 - gene 1 do Complexo da Esclerose Tuberosa

TSC 2 - gene 2 do Complexo da Esclerose Tuberosa

USP - Universidade de São Paulo

VABS - Escalas de Comportamento Adaptativo Víneland

VNS - estimulação do nervo vago

WCST - Teste Wisconsin de Classificação de Cartas

WISC IV - Escala Wechsler de Inteligência para Crianças – Quarta Edição

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	26
1.1 OBJETIVOS	28
1.1.1 Objetivo geral	28
1.1.2 Objetivos específicos	29
2 REVISÃO DE LITERATURA	30
2.1 MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS NO CET	30
2.2 TRANSTORNOS NEUROPSIQUIÁTRICOS ASSOCIADOS AO CET (<i>TSC-ASSOCIATED NEUROPSYCHIATRIC DISORDERS – TAND</i>).....	32
2.3 PESQUISAS ATUAIS EM <i>TAND</i>	40
2.4 A NEUROPSICOLOGIA.....	42
3 MATERIAL E MÉTODO	52
3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO	52
3.2 HIPÓTESE DE ESTUDO	52
3.3 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO.....	52
3.4 POPULAÇÃO FONTE.....	53
3.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	53
3.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	54
3.7 POPULAÇÃO DE ESTUDO	54
3.7.1 Estudo 1.....	54
3.7.1 Estudo 2.....	56
3.8 AMOSTRA E TÉCNICAS DE AMOSTRAGEM.....	57
3.9 VARIÁVEIS DE ESTUDO	58
3.9.1 Variáveis demográficas	58
3.9.2 Variáveis clínicas	58
3.9.3 Variáveis neuropsicológicas	58
3.10 PROCEDIMENTOS DE ESTUDO.....	63

3.11 REGISTRO E GERENCIAMENTO DE DADOS	65
3.12 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	65
3.12.1 Estudo 1	65
3.12.2 Estudo 2	67
3.13 ÉTICA EM PESQUISA.....	69
3.14 MONITORIZAÇÃO DA PESQUISA	69
3.15 FOMENTO PARA PESQUISA, INSTITUIÇÕES E PROFISSIONAIS PARTICIPANTES	70

4 RESULTADOS 71

4.1 ESTUDO 1	71
4.1.1 Caracterização da amostra.....	71
4.1.2 Caracterização dos <i>TAND clusters</i>	76
4.1.3 Relação dos <i>TAND clusters</i> com variáveis	82
4.1.4 Concordância entre respondentes.....	103
4.2 ESTUDO 2	104
4.2.1 Caracterização da amostra.....	104
4.2.2 Caracterização dos grupos.....	107
4.2.2.1 Grupo Avaliação Padrão	107
4.2.2.1.1 Perfil neuropsicológico descritivo	108
4.2.2.1.2 Perfil neuropsicológico: relação entre variáveis	119
4.2.2.2 Grupo Avaliação Funcional	127
4.2.2.2.1 Perfil funcional descritivo.....	128
4.2.2.2.2 Perfil funcional: relação entre variáveis	135

5. DISCUSSÃO.....	139
--------------------------	------------

6. CONCLUSÃO 153

REFERÊNCIAS 155

APÊNDICE I - CARTA CONVITE PARA PARTICIPAÇÃO DO ESTUDO	166
APÊNDICE II - ENTREVISTA DE ANAMNESE NEUROPSICOLÓGICA.....	167

APÊNDICE III - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	173
APÊNDICE IV - TERMO DE ASSENTIMENTO.....	176
APÊNDICE V - TABELA A1.....	179
APÊNDICE VI - TABELA A2.....	180
APÊNDICE VII - TABELA A3.....	181
APÊNDICE VIII - TABELA A4.....	182
APÊNDICE IX - TABELA A5.....	184
ANEXO I - ENTREVISTA DE ANAMNESE MÉDICA.....	185
ANEXO II - <i>TAND CHECKLIST</i>.....	191
ANEXO III - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS.....	195

1 INTRODUÇÃO

O Complexo da Esclerose Tuberosa (CET) é uma doença genética autossômica dominante (O'CALLAGHAN *et al.*, 1998; BOLTON *et al.*, 2015; HENSKE *et al.*, 2016; ROSSET *et al.*, 2017; CURATOLO *et al.*, 2018), que acomete 1 em 5.800 a 6.000 nascidos vivos (RANDELL *et al.*, 2016; DE VRIES *et al.*, 2020; NORTHRUP *et al.*, 2021). Seu nome é composto pela palavra latina *tuber* (crescimento em forma de raiz) e a palavra grega *skleros* (duro), referindo-se aos “tubérculos” – aqui denominados túberes – descritos pela primeira vez por Desire-Magloire Bourneville em 1880 (HENSKE *et al.*, 2016). Até os anos 80, o CET foi subdiagnosticado, tendo ocorrido, a partir dessa época, o início da identificação de casos menos graves da doença (NORTHRUP *et al.*, 2013).

A causa do CET está relacionada às mutações patogênicas nos genes *TSC1* (9q34) ou *TSC2* (16p13.3), ambos supressores de tumor e que codificam as proteínas hamartina e tuberina, respectivamente (CURATOLO; MOAVERO; DE VRIES, 2015; HENSKE *et al.*, 2016; ROSSET *et al.*, 2017; TYE *et al.*, 2019; WONG, 2019; DE RIDDER *et al.*, 2020). Há um padrão autossômico dominante de herança familiar para transmissão da doença, mas cerca de 70% dos casos resultam de mutações *de novo* (ROSSET *et al.*, 2017), ou seja, que se configuram como a primeira ocorrência dentro da família. Casos nos quais mutações em *TSC1* e *TSC2* não podem ser identificadas, são nomeados como *NMI* (*no mutation identified*) e ocorrem em 15% a 20% das pessoas com CET (LECLEZIO *et al.*, 2015; ROSSET *et al.*, 2017). Observa-se uma maior frequência de mutações em *TSC1* do que em *TSC2* em casos com história familiar para o CET, ao passo que em casos esporádicos há um número maior de mutações em *TSC2* (CURATOLO *et al.*, 2015).

O CET apresenta características clínicas de grande variação (NORTHRUP *et al.*, 2013; HENSKE *et al.*, 2016) e pode afetar praticamente qualquer órgão do corpo (NORTHRUP *et al.*, 2013), com manifestações que incluem a presença de tumores benignos, denominados hamartomas, além de doenças neurológicas, como a epilepsia (O'CALLAGHAN *et al.*, 1998; BOLTON *et al.*, 2015; RANDELL *et al.*, 2016; HENSKE *et al.*, 2016; CURATOLO *et al.*, 2018; MOWREY *et al.*, 2019; DE RIDDER *et al.*, 2020).

Nos casos *NMI* e em casos de mosaicismos, costuma-se observar um fenótipo de evolução mais branda da doença (ROSSET *et al.*, 2017). Apesar de se considerar casos com mutação em *TSC2* com maior risco de fenótipos graves, atualmente essa previsão não é possível ou aconselhável, pois muitas variações são observadas dentro de um mesmo genótipo (CURATOLO; MOAVERO; DE VRIES, 2015; VANCLOOSTER *et al.*, 2022). O que se observa com significativa frequência é um claro padrão de expressão das manifestações do CET relacionado à idade, com algumas características mais prevalentes na infância e outras mais prevalentes na adolescência ou na idade adulta (CURATOLO; MOAVERO; DE VRIES, 2015; KINGSWOOD *et al.*, 2014).

Para além das características físicas, são observadas diferentes manifestações comportamentais, psiquiátricas, intelectuais, acadêmicas, neuropsicológicas e psicossociais em diferentes estágios de vida (DE VRIES *et al.*, 2015a; CURATOLO; MOAVERO; DE VRIES, 2015; DING *et al.*, 2021; VANCLOOSTER *et al.*, 2022). Por isso, o termo Transtornos Neuropsiquiátricos Associados ao CET (*TSC-associated neuropsychiatric disorders - TAND*) foi introduzido para abarcar todas essas dificuldades potenciais (LECLEZIO; DE VRIES, 2016).

Os critérios diagnósticos para o CET foram revisados e publicados recentemente (NORTHRUP *et al.*, 2021), mantendo a possibilidade de diagnóstico genético ou clínico. Duas atualizações foram recomendadas para os critérios clínicos: 1) retirada do termo displasias corticais; e 2) reinserção de lesões ósseas escleróticas como um dos critérios menores. São, agora, 11 critérios maiores e 7 menores (NORTHRUP *et al.*, 2021). (Quadro 1).

QUADRO 1 – CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA O COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA

GENÉTICO	Genes <i>TSC1</i> e <i>TSC2</i>
CLÍNICO	Critérios maiores: máculas hipomelanóticas (≥ 3, com ao menos 5mm de diâmetro), angiofibromas (≥ 3) ou placa cefálica fibrosa, fibroma ungueal (≥ 2), placas de Shagreen (<i>Shagreen patch</i>), múltiplos hamartomas de retina, múltiplos túberes corticais e/ou linhas de migração radial, nódulos subependimários (≥ 2), <i>SEGA</i>, rabdomioma cardíaco, LAM e angiomiolipomas (≥ 2). Critérios menores: lesões de pele “em confete”, cavidades no esmalte dentário (≥ 3), fibromas intraorais (≥ 2), acromia de retina, múltiplos cistos renais, hamartomas não renais e lesões ósseas escleróticas.

FONTE: Adaptada de Northrup *et al.* (2021)

NOTA: *SEGA* = Astrocitoma Subependimário de Células Gigantes; LAM = Linfangioleiomiomatose.

Em relação ao diagnóstico genético, uma mutação patogênica em *TSC1* ou *TSC2* é suficiente. No tocante ao aspecto clínico, o diagnóstico provável é feito na presença de um critério maior ou de dois ou mais menores. O definitivo, por sua vez, é feito se há dois critérios maiores ou um maior com dois menores (NORTHRUP *et al.*, 2021).

Apesar do CET representar um grave fardo físico, mental e financeiro para as pessoas com CET e cuidadores (EBRAHIMI-FAKHARI *et al.*, 2019; NORTHRUP *et al.*, 2021) e acarretar alto risco de déficits neuropsicológicos (DE VRIES *et al.*, 2020), são encontradas muitas lacunas quanto à avaliação e tratamento adequados. Há uma falta significativa de estudos com avaliações do perfil cognitivo de crianças com CET (BERGHOFF *et al.*, 2023), bem como não é incomum que 70% a 80% dos casos de portadores com transtornos mentais não recebam nenhum tratamento (DE VRIES *et al.*, 2015). É importante que essa lacuna seja abordada, a fim de oferecer possibilidades de melhora da qualidade de vida (MOWREY *et al.*, 2019).

Diante deste panorama busca-se, na presente tese, ampliar a compreensão sobre os aspectos neuropsicológicos e neuropsiquiátricos do CET e sua evolução, em uma amostra brasileira. Para tanto, é dada continuidade à pesquisa realizada durante o mestrado (CARDOZO, 2017), propondo a abertura de novos caminhos que contribuam para preencher as lacunas de acompanhamento e tratamento relacionados às manifestações de *TAND*.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo geral

Estudar o perfil neuropsicológico e de Transtornos Neuropsiquiátricos Associados ao CET (*TSC-Associated Neuropsychiatric Disorders – TAND*).

1.1.2 Objetivos específicos

1. Identificar as manifestações de *TAND* prevalentes em um grupo de pessoas com CET.
2. Relacionar variáveis clínicas com características neuropsiquiátricas em pessoas com diagnóstico de CET.
3. Identificar o nível de autoconsciência em relação às dificuldades cognitivas e funcionais em pessoas com CET.
4. Caracterizar a evolução neuropsicológica em pessoas com CET acompanhadas longitudinalmente.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS NO CET

As proteínas codificadas pelos genes 9q34 e 16p13.3, hamartina e tuberina, se ligam em espiral, através de seus domínios, para formar um complexo intracelular responsável por controlar a “homeostase celular, níveis de oxigênio, presença de nutrientes, *pool* de energia e estimulação por fatores de crescimento” (ROSSET *et al.*, 2017, p. 71). A partir disso, regulam a proteína *Rheb* que, por sua vez, é responsável pela ativação da quinase mTOR (*mammalian target of rapamycin*). Esta é encontrada em dois complexos com estrutura e funcionamento distintos, complexo mTOR 1 (mTORC1) e complexo mTOR 2 (mTORC2) e está envolvida na regulação do processo de tradução de proteínas celulares, incluindo as responsáveis pelo controle do crescimento e proliferação celular (KWIATKOWSKI, 2003; CRINO, 2011; ROSSET *et al.*, 2017).

As mutações em *TSC1* ou *TSC2*, que levam à perda de função dos genes 9q34 e 16p13.3, acarretam em padrões de expressão desregulados nesta via e produção anormal dos produtos finais, levando ao aumento do crescimento e proliferação celular, à formação de grande variedade de tumores incluindo Astrocitomas Subependimários de Células Gigantes (SEGA), angiomiolipomas renais, linfangioleiomiomatose e angiofibromas faciais (HENSKE *et al.*, 2016; RANDELL *et al.*, 2016; ROSSET *et al.*, 2017; WONG, 2019). Além de levar ao aumento da suscetibilidade a crises epiléticas e à sinaptogênese e conectividade alteradas (DE RIDDER *et al.*, 2020). O Sistema Nervoso Central (SNC) é o sistema mais acometido pelas lesões do CET (CURATOLO; MOAVERO; DE VRIES, 2015; HENSKE *et al.*, 2016) e, em aproximadamente 90% dos casos, será encontrada ao menos uma alteração neurológica (CURATOLO; MOAVERO; DE VRIES, 2015). Sendo elas a maior causa de morbidade no CET (GUPTA *et al.*, 2020).

As principais manifestações neurológicas são os túberes corticais, os tratos de migração na substância branca, os nódulos subependimários, o SEGA e as manifestações de *TAND* (MOWREY, K. E. *et al.*, 2019; WONG, 2019). Os túberes corticais acometem cerca de 90% das pessoas com CET (NORTHROP; KRUEGER, 2013; KINGSWOOD *et al.*, 2014) e os nódulos subependimários, cerca de 80%

(CURATOLO; MOAVERO; DE VRIES, 2015). As manifestações se interrelacionam e podem levar a um agravamento do prognóstico clínico. Os túberes corticais e o córtex peritubular, por exemplo, atuam como focos epileptogênicos durante o período pós-natal inicial e estão associados a um risco aumentado de epilepsia, Deficiência Intelectual (DI) e distúrbios comportamentais (BOLTON *et al.*, 2015; TYE *et al.*, 2018; WONG, 2019).

A epilepsia é a manifestação clínica mais comum e também uma das mais desafiadoras no CET, atingindo aproximadamente 70% a 85% dos casos (DE VRIES, 2010b; CURATOLO *et al.*, 2018; NABBOUT *et al.*, 2019). Ela frequentemente inicia nos primeiros meses de vida, com espasmos epilépticos e/ou crises focais (VAN EEGHEN *et al.*, 2012b; CURATOLO; JÓZWIAK; NABBOUT, 2012). Porém, podem ser identificados quase todos os tipos de crises epilépticas no CET (CURATOLO; MOAVERO; DE VRIES, 2015). Quando há a ocorrência de espasmos epilépticos acompanhados de padrões de hipsarritmia no Eletroencefalograma (EEG) e parada ou regressão no desenvolvimento, pode ser realizado o diagnóstico de Síndrome de West (SW) (FUKUYAMA, 2001; ZUBERI *et al.*, 2021). Quadro que se configura como uma síndrome epiléptica da infância (FUKUYAMA, 2001; ZUBERI *et al.*, 2021), que frequentemente pode apresentar uma etiologia genética, como acontece nos casos de CET (SCHEFFER *et al.*, 2017).

Independentemente do tipo de crise epiléptica, o principal é que o diagnóstico precoce e o acompanhamento adequados sejam realizados, a fim de evitar suas potenciais consequências, como as manifestações de *TAND* e redução na qualidade de vida de pessoas com CET e familiares (KRUEGER *et al.*, 2013; NORTHRUP *et al.*, 2021). Wu *et al.* (2016) destacam ser essencial o olhar atento para os primeiros sinais de crises, pois muitas podem passar despercebidas ou serem diagnosticadas de forma incorreta.

As opções terapêuticas para a epilepsia passam por medicações anticrises, terapia hormonal, cirurgia, dieta cetogênica (SAMPAIO, 2016) e estimulação do nervo vago (VNS) (NABBOUT *et al.*, 2019). Apesar dessas opções, parte significativa das pessoas com CET evoluirá para um quadro de epilepsia refratária ao tratamento, intensificando o impacto sobre questões cognitivas, emocionais, comportamentais e psicossociais (DE VRIES *et al.*, 2015).

A partir do advento na compreensão da fisiopatologia do CET, medicamentos inibidores de mTORC, como o everolimus, começaram a ser utilizados para tratar

alguns sintomas, como o SEGA, angiomiolipomas renais, linfangioleiomiomatose (LAM) e, mais recentemente, como opção de tratamento para epilepsia refratária (KRUEGER *et al.*, 2011; CURATOLO; MOAVERO; DE VRIES, 2015; BISSLER *et al.*, 2016; GIPSON; JOHNSTON, 2017; MIZUGUCHI *et al.*, 2019). Estudos vêm sendo realizados, também, visando implementar tratamentos precoces para as crises epiléticas, como é o caso do estudo *Epileptogenesis in a genetic model of epilepsy – Tuberous sclerosis complex* (EPISTOP) (KOTULSKA *et al.*, 2021). Nesta ampla pesquisa multicêntrica é investigada a possibilidade de intervenção precoce quanto aos espasmos epiléticos. Achados iniciais mostraram o benefício deste tratamento nos casos de alguns bebês (DE RIDDER *et al.*, 2020). O tratamento precoce com vigabatrina pareceu ser protetor contra manifestações graves de *TAND*, segundo estudo conduzido por Gipson e Johnston (2017).

2.2 TRANSTORNOS NEUROPSIQUIÁTRICOS ASSOCIADOS AO CET (*TSC-ASSOCIATED NEUROPSYCHIATRIC DISORDERS – TAND*)

A pioneira no estudo de aspectos comportamentais no CET foi Ann Hunt, pesquisadora e mãe de uma pessoa com CET, que teve resultados de um estudo com 97 famílias publicados em uma sequência de três artigos (VANCLOOSTER *et al.*, 2022). Ela apontou que a DI e dificuldades comportamentais causavam mais problemas para a família do que até mesmo as crises epiléticas, sendo as preocupações com o futuro, com o desenvolvimento da fala e com a habilidade de fazer amizades, alguns dos principais pontos descritos pelos familiares (HUNT, 1983c).

Ao longo dos anos, a discussão sobre o impacto de dificuldades cognitivas, emocionais e comportamentais em relação à qualidade de vida de pessoas com CET, familiares e cuidadores caminhou em uma crescente, até chegar a uma estruturação em 2012. No Painel de Neuropsiquiatria, que ocorreu como parte Conferência de Consenso Internacional do CET (*2012 International Consensus Conference*), criada para revisar os critérios de diagnóstico e as diretrizes de vigilância e gerenciamento para o CET, foi cunhado o termo *TAND* (*TSC-Associated Neuropsychiatric Disorders*) (KRUEGER *et al.*, 2013; NORTHRUP *et al.*, 2013; LECLEZIO; DE VRIES, 2015). O intuito era fazê-lo funcionar como um “guarda-chuva” para incluir todas as dificuldades

de neurodesenvolvimento, comportamentais, psiquiátricas e psicossociais relacionadas ao CET (DE VRIES *et al.*, 2015; KRUEGER *et al.*, 2013). Diminuindo, assim, a falta de clareza e consistência no uso das terminologias dentro da avaliação neuropsiquiátrica e que chamasse a atenção para as lacunas de tratamento (LECLEZIO; DE VRIES, 2015; DE VRIES *et al.*, 2015; VANCLOOSTER *et al.*, 2022).

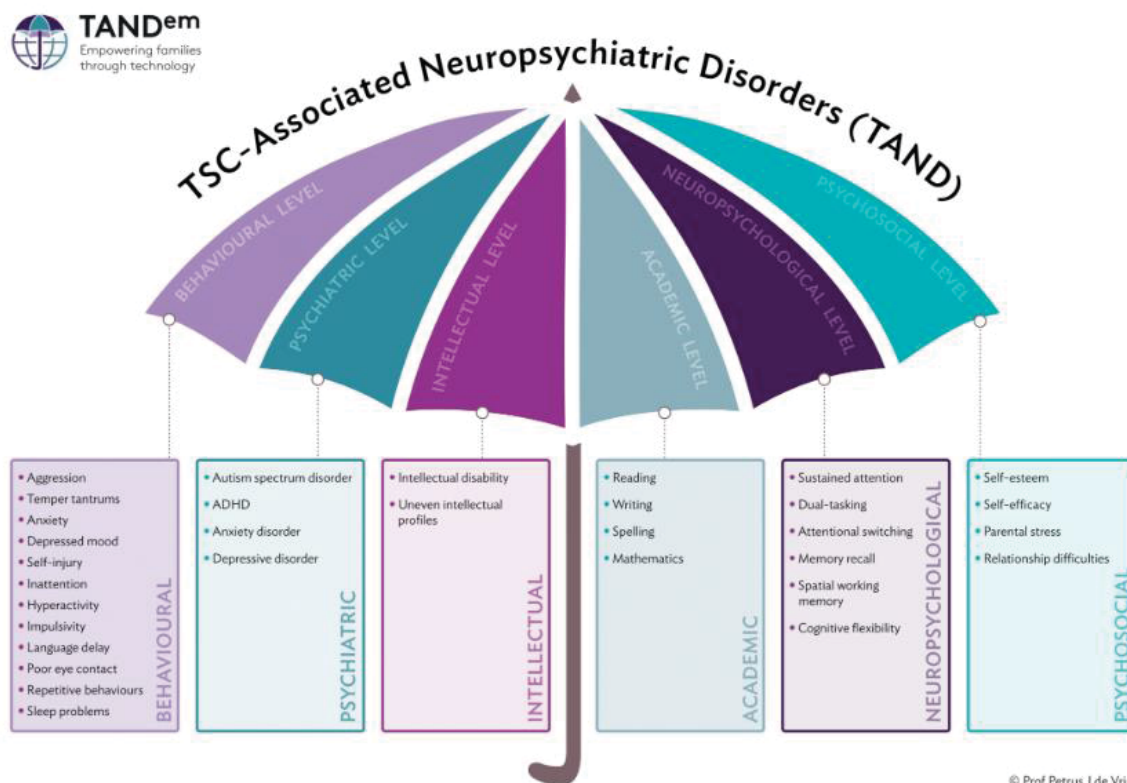
A construção do termo *TAND* baseou-se na experiência de pesquisadores com relação ao vírus *HIV* (vírus da imunodeficiência humana) que cunharam o termo *HAND* (distúrbios neurocognitivos associados ao HIV) (DE VRIES *et al.*, 2015), uma vez que se observava foco excessivo nos aspectos físicos e menos nos problemas neurocognitivos e características neuropsiquiátricas (ANTINORI *et al.*, 2013).

Os níveis de *TAND* diferenciam seis aspectos relacionados às características neuropsiquiátricas do CET e constituem-se como uma abordagem simples, heterogênea e pragmática (DE VRIES *et al.*, 2021). É importante notar que os níveis categorizam as manifestações de *TAND*, mas não ocorrem isoladamente (DE VRIES *et al.*, 2021). São eles (Figura 1):

- 1) Nível comportamental: se refere aos comportamentos que causam preocupação, podendo ser identificados pelo autorrelato, relato dos pais ou cuidadores, ou observados por professores e demais profissionais que tenham contato com a pessoa com CET. Neste nível, normalmente se encontram as principais demandas para encaminhamento para uma avaliação posterior (DE VRIES *et al.*, 2015). Os comportamentos presentes não se configuram como transtornos psiquiátricos em si, mas podem ser indicativos da necessidade de uma avaliação psicológica ou psiquiátrica (DE VRIES *et al.*, 2018a).
- 2) Nível psiquiátrico: inclui diferentes manifestações passíveis de serem identificadas ao longo da vida de pessoas com CET (DE VRIES *et al.*, 2018a). Os transtornos psiquiátricos mais comumente associados ao CET são o Transtorno do Espectro Autista (TEA) (25%-50%), o Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH) (30%-50%), Transtornos Depressivos e Transtornos de Ansiedade (30%-60%) (PRATHER; DE VRIES, 2004; RAZNAHAN *et al.*, 2006; DE VRIES, 2010a; DE VRIES, 2010b). Estes e outros quadros passíveis de diagnóstico no CET configuram-se como os itens de investigação neste nível.

- 3) Nível intelectual: investiga a percepção do respondente a respeito do desenvolvimento intelectual e dos comportamentos adaptativos da pessoa com CET em comparação com outras pessoas da mesma idade cronológica (DE VRIES *et al.*, 2015).
- 4) Nível acadêmico: inclui as dificuldades específicas de aprendizagem associadas ao desempenho escolar, como leitura, escrita, matemática e ortografia (DE VRIES *et al.*, 2015). Mesmo pessoas com CET com nível intelectual normal, podem apresentar dificuldades acadêmicas específicas que requerem avaliação e apoio (DE VRIES, 2010a). Muitas vezes não há o atendimento com um plano educacional individual adequado mesmo na presença de dificuldades acadêmicas específicas, devido à aparente capacidade intelectual e, por isso, essa avaliação deve ser realizada (DE VRIES *et al.*, 2018a).
- 5) Nível neuropsicológico: este nível mostra uma correlação com as preocupações comportamentais, com transtornos psiquiátricos e com a capacidade intelectual ou acadêmica. Para além disso, podem haver déficits neuropsicológicos específicos (DE VRIES *et al.*, 2015), como na memória de trabalho, flexibilidade cognitiva ou execução de tarefas simultaneamente (RIDLER *et al.*, 2007; DE VRIES; GARDINER; BOLTON, 2009), que impactam diretamente em desafios nas habilidades de vida diária (TIERNEY *et al.*, 2011).
- 6) Nível psicossocial: inclui importantes fatores de qualidade de vida, como autoestima, funcionamento familiar, estresse parental e dificuldades de relacionamento (DE VRIES *et al.*, 2015). São observadas taxas altas de dificuldades psicossociais no CET (DE VRIES, 2010a; WHITTEMORE; LEWIS, 2010), mas que são pouco exploradas por equipes clínicas (DE VRIES *et al.*, 2015). As manifestações físicas e neuropsiquiátricas do CET acarretam um impacto muito significativo no nível psicossocial, de autoestima e de autoeficácia para a pessoa com CET (DE VRIES, 2010a) e de sobrecarga para as famílias, mais especificamente, sobre os pais (DE VRIES *et al.*, 2018a).

FIGURA 1 – REPRESENTAÇÃO DA DIVISÃO DAS MANIFESTAÇÕES DE TAND, VERSÃO EM INGLÊS



FONTE: De Vries (20 jan. 2023)

Dentre as diretrizes de acompanhamento estabelecidas no Painel de neuropsiquiatria quanto ao TAND, estão: 1) realização de uma avaliação abrangente, provavelmente multidisciplinar, no momento do diagnóstico. O objetivo deve ser determinar uma linha de base para avaliações futuras e identificar áreas passíveis de intervenção imediata ou precoce (KRUEGER *et al.*, 2013); 2) indicação das intervenções necessárias, após a triagem inicial, bem como orientação para os pais e cuidadores e suporte psicológico e social para os mesmos (NORTHRUP *et al.*, 2021); 3) avaliação, ao menos uma vez por ano, em relação às manifestações de TAND (KRUEGER *et al.*, 2013; DE VRIES *et al.*, 2015); 4) avaliações abrangentes e formais em momentos principais do desenvolvimento: de 0 a 3 anos, de 3 a 6 anos, de 6 a 9 anos, de 12 a 16 anos e de 18 a 25 anos (KRUEGER *et al.*, 2013); 5) avaliações conforme surgem desafios clínicos ou com base na triagem inicial para TAND (KRUEGER *et al.*, 2013); 6) exame físico emergencial quando ocorrerem mudanças abruptas e inexplicáveis em manifestações de TAND (KRUEGER *et al.*, 2013), uma vez que há a interrelação entre manifestações físicas, como SEGA, epilepsia ou insuficiência renal, com aspectos neuropsiquiátricos (VANCLOOSTER *et al.*, 2022);

6) intervenções especializadas e padronizadas de acordo com o perfil de *TAND* observado em cada indivíduo, apoiadas em práticas baseadas em evidências (NORTHRUP *et al.*, 2021).

Buscando contribuir para que o acompanhamento quanto às manifestações de *TAND* seja realizado, também no Painel de Neuropsiquiatria foi desenvolvida uma lista de verificação denominada *TAND checklist - Lifetime (TAND-L checklist)* (KRUEGER *et al.*, 2013; NORTHRUP *et al.*, 2013; DE VRIES *et al.*, 2015). Esse instrumento foi idealizado para funcionar como uma ferramenta de triagem, e não de diagnóstico, a fim de orientar as equipes na investigação sistemática sobre os aspectos neuropsiquiátricos associados ao CET, em todas as idades e perfis (LECLEZIO; DE VRIES, 2015). Outras características priorizadas em sua construção foram a simplicidade na administração, a abrangência de informações, a facilidade de compreensão para famílias e pessoas com CET (LECLEZIO; DE VRIES, 2015), mesmo quando estão presentes dificuldades de comunicação (DE VRIES *et al.*, 2018), e a possibilidade de uma conversa entre famílias e profissionais (DE VRIES; JANSEN, 2020). Sua estrutura é baseada nos 6 níveis de *TAND*, definindo as perguntas a serem feitas durante a aplicação (DE VRIES *et al.*, 2015). Os dados obtidos devem permitir a organização de uma lista de prioridades e de um plano de ação, como psicoeducação, encaminhamento para avaliação especializada ou tratamento (DE VRIES *et al.*, 2015). Recentemente, foi publicada uma versão de autoaplicação, o *Self-Report Quantified Tuberous Sclerosis Complex-Associated Neuropsychiatric Disorders Checklist (TAND-SQ checklist)* (HEUNIS *et al.*, 2023).

Para maior compreensão dos resultados obtidos a partir da aplicação do *TAND checklist*, além da divisão nos 6 níveis, os autores propõem a divisão dos resultados por clusters (DE VRIES *et al.*, 2021; VANCLOOSTER *et al.*, 2022). A identificação de clusters naturais de *TAND* foi proposta por de Vries *et al.* (2018a) devido à complexidade e singularidade percebida em suas manifestações, à influência da idade e da capacidade intelectual nos comportamentos e à grande barreira para diagnóstico e intervenção. Os clusters configuram-se como agrupamentos previsíveis de características neuropsiquiátricas específicas, visando diminuir a heterogeneidade dos perfis individuais e o seu impacto negativo para evolução dos tratamentos (DE VRIES *et al.*, 2018a).

Deste modo, os *TAND clusters* consideram a sobreposição e a coocorrência de itens para além dos níveis, agrupando-os e contribuindo para a construção de um

perfil *TAND* - uma "assinatura" de cada indivíduo (DE VRIES *et al.*, 2021). Com base nisso, torna-se possível a identificação e tratamento mais personalizados (VANCLOOSTER *et al.*, 2022).

Inicialmente, foram identificados através de métodos de análise de cluster, seis *TAND clusters* (LECLEZIO; GARDNER-LUBBE; DE VRIES, 2018). Em estudo posterior, com uma grande amostra provinda de vários países, foram utilizados métodos de análise de cluster e análise fatorial e então estabelecidos sete clusters definitivos (DE VRIES *et al.*, 2021):

- 1) *'Scholastic' cluster*: inclui dificuldades na matemática, ortografia, escrita e leitura. As dificuldades acadêmicas são preocupações frequentes no CET (PRATHER; DE VRIES, 2004; CURATOLO; MOAVERO; DE VRIES, 2015) e se estendem a longo prazo. Logo, a investigação quanto a esse cluster deve ser feita não só em crianças, mas também em adultos (DE VRIES *et al.*, 2021).
- 2) *'Overactive/Impulsive' cluster*: engloba hiperatividade, inquietação e impulsividade. Destaca-se o fato de que neste cluster não estão incluídas dificuldades atencionais, o que pode ser indicativo de que o TDAH com predomínio de hiperatividade/impulsividade seja o mais frequente em pessoas com CET (DE VRIES *et al.*, 2021).
- 3) *'Neuropsychological' cluster*: composto por dificuldades na memória, desorientação temporal e/ou espacial, comportamento de desatenção, dificuldades de atenção a nível neuropsicológico, dificuldade em tarefas visuoespaciais, dificuldades em tarefas simultâneas e dificuldades em funções executivas (DE VRIES *et al.*, 2021).
- 4) *'Mood/Anxiety' cluster*: inclui ansiedade, humor deprimido, oscilações de humor e timidez extrema (DE VRIES *et al.*, 2021).
- 5) *'Dysregulated behaviour' cluster*: engloba agressividade em relação a outras pessoas, comportamento de fazer birras e comportamento de autoagressão (DE VRIES *et al.*, 2021). A alta taxa de comportamentos disruptivos é uma grande preocupação por parte das famílias (DE VRIES; HUNT; BOLTON, 2007; EDEN *et al.*, 2014; WILDE *et al.*, 2017; DE VRIES *et al.*, 2018a).
- 6) *'Autism Spectrum Disorder (ASD)-like' cluster*: inclui os itens rigidez ou inflexibilidade, linguagem incomum, comportamento repetitivo, contato

visual pobre, dificuldades com pares e atraso/ausência da fala (DE VRIES *et al.*, 2021). O TEA é uma das condições médicas mais associadas ao CET (LECLEZIO; DE VRIES, 2016), com características que se assemelham ao TEA não sindrômico (CURATOLO; MOAVERO; DE VRIES, 2015; JESTE *et al.*, 2016; DE VRIES *et al.*, 2018a).

- 7) *'Eat/sleep' cluster*: é composto por dificuldades alimentares e dificuldades no sono. O CET é associado a uma alta taxa de distúrbios do sono que impactam significativamente na qualidade de vida das pessoas com CET e familiares (MOAVERO *et al.*, 2022). Tanto as dificuldades no sono, quanto na alimentação, podem estar relacionadas a outras dificuldades neuropsiquiátricas, mas a formação de um cluster específico para eles ressalta a importância de serem investigados não apenas no contexto de outras condições (DE VRIES *et al.*, 2021). Deste modo, será possível identificar quadros ainda sub-reconhecidos e subtratados (MOAVERO *et al.*, 2022).

Alperin *et al.* (2021) replicaram as análises realizadas por Leclezio, Gardner-Lubbe e de Vries (2018), em busca de *TAND clusters*. Para tanto, utilizaram uma coorte de participantes atendidos no *TSC Center of Excellence no Cincinnati Children's Hospital Medical Center*. Eles também chegaram a 7 clusters, mas diferentes dos citados por Leclezio, Gardner-Lubbe e de Vries (2018) e de Vries *et al.* (2021): 1 – memória e comunicação; 2 – funções executivas e atenção; 3 – desregulação comportamental; 4 – sintomas vegetativos; 5 – oscilações de humor e ansiedade; 6 – humor deprimido e timidez; 7 – habilidades escolares (ALPERIN *et al.*, 2021).

Em nível clínico, é importante que profissionais, pessoas com CET, familiares e cuidadores sejam educados quanto aos *TAND clusters* (LECLEZIO; DE VRIES, 2016; DE VRIES *et al.*, 2021). Em nível científico, a sua identificação pode contribuir para uma abordagem mais dimensional e orientada de estudos relacionados à etiologia e tratamento de pessoas com CET dentro das manifestações neuropsiquiátricas relacionadas (CURATOLO; MOAVERO; DE VRIES, 2015; DE VRIES *et al.*, 2018a; DE VRIES *et al.*, 2021).

Etiologias para as manifestações de *TAND* que vem sendo há tempos estudadas são, a ocorrência da epilepsia (CURATOLO; MOAVERO; DE VRIES, 2015), anormalidades estruturais do cérebro, como os túberes corticais ou o *SEGA*

(CURATOLO; MOAVERO; DE VRIES, 2015; DE VRIES *et al.*, 2018b; DE VRIES, 2010b) e modelos moleculares para as consequências funcionais de mutações patogênicas nos genes *TSC1* ou *TSC2* (CURATOLO; MOAVERO; DE VRIES, 2015; DE VRIES; HOWE, 2007). Para além destes aspectos, cada vez mais estão crescendo as evidências de que, assim como as manifestações físicas, as dificuldades neuropsiquiátricas no CET podem ser diretamente atribuídas à desregulação da sinalização de mTOR (DE VRIES *et al.*, 2015a).

Apesar das diretrizes estabelecidas para avaliação das manifestações de *TAND* (KRUEGER *et al.*, 2013; DE VRIES *et al.*, 2015; NORTHRUP *et al.*, 2021; VANCLOOSTER *et al.*, 2022), pesquisas realizadas ao redor do mundo apontam que em mais de 70% dos casos permanece a lacuna de avaliação e tratamento (DE VRIES *et al.* 2015a-b; CERVI *et al.*, 2020). No estudo de Ebrahimi-Fakhari *et al.* (2019), 22 pessoas foram avaliadas com o *TAND checklist* e nenhuma família o conhecia até então.

Em um amplo estudo realizado a partir do projeto de registro internacional para ampliar a compreensão sobre o CET (*TuberOus Sclerosis to Increase Disease Awareness - TOSCA*), que incluiu mais de 2.000 participantes de 31 países, diagnósticos de TEA, TDAH, ansiedade e depressão foram feitos muito tarde e foi identificada alta taxa de dados ausentes quanto às manifestações de *TAND* no geral (KINGSWOOD *et al.*, 2017). Com isso, os pesquisadores apontaram para a possibilidade de subdiagnóstico e subtratamento, bem como destacaram o número considerável de pessoas com CET que nunca havia sido avaliado quanto a estes aspectos (KINGSWOOD *et al.*, 2017).

Conforme pesquisa realizada por Waltereit *et al.* (2021) no contexto europeu, 46% dos participantes nunca tiveram uma avaliação neuropsiquiátrica ou preencheram o *TAND checklist* e, somente 9,9% dos participantes, foram avaliados através desse instrumento uma vez por ano. Em metade do grupo estudado, foram os próprios cuidadores e familiares que levaram o tema *TAND* para os especialistas e somente 3,8% dos cuidadores e familiares aprenderam sobre *TAND* através dos profissionais (WALTEREIT *et al.*, 2021).

Esses dados apontam que a maioria das pessoas com CET recebe adequada avaliação e cuidados em relação às manifestações físicas da doença, mas apenas um pequeno número recebe avaliação e apoio neuropsiquiátrico adequados ao quadro (LECLEZIO; DE VRIES, 2016). É compreensível que manifestações clínicas sejam

priorizadas em uma rotina acelerada de acompanhamentos médicos, mas as manifestações neuropsiquiátricas se configuram como uma parcela importante dos prejuízos do CET, devendo ser consideradas a cada consulta clínica (CURATOLO; MOAVERO; DE VRIES, 2015; KINGSWOOD *et al.*, 2017).

2.2 PESQUISAS ATUAIS EM *TAND*

Em recente estudo, de Vries *et al.* (2020) apontam a alta frequência de manifestações de *TAND* em todas as pessoas com CET, em todas as idades, sexo e genótipo. Cerca de 90% terá dificuldades quanto aos aspectos do *TAND* ao longo da vida, o que os destaca como cruciais enquanto domínio clínico a ser considerado nas avaliações (CURATOLO; MOAVERO; DE VRIES, 2015; DE VRIES *et al.*, 2015; LECLEZIO *et al.*, 2015). Uma pequena parcela de pessoas com CET pode nunca ter problemas quanto às questões neuropsiquiátricas, em outras pessoas elas podem surgir mais tarde na vida, após anos de funcionamento típico (DE VRIES *et al.*, 2015). Deste modo, e considerando que o perfil de *TAND* pode mudar ao longo do tempo, evidencia-se a necessidade de reavaliação regular (DE VRIES *et al.*, 2015; LECLEZIO *et al.*, 2015).

Estudo realizado por Alperin *et al.* (2021), com o uso do *TAND checklist*, apontou que sintomas comumente relatados na primeira avaliação foram escolares, neuropsicológicos e comportamentais e estavam presentes em mais da metade dos participantes. Os sintomas mais comuns para adultos foram ansiedade, depressão, alterações de humor, sono e problemas de memória e os sintomas mais comuns para crianças foram comportamento de fazer birras, hiperatividade, impulsividade e dificuldades escolares (ALPERIN *et al.*, 2021). Os autores apontam que não houve um aumento significativo na taxa de sintomas em avaliações posteriores (ALPERIN *et al.*, 2021).

Ebrahimi-Fakhari *et al.* (2019) encontraram ao menos uma manifestação de *TAND* em 17 das 22 crianças avaliadas com o *TAND checklist* e em 9 deles foram observados mais de 4 sintomas. As características mais comuns foram a ansiedade e as alterações de humor. Não foram identificadas diferenças relacionadas ao sexo quanto aos problemas comportamentais e estresse parental (EBRAHIMI-FAKHARI *et al.*, 2019).

O registro TOSCA contém um grande banco de dados a respeito de diferentes manifestações do CET, incluindo as relacionadas ao *TAND*. Nesse grupo, 35,6% das pessoas com CET relataram ao menos um problema comportamental. Os mais comuns foram hiperatividade, impulsividade e dificuldades para dormir (KINGSWOOD *et al.*, 2017). A frequência de ocorrência de TEA, TDAH, Transtornos de Ansiedade e Transtornos depressivos foram, respectivamente, 20,7%, 19,6%, 9,1% e 6,1%. Alterações de humor e agressão grave afetavam entre 11% a 14% dos participantes e automutilação e comportamentos obsessivos foram relatados em 6% a 8% dos casos (KINGSWOOD *et al.*, 2017). Taxas significativas de dificuldades acadêmicas (57,8%) e de déficits neuropsicológicos (55,0%) foram identificadas (KINGSWOOD *et al.*, 2017).

Moavero *et al.* (2022) chamaram a atenção para uma área por vezes pouco explorada no *TAND*, as dificuldades de sono. Em seu estudo, 59,3% dos participantes apresentaram escores que apontaram para distúrbios do sono, sendo os distúrbios das transições sono-vigília os mais frequentes, seguidos das dificuldades em iniciar e manter o sono e distúrbios da respiração durante o sono (MOAVERO *et al.*, 2022).

Ding *et al.* (2021), ao estudarem noventa e cinco crianças com diagnóstico de CET, identificaram manifestações de *TAND* em 79 (83,16%), sendo que em 69,47% foram encontradas duas ou mais. Além disso, descobriram sua associação significativa com idade mais precoce de início das crises epiléticas, crises com frequência maior do que uma vez por mês e uso de maior número de medicações anticrises (DING *et al.*, 2021). Para esses autores, ficou evidente que a frequência de distúrbios neuropsiquiátricos em crianças com CET é significativamente maior do que em indivíduos com neurodesenvolvimento típico (DING *et al.*, 2021). Além disso, descobriram que os três transtornos neuropsiquiátricos mais frequentes em sua amostra foram o TDAH (51,58%), Transtorno de Ansiedade Social (30,53%) e Transtorno do Pânico (26,32%) (DING *et al.*, 2021). Quanto à relação entre as mutações genéticas e as manifestações de *TAND*, Ding *et al.* (2021) encontraram alterações neuropsiquiátricas em um total de 85,19% dos participantes do grupo com mutação patogênica no gene *TSC1*, 84,48% no grupo com mutação em *TSC2* e 70% no grupo *NMI*. Porém não encontraram diferença estatisticamente significativa entre os grupos (DING *et al.*, 2021).

Em estudo conduzido por Sidira *et al.* (2021), dentre 45 participantes, 44 apresentaram ao menos uma manifestação de *TAND*. Os autores encontraram

associação estatisticamente significativa entre epilepsia e TEA, DI, dificuldades acadêmicas e prejuízos neuropsicológicos. Assim como, encontraram associação significativa entre o número de medicações anticrises e TEA, DI, prejuízos neuropsicológicos e outros transtornos neuropsiquiátricos (SIDIRA *et al.*, 2021). A variável idade de início das crises apresentou associação significativa em relação à DI. Nas análises realizadas nesse estudo, a idade de diagnóstico e de início das crises epiléticas não tiveram associação significativa com as manifestações de *TAND* no geral (SIDIRA *et al.*, 2021).

Uematsu *et al.* (2020), a partir da aplicação do *TAND checklist*, obtiveram escores mais baixos em participantes com inteligência preservada do que os outros grupos e encontraram escores semelhantes de problemas comportamentais de participantes com DI leve e DI moderada a grave (UEMATSU *et al.*, 2020). Sidira *et al.* (2021) encontraram resultado semelhantes, com a significativa prevalência de manifestações de *TAND* em participantes com DI (SIDIRA *et al.*, 2021). Especificamente sobre o nível neuropsicológico, entre os participantes com inteligência na média ou com prejuízo leve (n=23), somente dois não apresentaram déficits de atenção e memória. Respostas positivas quanto à impulsividade, inquietação e hiperatividade foram obtidas em grande parte dos participantes desse subgrupo, apesar de somente dois terem diagnóstico clínico de TDAH. Além de agressividade, acessos de raiva, ansiedade e timidez (SIDIRA *et al.*, 2021).

Toldo *et al.* (2018) encontraram como principais manifestações de *TAND* o comportamento muito rígido ou inflexível, timidez extrema, transtornos de ansiedade, DI, dificuldades de escrita e matemática, dificuldades em múltiplas tarefas, flexibilidade cognitiva e dificuldades de relacionamento. Os autores encontraram correlação entre as manifestações de *TAND* e o perfil genético nos níveis comportamental, intelectual e neuropsicológico, com diferença significativa entre mutações patogênicas em *TSC2* e *TSC1* quanto à presença de comportamentos repetitivos, de DI e de dificuldades em tarefas simultâneas, sempre com maior ocorrência de dificuldades em participantes com mutações *TSC2* (TOLDO *et al.*, 2018). Os autores identificaram, também, o predomínio de dificuldades em participantes com DI, exceto com relação aos Transtornos Depressivos, que estiveram presentes apenas em participantes sem DI. A presença de epilepsia e de lesões cerebrais estiveram associadas às explosões de agressividade, automutilação, déficits de atenção, ausência ou atraso da linguagem, comportamentos repetitivos,

dificuldades para dormir e comer, TEA, DI, dificuldades na leitura, escrita, ortografia e matemática, tarefas simultâneas, memória e flexibilidade cognitiva (TOLDO *et al.*, 2018).

Toldo *et al.* (2018) destacam ainda que, a idade de início da epilepsia influenciou a distribuição das manifestações de *TAND*. Quanto mais precoce foi o início das crises epiléticas, maior a prevalência de ausência ou atraso da linguagem, TEA, DI, pouca flexibilidade cognitiva e problemas de ortografia. Em casos de início tardio das crises, houve prevalência de sintomas internalizantes. Os autores levantam então a hipótese de que, ao estarem associadas a um fenótipo menos grave da doença, epilepsias com início após os 2 anos de vida têm menor impacto sobre o nível de autoconsciência e percepção da doença, favorecendo o desenvolvimento de transtornos ansiosos e depressivos (TOLDO *et al.*, 2018).

Cohen, Genizi e Korenrich (2021) apontaram que o número de túberes e sua localização se correlacionam com alguns sintomas neuropsiquiátricos e com problemas de relacionamento com pares. As dificuldades de aprendizagem foram associadas ao número de túberes no hemisfério esquerdo, principalmente na área parietal e túberes no córtex somatossensorial estiveram correlacionados com timidez e Transtorno de Humor. Túberes no cerebelo e no hemisfério direito foram correlacionados com problemas de sono (COHEN; GENIZI; KORENRICH, 2021).

Gipson e Johnston (2017) destacam a interrelação entre espasmos epiléticos e manifestações de *TAND*. Segundo eles, participantes com CET que apresentavam história de espasmos epiléticos foram associados a um risco muito maior de TEA grave, DI e distúrbios comportamentais (GIPSON; JOHNSTON, 2017).

Em estudo conduzido com 13 crianças e adolescentes, com o objetivo de avaliar o efeito da bumetanida, Van Andel *et al.* (2020) aplicaram o *TAND checklist* em dois momentos, antes e após o tratamento. No primeiro momento, obtiveram que os sintomas mais relatados no nível comportamental foram dificuldade em prestar atenção ou concentração (76,9%), birras (69,2%), contato visual pobre (69,2%), dificuldades em se relacionar com pessoas da mesma idade (69,2 %), ansiedade (69,2%), rigidez/inflexibilidade (69,2%), impulsividade (69,2%) e dificuldade para dormir (69,2%). Após o tratamento, observaram redução nos relatos de acessos de raiva e de explosões de agressividade. No nível neuropsicológico, obteve-se relato de dificuldades em atenção (84,6%), funções executivas (76,9%) e tarefas simultâneas

(76,9%), sem mudanças após o início do tratamento. Os autores obtiveram melhoras em relação ao estresse familiar e nas relações entre os pais (VAN ANDEL *et al.*, 2020).

Sato *et al.* (2022) concluíram, em seu estudo, que uma conectividade anormal da substância branca, incluindo o sistema límbico, está associada às manifestações de *TAND*, sugerindo que eles não são resultado somente de anormalidades em uma região específica do cérebro, mas sim resultado de uma disfunção de conectividade como um distúrbio de rede (SATO *et al.*, 2022).

Both *et al.* (2018) avaliaram preocupações e demandas por cuidado de adultos jovens com diagnóstico de CET em relação aos domínios médico, psicológico e socioeconômico. Uma das principais preocupações identificadas foi a evolução imprevisível dos tumores e da epilepsia. Outro aspecto relatado foram as experiências anteriores de *bullying* no passado e seu impacto na vida dos participantes (BOTH *et al.*, 2018). As dificuldades comportamentais e psicossociais identificadas pelos pesquisadores foram problemas de concentração, fadiga, isolamento social, estresse familiar, não querer ser “diferente”, *bullying* e limitação na autonomia (BOTH *et al.*, 2018). Foram também identificadas dificuldades gerais de aprendizagem e quadros de dislexia e/ou discalculia. As dificuldades neuropsicológicas mais relatadas foram problemas de planejamento e organização e dificuldades na alternância da atenção (BOTH *et al.*, 2018).

Ebrahimi-Fakhari *et al.* (2019) detectaram, a partir da aplicação do *TAND checklist* e do CBCL (*Child Behavior Checklist*), estresse parental associado às manifestações de *TAND* e à ocorrência de epilepsia, indicada pelo número de medicações anticrises. Os autores ressaltam a importância do olhar para o estresse dos pais, visando o desenvolvimento de intervenções específicas e aconselhamento voltados a esse grupo (EBRAHIMI-FAKHARI *et al.*, 2019).

Jansen *et al.* (2020), em estudo sobre a carga causada pelo CET e a qualidade de vida, identificaram que (1) a sobrecarga da doença nas famílias foi alta, (2) pessoas com CET fazem uso significativo de serviços de saúde, mas avaliam como inadequado o apoio de associações de CET e organizações de pacientes, (3) o impacto do CET na educação, no emprego e na vida social e familiar é profundo e (4) pessoas com CET no geral, de diferentes faixas etárias, relatam níveis moderados a intensos de dor ou desconforto e ansiedade ou depressão. Para Heunis *et al.* (2022), a capacitação das famílias com ferramentas de autoajuda e habilidades e informações sobre *TAND* é importante para a qualidade de vida, qualidade de atendimento e

participação social, uma vez que o fardo das manifestações de *TAND* são um dos aspectos que mais se destaca no CET.

Recente revisão de literatura conduzida por Vanclooster *et al.* (2022), fez um mapeamento de estudos desenvolvido quanto ao *TAND* e destaca os seguintes aspectos: a) poucos estudos realizados em países de baixa e média renda; b) pequeno número de estudos com bebês no domínio comportamental, concentrando-se em pesquisas sobre o TEA e a epilepsia; c) baixo número de estudos com idosos; d) poucas pesquisas em relação ao nível psicossocial e ao '*eat/sleep*' cluster; e) mais estudos quantitativos do que qualitativos; f) estudos de caso baseados em intervenções farmacológicas em maior frequência do que não farmacológicas e estudos coorte somente em relação a intervenções farmacológicas; g) poucos estudos usando recursos tecnológicos, como telefone ou entrevistas online; h) desequilíbrio na pesquisa sobre *TAND*, com alguns níveis, como o intelectual, e clusters, como o do TEA, muito explorados e outros pouco estudados (como aspectos acadêmicos e comportamentos disruptivos).

Vanclooster *et al.* (2022) concluem que seriam necessários: mais estudos com idosos, de acompanhamento ao longo da vida, incluindo a avaliação de processos neurodegenerativos; a inclusão de dados nos protocolos de avaliação do *TAND* (como histórico de crises epiléticas, QI (Quociente de Inteligência), genótipo e dados sociodemográficos) para aumentar a qualidade do estudo; investigação mais aprofundada quanto aos aspectos acadêmicos, neuropsicológicos e psicossociais; melhora no rigor das pesquisas como aumento de avaliações e observações padronizadas; avaliação do QI em todas as pessoas com CET; diagnóstico psiquiátrico; padronização de avaliações neuropsicológicas; ampliação de aspectos psicossociais para avaliar o impacto na doença nos cuidadores, incluindo pesquisas qualitativas que abarquem estes aspectos, além da visão da própria pessoa com CET; consideração por aspectos socioculturais e que busquem avaliar a fenomenologia de comportamentos mal definidos no CET; investigar a eficácia de intervenções não farmacológicas; uso de tecnologias para facilitar avaliações e intervenções remotas; e a colaboração internacional (VANCLOOSTER *et al.*, 2022).

2.3 A NEUROPSICOLOGIA

Enquanto um dos níveis das manifestações de *TAND*, a neuropsicologia constitui-se como área de atuação que busca compreender as relações entre o SNC, o funcionamento cognitivo e o comportamento (MOGRABI; MOGRABI; LANDEIRA-FERNANDEZ, 2014; MIOTTO, 2015). Um dos recursos utilizados para essa compreensão é o processo de avaliação neuropsicológica, que se constitui como um método de investigação das funções cognitivas e do comportamento. Assim, estabelece a relação entre esses dados e o funcionamento normal ou deficitário do SNC, buscando informações a respeito do funcionamento cerebral (LEZAK; HOWIESON; LORING, 2004; MANSUR-ALVES, 2018). A avaliação neuropsicológica conta com a aplicação de técnicas de entrevista, exames quantitativos e qualitativos, como entrevistas, testes padronizados e questionários (LEZAK; HOWIESON; LORING, 2004; MADER-JOQUIM, 2018). Dentre muitos outros, um de seus objetivos pode ser monitorar a evolução de diferentes quadros neurológicos e psiquiátricos (MIOTTO, 2015).

No contexto de pessoas com CET, o primeiro estudo sistemático sobre habilidades neuropsicológicas foi conduzido por Jambaqué *et al.* (1991) (DE VRIES, 2010a). Foram avaliadas 23 crianças com CET e o desempenho neuropsicológico foi relacionado com a evolução da epilepsia e número e topografia dos túberes (JAMBAQUÉ *et al.*, 1991). Sete participantes apresentaram inteligência dentro da média, dez apresentaram DI e seis, DI com TEA. No grupo com inteligência na média, foi observada dispraxia, atraso na fala, déficits visuoespaciais, prejuízos de memória e discalculia. Além disso, foram identificados problemas de comportamento na maior parte dos participantes (JAMBAQUÉ *et al.*, 1991). Esse estudo apontou o impacto negativo da epilepsia de difícil controle para o desenvolvimento cognitivo, assim como a recorrência de questões cognitivas e comportamentais no CET (JAMBAQUÉ *et al.*, 1991).

Estudos posteriores reforçaram o que foi descrito por Jambaqué *et al.* (1991) quanto à relação entre a gravidade da epilepsia e aspectos cognitivos e comportamentais (VAN EEGHEN *et al.*, 2012b; CAPAL *et al.*, 2017; TYE *et al.*, 2019; VIGNOLI *et al.*, 2021). Pesquisas apontaram, mais recentemente, a idade precoce de início das crises (antes dos 12 meses) como sendo o preditor mais importante para o

atraso global e da inteligência (BOLTON *et al.*, 2015; CAPAL *et al.*, 2017; CHUNG *et al.*, 2017; GUPTA *et al.*, 2020; DE RIDDER *et al.*, 2020; UEMATSU *et al.*, 2020; VIGNOLI *et al.*, 2021).

Outros marcadores têm sido estudados quanto ao seu impacto para o desenvolvimento global e em funções cognitivas específicas, como a inteligência: uso de medicamentos anticrises (VAN EEGHEN *et al.*, 2012b; BENOVA *et al.*, 2018; VIGNOLI *et al.*, 2021), fatores genéticos (VAN EEGHEN *et al.*, 2012b; BOLTON *et al.*, 2015; DE RIDDER *et al.*, 2020), presença de lesões cerebelares (SIDIRA *et al.*, 2021), localização dos túberes (JAMBAQUÉ *et al.*, 1991; VAN EEGHEN *et al.*, 2012b; BOLTON *et al.*, 2015), ocorrência de lesões neurológicas gerais (BENOVA *et al.*, 2018), ativação microglial (KAGITANI-SHIMONO *et al.*, 2023) e cirurgia para epilepsia (VAN EEGHEN *et al.*, 2012a).

Na busca por uma caracterização neuropsicológica do grupo de pessoas com CET, fica evidente que uma das habilidades mais investigadas é a inteligência (BERGHOFF *et al.*, 2023). Esta é entendida como “um sistema organizado de habilidades cognitivas que se relacionam entre si” (MARINO; ALVES, 2018, p.51). Muitas teorias historicamente buscam a definição de como se constitui a inteligência, como por exemplo a Teoria Gf-Gc de Cattell, na qual ela seria composta pelas inteligências fluida e cristalizada e o Modelo CHC (Cattell-Horn-Carroll), no qual a inteligência é entendida dentro de uma hierarquia e de maneira multidimensional, considerando aspectos de conhecimento, capacidades gerais e habilidades sensório-motoras (PRIMI; NAKANO, 2015).

Nos estudos sobre a inteligência no CET há um predomínio da avaliação do Quociente de Inteligência (QI) e de aspectos funcionais que, juntos, contribuem para a identificação da DI. Por definição, a DI é um transtorno do neurodesenvolvimento caracterizado por prejuízos intelectuais e na funcionalidade (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014). Em alguns casos de pessoas com CET com maior comprometimento intelectual, a avaliação direta do desempenho cognitivo pode não ser viável e questionários para avaliação de aspectos funcionais podem ser necessários (DE VRIES, 2010a).

Ao longo dos anos, foi descrita uma distribuição bimodal da inteligência no CET (JOINSON *et al.*, 2003; WINTERKORN *et al.*, 2007; LYCKOWSKI *et al.*, 2007; DE VRIES; HUNT; BOLTON, 2007; VAN EEGHEN *et al.*, 2012b). Porém, em estudo mais recente, Bolton *et al.* (2015) obtiveram resultados de QI que evidenciaram uma

distribuição unimodal. Os autores levantaram como uma das hipóteses a possibilidade dessa diferença refletir a mudança de desenvolvimento, com o QI diminuindo ao longo do tempo, visto que a amostra deles era predominantemente de crianças e outros achados sinalizaram menores resultados de QI em grupos de adultos (BOLTON *et al.*, 2015). Outra hipótese aventada pelo grupo foi a de que avanços na identificação precoce e no tratamento da epilepsia relacionada ao CET podem ter resultado em menor morbidade e melhor desempenho intelectual (BOLTON *et al.*, 2015).

Kingswood *et al.* (2017), na amostra do estudo TOSCA, encontraram perfil de DI leve a profunda em 54,9% dos participantes. No mesmo sentido, Gupta *et al.* (2020) observaram menor taxa de participantes na faixa limítrofe ou na média quanto ao QI (27%), do que com DI de diferentes graus (73%), assim como de Vries *et al.* (2020) (inteligência preservada = 44%; DI = 56%). Na contramão desses achados, Vignoli *et al.* (2021) obtiveram maior frequência de desempenho intelectual na média ou limítrofe (58,8%), do que de DI de diferentes graus (38,5%), no grupo geral do estudo.

Os prejuízos no desempenho intelectual e o perfil de DI, mais especificamente, têm sido associados diretamente à gravidade da epilepsia (BOLTON *et al.*, 2015; TYE *et al.*, 2018; BENOVA *et al.*, 2018; NABBOUT *et al.*, 2019; GUPTA *et al.*, 2020; VIGNOLI *et al.*, 2021; BERGHOFF *et al.*, 2023; KAGITANI-SHIMONO *et al.*, 2023). De maneira complementar, os pesquisadores destacam que, pessoas com CET sem histórico de crises epiléticas, tendem a não apresentar atrasos de desenvolvimento ou a apresentar maiores índices de QI (CAPAL *et al.*, 2017; CHUNG *et al.*, 2017; DE RIDDER *et al.*, 2020; VIGNOLI *et al.*, 2021), assim como aqueles com crises controladas (NABBOUT *et al.*, 2019; VIGNOLI *et al.*, 2021). Curiosamente, Tye *et al.* (2019) não encontraram associação entre o nível de escolaridade materna e o desempenho em inteligência, sugerindo que um menor índice de QI no CET não está associado a fatores ambientais e influências familiares.

Todos esses fatores contribuem para a variabilidade do perfil cognitivo no CET (BERGHOFF *et al.*, 2023). Conforme de Vries (2010a), não se pode prever um determinado padrão de pontos fortes e fracos intelectuais somente pelo fato de uma pessoa ter CET. Mesmo pessoas com CET com habilidades intelectuais preservadas, correm alto risco para vários problemas comportamentais, transtornos psiquiátricos (DE VRIES, 2010a) e déficits neuropsicológicos (JAMBAQUÉ *et al.*, 1991). As habilidades devem ser medidas de maneira individualizada, para então se avaliar como melhor atender às necessidades de aprendizagem e desenvolvimento

intelectual (DE VRIES, 2010a). Para Tye *et al.* (2019), “o caminho que leva à variabilidade nos resultados intelectuais a longo prazo (além da primeira infância) não está bem mapeado” (p.2).

Nesse contexto, para além da inteligência, é importante que outras habilidades cognitivas sejam avaliadas em pessoas com CET. Dentre elas está a atenção, entendida como um conjunto de processos que nos permitem controlar e direcionar a atividade mental relacionada a eventos externos e/ou internos, selecionando aqueles estímulos que são mais relevantes (LURIA, 1981; XAVIER, 2015). Alperin *et al.* (2021) encontraram as dificuldades atencionais como sintoma mais comum em sua amostra (59,4%). Nos estudos de Berghoff *et al.* (2023) encontrou-se que déficits na atenção e na memória de trabalho estão associados a um pior desempenho em linguagem, aprendizado visuoespacial, reconhecimento da memória verbal e funções executivas (controle inibitório e planejamento).

Por memória entende-se a habilidade de “adquirir, armazenar e recuperar diferentes tipos de informações” (BUENO; BATISTELA, 2015, p.76), sendo ela essencial para o funcionamento de todas as funções cognitivas, para o comportamento humano (LEZAK; HOWIESON; LORING, 2004), para a sobrevivência e para formação da identidade (BUENO; BATISTELA, 2015). A memória também se constitui como uma das habilidades frequentemente prejudicadas no CET, como apontado no estudo de Jambaqué *et al.* (1991), no qual foram identificadas dificuldades em crianças com CET. Resultado semelhante foi observado por Ridler *et al.* (2007) em um grupo de adultos, mesmo diante de inteligência na média.

De Vries (2010a) destaca que as funções cognitivas mais prejudicadas em crianças, adolescentes e adultos com CET são as funções executivas, com características de dificuldades no planejamento, mudança de conjunto de atenção, sequenciamento, fluência verbal e monitoramento. Segundo ele, essas dificuldades podem levar a impactos em habilidades da vida diária, no aprendizado e no funcionamento ocupacional (DE VRIES, 2010a).

Para Lezak, Howieson e Loring (2004) são as funções executivas que permitem o engajamento em comportamentos independentes, intencionais e autodirigidos e envolvem habilidades de identificação do objetivo, planejamento, organização e controle do comportamento (LEZAK; HOWIESON; LORING, 2004). Elas são essenciais para um comportamento criativo e construtivo em termos sociais (DOS

SANTOS, 2015) e são a base para a intencionalidade e a capacidade de autogestão (MALLOY-DINIZ *et al.*, 2018).

Both *et al.* (2018) identificaram dificuldades a nível de funções executivas em sua amostra, de modo que, mesmo participantes sem diagnóstico de DI, ou com um quadro leve, relataram precisar de explicações extras, repetições e maior tempo de processamento em comparação aos pares (BOTH *et al.*, 2018). Both *et al.* (2018) pontuam que as dificuldades em funções executivas acarretam consequências em atividades de vida diária, como autocuidados e habilidades sociais e levantam a possibilidade de que as dificuldades psicossociais sejam decorrentes de sintomas de ansiedade, baixa autoestima, DI, disfunção executiva e TEA (BOTH *et al.*, 2018).

Em alguns estudos foram encontrados prejuízos também quanto às habilidades visuoespaciais (JAMBAQUÉ *et al.*, 1991; RIDLER *et al.*, 2007; BERGHOFF *et al.*, 2023) e à linguagem (BERGHOFF *et al.*, 2023). A primeira se refere à capacidade de interação com o ambiente e envolvimento com várias atividades cotidianas, como a percepção e manipulação de objetos, orientação e deslocamento no espaço e recordação ou imaginação (GALERA; GARCIA, 2015). A linguagem, por sua vez, constitui-se como o código arbitrário utilizado para a comunicação, seguindo regras sociais com base cultural e sendo essencial para a adaptação das pessoas ao ambiente (MANSUR; DA COSTA; SILAGI, 2018).

Berghoff *et al.* (2023) estudaram a relação entre desempenho intelectual e outras medidas cognitivas e encontraram associação entre inteligência geral e linguagem, memória e funcionamento executivo. Sugeriram, então, que dificuldades nessas áreas estão associadas a um pior desempenho no funcionamento intelectual geral. Além disso, identificaram associação entre déficits na velocidade de processamento da informação com pior desempenho em linguagem, aprendizado visuoespacial, etapas de evocação espontânea, reconhecimento da memória verbal e inibição (BERGHOFF *et al.*, 2023).

São encontrados poucos estudos longitudinais ou de caráter comparativo entre avaliações cognitivas. Um deles é o de Van Eeghen *et al.* (2012a), no qual tiveram os objetivos de avaliar a estabilidade de desenvolvimento em 66 participantes de 0 a 20 anos e de determinar quais fatores potencialmente influenciariam o desenvolvimento cognitivo e adaptativo de pessoas com CET (VAN EEGHEN *et al.*, 2012a). Os autores encontraram uma média de mudança em valores de QI de -2 pontos, além de grande variabilidade. Em relação à medida de comportamento adaptativo obtida a partir da

aplicação da Escalas de Comportamento Adaptativo Víneland (VABS), obteve-se média de declínio de 7 pontos ao longo do tempo (VAN EEGHEN *et al.*, 2012a). A idade de início das crises epiléticas teve efeito significativo em relação à mudança dos escores adaptativos e mostrou uma tendência de associação com o tipo de mutação (VAN EEGHEN *et al.*, 2012a, p.11). Assim como, foi obtida significativa correlação negativa entre o número de medicamentos anticrises e alterações cognitivas e mudanças no funcionamento adaptativo (VAN EEGHEN *et al.*, 2012a).

Com base nos estudos encontrados, destaca-se a busca pela compreensão de um perfil cognitivo no CET, especialmente direcionado à compreensão da inteligência. Porém, fica evidente a lacuna quanto a estudos nessa área, bem como a necessidade de mais investigações longitudinais (BOLTON *et al.*, 2015; SIDIRA *et al.*, 2021). Para Berghoff *et al.* (2023), a falta de pesquisas com avaliação abrangente de múltiplos aspectos da cognição e a escassez de estudos desenvolvidos em países com recursos limitados, dificulta a determinação de um perfil cognitivo em crianças com CET (BERGHOFF *et al.*, 2023).

3 MATERIAL E MÉTODO

3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Para atingir os objetivos centrais da tese, foram delineados 2 estudos:

Estudo 1. Estudo observacional, analítico, transversal, com coleta prospectiva de dados

Estudo 2. Estudo observacional, analítico, longitudinal, com coleta de dados em parte retrospectiva e em parte prospectiva

3.2 HIPÓTESE DE ESTUDO

Estudo 1

- 1) Pessoas com CET têm alterações neuropsiquiátricas
- 2) Há relação entre as variáveis clínicas e as manifestações de TAND
- 3) Pessoas adultas com CET apresentam baixo nível de consciência a respeito de sua própria condição

Estudo 2

H₀: pessoas com CET não têm alterações cognitivas ao longo do tempo

H₁: pessoas com CET têm alterações cognitivas ao longo do tempo

3.3 LOCAL E PERÍODO DE ESTUDO

A presente pesquisa foi realizada no Centro de Neuropediatria do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (CENEP-CHC/UFPR), no período de dezembro de 2018 a março de 2023. A coleta de dados foi realizada de março de 2019 a março de 2023. Ressalta-se que, devido à pandemia por COVID-19 (*coronavirus disease 2019*) e a consequente impossibilidade de realização de muitas avaliações, o período de coleta de dados foi estendido em 12 meses.

3.4 POPULAÇÃO FONTE

Em pesquisa de mestrado realizada entre 2015 e 2017 (CARDOZO, 2017), foram recrutados 33 pacientes provenientes do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (CHC/UFPR) e 29 pessoas de outros centros de saúde e educação, constituindo uma amostra de 62 participantes. Para além da amostra selecionada, outros 15 participantes faziam parte do grupo, mas não preencheram os critérios de inclusão e exclusão para a amostra final. Até o ano de 2017, um total de 77 pessoas constituíam o grupo de pesquisa.

A população fonte da presente tese refere-se ao grupo de 77 pessoas com CET recrutadas anteriormente, somado a novos integrantes incluídos a partir do ano de 2018. Estes chegaram ao estudo por indicação de clínicos, de outras famílias já participantes da pesquisa e da Associação Brasileira de Esclerose Tuberosa (ABET). Foi realizada somente uma divulgação da pesquisa em redes sociais, no ano de 2022. Ao final de todo o processo de inclusão de novos integrantes, foi obtida uma população fonte de 107 pessoas com CET para o presente estudo.

3.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Crítérios comuns aos dois estudos:

- Ter o diagnóstico clínico ou genético de CET;
- Ser morador dos estados do Paraná e Santa Catarina;
- Assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) pelos pais e, quando aplicável, do Termo de Assentimento Livre Esclarecido (TALE).

Estudo 1

- Ter mais do que 6 anos de idade (critério para avaliação com o familiar/cuidador);
- Ter mais de 14 anos (critério para avaliação com a pessoa com CET).

Estudo 2

- Ter entre 6 e 16 anos na data da primeira avaliação.

3.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Estudo 1

- Não completar a resposta ao questionário *TAND checklist - Lifetime* (critério relacionado à participação do familiar/cuidador e da pessoa com CET);
- Apresentar indicativos de DI (critério para avaliação com a pessoa com CET);
- O participante apresentar necessidades complexas de comunicação (critério para avaliação com a pessoa com CET).

Estudo 2

- Responsáveis ou participantes que não concordaram em participar da avaliação ou reavaliação;
- O participante ter realizado processo de intervenção neuropsicológica no período entre duas avaliações elegíveis para o presente estudo.

3.7 POPULAÇÃO DE ESTUDO

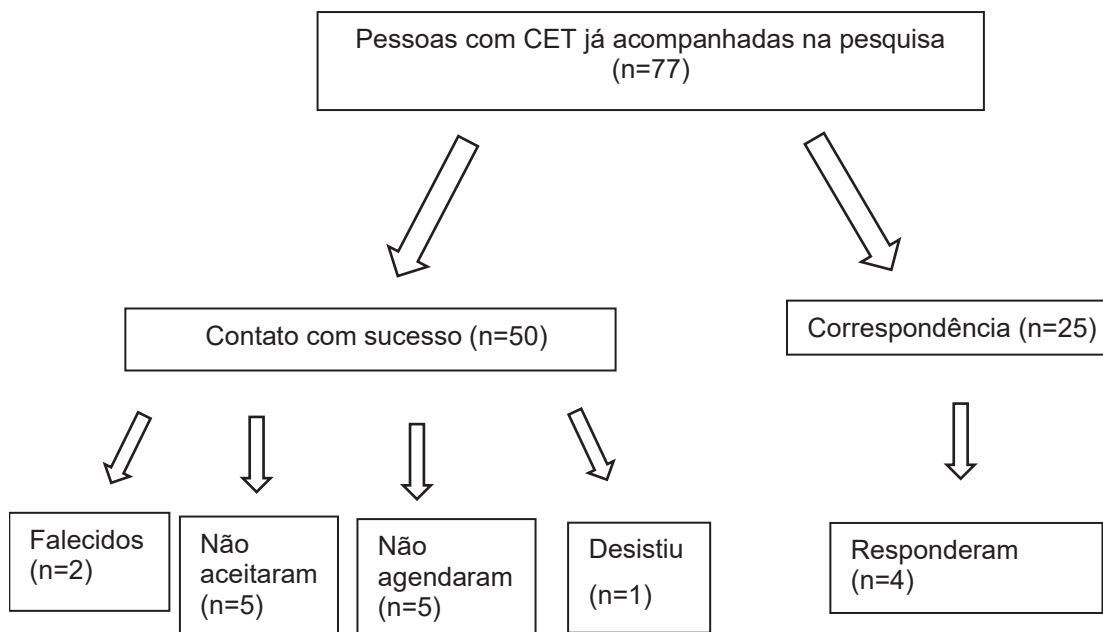
3.7.1 Estudo 1

Pessoas com CET participantes de pesquisa anterior, desenvolvida durante o projeto de mestrado (CARDOZO, 2017) e pessoas providas de centros de saúde e educação dos estados do Paraná e Santa Catarina.

No que se refere aos participantes provindos do grupo de pesquisa desenvolvido anteriormente no CENEP-CHC/UFPR (CARDOZO, 2017), composto por 77 pessoas, conseguiu-se novo contato com 50. Destes, dois haviam falecido, cinco não aceitaram participar do novo estudo, cinco inicialmente aceitaram participar, mas em seguida não retornaram o contato feito para o agendamento e um iniciou a participação, mas declinou sem finalizar. Foi enviada correspondência (Apêndice I) para convite a participar do estudo para 25 famílias, de 27 participantes (duas famílias com casos de crianças gemelares), com as quais não se conseguiu contato telefônico e que não foram encontradas através de busca em redes sociais. Quatro responderam

à correspondência, entrando em contato com a pesquisadora através de mensagem de texto. (Figura 2).

FIGURA 2 – FLUXOGRAMA DE RECRUTAMENTO DOS PARTICIPANTES COM DIAGNÓSTICO DE COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA PERTENCENTES AO GRUPO DE PESQUISA PRÉVIO, 2019-2023

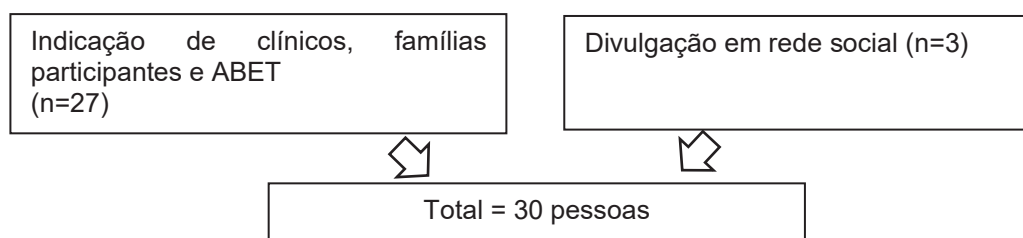


FONTE: O autor (2023)

NOTA: CET = Complexo da Esclerose Tuberosa

A partir da divulgação indireta da pesquisa através de clínicos, das famílias participantes e da ABET, 27 novas famílias buscaram por participação no estudo. Visando ampliar a amostra, foi realizada divulgação direta em redes sociais, obtendo o retorno de 3 famílias, dentro do período de coleta de dados para o estudo. (Figura 3).

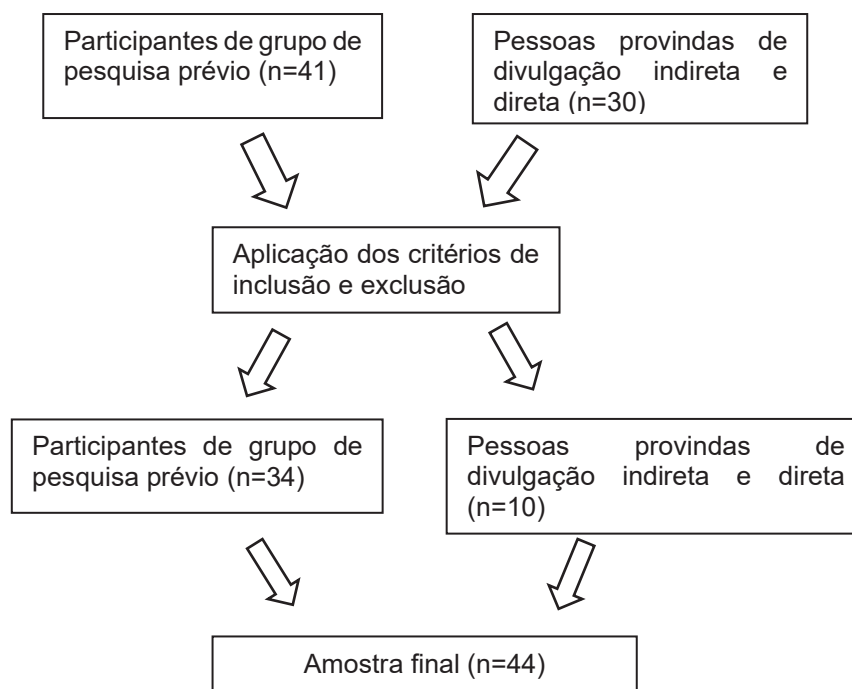
FIGURA 3 – FLUXOGRAMA DE COMPOSIÇÃO DA AMOSTRA A PARTIR DE DIVULGAÇÃO INDIRETA E DIRETA, 2019-2023



FONTE: O autor (2023)

Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foi obtida a população de estudo de 44 participantes. (Figura 4).

FIGURA 4 – COMPOSIÇÃO DA AMOSTRA FINAL DA PESQUISA POR PESSOAS COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA PROVINDAS DE GRUPO DE PESQUISA PRÉVIO, DIVULGAÇÃO INDIRETA E DIRETA, 2019-2023



FONTE: O autor (2023)

3.7.2 Estudo 2

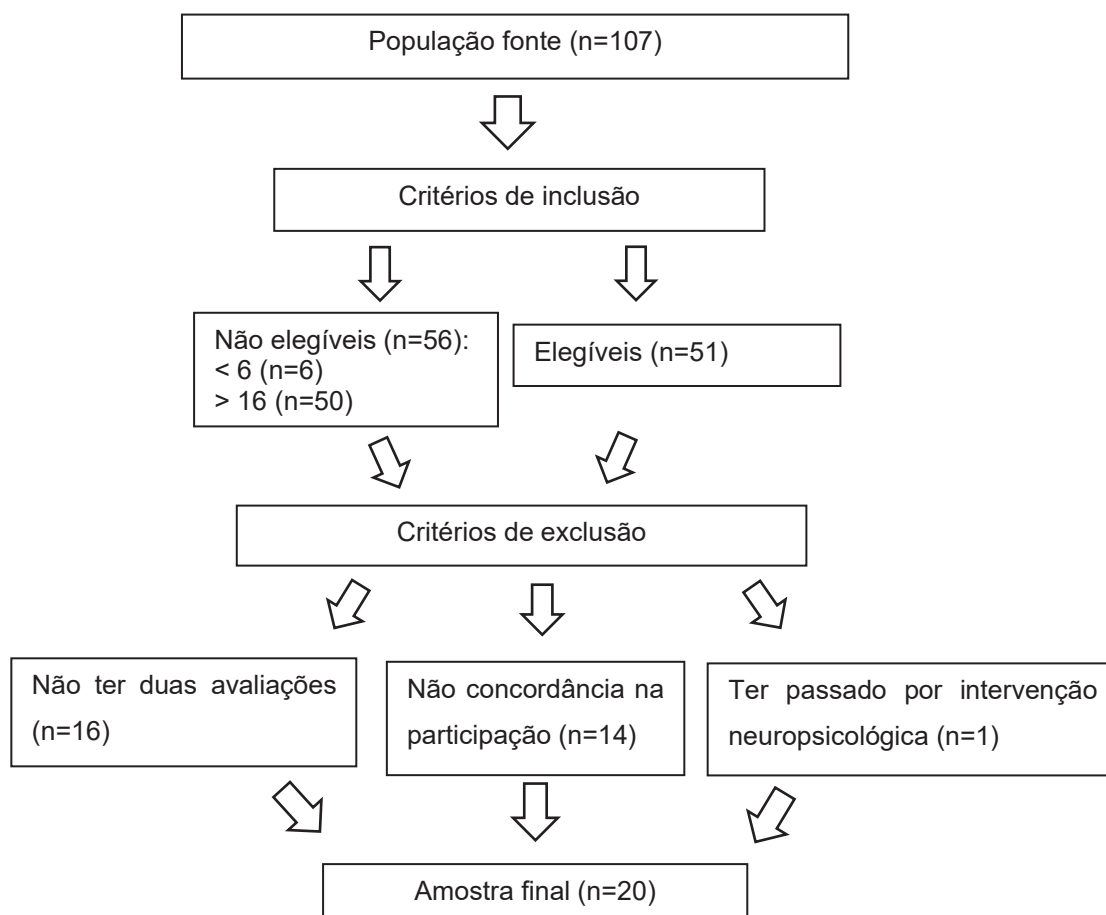
Crianças e adolescentes com CET participantes de pesquisa anterior, desenvolvida durante o projeto de mestrado (CARDOZO, 2017).

Inicialmente, foram aplicados os critérios de inclusão, obtendo-se um grupo de 51 participantes em potencial para o presente estudo. Em seguida, foram aplicados os critérios de exclusão, obtendo-se uma amostra final de 20 participantes. (Figura 5).

A não realização de duas avaliações se decorreu da dificuldade no contato com participantes e familiares (n=11) e da falta de tempo hábil entre a primeira avaliação, com crianças que recém haviam completado 6 anos, e a reavaliação (n=5). No caso da não concordância na participação, oito famílias não quiseram continuar na pesquisa e então a reavaliação não foi realizada e seis responsáveis não quiseram agendar a segunda avaliação. Uma participante foi incluída em estudo concomitante

a este, relacionado à intervenção neuropsicológica, e uma de suas avaliações foi realizada após esse processo. Como a intervenção poderia ser considerada uma variável interferente, a participante em questão foi excluída do estudo longitudinal.

FIGURA 5 – FLUXOGRAMA DE COMPOSIÇÃO DA POPULAÇÃO DE ESTUDO PARA PESQUISA LONGITUDINAL COM PARTICIPANTES COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2019-2023



FONTE: O autor (2023)

NOTA: CET = Complexo da Esclerose Tuberosa

3.8 AMOSTRA E TÉCNICAS DE AMOSTRAGEM

Todas as pessoas que concordaram em participar da pesquisa e selecionadas a partir dos critérios de inclusão e exclusão, foram convidadas, tratando-se, portanto, de uma amostra não probabilística de conveniência.

3.9 VARIÁVEIS DE ESTUDO

3.9.1 Variáveis demográficas

- Dados do participante e familiares: foram coletados nome completo, data de nascimento, sexo, local de residência, se estava matriculado em instituição de ensino e qual, histórico de gestação, parto e desenvolvimento neuropsicomotor e idade e escolaridade dos pais. Estes dados foram coletados a partir de entrevista de anamnese (Apêndice II).

3.9.3 Variáveis clínicas

- Histórico médico do participante: idade de diagnóstico, sintomas iniciais do CET, tempo decorrido entre início dos sintomas e realização do diagnóstico, histórico familiar para CET, história de crises epiléticas, presença de alterações clínicas, uso de medicações e resultados de exames previamente realizados. Estes dados foram coletados a partir da entrevista de anamnese médica (Anexo I) e análise de prontuário, quando possível. Cabe ressaltar que, para a análise dos dados na presente pesquisa, as medicações consideradas foram somente as utilizadas para o tratamento de crises epiléticas e epilepsia (medicações anticrises). Não foram contabilizadas medicações usadas com outros fins, para que se tivesse mais especificidade quanto a essa variável. Quando o participante tinha histórico ou estava em uso de somente uma medicação, classificou-se como monoterapia. Se tinha histórico ou estava em uso de duas ou mais medicações anticrises, classificou-se como politerapia.

3.9.4 Variáveis neuropsicológicas

Estudo 1

- Comportamentos, emoções e aspectos neuropsiquiátricos. Dados coletados a partir do *TAND checklist – Lifetime (TAND-L checklist – aqui nomeado TAND*

checklist). Formulário de papel e caneta, de quatro páginas, que contém um conjunto de perguntas que podem ser usadas para orientar uma conversa de 10 minutos entre um profissional de saúde e uma mãe, pai, cuidador ou pessoa com CET (LECLEZIO; DE VRIES, 2015). Não há uma delimitação, por parte dos autores do instrumento, quanto à faixa etária para aplicação. Na parte inicial, é composto por itens (questões 1 e 2) que visam obter uma percepção geral sobre os marcos do desenvolvimento e sobre o nível atual de funcionamento da pessoa com CET (DE VRIES *et al.*, 2015). Em seguida, abrange itens de investigação quanto a comportamentos que causam preocupação (19 itens), diagnóstico psiquiátrico (seis itens), desempenho intelectual percebido (três itens), dificuldades escolares (quatro itens), habilidades neuropsicológicas (seis itens) e funcionamento psicossocial (três itens). Todos exigem respostas simples de sim ou não (DE VRIES *et al.*, 2015). Ao final, também inclui a autoavaliação quanto ao impacto das manifestações de *TAND* (em uma escala de 0 a 10) e dois itens que permitem o relato das prioridades para as próximas etapas e a adição de preocupações extras. Por último, o avaliador fornece uma pontuação geral para a sua percepção quanto ao impacto de *TAND* (em uma escala de 0 a 10) no respondente. Todas as perguntas devem ser feitas pelo avaliador para o familiar/cuidador ou pessoa com CET que está sendo avaliada, não sendo permitida a autoaplicação. A versão em português do questionário está disponível gratuitamente em <https://tandconsortium.org/checklists/>. (Anexo II).

Ressalta-se que, recentemente, foi publicada a versão de autoaplicação do *TAND checklist* (*TAND-SQ checklist*) (HEUNIS *et al.*, 2023). Ou seja, nessa versão o familiar/cuidador ou pessoa com CET pode responder às questões de forma independente, sem que um avaliador faça as perguntas. No presente estudo, foi utilizada somente a versão *Lifetime* (*TAND-L checklist*). Logo, quando, na presente tese é citado o *TAND checklist*, se está fazendo referência ao *TAND-L checklist*.

Estudo 2

Foram organizados dois protocolos de avaliação dando continuidade à estrutura estabelecida na pesquisa de mestrado (CARDOZO, 2017). O primeiro protocolo constituiu-se como uma “Avaliação Padrão” composta por instrumentos que buscaram avaliar o desempenho intelectual e diferentes funções cognitivas. O segundo protocolo constituiu-se como uma “Avaliação Funcional”, aplicada nos casos

em que o participante não respondeu à Avaliação Padrão por apresentar dificuldades cognitivas significativas ou necessidades complexas de comunicação.

A apresentação dos instrumentos que compõe os protocolos será feita a partir do objetivo de cada um, ou seja, a partir das variáveis que cada um busca avaliar.

1º protocolo – Avaliação Padrão

- Desempenho cognitivo global, resolução de problemas, compreensão verbal, organização perceptual, velocidade de processamento, memória operacional, categorização verbal, raciocínio verbal, memória de longo prazo (etapas de armazenamento e evocação espontânea), habilidade visuoespacial, raciocínio lógico abstrato, percepção visual e raciocínio numérico: Escala de Inteligência Wechsler para Crianças – Quarta Edição (WISC-IV) (WECHSLER, 2013) e Escala de Inteligência Wechsler para Adultos – Terceira Edição (WAIS-III) (WECHSLER, 2004). Instrumentos clínicos aplicados individualmente. São compostos por 15 (10 principais e 5 complementares) e 14 (11 principais e 3 complementares) subtestes, respectivamente (WECHSLER, 2004; ALVES; MARINO, 2018). A partir destes obtêm-se os escores brutos, transformados em escores padrão através de tabelas normativas organizadas por faixa etária. Com a soma dos escores de subtestes específicos e a transformação dos escores padrão, chega-se aos índices fatoriais (compreensão verbal - ICV, organização perceptual - IOP, velocidade de processamento - IVP e memória operacional - IMO) e ao QI total (WECHSLER, 2004; WECHSLER, 2013). O WISC-IV é aplicado com crianças e adolescentes entre 6 anos e 16 anos e 11 meses e o WAIS-III é aplicado a partir dos 17 anos. No presente estudo, o WAIS-III foi utilizado somente nas segundas avaliações, quando o participante já tinha mais de 17 anos. Na primeira avaliação todos os participantes tinham entre 6 e 16 anos e somente o WISC-IV foi aplicado.

- Percepção visual e memória visual de curto prazo: Teste de cópia e de reprodução de memória de figuras geométricas complexas (Teste da Figura de Rey) (OLIVEIRA; RIGONI, 2010). É dividido em duas etapas. Na primeira, são avaliados aspectos da percepção visual a partir da cópia de uma figura complexa, formada por partes geométricas. A segunda etapa consiste na recordação livre da figura, após 3 minutos da cópia ter sido feita, avaliando assim a memória visual de curto prazo (ABREU *et al.*, 2018). Com a correção, baseada em parâmetros estabelecidos no manual do teste, obtêm-se os resultados brutos e através das tabelas normativas são

obtidos os percentis. Em seguida é possível fazer sua classificação em inferior à média, médio inferior, média, médio superior e superior (OLIVEIRA; RIGONI, 2010). Cabe ressaltar que a figura estímulo utilizada para crianças até 7 anos é diferente da utilizada para crianças a partir de 8 anos, adolescentes e adultos. A primeira contém menos itens e menos detalhes do que a segunda.

- Memória declarativa verbal episódica, memória verbal de curto prazo e memória verbal de longo prazo (etapas de atenção, decodificação, armazenamento e evocação espontânea e por reconhecimento): Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey (RAVLT) (DE PAULA; MALLOY-DINIZ, 2018a). Inclui duas listas de 15 palavras cada, diferentes entre si (A e B). Na primeira etapa, a lista A é lida 5 vezes e, a cada leitura, o avaliando deve repetir as palavras que recordar (recordações A1, A2, A3, A4 e A5), investigando-se, assim, a curva de aprendizagem. Na segunda etapa, a lista B é lida e, em seguida, o avaliando repete as palavras que a compõe, avaliando a resistência à distração. Essa etapa é seguida da evocação imediata das palavras da lista A (recordação A6) e da evocação tardia (recordação A7), após 20 a 30 minutos. Por último, são lidas 50 palavras (15 da lista A, 15 da lista B e 20 distratoras) ao avaliando e ele deve dizer quais pertenciam à lista A, avaliando-se a evocação por reconhecimento (DE PAULA; MALLOY-DINIZ, 2018b). A partir da correção, são obtidos escores brutos, percentis e classificação (inferior, médio inferior, médio, médio superior e superior) das recordações (A1 a A7), do escore total, do reconhecimento, da Aprendizagem ao Longo das Tentativas (ALT) (curva de aprendizagem), da velocidade de esquecimento (quantidade de conteúdo aprendido que resiste ao efeito do tempo), da interferência proativa (o quanto um conteúdo aprendido interfere na aprendizagem de um novo conteúdo) e da interferência retroativa (o quanto um conteúdo novo interfere na aprendizagem de um conteúdo previamente aprendido) (DE PAULA; MALLOY-DINIZ, 2018a; DE PAULA; MALLOY-DINIZ, 2018b).

- Atenção concentrada, atenção dividida e atenção alternada: Bateria Psicológica para Avaliação da Atenção (BPA) (RUEDA, 2013). Composta por 1200 estímulos alvo, divididos igualmente em três etapas (Atenção Concentrada - AC, Atenção Dividida - AD e Atenção Alternada - AA), com um tempo limite para execução em cada uma. Na etapa de atenção concentrada há um estímulo alvo, na etapa de atenção dividida três estímulos alvo e na etapa de atenção alternada, um estímulo alvo que alterna de uma linha para outra. Ao final, obtém-se o escore bruto (resultado

da diferença entre acertos com erros e omissões), percentil e classificação de acordo com a faixa etária e com a escolaridade. O mesmo é obtido em relação à atenção geral, a partir do escore bruto resultante da soma dos escores dos subtipos (RUEDA, 2013). Na presente pesquisa, foram utilizados somente os dados de referência das tabelas por faixa etária, por se considerar os dados normativos mais específicos e fidedignos ao desempenho obtido, do que os dados por escolaridade.

- Funções executivas relacionadas às habilidades de velocidade de processamento cognitivo, fluidez verbal, atenção focada e reação diante de um esforço contínuo, controle inibitório e alternância da atenção: Teste de Cinco Dígitos (FDT) (SEDÓ; DE PAULA; MALLOY-DINIZ, 2015). Tarefa de leitura pré-alfabética na qual o avaliando é solicitado a processar uma lista de 50 conceitos simples, em quatro situações: leitura de números, contagem de itens (*), escolha (reconhecimento do número escrito e não a contagem) e alternância (variação entre a leitura do número e a contagem) (SEDÓ, 2018). Como escore obtém-se o percentil a partir do tempo contabilizado em cada etapa e a partir do número bruto de erros. Com a subtração entre o tempo das etapas de escolha e leitura, obtém-se o percentil para Inibição e, com a subtração entre os tempos da alternância e leitura, obtém-se o percentil para Flexibilidade.

- Funções executivas relacionadas à flexibilidade cognitiva: Teste Wisconsin de Classificação de Cartas (WCST) (CUNHA *et al.*, 2005). Possui 128 cartas divididas em dois baralhos idênticos, com 64 cartas-resposta cada e quatro cartas-chave usadas como estímulo. O avaliando deve combinar a carta-resposta com a carta-chave conforme a cor, forma ou número. A cada combinação, ele recebe um *feedback* do avaliador como estando “certa” ou “errada”. O avaliador segue o critério já estabelecido no teste e que só muda após 10 acertos consecutivos (RIGONI *et al.*, 2018). Os resultados são expressos em escore bruto, escore padrão, escore T e percentil das seguintes categorias: número total de erros, percentual de erros, respostas perseverativas, percentual de respostas perseverativas, erros perseverativos, percentual de erros perseverativos, erros não perseverativos, percentual de erros não perseverativos e percentual de respostas de nível conceitual. Obtém-se somente o escore bruto quanto às categorias, números de ensaios administrados, número total correto e percentual de respostas de nível conceitual. Obtém-se o escore bruto e o percentil quanto ao número de categorias completadas,

ensaios para completar a primeira categoria, fracasso em manter o contexto e aprender a aprender.

2º protocolo – Avaliação Funcional

- Habilidades de vida diária e funcionalidade: Escalas de Comportamento Adaptativo Víneland (VABS) (SPARROW; CICCHETTI; SAULNIER, 2019). Tem o objetivo de avaliar o comportamento adaptativo do nascimento até 90 anos. Suas questões são agrupadas em quatro domínios (comunicação, atividade de vida diária, socialização e habilidades motoras). Cada domínio é composto por subdomínios (comunicação: receptiva, expressiva e escrita; atividade de vida diária: pessoal, doméstica e comunidade; socialização: relações interpessoais, jogos e lazer e habilidades de enfrentamento; habilidades motoras: global e fina). A pontuação varia de 0 a 2, sendo 0 nunca, 1 algumas vezes e 2 normalmente, na maior parte das questões. Alguns variam somente entre 0 e 1. Com a soma da pontuação de cada subdomínio obtém-se os escores brutos que, em seguida, são convertidos em escores normativos (SPARROW; CICCHETTI; SAULNIER, 2019).

Na primeira avaliação com a VABS, foi utilizada uma versão traduzida para o português de Portugal (SPARROW; BALLA; CICCHETTI, 1984), pois não havia uma tradução brasileira. Na segunda avaliação, foi utilizada a versão mais atual, já traduzida para o português brasileiro (SPARROW; CICCHETTI; SAULNIER, 2019). Mesmo com a atualização ainda não há padronização para a população brasileira. Desse modo, os escores brutos obtidos foram transformados em escore z, para as análises, considerando-se a amostra e o desvio-padrão do próprio grupo estudado. Em todos os casos foi aplicado o Formulário de Entrevista Extensivo com um familiar da pessoa com CET. O domínio habilidades motoras não foi aplicado, pois se refere somente a crianças de até 5 anos e 11 meses.

3.10 PROCEDIMENTOS DE ESTUDO

Estudo 1

a) Contato via e-mail com a equipe de pesquisadores responsável pela criação do questionário *TAND checklist* para, primeiramente, solicitar autorização para uso do instrumento na versão em português e, em um segundo momento, para

autorização quanto à aplicação remota. Foi obtida resposta afirmativa em ambas as ocasiões. No caso da aplicação remota, um dos pesquisadores destacou que este modelo de aplicação não havia sido feito até então, mas que ele não via empecilhos para tal.

b) Contato com participantes de grupo de pesquisa anterior (CARDOZO, 2017) para avaliar interesse na participação em novas etapas de pesquisa. O convite foi feito através de contato telefônico via ligação de áudio ou mensagem por aplicativo de comunicação. Contemplava os seguintes tópicos: 1) explanação do objetivo da pesquisa; 2) explanação dos procedimentos a serem realizados; e 3) datas possíveis para o agendamento. Os responsáveis ou pessoas adultas que concordaram em participar assinaram o TCLE (Apêndice III). Além disso, os participantes entre 12 e 18 anos, com compreensão adequada, e que concordaram em participar, assinaram o TALE (Apêndice IV).

c) Divulgação indireta e direta. O primeiro contato foi feito pela pessoa ou responsável interessado em participar da pesquisa, através de ligação ou mensagem no celular ou via e-mail. A partir deste, eram abordados os seguintes aspectos com o familiar ou participante: 1) breve explanação do objetivo da pesquisa; 2) breve explanação dos procedimentos a serem realizados; 3) esclarecimento sobre a participação ser voluntária; e 4) agendamento da entrevista inicial.

d) Agendamento de entrevista por vídeo para a aplicação do questionário *TAND checklist* com um familiar e/ou cuidador da pessoa com CET. Em situações nas quais o mesmo demonstrou preferência na entrevista presencial, esta foi realizada no CENEP-CHC/UFPR. Cada entrevista teve duração aproximada de 1 hora e todas foram realizadas pela mesma pesquisadora.

e) Agendamento de entrevista para a aplicação do questionário *TAND checklist* com a pessoa com CET, quando atendidos os critérios de inclusão e exclusão. A entrevista foi realizada preferencialmente por vídeo e teve duração aproximada de 1 hora. Todas foram feitas pela mesma pesquisadora. Em situações nas quais houve preferência pela entrevista presencial, esta foi realizada no CENEP-CHC/UFPR.

f) Análise dos dados, organização e discussão a partir de estudos já realizados, para que então os resultados obtidos com a pesquisa sejam publicados à comunidade científica e à população geral.

Estudo 2

a) Contato com participantes de grupo de pesquisa anterior para avaliar interesse na participação em novas etapas de pesquisa. O convite para participação foi feito através de contato telefônico via ligação de áudio ou mensagem por aplicativo de comunicação. Contemplava os seguintes tópicos: 1) explanação do objetivo da pesquisa; 2) explanação dos procedimentos a serem realizados; e 3) datas possíveis para o agendamento. Os responsáveis ou pessoas adultas que concordaram em participar assinaram o TCLE (Apêndice III). Além disso, os participantes entre 12 e 18 anos que concordaram em participar assinaram o TALE (Apêndice IV).

b) Nova avaliação neuropsicológica dos participantes do grupo de pesquisa prévio. Participantes que responderam à Avaliação Padrão na primeira vez foram novamente avaliados a partir desse protocolo, assim como os participantes que haviam passado pela Avaliação Funcional foram avaliados pelo mesmo instrumento. As avaliações aconteceram na sala de atendimento destinada à neuropsicologia, no CENEP-CHC/UFPR. Os participantes moradores de Curitiba e região metropolitana foram avaliados em dois ou três dias, quando era necessário interromper a avaliação ou quando não havia tempo hábil para finalizá-la em um único dia. Os participantes provindos de outras localidades foram avaliados em um dia, devido às dificuldades de deslocamento para retorno ao CENEP-CHC/UFPR em um curto período de tempo. Após correção da avaliação, foi elaborado laudo com descrição dos resultados que foram entregues para a família e para a escola, nos casos em que o participante estava inserido no sistema de ensino. Além disso, foram realizadas reuniões com escolas e profissionais, nas situações pertinentes.

c) Análise dos dados, organização e discussão a partir de estudos já realizados, para que então os resultados obtidos com a pesquisa sejam publicados à comunidade científica e à população geral.

3.11 REGISTRO E GERENCIAMENTO DE DADOS

As aplicações do TAND checklist e as avaliações neuropsicológicas foram feitas exclusivamente pela pesquisadora. Os dados de histórico clínico foram coletados pela pesquisadora e por médicos neurologistas em entrevista com a família e análise de exames e prontuários. Todos os dados coletados foram registrados nos

protocolos de coleta de dados e posteriormente foram passados para planilha no programa Excel (*Microsoft*[®]). Em seguida, transferidos para o programa estatístico R.

3.12 ANÁLISE ESTATÍSTICA

3.12.1 Estudo 1

Inicialmente, foi realizado planejamento amostral para cálculo de tamanho de amostra. O objetivo principal foi encontrar um tamanho de amostra mínimo segundo um poder de teste estabelecido, para que fosse possível identificar as diferenças que existem dentro de um teste de hipótese. Quanto maior o tamanho da amostra, maior é o poder de teste.

Para que este processo fosse realizado, foi obtida com a ABET, uma estimativa do número de pessoas com CET nos estados do Paraná e Santa Catarina (estados de onde são oriundos os participantes do presente estudo). Obteve-se um intervalo de 700 a 1600 pessoas. Em um primeiro cenário, considerando um poder de teste de 0.80, encontrou-se um tamanho de amostra mínimo de 1136 participantes. Porém, como o CET é considerado uma síndrome rara, considerou-se um valor alto a ser alcançado avaliando-se somente participantes provenientes de dois estados brasileiros.

Foram feitos então outros cenários, mais conservadores, chegando a uma amostra mínima de 100 participantes, para um poder de teste de 0.46. Posteriormente, encontrou-se dificuldades na composição desta amostra mínima, mesmo com a divulgação do estudo em diferentes meios, chegando-se a uma amostra final de 44 participantes. Optou-se em realizar o estudo do mesmo modo, visto ser um trabalho pioneiro no Brasil e poder ser um ponto de partida para estudos posteriores.

Para as análises estatísticas, foram consideradas variáveis dependentes cada *TAND cluster* (DE VRIES *et al.*, 2021) como um todo e os itens específicos que compõem cada um deles. Como variáveis independentes foram consideradas: a) variáveis qualitativas: sexo, escolaridade, presença ou não de crises epiléticas (crises), diagnóstico de Síndrome de West (SW), crises controladas ou não (crises controladas), tipo de variante genética, classificação do desempenho intelectual global

(desemp. intelec.), número de medicações anteriores e número de medicações atuais (sem uso, monoterapia ou politerapia); b) variáveis quantitativas: idade, idade dos primeiros sintomas (idade 1os sintomas), idade do diagnóstico (idade dx.) e tempo para controle das crises epiléticas (tempo controle crises). Considerou-se como significativo o valor de $p \leq 0,05$.

Primeiramente foi feita análise descritiva dos dados com o objetivo de resumir, sumarizar e explorar o seu comportamento, através de medidas de centralidade e variância (média e desvio-padrão ou mediana e valores mínimos e máximos) e medidas de frequência. Em seguida foi realizada a Análise Bivariada, para o cruzamento das variáveis clínicas com os *TAND clusters* (DE VRIES *et al.*, 2021) e o Teste de hipótese, para testar a hipótese nula (H_0) e avaliar se ela será ou não rejeitada. Para isso, estatisticamente examina-se se há evidências suficientes, nos dados observados, contra a hipótese nula. Se a evidência proveniente dos dados não for forte o suficiente para rejeitar H_0 , ela é aceita. Em termos gerais, são testadas as hipóteses: $H_0: p = 0$; $H_1: p \neq 0$. O parâmetro p é a medida que indica se há ou não associação entre duas variáveis. Logo, se a hipótese H_0 não for rejeitada, conclui-se que não há evidências suficientes de que as duas variáveis estão associadas a um nível de significância α . Para testar a associação entre duas variáveis qualitativas, foi utilizado o Teste Exato de Fischer, pois ele é adequado aos casos em que há variados valores abaixo de 5 nas casas das tabelas de frequência (GIOLO, 2017). Para testar a associação entre uma variável quantitativa e uma qualitativa, foi utilizado o Teste U de Mann Whitney (WASSERMAN, 2006).

Para as análises estatísticas descritivas e de associação entre variáveis foi considerado um questionário por pessoa com CET, sendo ele respondido pela própria pessoa ou por um familiar ou cuidador.

Por último foi feita a análise de concordância entre respondentes. Nesta, foram incluídos os casos nos quais se tinha um questionário respondido pela pessoa com CET e um questionário respondido por seu familiar/cuidador. Foi feito o cálculo de uma medida de concordância chamada Estatística k ou Kappa, proposta por Cohen (1960). A hipótese testada é $H_0: k = 0$, onde H_0 : não há concordância entre os respondentes. Quando $k = 1$ significa que há concordância perfeita entre respondentes. Se $k = 0$, não há nenhuma concordância e a hipótese H_0 é aceita.

Todas as etapas foram realizadas através do programa estatístico R (R CORE TEAM, 2023), pacote mcglm (BONAT, 2018).

3.12.2 Estudo 2

Os 20 participantes que compuseram a amostra final foram divididos em dois grupos: “Avaliação Padrão” e “Avaliação Funcional”. Essa divisão foi feita com base nos instrumentos utilizados, como descrito nos capítulos de variáveis e procedimentos de estudo.

Para as análises estatísticas, foram considerados como variáveis dependentes os resultados das avaliações de maneira individual e os dados da correlação de medidas das duas avaliações intraparticipantes. No grupo “Avaliação Padrão”, foram utilizados os índices fatoriais referentes à compreensão verbal (ICV) e à organização perceptual (IOP) da WISC-IV e escores z do Teste da Figura de Rey (percepção visual e memória visual de curto prazo), do Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey (RAVLT) (recordações A5, A6 e A7, Aprendizagem ao Longo das Tentativas – ALT e velocidade de esquecimento) e da BPA (Atenção Concentrada - AC, Atenção Dividida - AD e Atenção Alternada - AA), obtidos a partir dos resultados brutos. No grupo “Avaliação Funcional” foram utilizados os escores z dos subdomínios (comunicação: receptiva, expressiva e escrita; atividade de vida diária: pessoal, doméstica e comunidade; socialização: relações interpessoais, jogos e lazer e habilidades de enfrentamento) da Escala de Comportamento Adaptativo Víneland (VABS).

Optou-se pela transformação da maior parte dos dados em escore z, pois ele é um escore padrão que expressa o sentido do resultado do avaliando em relação à amostra normativa e evita o problema de desigualdade das unidades que ocorre com o escore percentílico, permitindo comparações entre resultados (PACICO, 2015; PASQUALI; 2016). Para realizar a transformação do escore bruto em escore z é usada a fórmula abaixo (PACICO, 2015; PASQUALI; 2016):

$$z = \frac{(\text{escore bruto} - \text{média da amostra normativa})}{\text{desvio-padrão da amostra normativa}}$$

O escore z expressa a posição do escore bruto em relação à média da amostra normativa em termos de desvio-padrão e o seu valor representa o quanto o escore desviou-se da média em unidades de desvio-padrão (PACICO, 2015). Sua média e desvio-padrão são, respectivamente, 0 e 1 e sua distribuição é bilateral e simétrica (PACICO, 2015; PASQUALI, 2016). Os sinais positivos e negativos (+ e -) são usados

para indicar em qual sentido na distribuição o escore bruto se desviou em relação à média (PASQUALI, 2016).

Como variáveis independentes foram selecionadas: a) variáveis qualitativas: sexo, diagnóstico de epilepsia (Epilepsia), diagnóstico de Síndrome de West (SW), crises controladas ou não (crises controladas), genética, diagnóstico de Deficiência Intelectual ou não (DI), terapia medicamentosa (monoterapia ou politerapia), tipo de variante; b) variáveis quantitativas: tempo entre diagnóstico e a primeira avaliação (tempo para avaliação), idade dos primeiros sintomas (idade 1os sintomas), idade do diagnóstico (idade dx.), tempo entre os primeiros sintomas e o diagnóstico (tempo para diagnóstico), idade de início das crises epiléticas (idade crises) e tempo para controle das crises epiléticas (tempo controle crises).

Primeiramente foi feita análise descritiva dos dados através de medidas de centralidade e variância (média e desvio-padrão ou mediana e valores mínimos e máximos) e medidas de frequência. Em seguida, visando compreender a influência de variáveis independentes em relação às variáveis dependentes, foi realizada análise estatística inferencial através do *Multivariate Covariance Generalized Linear Model*. Esse modelo fornece uma estrutura de modelagem estatística geral para análise de dados multivariados paramétricos e não paramétricos, que é projetada para lidar com variáveis de resposta multivariadas. A forma como acontece o ajuste dos modelos permite uma abordagem unificada para diferentes tipos de variáveis dependentes e estruturas de covariância, incluindo estruturas longitudinais (BONAT, 2018). Considerou-se como significativo o valor de $p \leq 0,05$.

Para discussão da evolução dos grupos estudados comparando-se as duas avaliações, foi utilizado como critério a alteração de 1,5 DP para mais ou para menos, em relação aos domínios avaliados, tanto no grupo de Avaliação Padrão quanto de Avaliação Funcional.

Todas as etapas foram realizadas através do programa estatístico R (R CORE TEAM, 2023), pacote mcglm (BONAT, 2018).

3.13 ÉTICA EM PESQUISA

Esta pesquisa obteve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CAAE 91364218.7.0000.0096) (Anexo III). Todos os participantes adultos

e os responsáveis pelos participantes menores de 18 anos assinaram o TCLE e os participantes entre 12 e 18 anos, com compreensão adequada, assinaram o TA.

3.14 MONITORIZAÇÃO DA PESQUISA

A pesquisa foi conduzida de acordo com todas as normas éticas e de acordo com os termos do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos. Foi respeitado o compromisso de produção de manuscritos para publicação.

3.15 FOMENTO PARA PESQUISA, INSTITUIÇÕES E PROFISSIONAIS PARTICIPANTES

A presente pesquisa não recebeu fomentos de agências financiadoras. Agradece-se à equipe do CENEP-CHC/UFPR, onde foi realizado o estudo, pela contribuição à pesquisa, principalmente aos secretários, colegas da neuropsicologia e da equipe médica. Agradecimento à equipe da Prof. Dra. Luciana Amaral Haddad pelo estudo genético e à ABET pela contribuição no recrutamento de participantes.

Todos os gastos referentes à pesquisa foram de responsabilidade da pesquisadora.

4 RESULTADOS

4.1 ESTUDO 1

Inicialmente, será apresentada a caracterização da amostra que compõe o Estudo 1 e, em seguida, a caracterização dos *TAND clusters* e de seus itens. Os resultados das relações entre variáveis serão apresentados em seção posterior, seguidos da análise de concordância entre respondentes.

4.1.1 Caracterização da amostra

Constituíram a amostra do estudo 44 pessoas com diagnóstico de CET, 25 (56,8%) do sexo masculino, com mediana de idade de 190,5 (80,0 - 534,0) meses, equivalente à faixa etária de 6 anos e 8 meses a 44 anos e 6 meses. Dezesseis (36,4%) eram crianças até 12 anos, 8 (18,1%) adolescentes até 17 anos e 20 (45,5%) adultos a partir de 18 anos. Quarenta e um (93,2%) questionários utilizados para as análises foram respondidos por familiares e 3 (6,8%) pela própria pessoa com CET. Somente uma família (2,3%) relatou história familiar de CET, sendo que esta incluía um par de gêmeos univitelinos, ambos participantes do estudo. A mediana de idade de início dos primeiros sintomas que levaram a buscar ajuda foi de 6,0 (0,0 – 84,0) meses e a mediana de idade do diagnóstico foi de 21,0 (0,0 – 360,0) meses. Dezenove (43,2%) participantes tiveram como primeiros sintomas crises epiléticas somente, 7 (15,9%) apresentaram crises e lesões dermatológicas e 18 (40,9%) apresentaram rabdomiomas cardíacos ou máculas hipomelanóticas como primeiro sintoma.

Dos 44 participantes, 40 (90,9 %) apresentaram histórico de crises epiléticas, dezesseis deles (40,0%) tinham histórico de Síndrome de West (SW). A mediana de idade de início das crises foi de 7,0 (0,0 – 144,0) meses. Vinte e seis (65,0%) relataram crises controladas no momento da avaliação e a mediana do tempo aproximado para o controle foi de 44,0 (0,0 – 228,0) meses.

Em relação ao uso de medicações anticrises, 12 (27,3%) participantes da amostra total não apresentavam histórico de uso, 10 (22,7%) apresentavam histórico de monoterapia e 22 (50,0%) de politerapia. No momento da avaliação com o *TAND*

checklist, 13 (29,6%) participantes não faziam uso de medicação, 14 (31,8%) estavam em monoterapia e 17 (38,6%) estavam em politerapia.

Dados em relação à escolaridade dos participantes são apresentados na Tabela 1. A maior parte apresentou nível de escolarização referente à educação infantil (38,6%), sendo que alguns a estavam cursando no momento da avaliação e outros interromperam o estudo formal nesta etapa. Em seguida, a maior frequência é observada no que se refere à participação em escolas de educação básica na modalidade Educação Especial (27,3%), seguida de escolarização formal a nível de ensino fundamental (11,4%), ensino médio (9,1%) e aqueles que não apresentam histórico de escolarização (6,8%). Os níveis de escolaridade referentes ao ensino superior e pós-graduação aparecem em pequena frequência (4,5% e 2,3%, respectivamente).

TABELA 1 – NÍVEL EDUCACIONAL DAS PESSOAS COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA PERTENCENTES À AMOSTRA DA PESQUISA, ORGANIZADO SEGUNDO A FAIXA ETÁRIA, 2019- 2023

NÍVEL EDUCACIONAL	Crianças (6 – 12 anos) n	Adolescentes (13 – 17 anos) n	Adultos (18 +) n	TOTAL n (%)
Educação Infantil	10	4	3	17 (38,6%)
Educação Especial	5	2	5	12 (27,3%)
Ensino Fundamental	0	0	5	5 (11,4%)
Ensino Médio	0	0	4	4 (9,1%)
Sem escolarização	1	2	0	3 (6,8%)
Ensino Superior	0	0	2	2 (4,5%)
Pós-graduação	0	0	1	1 (2,3%)

FONTE: O autor (2023)

Trinte e sete participantes, dos 44 que compõem a amostra deste estudo, foram avaliados pela equipe da Universidade de São Paulo (USP) quanto ao perfil genético relacionado ao CET. Trinta (81,1%) tiveram mutação identificada em *TSC2*, 3 (8,1%) em *TSC1* e 4 (10,8%) não tiveram mutação identificada (*NMI – no mutation identified*).

No grupo com mutação identificada (n=33), os tipos de variantes com maior ocorrência observada foram *frameshift* (27,3%) e *nonsense* (21,2%). Seguidas das variantes *missense* (18,2%), *splicing* (15,2%), *large deletion* (9,1%), *in-frame deletion* (6,1%) e *large duplication* (3,0%). (Tabela 2).

TABELA 2 – TIPO DE VARIANTE EM PESSOAS COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, COM MUTAÇÃO IDENTIFICADA, PERTENCENTES À AMOSTRA DA PESQUISA, 2019- 2023

TIPO DE MUTAÇÃO	n (%)
<i>Frameshift</i>	9 (21,3%)
<i>Nonsense</i>	7 (21,2%)
<i>Missense</i>	6 (18,2%)
<i>Splicing</i>	5 (15,3%)
<i>Large deletion</i>	3 (9,1%)
<i>In-frame deletion</i>	2 (6,1%)
<i>Large duplication</i>	1 (3,0%)

FONTE: O autor (2023)

Da amostra total, 39 (88,6%) participantes passaram por ao menos uma avaliação cognitiva ou funcional. Vinte e seis (66,7%) apresentaram desempenho intelectual global inferior ao esperado para a faixa etária, compatível com as classificações de DI e limítrofe. Treze (33,3%) participantes apresentaram desempenho preservado, compatível com as classificações média (médio inferior, médio e médio superior) e superior à média. (Tabela 3).

TABELA 3 – CLASSIFICAÇÃO DO DESEMPENHO INTELECTUAL GLOBAL EM PESSOAS COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA PERTENCENTES À AMOSTRA DA PESQUISA, 2019- 2023

CLASSIFICAÇÃO	n (%)
Deficiência Intelectual	18 (46,1%)
Média	12 (30,8%)
Limítrofe	8 (20,5%)
Superior à média	1 (2,6%)

FONTE: O autor (2023)

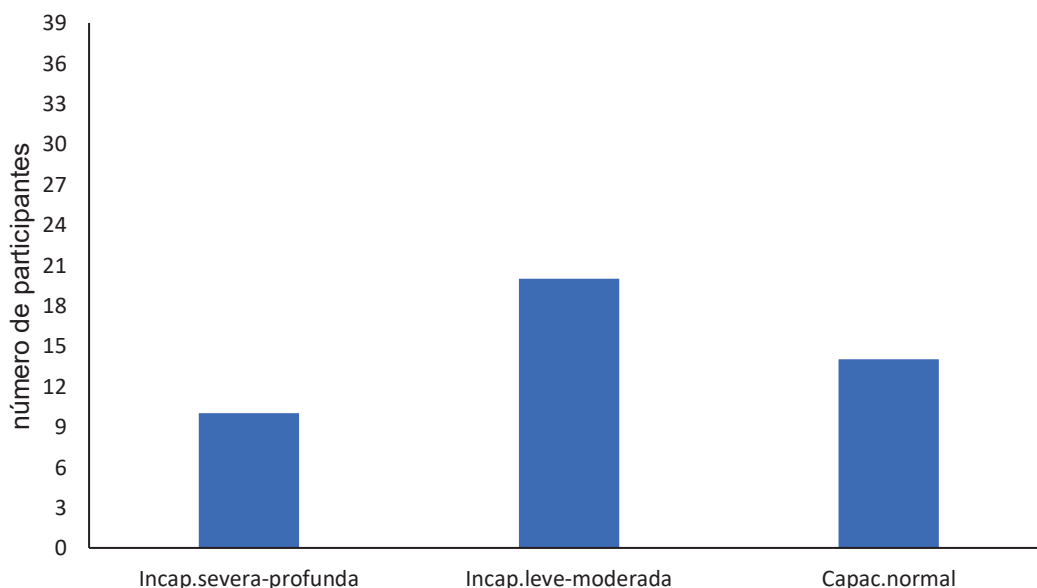
A classificação compatível com DI foi avaliada pela obtenção de QI total menor do que 69 nas Escalas Wechsler (WISC-IV ou WAIS-III) ou a partir da não resposta a elas e consequente avaliação pela Escala de Comportamento Adaptativo Víneland (VABS). As classificações limítrofe, média e média superior foram obtidas através das Escalas Wechsler (WISC-IV ou WAIS-III) somente.

Todos os participantes foram avaliados pela primeira vez pelo *TAND checklist* ao participarem deste estudo. Obteve-se resposta positiva para ao menos uma

manifestação de *TAND* em 42 (95,5%) casos. No que se refere ao nível comportamental, 43 (97,7%) participantes apresentaram ao menos um aspecto positivo; no nível psiquiátrico, 26 (59,1%) apresentaram ao menos uma resposta positiva; no nível acadêmico, 35 (79,5%) referiram alguma dificuldade e 7 (15,9%) responderam que não se aplicava, por serem participantes com significativo comprometimento intelectual e que não respondem ao aprendizado acadêmico; no nível neuropsicológico, 42 (95,5%) indicaram ao menos uma dificuldade; e no nível psicossocial, 29 (65,9%) apresentaram ao menos uma resposta positiva.

Quanto ao nível intelectual, a avaliação é feita de forma diferente dos demais, através de questionamentos sobre as preocupações e percepções a respeito desse aspecto. Trinta e dois (72,7%) respondentes demonstraram preocupações, vinte (45,4%) observam incapacidade intelectual leve a moderada, 14 (31,8%) observam capacidade intelectual normal e 10 (22,7%) observam incapacidade intelectual severa a profunda. (Gráfico 1);

GRÁFICO 1 – PERCEPÇÃO DOS RESPONDENTES QUANTO À INTELIGÊNCIA, AVALIADA NO NÍVEL INTELECTUAL DO *TAND CHECKLIST*, 2019-2023



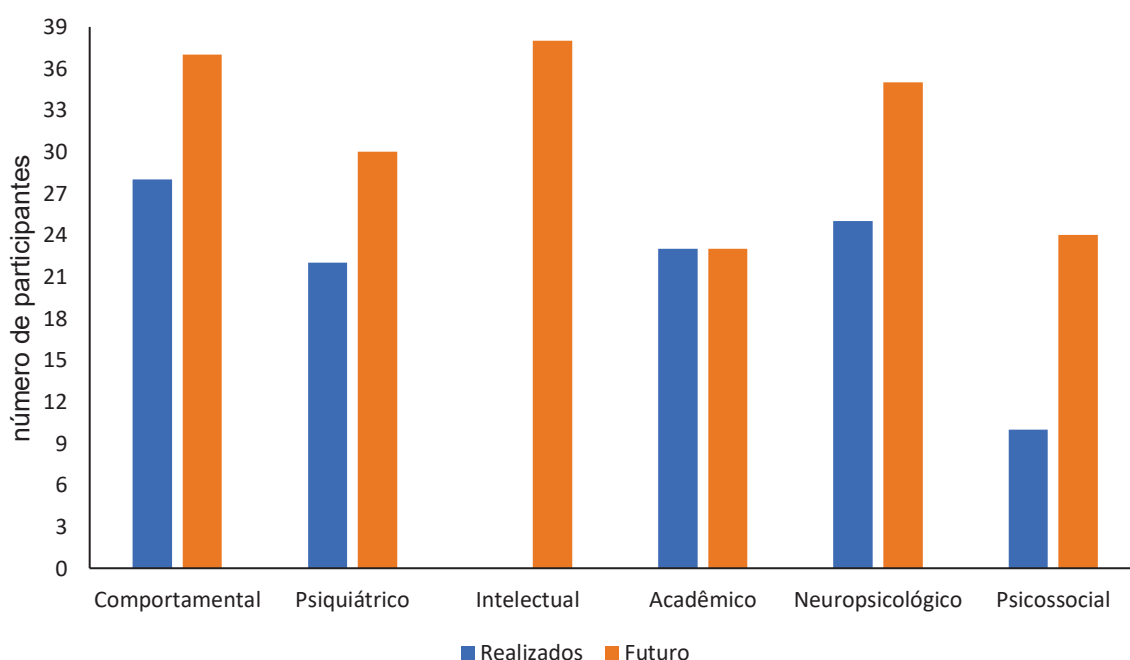
FONTE: O autor (2023)

NOTA: Incap. = incapacidade; Capac. = capacidade

Na investigação quanto aos acompanhamentos já realizados, a maior frequência foi observada quanto ao nível comportamental (n=28), seguida do nível neuropsicológico (n=25), nível acadêmico (n=23), nível psiquiátrico (n=22) e nível psicossocial (n=10). O nível intelectual não conta com uma pergunta sobre a

realização ou não de acompanhamentos anteriores, somente em relação ao interesse em acompanhamentos futuros. Quando questionados sobre o interesse em futuros acompanhamentos, foi obtida maior frequência de respostas positivas quanto ao nível intelectual (n=38), seguido de nível comportamental (n=37), nível neuropsicológico (n=35), nível psiquiátrico (n=30), nível psicossocial (n=24) e nível acadêmico (n=23). (Gráfico 2).

GRÁFICO 2 – FREQUÊNCIA DE RESPOSTAS AFIRMATIVAS QUANTO AOS ACOMPANHAMENTOS JÁ REALIZADOS OU INTERESSE FUTURO, EM CADA NÍVEL DO *TAND CHECKLIST*, 2019-2023



FONTE: O autor (2023)

Obteve-se uma média de nota de $8,0 \pm 2,0$ referente à intensidade de angústia e incômodo causados, nos respondentes, pelas dificuldades descritas no *TAND checklist* (nota variando de 0 a 10). Quando o respondente era um familiar (n=41), solicitou-se que atribuisse uma nota também para o incômodo ou angústia que eles acreditavam que as dificuldades causavam em seus familiares com CET e obteve-se mediana de 7 (0 – 10).

Em uma pergunta aberta sobre prioridades para intervenção, a maior parte dos respondentes apontou, como primeira resposta, questões relacionadas à cognição e aprendizagem (n=16), seguidas de questões de cunho emocional (n=14), comportamental (n=9) e outros (n=3). Dois não apresentaram prioridades. (Tabela 4).

TABELA 4 – PRIORIDADES APONTADAS PELOS RESPONDENTES QUANTO ÀS MANIFESTAÇÕES DE TAND, 2019- 2023

PRIORIDADE	n (%)	EXEMPLOS
Cognitivas e de aprendizagem	16 (36,4%)	Fala; comunicação; flexibilidade; dificuldades de aprendizagem; dificuldades intelectuais.
Emocionais	14 (31,8%)	Autoestima; medos; ansiedade; depressão.
Comportamentais	9 (20,4%)	Relacionamento interpessoal; agressividade; comportamento explosivo.
Outros	3 (6,8%)	Ter um trabalho; qualidade de vida; “tudo o que desse para fazer”

FONTE: O autor (2023)

4.1.2 Caracterização dos TAND clusters

Visando encontrar características de um possível perfil de TAND na amostra estudada, foi feita, primeiramente, a caracterização de cada TAND cluster proposto por de Vries *et al.* (2021). Para tanto, eles foram analisados conforme as respostas positivas ou negativas às questões que os compõem. Foi considerado, no presente estudo, perfil positivo para um cluster quando o respondente apresentou respostas positivas a todas as questões. Quando houve a ocorrência de ao menos uma resposta negativa em um cluster, considerou-se como perfil negativo para o mesmo. São também apresentadas as frequências de respostas para cada questão que compõe o TAND cluster.

Cluster 1 – ‘Scholastic’ cluster

Dezessete (38,6%) participantes responderam positivamente ao cluster, doze (70,6%) do sexo masculino, com mediana de idade de 172 (80 – 387) meses. A mediana de idade dos primeiros sintomas no grupo positivo foi de 12 (0 – 36) meses e a mediana de idade do diagnóstico foi de 24 (3 – 96) meses. Dezesesseis (94,1%) apresentaram histórico de crises epiléticas e, dentre eles, seis (37,5%) apresentavam histórico de SW. Dez (58,8%), dentre os 17 positivos para o cluster, apresentavam crises controladas, com mediana de tempo para controle das crises de 42 (11 – 96) meses. Onze (64,7%) apresentavam características de DI.

Em todas as questões que compõem o cluster, foi observada maior frequência de respostas positivas para dificuldades do que negativas. A matemática foi a área

com maior ocorrência de dificuldades (72,7%), seguida da leitura (54,5%), ortografia (52,3%) e escrita (47,7%). (Tabela 5).

TABELA 5 – DISTRIBUIÇÃO DAS RESPOSTAS ÀS QUESTÕES QUE COMPÕEM O CLUSTER 1, 2019- 2023

QUESTÃO	SIM – n (%)	NÃO – n (%)	N/A – n (%)
Dificuldade na matemática	32 (72,7%)	5 (11,4%)	7 (15,9%)
Dificuldade na leitura	24 (54,5%)	13 (29,5%)	7 (15,9%)
Dificuldade na ortografia	23 (52,3%)	12 (27,3%)	9 (20,4%)
Dificuldade na escrita	21 (47,3%)	15 (34,1%)	8 (18,2%)

FONTE: O autor (2023)

NOTA: N/A = Não se aplica

Cluster 2 – ‘Overactive/Impulsive’ cluster

Dezesseis (36,4%) participantes responderam positivamente ao cluster, doze (75,0%) do sexo masculino, com mediana de idade de 198 (80 – 405) meses. A mediana de idade dos primeiros sintomas no grupo positivo foi de 3 (0 – 48) meses e a mediana de idade do diagnóstico foi de 15 (0 – 96) meses. Quinze (93,7%) participantes apresentaram histórico de crises epiléticas e sete destes (46,7%) apresentavam histórico de SW. Cinco (19,2%), dentre os 16 positivos para o cluster, apresentavam crises controladas, com mediana de tempo para controle das crises de 60 (24 – 120) meses. Dez (62,5%) apresentavam características de DI.

Trinta e dois participantes apresentaram resposta positiva para inquietação (72,7%), 29 (65,9%) para impulsividade e 20 (45,4%) para hiperatividade. (Tabela 6).

TABELA 6 – DISTRIBUIÇÃO DAS RESPOSTAS ÀS QUESTÕES QUE COMPÕEM O CLUSTER 2, 2019- 2023

QUESTÃO	SIM – n (%)	NÃO – n (%)
Inquietação	32 (72,7%)	12 (27,3%)
Impulsividade	29 (65,9%)	15 (34,1%)
Hiperatividade	20 (45,4%)	24 (54,5%)

FONTE: O autor (2023)

Cluster 3 – ‘Neuropsychological’ cluster

Treze (29,5%) participantes responderam positivamente ao cluster, nove (69,2%) do sexo masculino, com mediana de idade de 162 (102 – 405) meses. A mediana de idade dos primeiros sintomas no grupo positivo foi de 6 (0 – 48) meses e a mediana de idade do diagnóstico foi de 24 (0 – 156) meses. Onze (84,6%)

apresentaram histórico de crises epiléticas e, dentre eles, quatro (36,4%) apresentavam histórico de SW. Seis (46,1%), entre os 13 positivos para o cluster, apresentavam crises controladas, com mediana de tempo de controle das crises de 57 (11 – 138) meses. Sete (53,8%) apresentavam características de DI.

Em todas as questões que compõem o cluster, as respostas indicando a presença de dificuldades prevaleceram. Trinta e oito (86,4%) participantes apresentaram resposta positiva para alguma dificuldade em funções executivas, 33 (75,0%) para dificuldades em realizar tarefas simultâneas, 33 (75,0%) para comportamento de desatenção, 31 (70,5%) para dificuldades de atenção a nível neuropsicológico, 28 (63,6%) para dificuldades de memória, 26 (59,1%) para sinais de desorientação temporal e/ou espacial e 24 (54,5%) para dificuldades em habilidades visuoespaciais. (Tabela 7).

TABELA 7 – DISTRIBUIÇÃO DAS RESPOSTAS ÀS QUESTÕES QUE COMPÕEM O CLUSTER 3, 2019- 2023

QUESTÃO	SIM – n (%)	NÃO – n (%)
Dificuldades em funções executivas	38 (86,4%)	6 (13,6%)
Dificuldade em tarefas simultâneas	33 (75,0%)	11 (25,0%)
Comportamento de desatenção	33 (75,0%)	11 (25,0%)
Dificuldade atenção (neuropsicológico)	31 (70,5%)	13 (29,5%)
Dificuldade de memória	28 (63,6%)	16 (36,4%)
Desorientação temporal e/ou espacial	26 (59,1%)	18 (40,9%)
Dificuldades habilidades visuoespaciais	24 (54,5%)	20 (45,5%)

FONTE: O autor (2023)

Cluster 4 – ‘Mood/Anxiety’ cluster

Onze (25,0%) participantes responderam positivamente ao cluster, seis (54,5%) do sexo feminino, com mediana de idade de 293 (111 – 405) meses. A mediana de idade dos primeiros sintomas no grupo positivo foi de 6 (0 – 48) meses e a mediana de idade do diagnóstico foi de 31 (0 – 156) meses. Dez (90,9%) apresentaram histórico de crises epiléticas, dentre eles, três (30,0%) apresentavam histórico de SW. Seis (54,5%) dentre os 11 positivos para o cluster apresentavam crises controladas, com mediana de tempo de controle das crises de 48 (18 – 138) meses. Três (27,3%) apresentavam características de DI.

Quarenta (90,9%) participantes apresentaram resposta positiva para sinais de ansiedade, 27 (61,4%) para oscilações de humor, 23 (52,3%) para humor deprimido e 17 (38,6%) para timidez extrema. (Tabela 8).

TABELA 8 – DISTRIBUIÇÃO DAS RESPOSTAS ÀS QUESTÕES QUE COMPÕEM O CLUSTER 4, 2019- 2023

QUESTÃO	SIM – n (%)	NÃO – n (%)
Ansiedade	40 (90,9%)	4 (9,1%)
Oscilações de humor	27 (61,4%)	17 (38,6%)
Humor deprimido	23 (52,3%)	21 (47,7%)
Timidez extrema	17 (38,6%)	27 (61,4%)

FONTE: O autor (2023)

Cluster 5 – ‘Dysregulated’ cluster

Dez (22,7%) participantes responderam positivamente ao cluster, sete (70,0%) do sexo masculino, com mediana de idade de 134 (81 – 293) meses. A mediana de idade dos primeiros sintomas no grupo positivo foi de 2 (0 – 24) meses e a mediana de idade do diagnóstico foi de 6 (0 – 36) meses. Nove (90,0%) apresentaram histórico de crises epiléticas e, entre estes, seis (66,7%) apresentavam histórico de SW. Três (30,0%) dentre os 10 positivos para o cluster apresentavam crises controladas, com mediana de tempo para controle das crises de 35 (12 – 60) meses. Cinco (50,0%) apresentavam características de DI. (Tabela 10).

Vinte e nove (65,9%) apresentaram resposta positiva para comportamento de fazer birras, 27 (61,4%) para agressividade em relação a outras pessoas e 16 (36,4%) para comportamento de autoagressão. (Tabela 9).

TABELA 9 – DISTRIBUIÇÃO DAS RESPOSTAS ÀS QUESTÕES QUE COMPÕEM O CLUSTER 5, 2019- 2023

QUESTÃO	SIM – n (%)	NÃO – n (%)
Birras	29 (65,9%)	15 (34,1%)
Agressividade	27 (61,4%)	17 (38,6%)
Autoagressão	16 (36,4%)	28 (63,6%)

FONTE: O autor (2023)

Cluster 6 – ‘Autism Spectrum Disorder’ cluster

Cinco (11,4%) participantes responderam positivamente ao cluster, três do sexo masculino, com média de idade de 154 $\pm$ 46 meses. A mediana de idade dos

primeiros sintomas no grupo positivo ao cluster foi de 3 (0 – 24) meses e a mediana de idade do diagnóstico foi de 18 (3 – 24) meses. Quatro (80,0%) apresentaram histórico de crises epiléticas, sendo que, entre eles, dois (50,0%) apresentavam histórico de SW. Dois (40,0%), dentre os cinco positivos para o cluster, apresentavam crises controladas, com tempo médio de controle das crises de 30 ± 8 meses. Quatro (80,0%) apresentavam características de DI.

Trinta (68,2%) participantes apresentaram resposta positiva para rigidez ou inflexibilidade, 25 (56,8%) para atraso/ausência da fala, 23 (52,3%) para a presença de comportamento repetitivo, 21 (47,7%) para dificuldades com pares, 20 (45,5%) para linguagem incomum e 20 (45,5%) para contato visual pobre. (Tabela 10).

TABELA 10 – DISTRIBUIÇÃO DAS RESPOSTAS ÀS QUESTÕES QUE COMPÕEM O CLUSTER 6, 2019- 2023

QUESTÃO	SIM – n (%)	NÃO – n (%)
Rigidez/inflexibilidade	30 (68,2%)	14 (31,8%)
Atraso/ausência da fala	25 (56,8%)	19 (43,2%)
Comportamento repetitivo	23 (52,3%)	21 (47,7%)
Dificuldades com pares	21 (47,7%)	23 (52,3%)
Linguagem incomum	20 (45,5%)	24 (54,5%)
Contato visual pobre	20 (45,5%)	24 (54,5%)

FONTE: O autor (2023)

Cluster 7 – ‘Eat/Sleep’ cluster

Quinze (34,1%) participantes responderam positivamente ao cluster, 10 (66,7%) do sexo masculino, com mediana de idade de 237 (80 – 383) meses. A mediana de idade dos primeiros sintomas no grupo positivo foi de 4 (0 – 24) meses e a mediana de idade do diagnóstico foi de 24 (0 – 132) meses. Quatorze (93,3%) apresentaram histórico de crises epiléticas, entre eles, seis (42,6%) apresentavam histórico de SW. Oito (53,3%), dentre os 15 positivos para o cluster, apresentavam crises controladas, com mediana de tempo de controle das crises de 54 (18 – 228) meses. Sete (46,7%) apresentavam características de DI.

Vinte e cinco (56,8%) participantes apresentaram resposta positiva para dificuldades alimentares e 24 (54,5%) para dificuldades no sono. (Tabela 11).

A comparação entre os perfis positivos para cada *TAND cluster*, quanto às variáveis clínicas qualitativas e quantitativas encontra-se nas tabelas 12 e 13.

TABELA 11 – DISTRIBUIÇÃO DAS RESPOSTAS ÀS QUESTÕES QUE COMPÕEM O CLUSTER 7, 2019- 2023

QUESTÃO	SIM – n (%)	NÃO – n (%)
Dificuldades alimentares	25 (56,8%)	19 (43,2%)
Dificuldades sono	24 (54,5%)	20 (45,5%)

FONTE: O autor (2023)

TABELA 12 – COMPARAÇÃO ENTRE OS *TAND CLUSTERS* QUANTO A FREQUÊNCIA DE OCORRÊNCIA DE VARIÁVEIS QUALITATIVAS NOS GRUPOS DE PARTICIPANTES POSITIVOS PARA CADA *CLUSTER*, 2019- 2023

<i>TAND cluster</i>	POSITIVOS	CRISES EPILÉPTICAS	n (%) SW	CRISES CONTROLADA S	DI
'Scholastic' cluster	17 (38,6%)	16 (94,1%)	6 (35,3%)	10 (58,8%)	11 (64,7%)
'Overactive/Impulsive' cluster	16 (36,4%)	15 (93,7%)	7 (43,7%)	5 (19,2%)	10 (62,5%)
'Eat/Sleep' cluster	15 (34,1%)	14 (93,3%)	6 (40,0%)	8 (53,3%)	7 (46,7%)
'Neuropsychological' cluster	13 (29,5%)	11 (84,6%)	4 (30,8%)	6 (46,1%)	7 (53,8%)
'Mood/Anxiety' cluster	11 (25,0%)	10 (90,9%)	3 (27,3%)	6 (54,5%)	3 (27,3%)
'Dysregulated' cluster	10 (22,7%)	9 (90,0%)	6 (60,0%)	3 (30,0%)	5 (50,0%)
'Autism Spectrum Disorder' cluster	5 (11,4%)	4 (80,0%)	2 (40,0%)	2 (40,0%)	4 (80,0%)

FONTE: O autor (2023)

NOTA: SW = Síndrome de West; DI = Deficiência Intelectual

TABELA 13 – COMPARAÇÃO ENTRE OS *TAND CLUSTERS* QUANTO A MEDIDAS DE RESUMO NUMÉRICO DE VARIÁVEIS QUANTITATIVAS NOS GRUPOS DE PARTICIPANTES POSITIVOS PARA CADA *CLUSTER*, 2019- 2023

(continua)

<i>TAND cluster</i>	n (%) POSITIVOS	MEDIDAS			
		IDADE	IDADE 1 ^{os} SINTOMAS	IDADE DIAGNÓSTICO	TEMPO CONTROLE CRISES
'Scholastic' cluster	17 (38,6%)	172 (80 – 387)	12 (0 – 36)	24 (3 – 96)	42 (11 – 96)
'Overactive/Impulsive' cluster	16 (36,4%)	198 (80 – 405)	3 (0 – 48)	15 (0 – 96)	60 (24 – 120)
'Eat/Sleep' cluster	15 (34,1%)	237 (80 – 383)	4 (0 – 24)	24 (0 – 132)	54 (18 – 228)
'Neuropsychological' cluster	13 (29,5%)	162 (102 – 405)	6 (0 – 48)	24 (0 – 156)	57 (11 – 138)
'Mood/Anxiety' cluster	11 (25,0%)	293 (111 – 405)	6 (0 – 48)	31 (0 – 156)	48 (18 – 138)
'Dysregulated' cluster	10 (22,7%)	134 (81 – 293)	2 (0 – 24)	6 (0 – 36)	35 (12 – 60)
'Autism Spectrum Disorder' cluster	5 (11,4%)	154 ± 46	3 (0 – 24)	18 (3 – 24)	30 ± 8

FONTE: O autor (2023)

4.1.3 Relação dos *TAND clusters* com variáveis

Ainda com o intuito de encontrar possíveis características de um perfil de *TAND* na amostra estudada, foi realizado o estudo da relação entre os *TAND clusters* e variáveis clínicas relevantes.

Cluster 1 – ‘Scholastic’ cluster

Não foi observada associação significativa entre a variável dependente ‘*Scholastic*’ cluster e as variáveis independentes.

Quando avaliados os itens que compõem o cluster, de maneira individual, foram observadas as seguintes associações significativas: variável dependente dificuldade de leitura com as variáveis independentes sexo ($p \leq 0,01$), escolaridade ($p=0,02$), classificação do desempenho intelectual global ($p \leq 0,01$) e número de medicações anteriores ($p \leq 0,01$); variável dependente dificuldade de escrita com as variáveis independentes escolaridade ($p=0,04$), classificação do desempenho intelectual global ($p \leq 0,01$) e número de medicações anteriores ($p=0,02$); variável dependente dificuldade em ortografia com a variável independente classificação do desempenho intelectual global ($p \leq 0,01$); variável dependente dificuldade em matemática com as variáveis independentes escolaridade ($p=0,05$), classificação do desempenho intelectual global ($p=0,03$), número de medicações atuais ($p=0,02$) e tempo aproximado para controle das crises epilépticas ($p \leq 0,01$). (Tabela 14).

TABELA 14 – ASSOCIAÇÃO ENTRE AS VARIÁVEIS DEPENDENTES E INDEPENDENTES PRESENTES NO *TAND CLUSTER* 1, NA AMOSTRA DE PARTICIPANTES COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2019- 2023

(continua)

VARIÁVEIS INDEP.	VARIÁVEIS DEPEND. (VALOR p)				
	‘SCHOLASTIC’ CLUSTER	DIFIC. LEITURA	DIFIC. ESCRITA	DIFIC. ORTOGRAFIA	DIFIC. MATEMÁTICA
Sexo	0,21	0,01*	0,31	0,72	0,63
Crises	1,00	0,11	0,29	0,11	0,08
SW	1,00	0,27	0,13	0,44	0,29
Crises controladas	1,00	0,11	0,30	0,19	0,06
Escolaridade	0,12	0,02*	0,04*	0,24	0,05*

TABELA 14 – ASSOCIAÇÃO ENTRE AS VARIÁVEIS DEPENDENTES E INDEPENDENTES PRESENTES NO *TAND CLUSTER* 1, NA AMOSTRA DE PARTICIPANTES COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2019- 2023

(conclusão)

VARIÁVEIS INDEP.	VARIÁVEIS DEPEND. (VALOR p)				
	'SCHOLASTIC' CLUSTER	DIFIC. LEITURA	DIFIC. ESCRITA	DIFIC. ORTOGRAFIA	DIFIC. MATEMÁTICA
Tipo de variante	0,41	0,19	0,52	0,23	0,82
Desemp. intelec.	0,19	0,01*	0,01*	0,00*	0,03*
Medicações anteriores	0,05**	0,05*	0,02*	0,13	0,10
Medicações atuais	0,37	0,23	0,12	0,12	0,02*
Idade	0,45	0,29	0,40	0,77	0,64
Idade 1 ^{os} sintomas	0,06	0,64	0,89	0,18	0,26
Idade dx.	0,95	0,39	0,20	0,11	0,66
Tempo controle crises	0,77	0,78	0,78	0,37	0,01

FONTE: O autor (2023)

NOTA: Variável indep. = variável independente; variáveis depend. = variáveis dependentes; Dific. = dificuldade; SW = Síndrome de West; Desemp. intelec. = desempenho intelectual global; Idade dx. = idade do diagnóstico.

** valor maior que 0,05.

Na associação entre dificuldade de leitura e sexo, observou-se que o número de participantes do sexo masculino com dificuldade para ler (n=18) é maior do que no sexo feminino (n=6). Sugerindo, então, que participantes do sexo masculino e feminino não são igualmente propensos à dificuldade na leitura. (Tabela 15).

TABELA 15 – DISTRIBUIÇÃO DAS FREQUÊNCIAS ABSOLUTAS DAS VARIÁVEIS INDEPENDENTES QUALITATIVAS COM ASSOCIAÇÃO SIGNIFICATIVA COM DIFICULDADE DE LEITURA, DOS PARTICIPANTES DA AMOSTRA DE PESSOAS COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2019- 2023

(continua)

VARIÁVEL INDEP.	CATEGORIAS	DIFIC. LEITURA	
		SIM	NÃO
SEXO	Masculino	18	04
	Feminino	06	09
ESCOLARIDADE	CATEGORIAS	SIM	NÃO
	Sem escolarização	0	1
	Educação infantil	8	7
	Ensino fundamental	4	1
	Ensino médio	4	0

TABELA 15 – DISTRIBUIÇÃO DAS FREQUÊNCIAS ABSOLUTAS DAS VARIÁVEIS INDEPENDENTES QUALITATIVAS COM ASSOCIAÇÃO SIGNIFICATIVA COM DIFICULDADE DE LEITURA, DOS PARTICIPANTES DA AMOSTRA DE PESSOAS COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2019- 2023
(conclusão)

VARIÁVEL INDEP. ESCOLARIDADE	CATEGORIAS	DIFIC. LEITURA	
		SIM	NÃO
	Ensino superior	0	2
	Pós-graduação	0	1
	Escola Especial	8	1
DESEMP. INTELEC.	CATEGORIAS	SIM	NÃO
	DI	12	1
	Limítrofe	3	5
	Média	8	4
	Superior	0	1
MEDICAÇÕES ANTERIORES	CATEGORIAS	SIM	NÃO
	Não fez uso	5	8
	Monoterapia	11	3
	Politerapia	8	2

FONTE: O autor (2023)

NOTA: Variável indep. = variável independente; Dific. leitura = dificuldade em leitura; desemp. intelec.= desempenho intelectual global; DI = Deficiência Intelectual.

Em relação à associação entre dificuldade de leitura e escolaridade, notou-se maior propensão para dificuldades em ler em participantes com escolaridade a nível de educação infantil (n=8) e a nível de escola especial (n=8).

Participantes com DI mostraram maior propensão a apresentar dificuldades de leitura (n=12) do que participantes com desempenho intelectual limítrofe (n=3), médio (n=8) ou superior (n=0).

Na associação entre leitura e medicações anteriores, observou-se que o número de participantes com história de monoterapia (n=11) ou politerapia (n=8), com dificuldade para ler, é maior do que o de participantes sem histórico de uso de medicação (n=5).

Na associação entre dificuldade de escrita e escolaridade, notou-se maior propensão para dificuldades para escrever em participantes com escolaridade a nível de educação infantil (n=6) e a nível de escola especial (n=6). (Tabela 16).

Participantes com DI mostraram maior propensão a apresentar dificuldades de escrita (n=11) do que participantes com desempenho intelectual limítrofe (n=2), médio (n=7) ou superior (n=0).

TABELA 16 – DISTRIBUIÇÃO DAS FREQUÊNCIAS ABSOLUTAS DAS VARIÁVEIS INDEPENDENTES QUALITATIVAS COM ASSOCIAÇÃO SIGNIFICATIVA COM DIFICULDADE DE ESCRITA, DOS PARTICIPANTES DA AMOSTRA DE PESSOAS COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2019- 2023

VARIÁVEL INDEP. ESCOLARIDADE	CATEGORIAS	DIFIC. ESCRITA	
		SIM	NÃO
	Sem escolarização	0	1
	Educação infantil	6	9
	Ensino fundamental	4	1
	Ensino médio	4	0
	Ensino superior	0	2
	Pós-graduação	1	0
	Escola Especial	6	2
DESEMP. INTELEC.	CATEGORIAS	SIM	NÃO
	DI	11	1
	Limítrofe	2	6
	Média	7	5
	Superior	0	1
MEDICAÇÕES ANTERIORES	CATEGORIAS	SIM	NÃO
	Não fez uso	4	9
	Monoterapia	11	2
	Politerapia	6	4

FONTE: O autor (2023)

NOTA: Variável indep. = variável independente; Dific. escrita = dificuldades em escrita; desemp. intelec. = desempenho intelectual global; DI = Deficiência Intelectual.

Na associação entre escrita e medicações anteriores, observou-se que o número de participantes com história de tratamento com monoterapia (n=11) ou politerapia (n=6), com dificuldade para ler, é maior do que o de participantes sem histórico de uso de medicação (n=4).

Participantes com DI mostraram maior propensão a apresentar dificuldades em ortografia (n=12) do que participantes com desempenho intelectual limítrofe (n=5), médio (n=5) ou superior (n=0). (Tabela 17).

Na associação entre dificuldade em matemática e escolaridade, observou-se maior propensão para dificuldades em participantes com escolaridade a nível de educação infantil (n=12). (Tabela 18).

TABELA 17 – DISTRIBUIÇÃO DAS FREQUÊNCIAS ABSOLUTAS DA VARIÁVEL INDEPENDENTE DESEMPENHO INTELECTUAL GLOBAL EM ASSOCIAÇÃO COM A DIFICULDADE EM ORTOGRAFIA, DOS PARTICIPANTES DA AMOSTRA DE PESSOAS COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2019- 2023

CATEGORIAS	SIM	NÃO
Deficiência Intelectual	12	0
Limítrofe	5	3
Média	5	7
Superior	0	1

FONTE: O autor (2023)

TABELA 18 – DISTRIBUIÇÃO DAS FREQUÊNCIAS ABSOLUTAS DAS VARIÁVEIS INDEPENDENTES QUALITATIVAS EM ASSOCIAÇÃO SIGNIFICATIVA COM DIFICULDADE EM MATEMÁTICA, DOS PARTICIPANTES DA AMOSTRA DE PESSOAS COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2019- 2023

VARIÁVEL INDEP. ESCOLARIDADE	DIFIC. MATEMÁTICA		
	CATEGORIAS	SIM	NÃO
	Sem escolarização	0	1
	Educação infantil	12	3
	Ensino fundamental	5	0
	Ensino médio	4	0
	Ensino superior	2	0
	Pós-graduação	0	1
	Escola Especial	9	0
DESEMP. INTELEC.	CATEGORIAS	SIM	NÃO
	DI	13	0
	Limítrofe	7	1
	Média	9	3
	Superior	0	1
MEDICAÇÕES ATUAIS	CATEGORIAS	SIM	NÃO
	Não faz uso	8	4
	Monoterapia	6	1
	Politerapia	18	0

FONTE: O autor (2023)

NOTA: Variável indep. = variável independente; Dific. matemática = dificuldades em matemática; desemp. intelec. = desempenho intelectual global; DI = Deficiência Intelectual.

Participantes com DI apresentaram maior probabilidade de ter dificuldades em matemática (n=13) do que participantes com desempenho intelectual limítrofe (n=7), médio (n=9) ou superior (n=0).

Na associação entre matemática e número de medicações atuais, observou-se que o número de participantes em tratamento com politerapia com dificuldade em matemática (n=18) foi maior do que o de participantes sem uso de medicação (n=8) ou em monoterapia (n=6).

A mediana do tempo de controle das crises em participantes com dificuldades em matemática foi de 47 (10 – 228) meses, enquanto a mediana do tempo de controle das crises nos participantes sem dificuldades foi de 1 (0 – 11) meses. (Tabela 19).

TABELA 19 – MEDIANAS DA VARIÁVEL INDEPENDENTE TEMPO PARA CONTROLE DAS CRISES EM ASSOCIAÇÃO À DIFICULDADE EM MATEMÁTICA, DOS PARTICIPANTES DA AMOSTRA DE PESSOAS COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2019- 2023

RESPOSTA	n	MEDIANA	MÍNIMO	MÁXIMO
Sim	19	47	10	228
Não	3	1	0	11

FONTE: O autor (2023)

O teste de hipótese verificou diferença significativa entre quem tem e quem não tem dificuldades em matemática quanto ao tempo para controle das crises. Porém, ressalta-se que no grupo sem dificuldades o tamanho da amostra é pequeno, logo, os resultados devem ser avaliados com cautela.

Cluster 2 – ‘Overactive/Impulsive’ cluster

Não foi observada associação significativa entre a variável dependente ‘Overactive/Impulsive’ cluster e as variáveis independentes. Mesmo resultado foi observado quanto à variável dependente impulsividade.

Quando avaliados os demais itens que compõem o cluster, de maneira individual, foram observadas as seguintes associações significativas: variável dependente hiperatividade com as variáveis independentes diagnóstico de SW (p=0,03), idade dos primeiros sintomas (p=0,02) e idade do diagnóstico (p=0,05); e variável dependente inquietação com a variável independente tempo para controle das crises epilépticas (p=0,05). (Tabela 20).

Na associação entre hiperatividade e diagnóstico de SW, notou-se maior propensão para hiperatividade em participantes com história de diagnóstico de SW (n=11). (Tabela 21).

TABELA 20 – ASSOCIAÇÃO ENTRE AS VARIÁVEIS DEPENDENTES E INDEPENDENTES REFERENTES AO *TAND CLUSTER 2*, NA AMOSTRA DE PARTICIPANTES COM DIAGNÓSTICO DE COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2019- 2023

(continua)

VARIÁVEIS INDEP.	VARIÁVEIS DEPEND. (VALOR p)			
	'OVERACTIVE/IMPULSIV E' CLUSTER	HIPERATIVIDAD E	INQUIETAÇÃO O	IMPULSIVIDAD E
Sexo	0,11	0,37	0,73	0,36
Crises	1,00	0,61	0,30	0,60
SW	0,51	0,02*	0,16	0,75
Crises controladas	0,90	0,54	0,30	0,80
Escolaridad e	0,20	0,30	0,70	0,07
Tipo de variante	0,64	0,15	0,80	0,69
Desemp. intelec.	0,09	0,19	0,42	0,31
Medicações anteriores	0,19	0,15	0,22	0,92
Medicações atuais	0,47	0,32	0,12	0,09
Idade	0,83	1,00	0,67	0,77
Idade 1 ^{os} sintomas	0,14	0,02*	0,20	0,28
Idade dx.	0,21	0,05*	0,17	0,72
Tempo controle crises	0,07	0,09	0,05*	0,34

FONTE: O autor (2023)

NOTA: Variável indep. = variável independente; variáveis depend. = variáveis dependentes; SW = Síndrome de West; Desemp. intelec. = desempenho intelectual global; Idade dx. = idade do diagnóstico.

TABELA 21 – DISTRIBUIÇÃO DAS FREQUÊNCIAS ABSOLUTAS DA VARIÁVEL INDEPENDENTE HISTÓRIA DE SÍNDROME DE WEST EM RELAÇÃO À HIPERATIVIDADE, DOS PARTICIPANTES DA AMOSTRA DE PESSOAS COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2019- 2023

CATEGORIAS	SIM	NÃO
Síndrome de West	11	5
Sem Síndrome de West	8	19

FONTE: O autor (2023)

A mediana de idade dos primeiros sintomas foi de 3 (0 – 48) meses em participantes com hiperatividade, enquanto a mediana de idade dos primeiros sintomas em participantes sem hiperatividade foi de 6 (0 – 84) meses.

A mediana de idade do diagnóstico em participantes com hiperatividade foi de 10 (0 – 96) meses e sem hiperatividade foi de 27 (1 – 360) meses. (Tabela 22).

TABELA 22 – MEDIANAS DAS VARIÁVEIS INDEPENDENTES QUANTITATIVAS EM ASSOCIAÇÃO SIGNIFICATIVA COM HIPERATIVIDADE, DOS PARTICIPANTES DA AMOSTRA DE PESSOAS COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2019- 2023

HIPERATIVIDADE	IDADE 1 ^{os} SINTOMAS			
	n	MEDIANA	MÍNIMO	MÁXIMO
Sim	20	3	0	48
Não	23	6	0	84
HIPERATIVIDADE	IDADE DO DIAGNÓSTICO			
	n	MEDIANA	MÍNIMO	MÁXIMO
Sim	20	10	0	96
Não	24	27	1	360

FONTE: O autor (2023)

A mediana de tempo para controle das crises foi de 48 (24 – 120) meses em participantes com inquietação, enquanto a mediana de tempo para controle das crises em participantes sem inquietação foi de 30 (0 – 228) meses. (Tabela 23).

TABELA 23 – MEDIANAS DA VARIÁVEL INDEPENDENTE TEMPO PARA CONTROLE DAS CRISES EM ASSOCIAÇÃO COM INQUIETAÇÃO, DOS PARTICIPANTES DA AMOSTRA DE PESSOAS COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2019- 2023

	n	MEDIANA	MÍNIMO	MÁXIMO
Sim	11	48	24	120
Não	15	30	0	228

FONTE: O autor (2023)

Cluster 3 – ‘Neuropsychological’ cluster

Foi observada associação significativa entre a variável dependente ‘*Neuropsychological*’ cluster e a variável independente tipo de variante ($p \leq 0,01$).

Quando avaliados os itens que compõem o cluster, de maneira individual, foram observadas as seguintes associações significativas: variável dependente dificuldades em habilidades visuoespaciais com a variável independente tipo de variante ($p=0,03$), medicações anteriores ($p \leq 0,01$) e idade dos primeiros sintomas ($p \leq 0,01$); variável dependente dificuldade em funções executivas com a variável

independente tipo de variante ($p=0,03$), mediações anteriores ($p \leq 0,01$) e idade dos primeiros sintomas ($p \leq 0,01$); variável dependente desorientação temporal e/ou espacial com as variáveis independentes classificação do desempenho intelectual global ($p=0,03$) e número de medicações atuais ($p \leq 0,01$). (Tabela 24).

Não foram observadas associações significativas entre as variáveis dependentes memória, dificuldades de atenção a nível neuropsicológico, dificuldades em realizar tarefas simultâneas e comportamento de desatenção com as variáveis independentes.

Na associação entre '*Neuropsychological*' cluster e tipo de variante, observou-se que o número de participantes com variantes *frameshift* ($n=6$), *nonsense* ($n=6$), *missense* ($n=6$) e *splicing* ($n=4$) com perfil negativo de dificuldades neuropsicológicas é maior do que com perfil positivo de dificuldades. Já nas variantes *large deletion*, *in-frame deletion* e *large duplication* observou-se o padrão contrário. Ressalta-se, porém, que o número de participantes em cada variante é pequeno, devendo-se ter cuidado quanto à generalização destes resultados (Tabela 25).

No que se refere à associação entre dificuldades em habilidades visuoespaciais e tipo de variante, um maior número de participantes com variantes *frameshift* ($n=5$), *missense* ($n=6$) e *splicing* ($n=3$) não apresenta dificuldades visuoespaciais. Ao passo que nas variantes *nonsense*, *large deletion*, *in-frame deletion* e *large duplication* observou-se o padrão contrário, sendo um maior número de participantes com indicativos de dificuldades nessa área. Assim como destacado anteriormente, o número de participantes em cada variante é pequeno, portanto, os resultados devem ser avaliados com cautela.

Na associação entre dificuldades em habilidades visuoespaciais e medicações anteriores, observou-se que o número de participantes com histórico de tratamento em politerapia ($n=14$) com dificuldade visuoespaciais é maior do que o de participantes sem histórico de uso de medicação ($n=7$) ou de monoterapia ($n=3$). (Tabela 26).

A mediana de idade de início dos primeiros sintomas em participantes com dificuldades em habilidades visuoespaciais foi de 3 (0 – 48) meses, enquanto a mediana de idade de início dos primeiros sintomas em participantes sem dificuldades em habilidades visuoespaciais foi de 10 (0 – 84) meses. (Tabela 27).

TABELA 24 – ASSOCIAÇÃO ENTRE AS VARIÁVEIS DEPENDENTES E INDEPENDENTES PRESENTES NO TAND CLUSTER 3, NA AMOSTRA DE PARTICIPANTES COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2019- 2023

VARI. IND.		VARIÁVEIS DEPEND. (VALOR p)						
	'NEUROPSYCHOLOGICAL' CLUSTER	DIFIC. MEMÓRIA	DIFIC. ATENÇÃO	DIFIC. TAREFAS SIMULTÂNEAS	DIFIC. HABILIDADES VISUOESPACIAIS	DIFIC. FUNÇÕES EXECUTIVAS	DESORIENTAÇÃO	COMPORT. DESATENÇÃO
Sexo	0,33	0,34	0,51	0,49	0,22	0,22	0,76	0,49
Crises	0,57	0,61	0,57	0,25	0,61	0,61	1,00	0,26
SW	1,00	1,00	1,00	0,49	0,20	0,20	0,11	0,72
Crises controladas	0,43	0,72	0,61	0,27	0,43	0,43	0,51	0,45
Escolaridade	0,70	0,11	0,33	0,15	0,22	0,22	0,07	0,67
Tipo de variante	0,01*	0,93	0,32	0,75	0,03*	0,03*	0,77	0,60
Desemp. intelec.	0,23	0,17	0,27	0,24	0,27	0,27	0,03*	0,43
Medicações anteriores	0,30	0,73	0,71	0,30	0,00*	0,00*	0,51	0,62
Medicações atuais	0,69	0,43	0,63	0,05**	0,93	0,93	0,00*	0,39
Idade	0,43	0,23	0,83	0,52	0,18	0,18	0,32	0,47
Idade 1 ^{os} sintomas	0,76	0,65	0,50	0,89	0,01*	0,01*	0,28	0,67
Idade dx.	0,54	0,40	0,23	0,60	0,11	0,11	0,19	0,28
Tempo controle crises	0,65	0,77	0,37	0,30	0,17	0,17	0,06	0,54

FONTE: O autor (2023)

NOTA: Vari. indep. = variável independente; variáveis depend. = variáveis dependentes; Dific. = dificuldade; Comport. Desatenção = comportamento de desatenção; SW= Síndrome de West; Desemp. intelec. = desempenho intelectual global; Idade dx. = idade do diagnóstico; Dific. = dificuldade.

** valor maior que 0,05.

TABELA 25 – DISTRIBUIÇÃO DAS FREQUÊNCIAS ABSOLUTAS DA VARIÁVEL INDEPENDENTE TIPO DE VARIANTE EM RELAÇÃO AO 'NEUROPSYCHOLOGICAL' CLUSTER, DOS PARTICIPANTES DA AMOSTRA DE PESSOAS COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2019- 2023

	<i>Missense</i>	<i>Splicing</i>	<i>Nonsense</i>	<i>Frameshift</i>	<i>Large deletion</i>	<i>In-frame deletion</i>	<i>Large duplication</i>
Sim	0	1	1	1	2	2	1
Não	6	4	6	8	1	0	0

FONTE: O autor (2023)

TABELA 26 – DISTRIBUIÇÃO DAS FREQUÊNCIAS ABSOLUTAS DAS VARIÁVEIS INDEPENDENTES QUALITATIVAS EM ASSOCIAÇÃO SIGNIFICATIVA COM DIFICULDADES EM HABILIDADES VISUOESPACIAIS, DOS PARTICIPANTES DA AMOSTRA DE PESSOAS COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2019- 2023

VARIÁVEL INDEP. TIPO DE VARIANTE	CATEGORIAS	DIFIC. HABIL. VISUOESPACIAIS	
		SIM	NÃO
	<i>Missense</i>	0	6
	<i>Splicing</i>	2	3
	<i>Nonsense</i>	4	3
	<i>Frameshift</i>	4	5
	<i>Large deletion</i>	3	0
	<i>In-frame deletion</i>	2	0
	<i>Large duplication</i>	1	0
MEDICAÇÕES ANTERIORES	CATEGORIAS	SIM	NÃO
	Não fez uso	7	6
	Monoterapia	3	11
	Politerapia	14	3

FONTE: O autor (2023)

NOTA: Variável indep. = variável independente; Dific. habil. visuoespaciais = dificuldades em habilidades visuoespaciais.

TABELA 27 – MEDIANAS DA VARIÁVEL INDEPENDENTE IDADE DE INÍCIO DOS PRIMEIROS SINTOMAS EM ASSOCIAÇÃO COM DIFICULDADES EM HABILIDADES VISUESPACIAIS, DOS PARTICIPANTES DA AMOSTRA DE PESSOAS COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2019- 2023

RESPOSTA	n	MEDIANA	MÍNIMO	MÁXIMO
Sim	23	3	0	48
Não	20	10	0	84

FONTE: O autor (2023)

Observou-se associação significativa entre dificuldades em funções executivas e tipo de variante, na medida em que um maior número de participantes, em todas as variantes, apresentou dificuldades em funções executivas. O número de participantes em cada variante é pequeno, portanto, os resultados devem ser avaliados com cuidado.

Na associação com medicações anteriores, observou-se que o número de participantes com histórico de tratamento em politerapia (n=15) com dificuldade em funções executivas é maior do que o de participantes sem histórico de uso de medicação (n=10) ou de monoterapia (n=13). (Tabela 28).

TABELA 28 – DISTRIBUIÇÃO DAS FREQUÊNCIAS ABSOLUTAS DAS VARIÁVEIS INDEPENDENTES QUALITATIVAS EM ASSOCIAÇÃO SIGNIFICATIVA COM DIFICULDADES EM FUNÇÕES EXECUTIVAS, DOS PARTICIPANTES DA AMOSTRA DE PESSOAS COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2019- 2023

VARIÁVEL INDEP.		DIFIC. FUNÇÕES EXECUTIVAS	
TIPO DE VARIANTE	CATEGORIAS	SIM	NÃO
	<i>Missense</i>	5	1
	<i>Splicing</i>	4	1
	<i>Nonsense</i>	7	0
	<i>Frameshift</i>	6	3
	<i>Large deletion</i>	2	1
	<i>In-frame deletion</i>	2	0
	<i>Large duplication</i>	1	0
MEDICAÇÕES ANTERIORES	CATEGORIAS	SIM	NÃO
	Não fez uso	10	3
	Monoterapia	13	1
	Politerapia	15	2

FONTE: O autor (2023)

NOTA: Variável indep. = variável independente; Dific. funções executivas = dificuldades em funções executivas.

A mediana de idade de início dos primeiros sintomas em participantes com dificuldades em funções executivas foi de 6 (0 – 84) meses, enquanto a mediana de idade de início dos primeiros sintomas em participantes sem dificuldade em funções executivas foi de 10 (0 – 29) meses. (Tabela 29).

TABELA 29 – MEDIANAS DA VARIÁVEL INDEPENDENTE IDADE DE INÍCIO DOS PRIMEIROS SINTOMAS EM ASSOCIAÇÃO COM DIFICULDADE EM FUNÇÕES EXECUTIVAS, DOS PARTICIPANTES DA AMOSTRA DE PESSOAS COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2019- 2023

RESPOSTA	n	MEDIANA	MÍNIMO	MÁXIMO
Sim	13	6	0	84
Não	11	10	0	29

FONTE: O autor (2023)

Participantes com DI mostraram maior propensão a apresentar desorientação temporal e/ou espacial (n=13) do que participantes com desempenho intelectual limítrofe (n=5), médio (n=3) ou superior (n=0). Na associação entre desorientação e o número de medicações atuais, observou-se que o número de participantes em politerapia com desorientação temporal e/ou espacial (n=18) é maior do que o de participantes sem uso de medicação ou em monoterapia. (Tabela 30).

TABELA 30 – DISTRIBUIÇÃO DAS FREQUÊNCIAS ABSOLUTAS DAS VARIÁVEIS INDEPENDENTES QUALITATIVAS EM ASSOCIAÇÃO SIGNIFICATIVA COM DESORIENTAÇÃO TEMPORAL E/OU ESPACIAL, DOS PARTICIPANTES DA AMOSTRA DE PESSOAS COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2019- 2023

VARIÁVEL INDEP. DESEMP. INTELEC.	CATEGORIAS	ESCRITA	
		SIM	NÃO
DI	DI	13	5
	Limítrofe	5	3
	Média	3	9
	Superior	0	1
MEDICAÇÕES ATUAIS	CATEGORIAS	SIM	NÃO
Não faz uso	Não faz uso	3	9
	Monoterapia	5	5
	Politerapia	18	4

FONTE: O autor (2023)

NOTA: Variável indep. = variável independente; desemp. intelec. = desempenho intelectual global; DI = Deficiência Intelectual.

Cluster 4 – ‘Mood/Anxiety’ cluster

Não foi observada associação significativa entre a variável dependente ‘Mood/Anxiety’ cluster e as variáveis independentes. Mesmo resultado observado em relação às variáveis dependentes ansiedade, timidez extrema e oscilações de humor.

Foi observada associação significativa entre a variável dependente humor deprimido e a variável independente idade ($p \leq 0,01$). (Tabela 31).

TABELA 31 – ASSOCIAÇÃO ENTRE AS VARIÁVEIS DEPENDENTES E INDEPENDENTES PRESENTES NO *TAND CLUSTER* 4, NA AMOSTRA DE PARTICIPANTES COM DIAGNÓSTICO DE COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2019- 2023

VARI. IND.	VARIÁVEIS DEPEND. (VALOR p)				
	'MOOD/AANXI ETY' <i>CLUSTER</i>	ANSIEDADE	HUMOR DEPRIMIDO	TIMIDEZ EXTREMA	OSCILAÇÕES DE HUMOR
Sexo	0,49	0,62	1,00	0,76	0,53
Crises	1,00	1,00	0,61	1,00	0,15
SW	0,50	0,62	1,00	0,52	0,75
Crises controladas	0,87	0,38	0,67	0,81	0,11
Escolaridade	0,13	0,63	0,22	0,73	0,67
Tipo de variante	0,64	0,89	0,51	0,36	0,51
Desemp. intelec.	0,60	0,70	0,09	0,63	0,79
Medicações anteriores	0,42	1,00	0,64	0,86	0,25
Medicações atuais	0,25	1,00	0,79	0,66	0,51
Idade	0,12	0,39	0,01*	0,97	0,59
Idade 1 ^{os} sintomas	0,98	0,37	0,38	0,73	0,08
Idade dx.	0,50	0,58	0,26	0,81	0,89
Tempo controle crises	0,39	0,59	0,09	0,94	0,24

FONTE: O autor (2023)

NOTA: Variável indep. = variável independente; variáveis depend. = variáveis dependentes; desemp. intelec. = desempenho intelectual global; DI = Deficiência Intelectual.

A mediana de idade dos participantes com humor deprimido foi de 275 (111 – 405) meses, enquanto a mediana de idade dos participantes sem humor deprimido foi de 143 (80 – 534) meses. (Tabela 32).

TABELA 32 – MEDIANAS DAS RESPOSTAS À VARIÁVEL INDEPENDENTE IDADE EM ASSOCIAÇÃO À VARIÁVEL DEPENDENTE HUMOR DEPRIMIDO, NA AMOSTRA DE PESSOAS COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2019- 2023

RESPOSTA	N	MEDIANA	MÍNIMO	MÁXIMO
Sim	23	275	111	405
Não	21	143	80	534

FONTE: O autor (2023)

Cluster 5 – ‘Dysregulated’ cluster

Foi observada associação significativa entre a variável dependente ‘Dysregulated’ cluster e as variáveis independentes número de medicações atuais ($p \leq 0,01$), idade ($p=0,02$) e idade do diagnóstico ($p=0,04$).

Quando avaliados os itens que compõem o cluster, de maneira individual, foram observadas as seguintes associações significativas: variável dependente agressividade em relação a outras pessoas com a variável independente número de medicações atuais ($p=0,02$); variável dependente comportamento de fazer birras com a variável independente número de medicações atuais ($p \leq 0,01$). Não foram observadas associações significativas entre a variável dependente comportamento de autoagressão e as variáveis independentes. (Tabela 33).

TABELA 33 – ASSOCIAÇÃO ENTRE AS VARIÁVEIS DEPENDENTES E INDEPENDENTES REFERENTES AO TAND CLUSTER 5, NA AMOSTRA DE PARTICIPANTES COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2019- 2023

VARIÁVEIS INDEP.	VARIÁVEIS DEPEND. (VALOR p)			
	‘DYSREGULATED’ CLUSTER	AGRESSIVIDADE	BIRRAS	AUTOAGRESSÃO
Sexo	0,47	0,76	1,00	0,34
Crises	1,00	0,63	0,60	1,00
SW	0,14	0,74	0,34	0,18
Crises controladas	0,08	0,07	0,50	0,50
Escolaridade	0,59	0,87	0,80	0,48
Tipo de variante	0,21	0,62	0,93	0,64
Desemp. intelec.	0,57	0,24	0,07	0,81
Medicações anteriores	0,08	0,23	0,17	0,06
Medicações atuais	0,01*	0,02*	0,01*	0,20
Idade	0,02*	0,78	0,22	0,09
Idade 1 ^{os} sintomas	0,17	1,00	0,35	0,11
Idade dx.	0,04*	0,40	0,56	0,17
Tempo controle crises	0,72	0,18	0,14	0,72

FONTE: O autor (2023)

NOTA: Variável indep. = variável independente; variáveis depend. = variáveis dependentes; SW = Síndrome de West; Desemp. intelec. = desempenho intelectual global; Idade dx. = idade do diagnóstico.

Na associação entre *'Overactive/Impulsive' cluster* e medicações atuais, observou-se que o número de participantes em politerapia ou monoterapia, com perfil negativo para *'Overactive/Impulsive' cluster*, é maior do que o número de participantes em monoterapia ou politerapia positivos para o mesmo. (Tabela 34).

TABELA 34 – DISTRIBUIÇÃO DAS FREQUÊNCIAS ABSOLUTAS DA VARIÁVEL INDEPENDENTE QUALITATIVA MEDICAÇÕES ATUAIS EM ASSOCIAÇÃO AO *'DYSREGULATED' CLUSTER*, DOS PARTICIPANTES DA AMOSTRA DE PESSOAS COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2019- 2023

CATEGORIAS	SIM	NÃO
Não faz uso	0	12
Monoterapia	1	9
Politerapia	9	13

FONTE: O autor (2023)

A mediana de idade dos participantes com sinais positivos para o *'Overactive/Impulsive' cluster* foi de 134 (81 – 293) meses. A mediana de idade dos participantes sem sinais positivos para o *'Overactive/Impulsive' cluster* foi de 238 (80 – 534) meses. A mediana de idade do diagnóstico em participantes com sinais positivos para o *'Overactive/Impulsive' cluster* foi de 6 (0 – 36) meses e negativos foi de 24 (1 – 360) meses. (Tabela 35).

TABELA 35 – MEDIANAS DAS RESPOSTAS APRESENTADAS ÀS VARIÁVEIS INDEPENDENTES QUANTITATIVAS COM ASSOCIAÇÃO SIGNIFICATIVA À VARIÁVEL DEPENDENTE *'DYSREGULATED' CLUSTER*, DOS PARTICIPANTES DA AMOSTRA DE PESSOAS COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2019- 2023

<i>'DYSREGULATED' CLUSTER</i>	IDADE			
	n	MEDIANA	MÍNIMO	MÁXIMO
Sim	10	134	81	293
Não	34	238	80	534
<i>'DYSREGULATED' CLUSTER</i>	IDADE DO DIAGNÓSTICO			
	n	MEDIANA	MÍNIMO	MÁXIMO
Sim	10	6	0	36
Não	34	24	1	360

FONTE: O autor (2023)

O teste de hipótese verificou diferença significativa entre participantes positivo e negativos no *'Overactive/Impulsive' cluster* quanto à idade e idade do diagnóstico. Porém, ressalta-se que o grupo positivo é composto por uma amostra pequena, logo, os resultados devem ser avaliados com cautela.

Participantes em tratamento com politerapia mostraram maior propensão a apresentar agressividade em relação a outras pessoas (n=18) do que participantes em tratamento com monoterapia (n=4) ou sem uso de medicação (n=5). (Tabela 36).

TABELA 36 – DISTRIBUIÇÃO DAS FREQUÊNCIAS ABSOLUTAS DA VARIÁVEL INDEPENDENTE QUALITATIVA MEDICAÇÕES ATUAIS EM ASSOCIAÇÃO COM AGRESSIVIDADE, DOS PARTICIPANTES DA AMOSTRA DE PESSOAS COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2019- 2023

CATEGORIAS	SIM	NÃO
Não faz uso	5	7
Monoterapia	4	6
Politerapia	18	4

FONTE: O autor (2023)

O número de participantes em politerapia com comportamento de fazer birras (n=19) é maior do que o de participantes sem uso de medicação (n=4) ou em monoterapia (n=6). (Tabela 37).

TABELA 37 – DISTRIBUIÇÃO DAS FREQUÊNCIAS ABSOLUTAS DA VARIÁVEL INDEPENDENTE QUALITATIVA MEDICAÇÕES ATUAIS EM ASSOCIAÇÃO COM COMPORTAMENTO DE FAZER BIRRAS, DOS PARTICIPANTES DA AMOSTRA DE PESSOAS COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2019- 2023

CATEGORIAS	SIM	NÃO
Não faz uso	4	8
Monoterapia	6	4
Politerapia	19	3

FONTE: O autor (2023)

Cluster 6 – ‘Autism Spectrum Disorder’ cluster

Não foi observada associação significativa entre a variável dependente ‘Autism Spectrum Disorder’ cluster e as variáveis independentes. Mesmo resultado obtido com contato visual pobre, dificuldades com pares e rigidez ou inflexibilidade.

Quando avaliados outros itens que compõem o cluster, de maneira individual, foram observadas associações significativas entre: atraso/ausência da fala e diagnóstico de SW ($p \leq 0,01$), classificação do desempenho intelectual global ($p \leq 0,01$), medicações atuais ($p=0,04$) e idade ($p=0,05$); linguagem incomum e escolaridade ($p=0,04$); comportamento repetitivo com as variáveis independentes número de medicações em uso ($p \leq 0,01$) e tempo aproximado para controle das crises ($p=0,02$). (Tabela 38).

TABELA 38 – ASSOCIAÇÃO ENTRE AS VARIÁVEIS DEPENDENTES E INDEPENDENTES PRESENTES NO TAND CLUSTER 6, NA AMOSTRA DE PARTICIPANTES COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2019- 2023

VARI. IND.	VARIÁVEIS DEPEND. (VALOR p)						
	'AUTISM SPECTRUM DISORDER' CLUSTER	ATRASO/AUSÊNCIA FALA	LINGUAGEM INCOMUM	CONTATO VISUAL POBRE	DIFIC. COM PARES	COMPORTAMENTO REPETITIVO	RIGIDEZ OU INFLEXIBILIDADE
Sexo	1,00	1,00	0,37	0,54	0,76	0,76	1,00
Crises	0,39	1,00	0,61	1,00	1,00	0,33	0,29
SW	1,00	0,00*	0,34	0,34	0,76	0,35	0,73
Crises controladas	0,45	0,43	0,27	0,90	0,34	0,67	0,06
Escolaridade	0,73	0,09	0,04*	0,74	0,62	0,14	0,71
Tipo de variante	0,17	0,66	0,87	0,68	0,56	0,36	0,82
Desemp. intelec.	0,21	0,00*	0,30	0,58	0,86	0,07	0,66
Medicações anteriores	0,71	0,32	0,41	0,33	0,57	0,75	0,33
Medicações atuais	0,40	0,04*	0,08	1,00	0,79	0,01*	0,84
Idade	0,19	0,05*	0,62	0,19	0,55	0,19	0,92
Idade 1 ^{os} sintomas	0,56	0,32	0,25	0,44	0,15	0,47	0,55
Idade dx.	0,25	0,08	0,10	0,88	0,73	0,56	0,90
Tempo controle crises	0,44	0,32	0,15	0,71	0,33	0,02*	0,72

FONTE: O autor (2023)

NOTA: Variável indep. = variável independente; variáveis depend. = variáveis dependentes; Dific. com pares = dificuldade com pares; SW = Síndrome de West; Desemp. intelec. = desempenho intelectual global; Idade dx. = idade do diagnóstico.

Na associação entre atraso/ausência da fala e diagnóstico de SW, notou-se maior propensão para dificuldades em participantes com história de diagnóstico de SW (n=14). Participantes com DI mostraram maior propensão a apresentar atraso/ausência da fala (n=15) do que participantes com desempenho intelectual limítrofe (n=4), médio (n=3) ou superior (n=0). O número de participantes em politerapia com atraso/ausência da fala (n=15) é maior do que o de participantes sem uso de medicação (n=3) ou em monoterapia (n=7). (Tabela 39).

TABELA 39 – DISTRIBUIÇÃO DAS FREQUÊNCIAS ABSOLUTAS DAS VARIÁVEIS INDEPENDENTES QUALITATIVAS EM ASSOCIAÇÃO SIGNIFICATIVA COM ATRASO/AUSÊNCIA DA FALA, DOS PARTICIPANTES DA AMOSTRA DE PESSOAS COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2019- 2023

VARIÁVEL INDEP.		ATRASO/AUSÊNCIA DA FALA	
	CATEGORIAS	SIM	NÃO
SW	Sim	14	2
	Não	10	17
DESEMP. INTELEC.	CATEGORIAS	SIM	NÃO
	DI	15	3
	Limítrofe	4	4
	Média	3	9
	Superior	0	1
MEDICAÇÕES ATUAIS	CATEGORIAS	SIM	NÃO
	Não faz uso	3	9
	Monoterapia	7	3
	Politerapia	15	7

FONTE: O autor (2023)

NOTA: Variável indep. = variável independente; SW = Síndrome de West; desemp. intelec. = desempenho intelectual global; DI = Deficiência Intelectual.

A mediana de idade dos participantes com atraso/ausência da fala foi de 172 (80 – 387) meses, enquanto a mediana de idade dos participantes sem atraso/ausência da fala foi de 259 (103 – 534) meses. (Tabela 40).

TABELA 40 – MEDIANAS DA VARIÁVEL INDEPENDENTE IDADE EM ASSOCIAÇÃO COM ATRASO/AUSÊNCIA DA FALA, DOS PARTICIPANTES DA AMOSTRA DE PESSOAS COM DIAGNÓSTICO DE COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2019- 2023

RESPOSTA	n	MEDIANA	MÍNIMO	MÁXIMO
Sim	25	172	80	387
Não	19	259	103	534

FONTE: O autor (2023)

Observou-se maior propensão para linguagem incomum em participantes com escolaridade a nível de educação infantil (n=6) e a nível de escola especial (n=9). (Tabela 41).

TABELA 41 – DISTRIBUIÇÃO DAS FREQUÊNCIAS ABSOLUTAS DA VARIÁVEL INDEPENDENTE QUALITATIVA ESCOLARIDADE EM ASSOCIAÇÃO SIGNIFICATIVA COM LINGUAGEM INCOMUM, DOS PARTICIPANTES DA AMOSTRA DE PESSOAS COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2019- 2023

	SIM	NÃO
Sem escolarização	2	1
Educação infantil	6	11
Ensino fundamental	3	2
Ensino médio	0	4
Ensino superior	0	2
Pós-graduação	0	1
Escola Especial	9	3

FONTE: O autor (2023)

Na associação entre comportamento repetitivo e medicações atuais, observou-se que o número de participantes em politerapia com comportamento repetitivo (n=15) é maior do que o de participantes sem uso de medicação (n=2) ou em monoterapia (n=6). (Tabela 42).

TABELA 42 – DISTRIBUIÇÃO DAS FREQUÊNCIAS ABSOLUTAS DA VARIÁVEL INDEPENDENTE NÚMERO DE MEDICAÇÕES ATUAIS EM ASSOCIAÇÃO COM COMPORTAMENTO REPETITIVO, DOS PARTICIPANTES DA AMOSTRA DE PESSOAS COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2019- 2023

CATEGORIAS	SIM	NÃO
Não faz uso	2	10
Monoterapia	6	4
Politerapia	15	7

FONTE: O autor (2023)

A mediana para o tempo de controle das crises em participantes com comportamento repetitivo foi de 54 (11 – 228) meses, enquanto a mediana de controle das crises nos participantes sem a presença de comportamento repetitivo foi de 30 (0 – 115) meses. (Tabela 43).

TABELA 43 – MEDIANAS DA VARIÁVEL INDEPENDENTE TEMPO PARA CONTROLE DAS CRISES EM ASSOCIAÇÃO COM COMPORTAMENTO REPETITIVO, DOS PARTICIPANTES DA AMOSTRA DE PESSOAS COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2019- 2023

RESPOSTA	n	MEDIANA	MÍNIMO	MÁXIMO
Sim	14	54	11	228
Não	12	30	0	115

FONTE: O autor (2023)

Cluster 7 – ‘Eat/Sleep’ cluster

Foi observada associação significativa entre a variável dependente ‘*Eat/Sleep*’ cluster e a variável independente escolaridade ($p=0,05$).

Obteve-se associação significativa entre a variável dependente dificuldades no sono e a variável independente tempo aproximado para controle das crises epiléticas ($p=0,02$). Não foram observadas associações significativas entre dificuldades alimentares e as variáveis independentes avaliadas. (Tabela 44).

TABELA 44 – ASSOCIAÇÃO ENTRE AS VARIÁVEIS DEPENDENTES E INDEPENDENTES PRESENTES NO TAND CLUSTER 7, NA AMOSTRA DE PARTICIPANTES COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2019- 2023

VARIÁVEIS INDEP.	VARIÁVEIS DEPEND. (VALOR p)		
	‘EAT/SLEEP’ CLUSTER	DIFIC.ALIMENTARES	DIFIC.SONO
Sexo	0,52	0,76	0,77
Crises	1,00	0,30	0,61
SW	0,74	0,54	1,00
Crises controladas	0,80	0,08	0,73
Escolaridade	0,05*	0,40	0,66
Tipo de variante	0,35	0,90	0,63
Desemp. intelec.	0,17	0,64	0,84
Medicações anteriores	0,67	0,69	0,51
Medicações atuais	1,00	0,32	0,72
Idade	0,66	0,43	0,37
Idade 1 ^{os} sintomas	0,20	0,40	0,67
Idade dx.	0,99	0,69	0,47
Tempo controle crises	0,15	0,88	0,02*

FONTE: O autor (2023)

NOTA: Variável indep. = variável independente; variáveis depend. = variáveis dependentes; Dific. = dificuldade; SW = Síndrome de West; Desemp. intelec. = desempenho intelectual global; Idade dx. = idade do diagnóstico.

Participantes com escolaridade a nível de educação infantil (n=4), ensino fundamental (n=4) e escola especial (n=4) apresentaram maior propensão a pontuar positivamente no *'Eat/Sleep' cluster*. (Tabela 45).

TABELA 45 – DISTRIBUIÇÃO DAS FREQUÊNCIAS ABSOLUTAS DA VARIÁVEL INDEPENDENTE QUALITATIVA ESCOLARIDADE EM ASSOCIAÇÃO SIGNIFICATIVA COM O *'EAT/SLEEP' CLUSTER*, DOS PARTICIPANTES DA AMOSTRA DE PESSOAS COM DIAGNÓSTICO DE COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2019- 2023

	SIM	NÃO
Sem escolarização	1	2
Educação infantil	4	13
Ensino fundamental	4	1
Ensino médio	0	4
Ensino superior	2	0
Pós-graduação	0	1
Escola Especial	4	8
FONTE: O autor (2023)		

A mediana para o tempo de controle das crises epiléticas em participantes com dificuldades no sono foi de 48 (18 – 228) meses, enquanto a mediana de controle das crises nos participantes sem dificuldades foi de 30 (0 – 115) meses. (Tabela 46).

TABELA 46 – MEDIANAS DA VARIÁVEL INDEPENDENTE TEMPO PARA CONTROLE DAS CRISES EM ASSOCIAÇÃO COM DIFICULDADES NO SONO, DOS PARTICIPANTES DA AMOSTRA DE PESSOAS COM DIAGNÓSTICO DE COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2019- 2023

RESPOSTA	n	MEDIANA	MÍNIMO	MÁXIMO
Sim	13	48	18	228
Não	13	30	0	115
FONTE: O autor (2023)				

4.1.4 Concordância entre respondentes

A aplicação do *TAND checklist* em participantes com mais de 14 anos, sem indicativos de DI, ao mesmo tempo em que foi feita a aplicação a um familiar, levou à possibilidade de investigar a concordância entre suas respostas. Foram incluídos na análise os questionários respondidos por 14 pessoas com CET e os questionários

respondidos por seus respectivos familiares/cuidadores (28 questionários no total). Calculou-se a medida de concordância Estatística k . A hipótese testada foi a de que não há concordância entre os respondentes ($H_0: k = 0$). Foram então obtidos os valores de k , resultado da estatística de Kappa, do erro padrão referente à estimativa do Kappa, de z enquanto resultado da estatística de teste e de p valor. (Tabela 47).

TABELA 47 – CONCORDÂNCIA ENTRE AS RESPOSTAS DE PARTICIPANTES E FAMILIARES MEDIDA PELO COEFICIENTE DE KAPPA, EM UMA AMOSTRA DE PESSOAS COM DIAGNÓSTICO DE COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2019- 2023

k	Erro padrão	z	p
0,01	0,03	0,26	0,79

FONTE: O autor (2023)

O coeficiente de Kappa encontrado indica que não há concordância entre respondente, logo H_0 não é rejeitada.

4.2 ESTUDO 2

Inicialmente, será apresentada a caracterização do grupo de 20 participantes que compuseram a amostra do Estudo 2. Em seguida, será apresentada a caracterização dos grupos de Avaliação Padrão e Avaliação Funcional, em termos de perfil clínico e perfil neuropsicológico descritivo. Por fim, na seção de cada grupo, serão descritos os resultados dos procedimentos estatísticos inferenciais referentes ao perfil neuropsicológico/cognitivo resultante da relação entre variáveis.

4.2.1 Caracterização da amostra

Constituíram a amostra do estudo, 20 pessoas com diagnóstico de CET, que passaram por duas avaliações organizadas ao longo do tempo. Treze (65,0%) do sexo masculino, com média de idade, na primeira avaliação, de $116,1 \pm 34,9$ meses (6 anos e 3 meses a 16 anos e 3 meses) e com média de idade de $168,35 \pm 47,2$ meses (8 anos e 11 meses a 23 anos e 10 meses), na segunda avaliação. A mediana de tempo entre o diagnóstico de CET e a primeira avaliação foi de 89,5 (21,0 – 175,0) meses e a mediana de tempo entre as duas avaliações foi de 40,5 (19,0 – 101,0) meses.

A mediana de idade de início dos primeiros sintomas que levaram a buscar ajuda foi de 13,2 (0,0 – 84,0) meses e a mediana de idade do diagnóstico foi de 18,0 (3,0 – 108,0) meses. Os primeiros sintomas mais frequentemente relatados foram as crises epiléticas sem a presença de sintomas anteriores (n=8; 40%) e as crises epiléticas com a coocorrência de máculas hipomelanóticas e/ou rabdomiomas (n=5; 25%). Em 4 casos (20,0%) os primeiros sintomas foram máculas hipomelanóticas e/ou rabdomiomas e em 3 casos (15,0%) o diagnóstico foi feito a partir de outros achados – diagnóstico do irmão, Acidente Vascular Cerebral (AVC) e diferença de desenvolvimento para a irmã gêmea. A mediana de tempo entre os primeiros sintomas e o diagnóstico foi de 3,0 (0,0 – 93,0) meses.

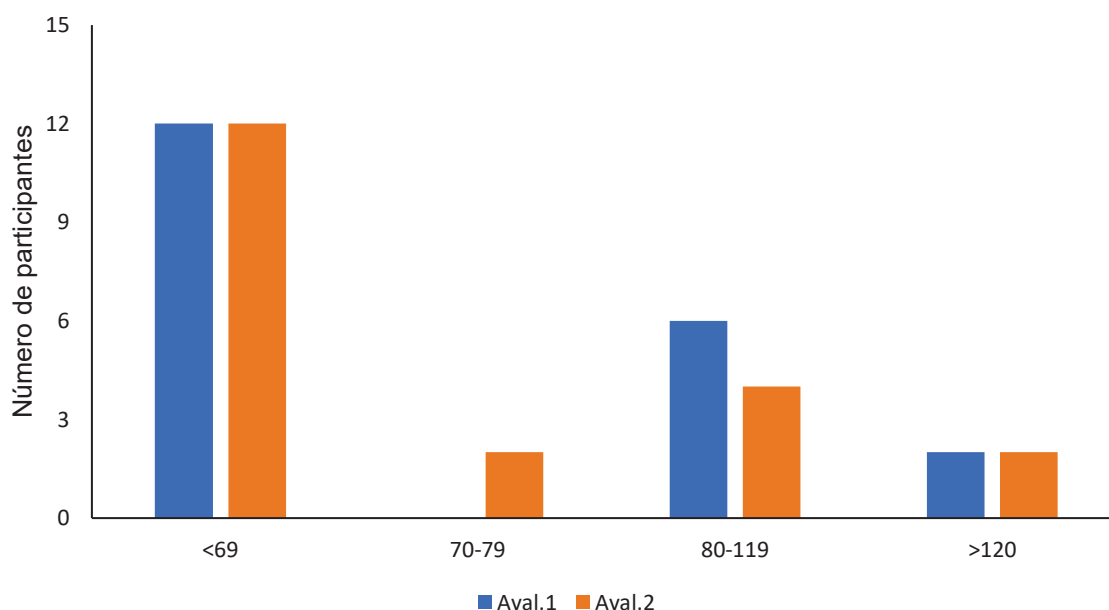
Dos 20 participantes, 16 (80,0%) apresentaram diagnóstico de epilepsia. Destes, 7 (43,8%) tinham histórico de SW. A mediana de idade de início das crises foi de 5,0 (0,0 – 29,0) meses. Dez (62,5%) relataram crises controladas no momento da primeira avaliação e 8 (50,0%) na segunda avaliação. A mediana do tempo aproximado para o controle das crises, considerando somente os participantes com crises controladas na segunda avaliação, foi de 65,5 (24,0 – 120,0) meses.

Em relação ao uso de medicações anticrises na primeira avaliação, 6 (30,0%) não estavam em uso, 3 (15,0%) estavam em tratamento com monoterapia e 11 (55,0%) com politerapia. Na segunda avaliação, 5 (25,0%) não faziam uso de medicação anticrises, 5 (25,0%) estavam em monoterapia e 10 (50,0%) em politerapia.

Dezenove participantes foram avaliados quanto ao perfil genético relacionado ao CET. Doze (63,2%) tiveram mutação identificada em *TSC2*, 3 (15,8%) em *TSC1* e 4 (21,5%) não tiveram mutação identificada (*NMI*). Os tipos de variante mais frequentes, entre os 15 participantes com mutação identificada, foram *frameshift* (33,3%), *in-frame deletion* (20,0%) e *large duplication* (20,0%). Seguidos de *splicing* (13,3%), *missense* (6,7%) e *nonsense* (6,7%).

Na primeira avaliação, 12 (60,0%) participantes apresentaram desempenho intelectual compatível com a classificação de DI (QI < 69), 6 (30,0%) na média (QI = 80-119) e 2 (10,0%) acima da média (QI > 120). Na segunda avaliação, novamente 12 (60,0%) participantes apresentaram desempenho intelectual compatível com a classificação de DI, 2 (10,0%) obtiveram a classificação limítrofe (QI = 70-79), 4 (20,0%) na média e 2 (10,0%) acima da média. (Gráfico 3).

GRÁFICO 3 – DISTRIBUIÇÃO DOS VALORES DE QI EM UMA AMOSTRA DE PESSOAS COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA AVALIADAS EM DOIS MOMENTOS, 2019-2023



FONTE: O autor (2023)

NOTA: QI = Quociente de Inteligência; Aval. = avaliação

A classificação compatível com DI foi avaliada pela obtenção de QI total menor do que 69 nas Escalas Wechsler (WISC-IV ou WAIS-III) ou a partir da não resposta a elas e consequente avaliação pela Escala de Comportamento Adaptativo Víneland (VABS). As classificações limítrofe, média ou acima da média foram obtidas somente através da aplicação das Escalas Wechsler (WISC-IV ou WAIS-III).

Oito (40,0%) participantes apresentavam diagnóstico de TEA, realizado previamente a essa pesquisa através da *Childhood Autism Rating Scale* (CARS) (PEREIRA; RIESGO; WAGNER, 2008) ou dos critérios do Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais (DSM-5) (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014).

Os dados qualitativos e quantitativos são apresentados nas Tabelas A1 a A3. (Apêndices V a VII).

4.2.2 Caracterização dos grupos

4.2.2.1 Grupo Avaliação Padrão

O presente grupo foi composto por 10 participantes, sendo 7 (70,0%) do sexo masculino. A média de idade na primeira avaliação foi de $111,2 \pm 32,4$ meses e na segunda avaliação foi de $151,3 \pm 36,7$ meses. A mediana de tempo entre o diagnóstico de CET e a primeira avaliação foi de 59,5 (21 – 170) meses e a mediana de tempo entre as duas avaliações foi de 32 (19 – 101) meses. A mediana de idade dos primeiros sintomas que levaram ao diagnóstico, nesse grupo, foi de 6,0 (0,0 – 84,0) meses e a mediana de idade do diagnóstico foi de 30,0 (3,0 – 108,0) meses. Obteve-se mediana de 1,0 (0,0 – 84,0) mês para o tempo entre os primeiros sintomas e o diagnóstico de CET.

Seis (60,0%) participantes apresentavam história de epilepsia, com mediana de idade de início de 5,0 (0,0 – 29,0) meses. Dentre eles, 3 (50,0%) tinham histórico de SW.

Na primeira avaliação, 4 (40,0%) participantes apresentavam crises epiléticas controladas. A mediana de tempo para controle das crises, considerando os casos com crises controladas na segunda avaliação, foi de 30,0 (24,0 – 54,0) meses.

Seis (60,0%) participantes estavam sem uso de medicações anticrises, 1 (10,0%) em monoterapia e 3 (30,0%) em politerapia. Na segunda avaliação, 3 (30,0%) apresentavam controle das crises. Cinco (50,0%) participantes não faziam uso de medicações anticrises, 2 (20,0%) estavam em monoterapia e 3 (30,0%) em politerapia.

Nove participantes deste grupo passaram por estudo genético realizado pela equipe da USP. Quatro (40,0%) apresentaram mutação em *TSC2*, 3 (30,0%) em *TSC1* e 2 (20,0%) não tiveram mutação identificada (*NMI*). Dos 7 participantes com mutação identificada, 3 (42,9%) foram variantes *frameshift*, 2 (28,6%) *missense* e 2 (28,6%) *nonsense*.

Quanto ao diagnóstico de TEA, 9 participantes (90,0%) não apresentavam esse diagnóstico e 1 (10,0%) sim. O diagnóstico foi realizado previamente através da CARS ou dos critérios do DSM-5.

Na primeira avaliação, 6 (60,0%) obtiveram classificação na média quanto ao QI total, 2 acima da média (20,0%) e 2 (20,0%) apresentaram classificação compatível com a DI. Na segunda avaliação, 4 (40,0%) apresentaram desempenho na média, 2 (20,0%) acima da média, 2 (20,0%) limítrofe e 2 (20,0%) classificação compatível com a DI. Essa avaliação foi baseada nos resultados obtidos na WISC-IV quanto ao QI total, em todos os casos.

Os dados qualitativos e quantitativos são apresentados nas Tabelas A1 a A3. (Apêndices V a VII).

4.2.2.1.1 Perfil neuropsicológico descritivo

Todos os 10 participantes pertencentes ao presente grupo responderam à WISC-IV e ao Teste da Figura de Rey nas duas avaliações e ao Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey (RAVLT) e à Bateria Psicológica para Avaliação da Atenção (BPA) na segunda avaliação (nove foram avaliados pelo RAVLT na primeira avaliação e oito pelo BPA).

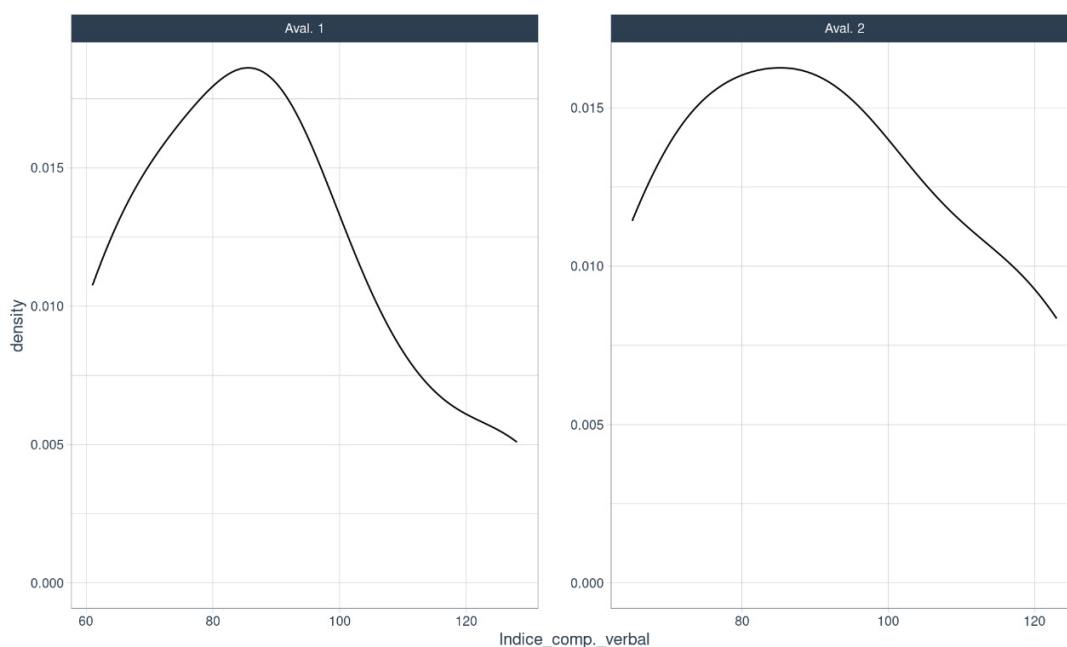
Quanto às medidas de funções executivas, o Teste Wisconsin de Classificação de Cartas (WCST) deixou de ser aplicado durante o processo de coleta de dados devido à dificuldade de compreensão e baixo limiar à frustração observadas nos participantes. Ele foi então substituído pelo Teste de Cinco Dígitos (FDT). Porém, novamente foram encontradas dificuldade de aplicação, pois em alguns casos, especialmente de crianças, os participantes não sabiam reconhecer os números. Devido a essa transição de instrumentos e às dificuldades encontradas na administração, poucos resultados quantitativos foram obtidos no que se refere às funções executivas. Optou-se, então, por apresentá-los de maneira descritiva ao final dessa seção e por não os incluir nas análises estatísticas. Para a descrição, foram utilizados o escore T e as classificações para as medidas de erros perseverativos e erros não-perseverativos do WCST e os percentis para as medidas de inibição e flexibilidade do FDT.

Comparando-se as duas avaliações, foram obtidos dados de resumo numérico e gráficos de densidade. Os resultados serão apresentados por instrumento, com exceção dos resultados do WCST e do FDT, que serão apresentados, em conjunto, no tópico “Funções executivas”.

WISC-IV

O índice médio de Compreensão Verbal (ICV) na primeira avaliação foi de $88,3 \pm 20,6$, ao passo que na segunda avaliação foi de $91,5 \pm 20,1$. Observa-se no Gráfico 4, onde há a comparação dos gráficos de densidade da primeira e segunda avaliações que, em ambas, os índices dos participantes se concentram na faixa de 80 a 90.

GRÁFICO 4 – DISTRIBUIÇÃO DO ÍNDICE DE COMPREENSÃO VERBAL DOS PARTICIPANTES COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA QUE RESPONDERAM À AVALIAÇÃO PADRÃO, 2019-2023

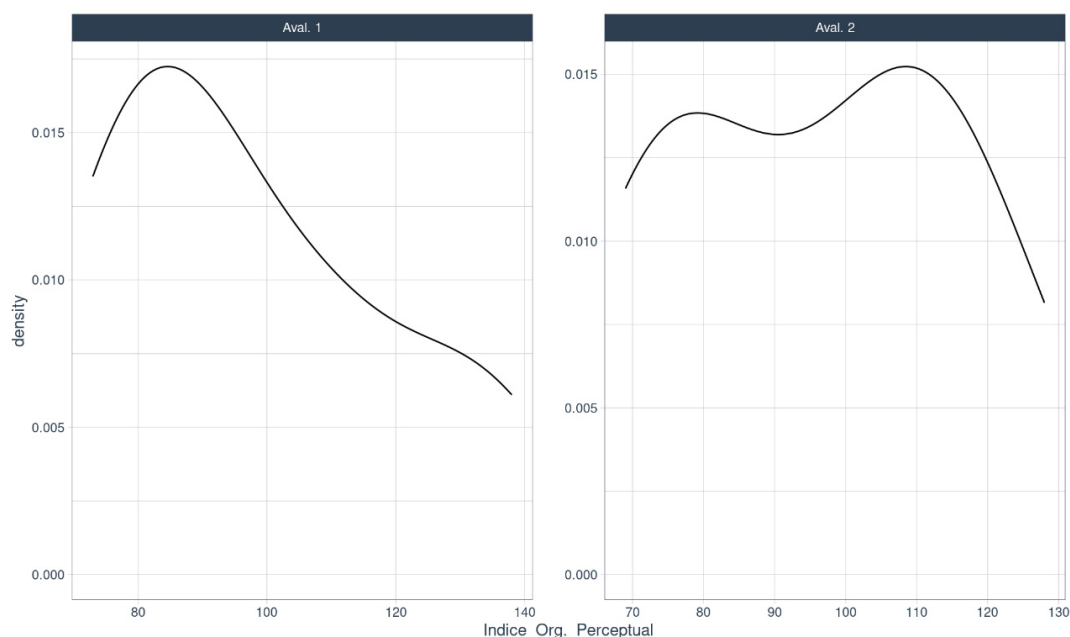


FONTE: O autor (2023)

NOTA: Aval. 1 = avaliação 1 (n=10); Aval. 2 = avaliação 2 (n=10); Indice_comp_verbal = índice de compreensão verbal; *density* = densidade

No índice de Organização Perceptual (IOP), a média obtida na primeira avaliação foi de $97,9 \pm 22,5$ e, na segunda avaliação, foi de $96,2 \pm 20,5$. Nos gráficos de densidade observa-se que na primeira avaliação a maior parte dos participantes ficou concentrada entre os índices de 80 e 90 e, na segunda avaliação, houve maior distribuição dos resultados no intervalo de 60 a 110. (Gráfico 5).

GRÁFICO 5 – DISTRIBUIÇÃO DO ÍNDICE DE ORGANIZAÇÃO PERCEPTUAL DO WISC-IV DOS PARTICIPANTES COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA QUE RESPONDERAM À AVALIAÇÃO PADRÃO, 2019-2023



FONTE: O autor (2023)

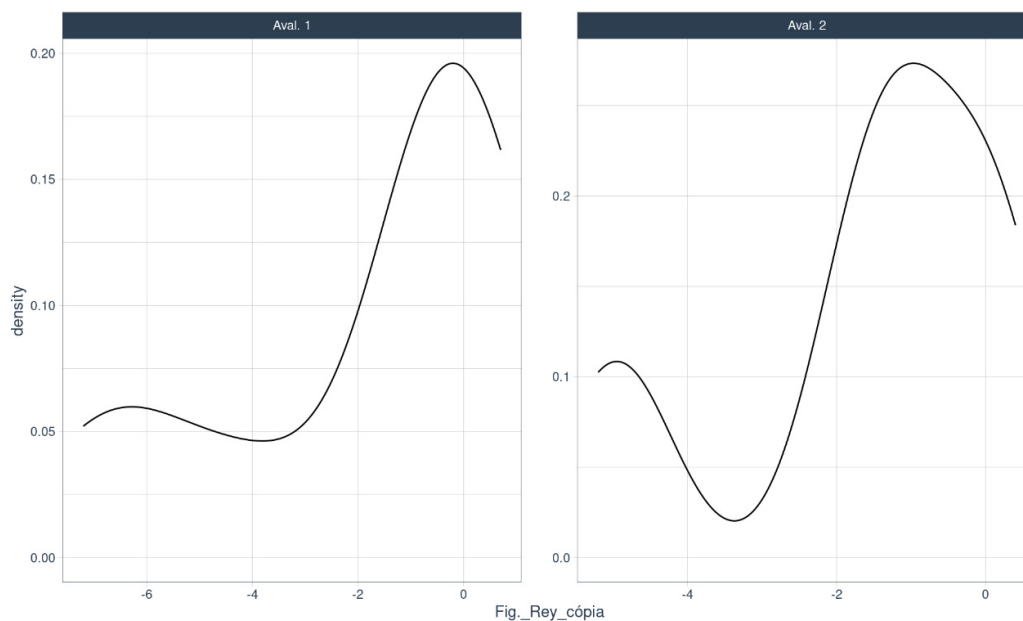
NOTA: Aval. 1 = avaliação 1 (n=10); Aval. 2 = avaliação 2 (n=10); Indice_Org._Perceptual = índice de organização perceptual; *density* = densidade

Teste da Figura de Rey

A mediana obtida em percepção visual, na primeira avaliação, foi de -0,6 (-7,2 – 0,7). Na segunda avaliação, foi de -1,0 (-5,2 – 0,4). Observa-se que, em ambas as avaliações, os resultados mostraram comportamentos semelhantes, de modo que a maior parte dos participantes pontuou entre -2 e 0. No gráfico 6, fica evidente a presença de curvas muito parecidas entre si, apresentando o mesmo padrão de distribuição.

No que se refere à memória visual de curto prazo, na primeira avaliação a mediana da pontuação foi de -1,6 (-8,8 – 1,2) e, na segunda avaliação foi de -0,2 (Mín.-2,9; Máx.= -0,7). No gráfico de densidade da primeira avaliação é possível identificar concentração dos resultados entre -2,5 e 0. Na segunda avaliação, observa-se distribuição mais homogênea, com concentração dos resultados entre -2,5 e -2,0. (Gráfico 7).

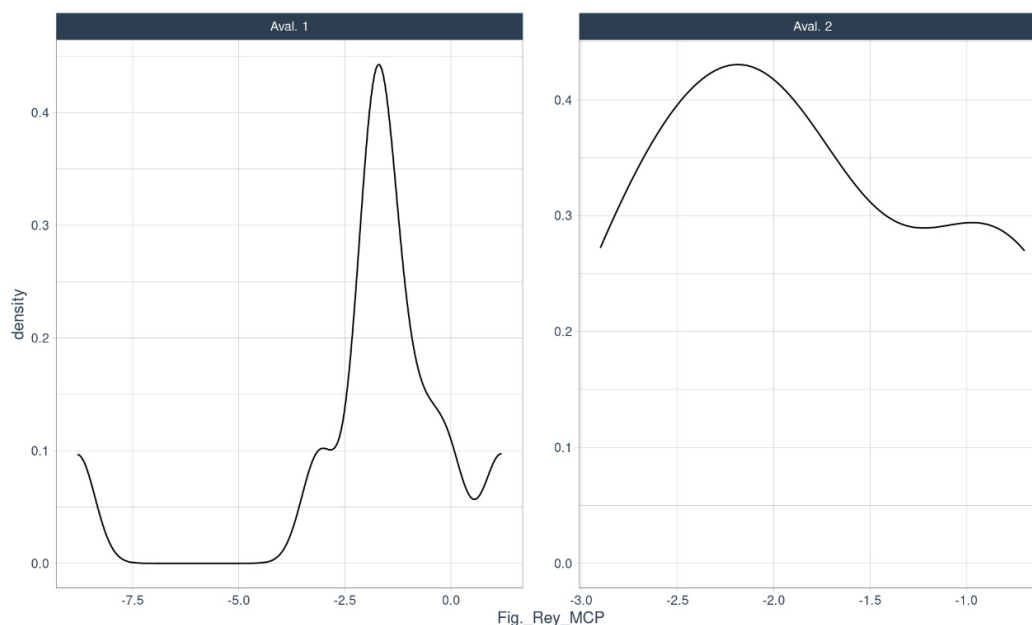
GRÁFICO 6 – DISTRIBUIÇÃO DO ESCORE Z DA PERCEPÇÃO VISUAL DOS PARTICIPANTES COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, QUE RESPONDERAM À AVALIAÇÃO PADRÃO, 2019-2023



FONTE: O autor (2023)

NOTA: Aval. 1 = avaliação 1 (n=10); Aval. 2 = avaliação 2 (n=10); Fig_Rey_cópia = Figura de Rey cópia; *density* = densidade

GRÁFICO 7 – DISTRIBUIÇÃO DO ESCORE Z DA MEMÓRIA VISUAL DE CURTO PRAZO DOS PARTICIPANTES COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, QUE RESPONDERAM À AVALIAÇÃO PADRÃO, 2019-2023



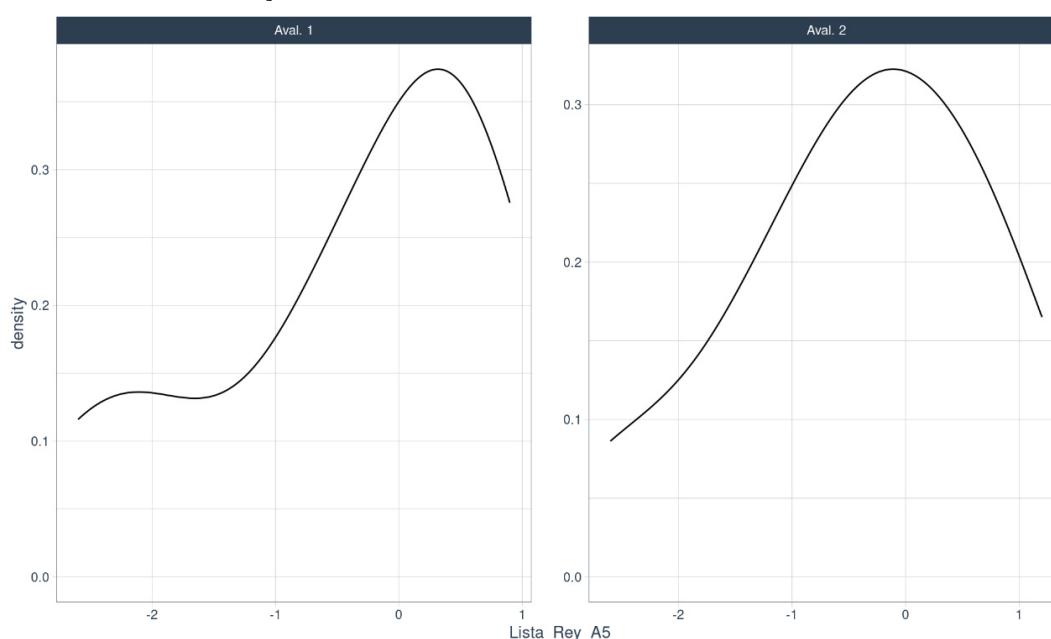
FONTE: O autor (2023)

NOTA: Aval. 1 = avaliação 1 (n=10); Aval. 2 = avaliação 2 (n=10); Fig_Rey_MCP= Figura de Rey memória de curto prazo; *density* = densidade

Teste RAVLT

Na recordação A5, a mediana do escore Z obtida, na primeira avaliação, foi de -0,1 (-2,6 – 0,9). Na segunda avaliação foi de -0,2 (-2,6 – 1,2). Observa-se maior concentração dos resultados entre 0 e 1 na primeira avaliação e entre -1 e zero na segunda avaliação. (Gráfico 8).

GRÁFICO 8 – DISTRIBUIÇÃO DO ESCORE Z DA RECORDAÇÃO A5, DO TESTE DE APRENDIZAGEM AUDITIVO-VERBAL DE REY, DOS PARTICIPANTES COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA QUE RESPONDERAM À AVALIAÇÃO PADRÃO, 2019-2023



FONTE: O autor (2023)

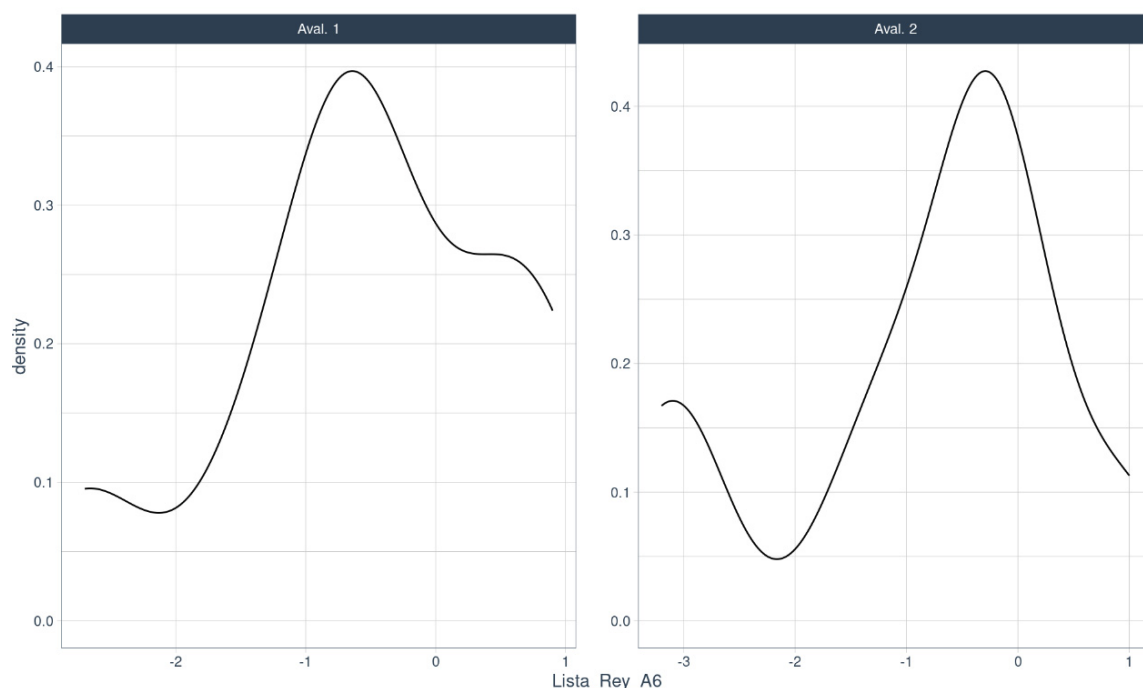
NOTA: Aval. 1 = avaliação 1 (n=10); Aval. 2 = avaliação 2 (n=10); Lista_Rey_A5 = Lista de Rey 5ª repetição; *density* = densidade

A mediana dos resultados dos participantes na recordação A6 foi de -0,6 (-2,7 – 0,9), na primeira avaliação, e de -0,3 (-3,2 – 1,0) na segunda. Em ambas as avaliações, a maior parte dos resultados concentrou-se entre -1 e 0. (Gráfico 9).

Na recordação A7, a mediana obtida na primeira avaliação foi de -0,6 (-2,8 – 0,9) e, na segunda avaliação, de -0,8 (-2,1 – 0,5). Nas duas avaliações a maior parte dos resultados encontra-se entre -1 e -0,5. (Gráfico 10).

No escore de Aprendizagem ao Longo das Tentativas (ALT), obteve-se mediana 0,1 (-1,7 – 0,9), na primeira avaliação e 0,2 (-2,1 – 2,4) na segunda avaliação. Os escores em ambas as avaliações estão próximos a 0. (Gráfico 11).

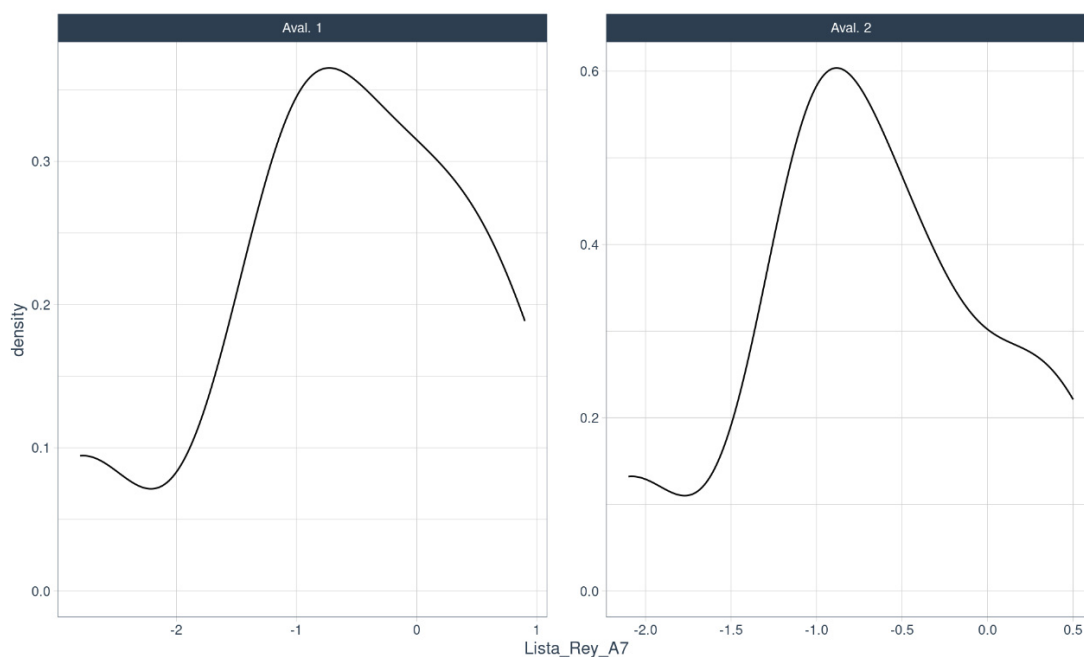
GRÁFICO 9 – DISTRIBUIÇÃO DO ESCORE Z DA RECORDAÇÃO A6, DO TESTE DE APRENDIZAGEM AUDITIVO-VERBAL DE REY, DOS PARTICIPANTES COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA QUE RESPONDERAM À AVALIAÇÃO PADRÃO, 2019-2023



FONTE: O autor (2023)

NOTA: Aval. 1 = avaliação 1 (n=10); Aval. 2 = avaliação 2 (n=10); Lista_Rey_A6 = Lista de Rey recordação após interferência; *density* = densidade

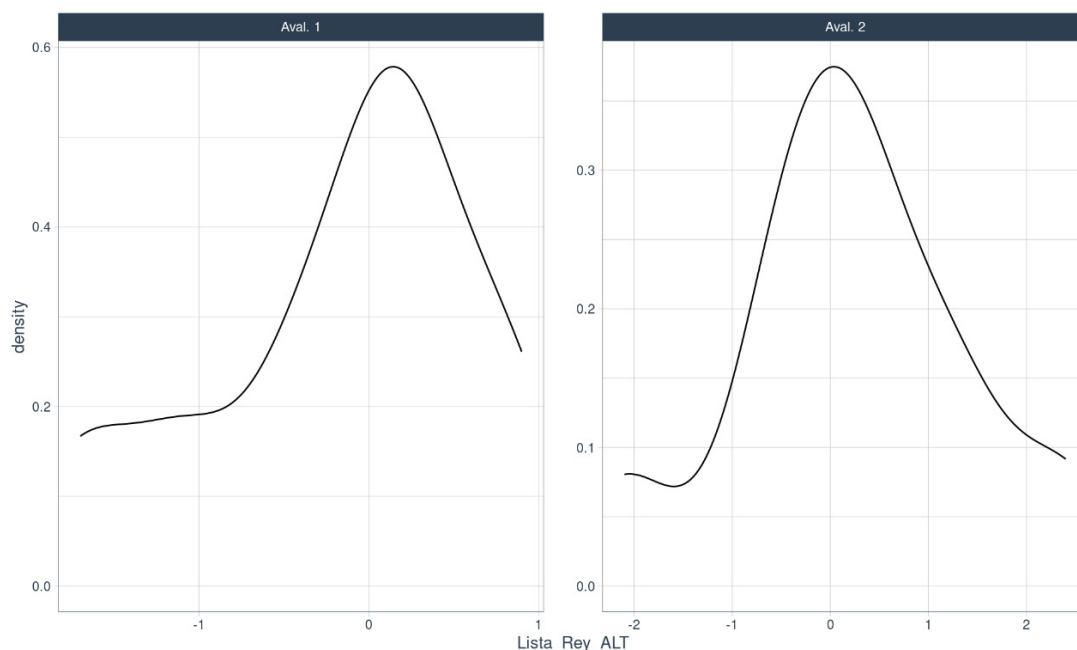
GRÁFICO 10 – DISTRIBUIÇÃO DO ESCORE Z DA RECORDAÇÃO A7, DO TESTE DE APRENDIZAGEM AUDITIVO-VERBAL DE REY, DOS PARTICIPANTES COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, QUE RESPONDERAM À AVALIAÇÃO PADRÃO, 2019-2023



FONTE: O autor (2023)

NOTA: Aval. 1 = avaliação 1 (n=10); Aval. 2 = avaliação 2 (n=10); Lista_Rey_A7 = Lista de Rey recordação de longo prazo; *density* = densidade

GRÁFICO 11 – DISTRIBUIÇÃO DO ESCORE Z DA APRENDIZAGEM AO LONGO DAS TENTATIVAS, DO TESTE DE APRENDIZAGEM AUDITIVO-VERBAL DE REY, DOS PARTICIPANTES COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, QUE RESPONDERAM À AVALIAÇÃO PADRÃO, 2019-2023



FONTE: O autor (2023)

NOTA: Aval. 1 = avaliação 1 (n=10); Aval. 2 = avaliação 2 (n=10); Lista_Rey_ALT = Lista de Rey Aprendizagem ao Longo das Tentativas; *density* = densidade

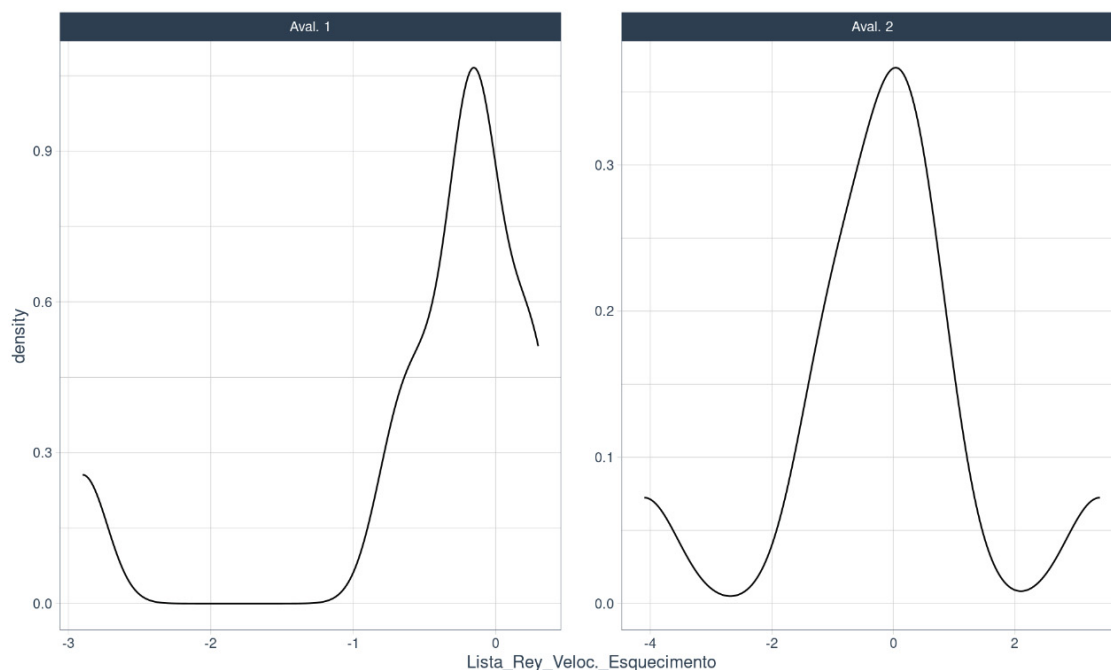
Em relação à velocidade de esquecimento, obteve-se mediana -0,2 (-2,9 – 0,3), na primeira avaliação, e mediana -0,1 (-4,1 – 3,4) na segunda avaliação. Identifica-se que, na primeira avaliação, a maior parte dos resultados encontra-se entre -0,5 e zero e, na segunda avaliação, estão próximos a zero. (Gráfico 12).

BPA

A mediana obtida, na primeira avaliação, em relação à Atenção Concentrada (AC) foi de -0,6 (-1,8 – 1,2) e, na segunda avaliação, foi de 0,2 (-1,9 – 1,4). Observando os gráficos de densidade é possível identificar que, na primeira avaliação, a maior parte dos resultados encontra-se entre -1 e zero e, na segunda avaliação, entre zero e 1. (Gráfico 13).

No que se refere à Atenção Dividida (AD) a mediana obtida na primeira avaliação foi de 0,1 (-1,2 – 1,0) e, na segunda avaliação, de 0,2 (-2,6 – 1,5). Na primeira avaliação, obteve-se distribuição mais homogênea dos resultados, ao passo que na segunda avaliação houve maior concentração ao redor de zero. (Gráfico 14).

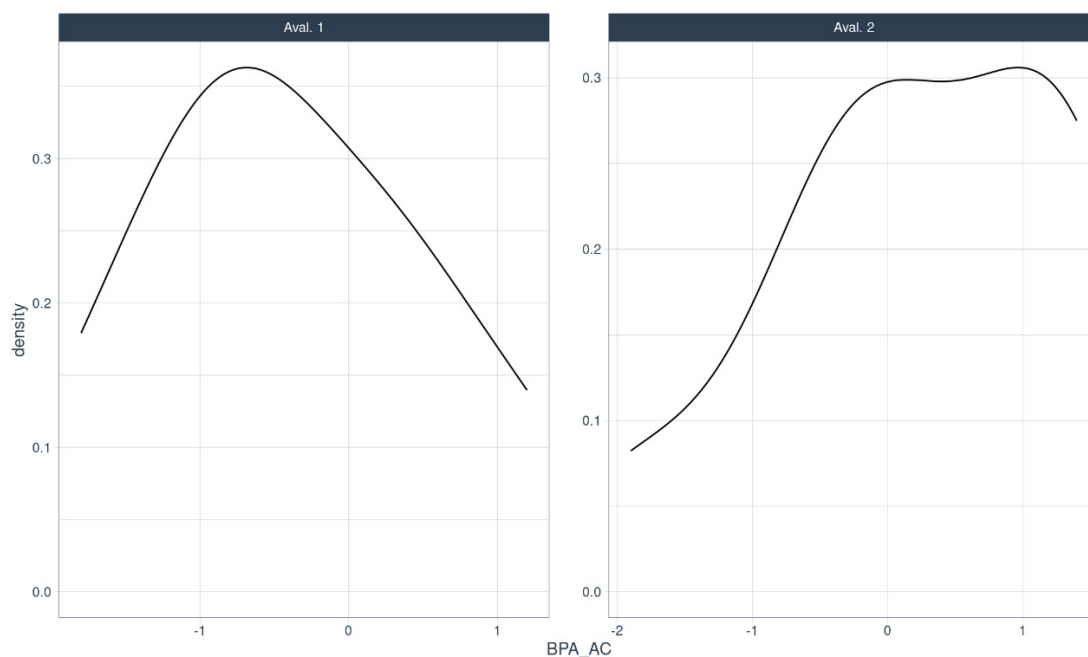
GRÁFICO 12 – DISTRIBUIÇÃO DO ESCORE Z DA VELOCIDADE DE ESQUECIMENTO, DO TESTE DE APRENDIZAGEM AUDITIVO-VERBAL DE REY, DOS PARTICIPANTES COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, QUE RESPONDERAM À AVALIAÇÃO PADRÃO, 2019-2023



FONTE: O autor (2023)

NOTA: Aval. 1 = avaliação 1 (n=10); Aval. 2 = avaliação 2 (n=10); Lista_Rey_Veloc._Esquecimento= Lista de Rey velocidade de esquecimento; *density* = densidade

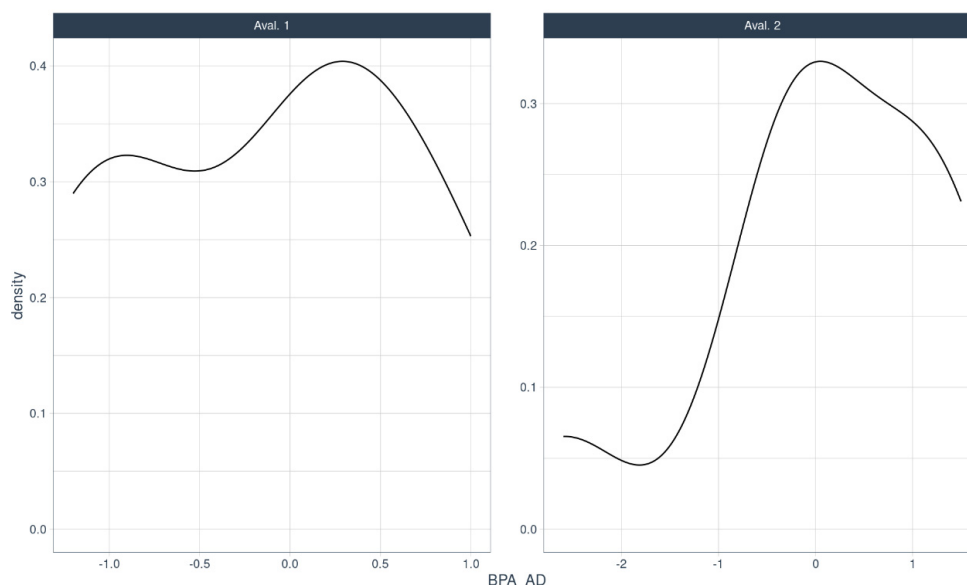
GRÁFICO 13 – DISTRIBUIÇÃO DO ESCORE Z DO TESTE DE ATENÇÃO CONCENTRADA, DOS PARTICIPANTES COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, QUE RESPONDERAM À AVALIAÇÃO PADRÃO, 2019-2023



FONTE: O autor (2023)

NOTA: Aval. 1 = avaliação 1 (n=10); Aval. 2 = avaliação 2 (n=10); BPA_AC = Bateria Psicológica para Avaliação da Atenção, teste de Atenção Concentrada; *density* = densidade

GRÁFICO 14 – DISTRIBUIÇÃO DO ESCORE Z DO TESTE DE ATENÇÃO DIVIDIDA, DOS PARTICIPANTES COM DIAGNÓSTICO DE COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, QUE RESPONDERAM À AVALIAÇÃO PADRÃO, 2019-2023

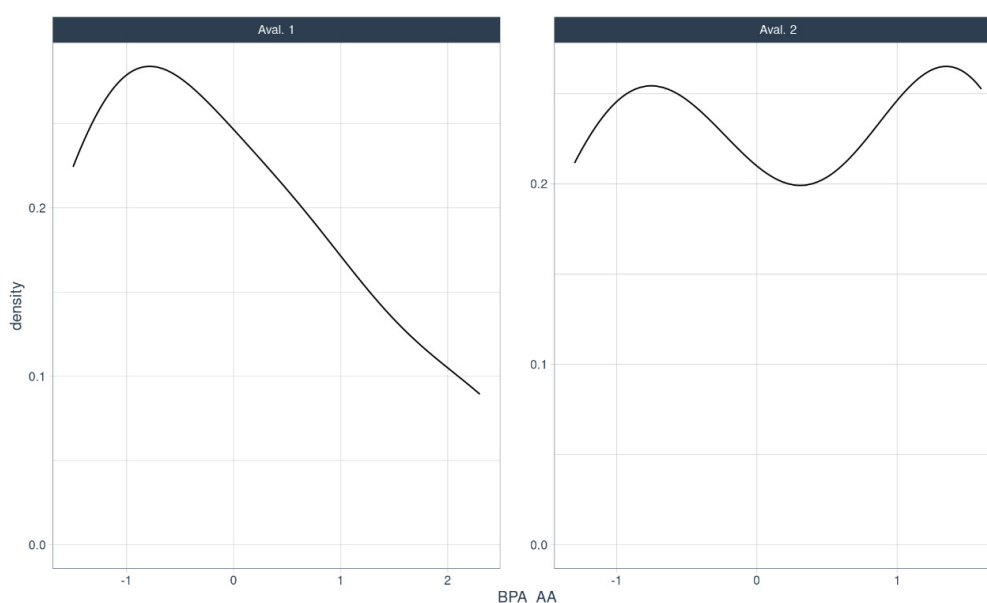


FONTE: O autor (2023)

NOTA: Aval. 1 = avaliação 1 (n=10); Aval. 2 = avaliação 2 (n=10); BPA_AD = Bateria Psicológica para Avaliação da Atenção, teste de Atenção Dividida; *density* = densidade

Em Atenção Alternada (AA) a mediana foi de -0,3 (-1,5 – 2,3) na primeira avaliação e de 0,1 (-1,3 – 1,6), na segunda. Em ambas há concentração dos resultados entre -1 e zero e, na segunda avaliação, também acima de 1. (Gráfico 15).

GRÁFICO 15 – DISTRIBUIÇÃO DO ESCORE Z DO TESTE DE ATENÇÃO ALTERNADA, DOS PARTICIPANTES COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, QUE RESPONDERAM À AVALIAÇÃO PADRÃO, 2019-2023



FONTE: O autor (2023)

NOTA: Aval. 1 = avaliação 1 (n=10); Aval. 2 = avaliação 2 (n=10); BPA_AA = Bateria Psicológica para Avaliação da Atenção, teste de Atenção Alternada; *density* = densidade

Na tabela A4 encontra-se o resumo numérico das variáveis acima apresentadas, em cada uma das duas avaliações separadamente e entre elas. (Apêndice VIII).

Funções executivas

Como descrito anteriormente, o número de participantes avaliados especificamente quanto à habilidade de funções executivas foi pequeno. Logo, os resultados obtidos nessa área serão apresentados de maneira qualitativa e descritiva, com base em dados selecionados, oriundos dos dois instrumentos utilizados ao longo da pesquisa.

Seis (60,0%) participantes foram avaliados pelo Teste Wisconsin de Classificação de Cartas (WCST) em ao menos uma avaliação.

Três (30,0%) participantes responderam ao WCST nas duas avaliações. Em dois casos houve melhora nos resultados quanto aos erros perseverativos de uma avaliação para outra e, em um caso, houve queda de desempenho, mas ainda mantendo-se como preservado. Quanto aos erros não-perseverativos, dois participantes apresentaram queda de desempenho entre as duas avaliações e um obteve melhora em seu resultado.

Dois participantes foram avaliados pelo WCST na segunda avaliação somente. Um deles apresentou desempenho acima da média quanto aos erros perseverativos e não perseverativos e o outro apresentou indicativos de leve comprometimento quanto aos dois tipos de erros. Um participante foi avaliado com o WCST somente na primeira avaliação e apresentou indicativos de leve comprometimento quanto aos erros perseverativos e não perseverativos. (Tabela 48).

Quatro (40,0%) participantes responderam ao FDT, todos na segunda avaliação. Um destes participantes foi avaliado pelo WCST na primeira avaliação e pelo FDT na segunda. Os demais não foram avaliados anteriormente pelo WCST.

Observou-se, com base no FDT, desempenho preservado quanto à inibição em dois casos e indicativo de déficit em outros dois. Quanto à flexibilidade, três participantes apresentaram desempenho preservado e um apresentou indicativo de déficit. (Tabela 49).

TABELA 48 – COMPARATIVO DOS RESULTADOS, POR PARTICIPANTE. QUANTO AOS ERROS PERSEVERATIVOS E NÃO PERSEVERATIVOS DO WCST, NAS DUAS AVALIAÇÕES, EM UMA AMOSTRA DE PESSOAS COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2019- 2023

ERROS PEESEVERATIVOS	PARTICIPANTES	RESUMO NUMÉRICO			
		1ª AVALIAÇÃO		2ª AVALIAÇÃO	
		escore T	Classificação	escore T	Classificação
	P1	-	-	67	Ac.M.
	P3	-	-	37	L.C.
	P5	<20	G.C.	35	L.C.
	P8	55	Ac. M.	45	M.
	P9	40	Ab.M.	55	Ac.M.
	P10	35	L.C.	-	-
ERROS NÃO- PERSEVERATIVOS	PARTICIPANTES	RESUMO NUMÉRICO			
		1ª AVALIAÇÃO		2ª AVALIAÇÃO	
		escore T	Classificação	escore T	Classificação
	P1	-	-	51	Ac.M.
	P3	-	-	35	L.C.
	P5	58	Ac.M.	45	M.
	P8	61	Ac.M.	35	L.C.
	P9	40	Ab. M.	57	Ac.M.
	P10	38	L.C.	-	-

FONTE: O autor (2023)

NOTA: P = participante; G.C. = gravemente comprometido; L.C. = levemente comprometido; Ab. M. = abaixo da média; M. = média; Ac.M. = acima da média

TABELA 49 – DESEMPENHO POR PARTICIPANTE. QUANTO À INIBIÇÃO E FLEXIBILIDADE DO FDT, EM UMA AMOSTRA DE PESSOAS COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2019- 2023

INIBIÇÃO	PARTICIPANTES	TEMPO (seg.)	PERCENTIL
	P4	12	50-75
	P6	71	5-25
	P7	56	5-25
	P10	20	50-75
FLEXIBILIDADE	PARTICIPANTES	TEMPO (seg.)	PERCENTIL
	P4	14	>95
	P6	66	25-50
	P7	61	25-50
	P10	49	5-25

FONTE: O autor (2023)

NOTA: P = participante

4.2.2.1.1 Perfil neuropsicológico: relação entre variáveis

Visando compreender a influência de variáveis clínicas relevantes nas variáveis dependentes, foi realizada análise estatística inferencial através do *Multivariate Covariance Generalized Linear Model*. Os resultados serão apresentados conforme os instrumentos utilizados. Destaca-se que eles devem ser levados em consideração a partir dos modelos desenvolvidos e aqui apresentados, não podendo ser interpretados deslocados dos mesmos.

WISC-IV

As variáveis significativas para o Índice de Compreensão Verbal (ICV) foram: sexo feminino ($p \leq 0,01$), história positiva para SW ($p \leq 0,01$), diagnóstico positivo de DI ($p \leq 0,01$), estar em uso de medicação (monoterapia ou politerapia, $p=0,02$ e $p \leq 0,01$, respectivamente), tempo entre o diagnóstico e a primeira avaliação ($p \leq 0,01$) e idade do diagnóstico ($p \leq 0,01$). (Tabela 50).

TABELA 50 – EFEITO DE VARIÁVEIS INDEPENDENTES SIGNIFICATIVAS EM RELAÇÃO AO ÍNDICE DE COMPREENSÃO VERBAL EM PARTICIPANTES DA AMOSTRA DE PESSOAS COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA QUE RESPONDERAM À AVALIAÇÃO PADRÃO, 2019-2023

COEFICIENTES	ESTIMADO (β)	ERRO PADRÃO	TESTE Z	VALOR p
Intercepto	143,19	1,68	85,10	0,00
Sexo feminino	24,75	1,62	15,27	0,00*
História positiva SW	19,66	6,74	2,92	0,00*
Diagnóstico positivo DI	-69,42	2,09	-33,28	0,00*
Monoterapia	-31,11	13,43	-2,32	0,02*
Politerapia	-32,51	1,04	-31,32	0,00*
Tempo para avaliação	-0,22	0,01	-14,86	0,00*
Idade do diagnóstico	-0,56	0,02	-26,06	0,00*

FONTE: O autor (2023)

NOTA: *Multivariate Covariance Generalized Linear Model*; SW = Síndrome de West; DI = Deficiência Intelectual

O parâmetro estimado para a variável sexo (24,75) indica que quando a participante é do sexo feminino acrescenta na resposta média do ICV 24,75 unidades

em relação ao sexo masculino. Isso indica que pessoas com CET do sexo feminino tendem a ter melhor desempenho em compreensão verbal do que pessoas com CET do sexo masculino.

No que se refere à história positiva de SW, o parâmetro estimado (19,66) indica que pessoas com CET e SW tendem a ter melhor desempenho em compreensão verbal do que pessoas com CET sem SW. Ressalta-se, porém, que há um *outlier* no grupo de participantes com histórico de SW, o que pode ter influenciado nesse resultado, devendo ser interpretado com cautela.

Considerando o modelo apresentado, o parâmetro estimado para a variável diagnóstico positivo de DI (-69,42) indica que participantes com CET e DI tendem a ter um desempenho inferior em compreensão verbal em relação a pessoas com CET sem DI.

Participantes em uso de medicação anticrises (monoterapia ou politerapia) tendem a apresentar um pior desempenho em compreensão verbal do que pessoas com CET sem uso de medicação. Esse resultado é evidenciado pelos parâmetros estimados para monoterapia (-31,11) e politerapia (-32,51).

O parâmetro estimado para a variável tempo entre o diagnóstico e a primeira avaliação, cuja estimativa foi -0,22, indica que a cada acréscimo de uma unidade, em meses, no tempo para avaliação, a resposta média do ICV diminuirá em 0,22 unidades. O parâmetro estimado para a variável idade do diagnóstico (-0,56), indica que a cada acréscimo de uma unidade em meses, a resposta média do ICV diminuirá em 0,56 unidades. Desse modo, quanto maior o tempo para fazer a primeira avaliação e a idade do diagnóstico, menor o desempenho em compreensão verbal.

As variáveis significativas para o Índice de Organização Perceptual (IOP) foram: sexo feminino ($p=0,02$), diagnóstico positivo de DI ($p \leq 0,01$), estar em uso de medicação (monoterapia ou politerapia, $p \leq 0,01$ e $p \leq 0,01$, respectivamente), tempo entre o diagnóstico e a 1ª avaliação ($p \leq 0,01$) e idade do diagnóstico ($p \leq 0,01$). (Tabela 51).

O parâmetro estimado para a variável sexo (8,44) indica que quando a participante é do sexo feminino acrescenta na resposta média do IOP 8,44 unidades em relação ao sexo masculino. Com isso, evidencia que pessoas com CET do sexo feminino tendem a ter melhor desempenho em organização perceptual do que pessoas com CET do sexo masculino.

TABELA 51 – EFEITO DE VARIÁVEIS INDEPENDENTES SIGNIFICATIVAS EM RELAÇÃO AO ÍNDICE DE ORGANIZAÇÃO PERCEPTUAL EM PARTICIPANTES DA AMOSTRA DE PESSOAS COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA QUE RESPONDERAM À AVALIAÇÃO PADRÃO, 2019-2023

COEFICIENTES	ESTIMADO (β)	ERRO PADRÃO	TESTE Z	VALOR p
Intercepto	165,54	3,67	45,07	0,00
Sexo feminino	8,44	3,57	2,36	0,02*
Diagnóstico positivo DI	-59,85	4,59	-13,02	0,00*
Monoterapia	-17,75	2,32	-7,63	0,00*
Politerapia	-23,10	2,01	-11,51	0,00*
Tempo para avaliação	-0,25	0,03	-8,46	0,00*
Idade do diagnóstico	-0,76	0,04	-17,13	0,00*

FONTE: O autor (2023)

NOTA: *Multivariate Covariance Generalized Linear Model*; DI = Deficiência Intelectual

No que se refere ao diagnóstico positivo de DI, o parâmetro estimado (-59,85) indica que pessoas com CET e DI tendem a ter pior desempenho em organização perceptual do que pessoas com CET sem DI.

Participantes em uso de medicação anticrises (monoterapia ou politerapia) tendem a apresentar desempenho inferior em organização perceptual em relação a pessoas com CET sem uso de medicação. Esse resultado é evidenciado pelos parâmetros estimados para monoterapia (-17,75) e politerapia (-23,10).

O parâmetro estimado para a variável tempo entre o diagnóstico e a primeira avaliação (-0,25) indica que a cada acréscimo de uma unidade, em meses, no tempo para avaliação, a resposta média do IOP diminuirá em 0,25 unidades. O parâmetro estimado para a variável idade do diagnóstico (-0,76), indica que a cada acréscimo de uma unidade em meses, a resposta média do IOP diminuirá em 0,76 unidades. Desse modo, e considerando o modelo acima, quanto maior o tempo para fazer a primeira avaliação e a idade do diagnóstico, menor o desempenho em organização perceptual.

Teste da Figura de Rey

As variáveis significativas em relação à percepção visual foram: tempo entre o diagnóstico e a 1ª avaliação ($p=0,02$) e idade do diagnóstico ($p \leq 0,01$). (Tabela 52).

Os parâmetros estimados para as variáveis tempo entre o diagnóstico e a primeira avaliação (-0,02) e idade do diagnóstico (-0,07) indicam que a cada

acréscimo de uma unidade, em meses, no tempo para avaliação e na idade do diagnóstico, a resposta média de percepção visual diminuirá em 0,02 e 0,07 unidades, respectivamente. Assim, quanto maior o tempo para fazer a primeira avaliação e a idade do diagnóstico, menor o desempenho em percepção visual.

TABELA 52 – EFEITO DE VARIÁVEIS INDEPENDENTES SIGNIFICATIVAS EM RELAÇÃO À PERCEPÇÃO VISUAL AVALIADA PELO TESTE DA FIGURA DE REY, EM PARTICIPANTES DA AMOSTRA DE PESSOAS COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA QUE RESPONDERAM À AVALIAÇÃO PADRÃO, 2019-2023

COEFICIENTES	ESTIMADO (β)	ERRO PADRÃO	TESTE Z	VALOR p
Intercepto	2,43	1,05	2,30	0,02*
Tempo para avaliação	-0,02	0,01	-2,40	0,02*
Idade do diagnóstico	-0,07	0,01	-6,10	0,00*

FONTE: O autor (2023)

NOTA: *Multivariate Covariance Generalized Linear Model*

No tocante à memória visual de curto prazo, foram identificadas as seguintes variáveis significativas: história de diagnóstico de epilepsia ($p \leq 0,01$) e estar em uso de medicação (monoterapia ou politerapia, $p \leq 0,01$ e $p \leq 0,01$, respectivamente). (Tabela 53).

TABELA 53 – EFEITO DE VARIÁVEIS INDEPENDENTES SIGNIFICATIVAS EM RELAÇÃO À MEMÓRIA VISUAL DE CURTO PRAZO AVALIADA PELO TESTE DA FIGURA DE REY, EM PARTICIPANTES DA AMOSTRA DE PESSOAS COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA QUE RESPONDERAM À AVALIAÇÃO PADRÃO, 2019-2023

COEFICIENTES	ESTIMADO (β)	ERRO PADRÃO	TESTE Z	VALOR p
Intercepto	-1,42	0,31	-4,63	0,00
Diagnóstico de epilepsia	-3,52	0,60	-5,84	0,00*
Monoterapia	4,45	1,01	4,38	0,00*
Politerapia	2,12	0,64	3,33	0,00*

FONTE: O autor (2023)

NOTA: *Multivariate Covariance Generalized Linear Model*; DI = Deficiência Intelectual

No que se refere à presença do diagnóstico de epilepsia, o parâmetro estimado (-3,52) indica que pessoas com CET e epilepsia tendem a ter um pior desempenho em memória visual de curto prazo do que pessoas com CET sem epilepsia.

Participantes em uso de medicação anticrises (monoterapia ou politerapia) tendem a apresentar um melhor desempenho em memória visual de curto prazo do

que pessoas com CET sem uso de medicação. Esse resultado é evidenciado pelos parâmetros estimados para monoterapia (4,45) e politerapia (2,12), dado o modelo acima.

Teste RAVLT

A variável sexo feminino mostrou-se significativa para as recordações A5 e A6 ($p \leq 0,01$; $p \leq 0,01$). (Tabela 54).

TABELA 54 – EFEITO DA VARIÁVEL INDEPENDENTE SEXO FEMININO EM RELAÇÃO ÀS RECORDAÇÕES A5 E A6 DO TESTE DE APREDIZAGEM AUDITIVO-VERBAL DE REY, EM PARTICIPANTES DA AMOSTRA DE PESSOAS COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA QUE RESPONDERAM À AVALIAÇÃO PADRÃO, 2019-2023

A5	ESTIMADO (β)	ERRO PADRÃO	TESTE Z	VALOR p
Intercepto	0,08	0,20	0,42	0,68
Sexo feminino	-1,85	0,34	-5,48	0,00*
A6	ESTIMADO (β)	ERRO PADRÃO	TESTE Z	VALOR p
Intercepto	-0,19	0,13	-1,45	0,15
Sexo feminino	-1,76	0,23	-7,60	0,00*

FONTE: O autor (2023)

NOTA: *Multivariate Covariance Generalized Linear Model*; RAVLT = Teste de Aprendizagem

O parâmetro estimado para a variável sexo nas recordações A5 (-1,85) e A6 (-1,76) indicam que, quando a participante é do sexo feminino retira na resposta média das recordações A5 e A6, 1,85 e 1,76 unidades em relação ao sexo masculino, respectivamente. Ou seja, pessoas com CET do sexo feminino tendem a ter um pior desempenho na curva de aprendizagem verbal e na evocação imediata do que pessoas com CET do sexo masculino, dado o modelo acima.

As variáveis significativas para a recordação A7 foram: sexo feminino ($p \leq 0,01$), diagnóstico de epilepsia, estar em uso de medicação (monoterapia ou politerapia, $p=0,02$ e $p \leq 0,01$, respectivamente), tempo entre o diagnóstico e a 1ª avaliação ($p \leq 0,01$) e idade do diagnóstico ($p \leq 0,01$). (Tabela 55).

O parâmetro estimado para a variável sexo, cuja estimativa foi -1,84, indica que quando a participante é do sexo feminino retira da resposta média da recordação A7 1,84 unidades em relação ao sexo masculino. Apontando que pessoas com CET do sexo feminino tendem a ter desempenho inferior na evocação verbal tardia em relação a pessoas com CET do sexo masculino.

TABELA 55 – EFEITO DE VARIÁVEIS INDEPENDENTES SIGNIFICATIVAS EM RELAÇÃO À RECORDAÇÃO A7 DO TESTE DE APREDIZAGEM AUDITIVO-VERBAL DE REY, EM PARTICIPANTES DA AMOSTRA DE PESSOAS COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA QUE RESPONDERAM À AVALIAÇÃO PADRÃO, 2019-2023

COEFICIENTES	ESTIMADO (β)	ERRO PADRÃO	TESTE Z	VALOR p
Intercepto	-0,49	0,21	-2,36	0,02
Sexo feminino	-1,84	0,11	-17,00	0,00*
Diagnóstico de epilepsia	1,34	0,21	6,27	0,00*
Monoterapia	-0,62	0,26	-2,39	0,02*
Politerapia	-1,24	0,16	-7,65	0,00*
Tempo para avaliação	-0,01	0,00	-3,35	0,00*
Idade do diagnóstico	0,01	0,00	5,19	0,00*

FONTE: O autor (2023)

NOTA: *Multivariate Covariance Generalized Linear Model*; SW = Síndrome de West; DI = Deficiência Intelectual

No que se refere à história positiva de diagnóstico de epilepsia, o parâmetro estimado (1,34) indica que pessoas com CET e epilepsia tendem a ter melhor desempenho em evocação tardia do que pessoas com CET sem epilepsia.

Participantes em uso de medicação anticrises (monoterapia ou politerapia) tendem a apresentar um pior desempenho em evocação tardia do que pessoas com CET sem uso de medicação. Esse resultado é evidenciado pelos parâmetros estimados para monoterapia (-0,62) e politerapia (-1,24).

O parâmetro estimado para a variável tempo entre o diagnóstico e a primeira avaliação, cuja estimativa foi -0,01, indica que a cada acréscimo de uma unidade, em meses, no tempo para avaliação, a resposta média da recordação A7 diminuirá em 0,01 unidades. O parâmetro estimado para a variável idade do diagnóstico (0,01), indica que a cada acréscimo de uma unidade em meses, a resposta média do ICV aumentará em 0,01 unidades. Desse modo, e considerando o modelo acima, quanto maior o tempo para fazer a primeira avaliação, menor o desempenho em evocação tardia e, quanto maior a idade do diagnóstico, maior o desempenho em evocação tardia.

Em relação à Aprendizagem ao Longo das Tentativas (ALT) encontrou-se como variáveis significativas o sexo feminino ($p \leq 0,01$) e a idade do diagnóstico ($p \leq 0,01$). (Tabela 56).

TABELA 56 – EFEITO DE VARIÁVEIS INDEPENDENTES SIGNIFICATIVAS EM RELAÇÃO À APRENDIZAGEM AO LONGO DAS TENTATIVAS DO TESTE DE APREDIZAGEM AUDITIVO-VERBAL DE REY, EM PARTICIPANTES DA AMOSTRA DE PESSOAS COM DIAGNÓSTICO DE COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA QUE RESPONDERAM À AVALIAÇÃO PADRÃO, 2019-2023

COEFICIENTES	ESTIMADO (β)	ERRO PADRÃO	TESTE Z	VALOR p
Intercepto	-0,23	0,11	-2,08	0,03
Sexo feminino	-0,49	0,15	-3,17	0,00*
Idade do diagnóstico	0,01	0,00	4,91	0,00*

FONTE: O autor (2023)

NOTA: *Multivariate Covariance Generalized Linear Model*

O parâmetro estimado para a variável sexo (-0,49) indica que quando a participante é do sexo feminino retira da resposta média do ALT 0,49 unidades em relação ao sexo masculino. Com isso, evidencia que pessoas com CET do sexo feminino tendem a ter pior desempenho quanto à aprendizagem ao longo do tempo do que pessoas com CET do sexo masculino.

O parâmetro estimado para a variável idade do diagnóstico (0,01), indica que a cada acréscimo de uma unidade em meses, a resposta média da ALT aumentará em 0,01 unidades. Desse modo, quanto maior o tempo para o diagnóstico, melhor a aprendizagem ao longo do tempo.

No que se refere à velocidade de esquecimento as variáveis significativas foram o sexo feminino ($p=0,02$) e o diagnóstico positivo de DI ($p \leq 0,01$). (Tabela 57).

TABELA 57 – EFEITO DE VARIÁVEIS INDEPENDENTES SIGNIFICATIVAS EM RELAÇÃO À VELOCIDADE DE ESQUECIMENTO DO TESTE DE APREDIZAGEM AUDITIVO-VERBAL DE REY, EM PARTICIPANTES DA AMOSTRA DE PESSOAS COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA QUE RESPONDERAM À AVALIAÇÃO PADRÃO, 2019-2023

COEFICIENTES	ESTIMADO (β)	ERRO PADRÃO	TESTE Z	VALOR p
Intercepto	-0,15	0,22	-0,66	0,51
Sexo feminino	1,40	0,61	2,30	0,02*
Diagnóstico de DI	-3,20	0,69	-4,61	0,00*

FONTE: O autor (2023)

NOTA: *Multivariate Covariance Generalized Linear Model*; DI = Deficiência Intelectual

O parâmetro estimado para a variável sexo (1,40) indica que quando a participante é do sexo feminino acrescenta na resposta média da velocidade de esquecimento 1,40 unidades em relação ao sexo masculino. Com isso, evidencia que pessoas com CET do sexo feminino tendem a reter uma maior quantidade de

conteúdo aprendido que resiste ao efeito do tempo, do que pessoas com CET do sexo masculino.

Considerando o modelo acima, o parâmetro estimado para a variável diagnóstico positivo de DI (-3,20) indica que participantes com CET e DI tendem a ter um desempenho inferior quanto a reter conteúdos aprendidos que resistem ao efeito do tempo, em relação a pessoas com CET sem DI.

BPA

Não há evidência de que qualquer variável independente tenha influência significativa sobre a variável dependente Atenção Concentrada (AC), conforme o modelo desenvolvido.

As variáveis significativas para a Atenção Dividida (AD) foram: sexo feminino ($p \leq 0,01$), diagnóstico de epilepsia ($p \leq 0,01$), diagnóstico positivo de DI ($p \leq 0,01$) e estar em uso de medicação (monoterapia ou politerapia, $p \leq 0,01$ e $p \leq 0,01$, respectivamente). (Tabela 58).

TABELA 58 – EFEITO DE VARIÁVEIS INDEPENDENTES SIGNIFICATIVAS EM RELAÇÃO À ATENÇÃO DIVIDIDA DA BATERIA PSICOLÓGICA PARA AVALIAÇÃO DA ATENÇÃO, EM PARTICIPANTES DA AMOSTRA DE PESSOAS COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA QUE RESPONDERAM À AVALIAÇÃO PADRÃO, 2019-2023

COEFICIENTES	ESTIMADO (β)	ERRO PADRÃO	TESTE Z	VALOR p
Intercepto	0,77	0,14	5,50	0,00*
Sexo feminino	-1,63	0,26	-6,29	0,00*
Diagnóstico de epilepsia	1,25	0,30	4,15	0,00*
Diagnóstico positivo DI	-0,94	0,36	-2,61	0,01*
Monoterapia	-1,70	0,41	-4,13	0,00*
Politerapia	-2,20	0,27	-8,12	0,00*

FONTE: O autor (2023)

NOTA: *Multivariate Covariance Generalized Linear Model*; DI = Deficiência Intelectual

O parâmetro estimado para a variável sexo (-1,63) indica que quando a participante é do sexo feminino retira da resposta média da AD 1,63 unidades em relação ao sexo masculino. Apontando que pessoas com CET do sexo feminino tendem a ter menor desempenho em atenção dividida do que pessoas com CET do sexo masculino, dado o modelo acima.

No que se refere ao diagnóstico de epilepsia, o parâmetro estimado (1,25) indica que pessoas com CET e epilepsia tendem a ter melhor desempenho em atenção dividida do que pessoas com CET sem epilepsia, dado o modelo acima.

O parâmetro estimado para a variável diagnóstico positivo de DI (-0,94) indica que participantes com CET e DI tendem a ter um desempenho inferior em atenção dividida em relação a pessoas com CET sem DI, conforme o modelo.

Participantes em uso de medicação anticrises (monoterapia ou politerapia) tendem a apresentar um pior desempenho em atenção dividida do que pessoas com CET sem uso de medicação. Esse resultado é evidenciado pelos parâmetros estimados para monoterapia (-1,70) e politerapia (-2,20), dado o modelo acima.

As variáveis significativas para a Atenção Alternada (AA) foram sexo feminino ($p \leq 0,01$) e estar em tratamento com monoterapia ($p \leq 0,01$). (Tabela 59).

TABELA 59 – EFEITO DE VARIÁVEIS INDEPENDENTES SIGNIFICATIVAS EM RELAÇÃO À ATENÇÃO ALTERNADA DA BATERIA PSICOLÓGICA PARA AVALIAÇÃO DA ATENÇÃO, EM PARTICIPANTES DA AMOSTRA DE PESSOAS COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA QUE RESPONDERAM À AVALIAÇÃO PADRÃO, 2019-2023

COEFICIENTES	ESTIMADO (β)	ERRO PADRÃO	TESTE Z	VALOR p
Intercepto	0,81	0,30	2,73	0,01
Sexo feminino	-1,35	0,44	-3,07	0,00*
Monoterapia	-1,55	0,48	-3,24	0,00*

FONTE: O autor (2023)

NOTA: *Multivariate Covariance Generalized Linear Model*; DI = Deficiência Intelectual

O parâmetro estimado para a variável sexo (-1,35) indica que pessoas com CET do sexo feminino tendem a ter menor desempenho em atenção alternada do que pessoas com CET do sexo masculino. Participantes em tratamento com monoterapia tendem a apresentar um pior desempenho em atenção alternada do que pessoas com CET sem uso de medicação. Esse resultado é evidenciado pelo parâmetro estimado para monoterapia (-1,55), com base no modelo acima.

4.2.2.2 Grupo Avaliação Funcional

Compuseram este grupo 10 participantes, 6 (60,0%) do sexo masculino, com mediana de idade na primeira avaliação de 110,5 (79 – 195) meses e na segunda

avaliação média de idade de $185,4 \pm 51,9$ meses. A mediana de tempo entre o diagnóstico de CET e a primeira avaliação foi de 100,0 (55 – 175) meses e a mediana de tempo entre as duas avaliações foi de 72,5 (29 – 91) meses. A mediana de idade dos primeiros sintomas que levaram ao diagnóstico foi de 4,5 (0,0 – 24,0) meses e a mediana de idade do diagnóstico foi de 10,5 (3,0 – 96,0) meses. A mediana do tempo entre os primeiros sintomas e o diagnóstico de CET foi de 3,5 (0,0 – 93,0) meses.

Todos os 10 (100,0%) participantes apresentavam história de epilepsia, 5 (50,0%) com histórico de SW. A mediana de idade de início das crises foi de 4,5 (0,0 – 24,0) meses.

Na primeira avaliação, 6 (60,0%) participantes apresentavam crises epiléticas controladas. O tempo médio para controle das crises, considerando os casos controlados na segunda avaliação, foi de $92,0 \pm 28,1$ meses.

Oito (80,0%) participantes estavam em tratamento com politerapia e 2 (20,0%) em monoterapia. Na segunda avaliação, 5 (50,0%) apresentavam controle das crises. Sete (70,0%) participantes estavam em politerapia e 3 (20,0%) em monoterapia.

Os dez (100,0%) participantes deste grupo passaram por estudo genético realizado pela equipe da USP. Oito (80,0%) apresentaram mutação em *TSC2* e 2 (20,0%) não tiveram mutação identificada (*NMI*). Quanto ao tipo de variante, entre os 8 participantes com mutação identificada, 2 (25,0%) foram *frameshift* e 2 (25,0%) *splicing*. As demais variantes ocorreram na frequência de um (12,5%) participante em cada (*in-frame deletion*, *large duplication*, *missense* e *nonsense*).

Com base em avaliações anteriores com o questionário CARS e com critérios do DSM-5, sete participantes (70,0%) apresentavam o diagnóstico de TEA. Nas duas avaliações realizadas na presente pesquisa, todos ($n=10$; 100%) os participantes apresentaram critérios funcionais para o diagnóstico de DI, com base na Escala de Comportamento Adaptativo Víneland (VABS).

Os dados qualitativos e quantitativos são apresentados nas Tabelas A1 a A3. (Apêndices V a VII)

4.2.2.2.1 Perfil funcional descritivo

Todos os participantes foram avaliados pela VABS em dois momentos. As medidas que compuseram as análises são os subdomínios que constituem a escala,

formando os domínios. Do domínio de Comunicação foram utilizadas as medidas de comunicação receptiva, comunicação expressiva e comunicação escrita. Do domínio de Atividade de Vida Diária (AVD) foram utilizadas as medidas de AVD pessoal, AVD doméstica e AVD comunidade. Quanto ao domínio de Socialização, foram utilizadas as medidas de relacionamentos interpessoais, brincadeiras e lazer e habilidades de enfrentamento.

Comparando-se as duas avaliações, foram obtidos dados de resumo numérico e gráficos de densidade. Os resultados serão apresentados conforme os domínios avaliados.

Comunicação

A mediana do escore de comunicação receptiva, na primeira avaliação, foi de -0,6 (-1,7 – -0,3), ao passo que na segunda avaliação foi de 1,1 (-0,3 – 1,8). Observa-se, a partir dos gráficos de densidade apresentados no Gráfico 16, que na primeira avaliação a maior parte dos resultados se concentra próximo a -0,5, enquanto na segunda avaliação está entre 1,0 e 1,5.

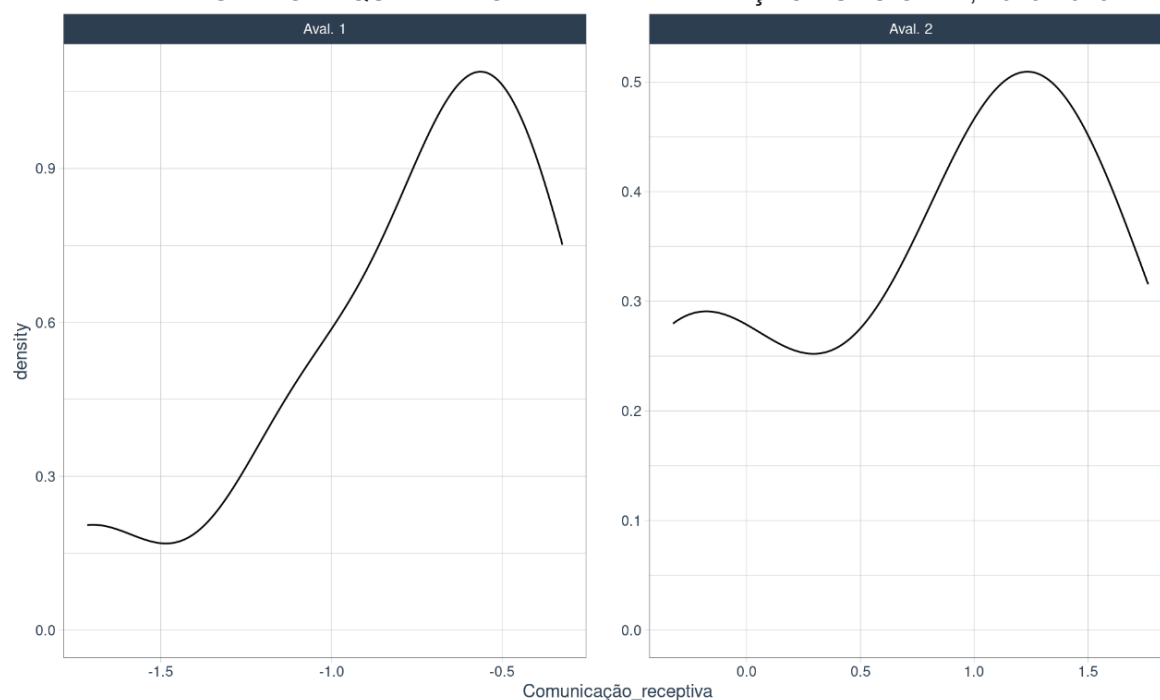
Na comunicação expressiva obteve-se mediana dos escores de -0,5 (-1,1 – 0,1), na primeira avaliação, e de 0,5 (-1,2 – 2,3) na segunda avaliação. Na primeira avaliação houve uma distribuição mais homogênea dos resultados entre -1,0 e zero, enquanto na segunda avaliação a maior parte dos resultados se concentrou entre zero e 1. (Gráfico 17).

A mediana quanto à comunicação escrita, na primeira avaliação, foi de -0,7 (Mín.= -0,7; Máx.= -0,2) com maior concentração dos resultados próximos a -0,7. Na segunda avaliação, a mediana foi de 0,3 (-0,7 – 2,2), com a maior parte dos resultados entre 0,5 e 1. (Gráfico 18).

Atividade de Vida Diária (AVD)

A mediana dos escores em AVD pessoal foi de 0,1 (-1,5 – 0,4), na primeira avaliação e de 0,6 (-2,1 – 1,9) na segunda avaliação. Na primeira avaliação a maior parte dos resultados se concentrou entre zero e 0,5 e na segunda avaliação entre 0,5 e 1,0. O comportamento da curva, em cada uma das avaliações, é semelhante, com pico de concentração dos resultados em uma região. (Gráfico 19).

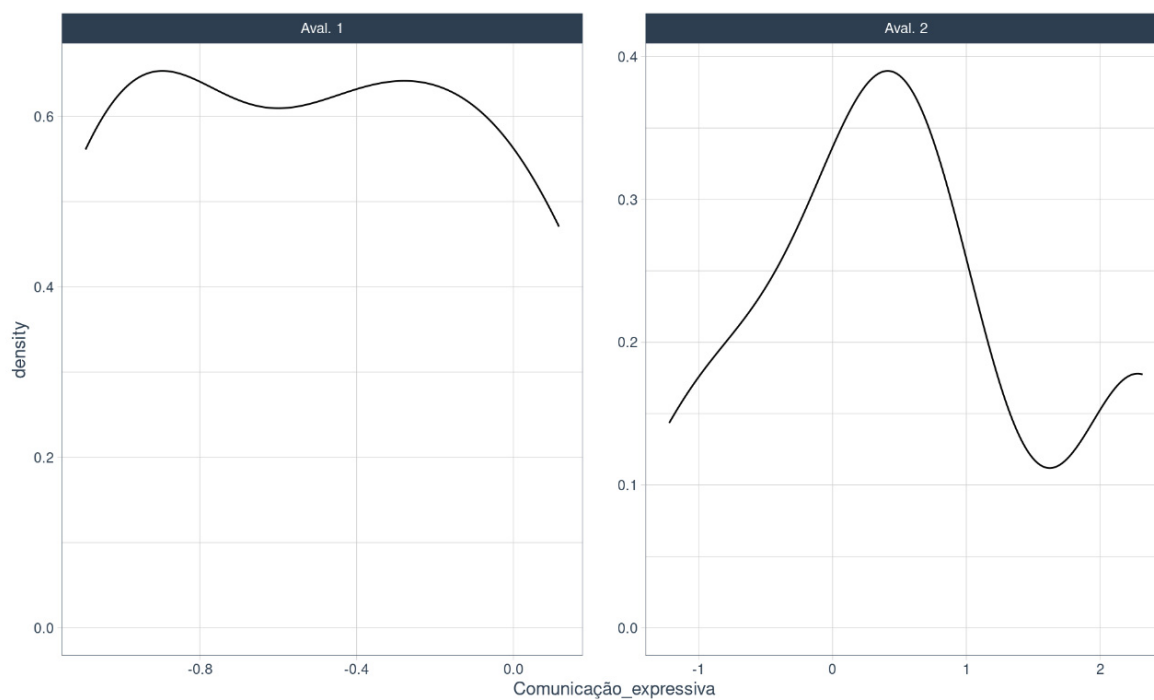
GRÁFICO 16 – DISTRIBUIÇÃO DO ESCORE Z DO SUBDOMÍNIO COMUNICAÇÃO RECEPTIVA DA ESCALA VÍNELAND DOS PARTICIPANTES COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA QUE RESPONDERAM À AVALIAÇÃO FUNCIONAL, 2019-2023



FONTE: O autor (2023)

NOTA: Aval. 1 = avaliação 1 (n=10); Aval. 2 = avaliação 2 (n=10); *density* = densidade

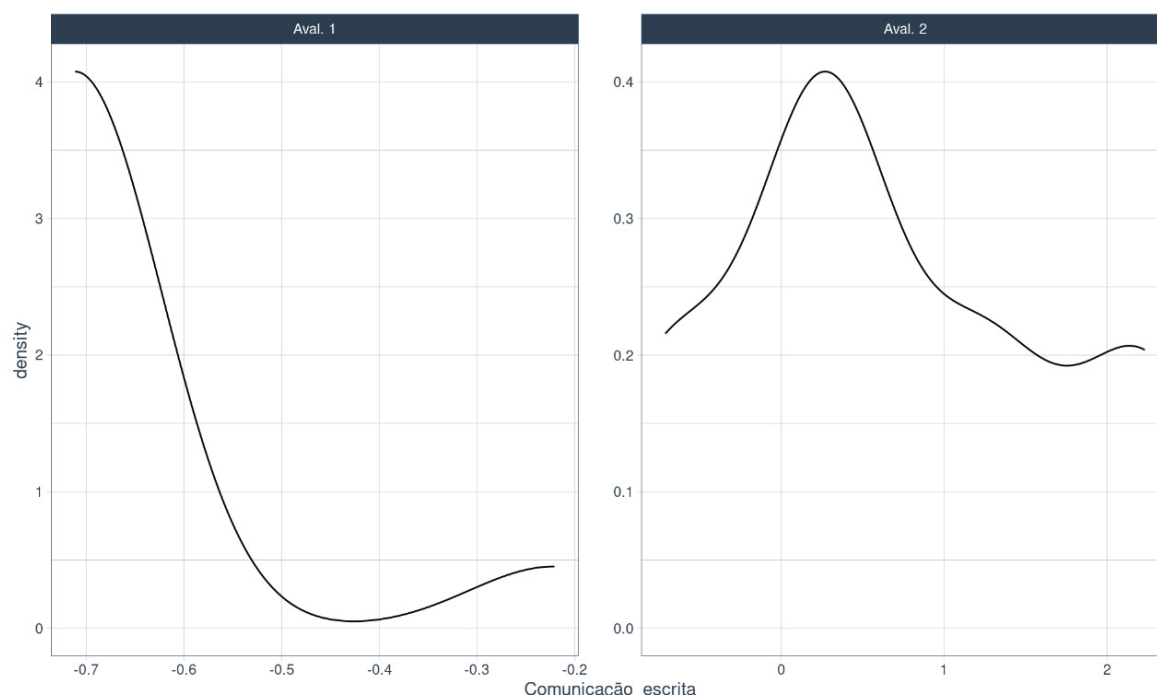
GRÁFICO 17 – DISTRIBUIÇÃO DO ESCORE Z DO SUBDOMÍNIO COMUNICAÇÃO EXPRESSIVA DA ESCALA VÍNELAND DOS PARTICIPANTES COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA QUE RESPONDERAM À AVALIAÇÃO FUNCIONAL, 2019-2023



FONTE: O autor (2023)

NOTA: Aval. 1 = avaliação 1 (n=10); Aval. 2 = avaliação 2 (n=10); *density* = densidade

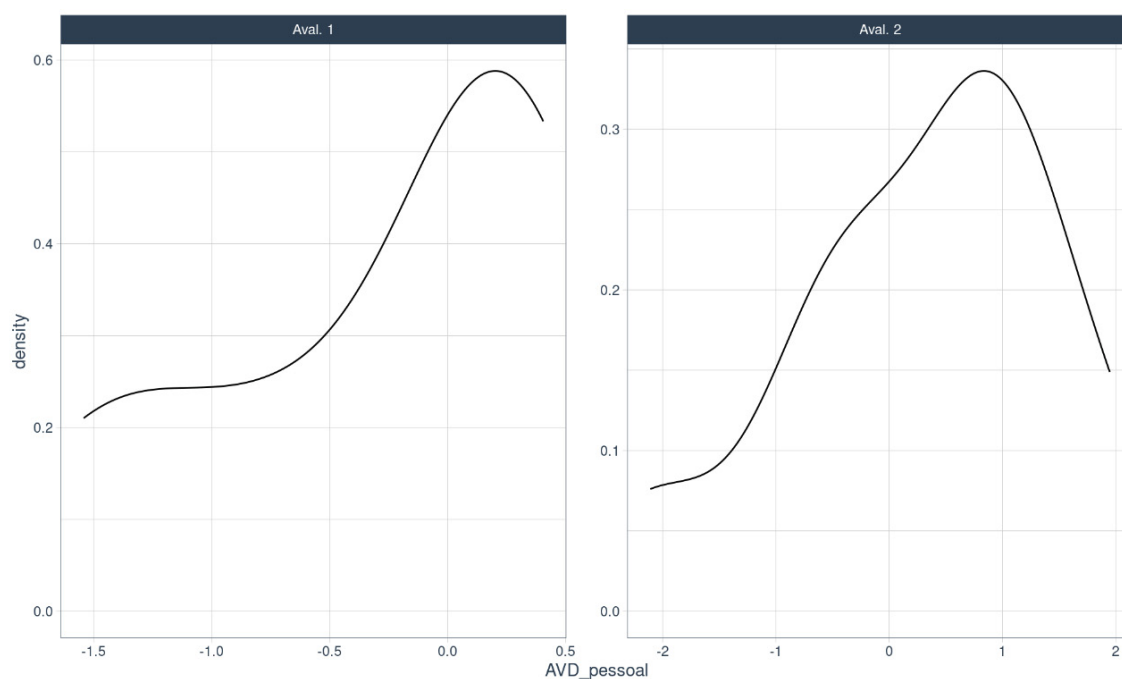
GRÁFICO 18 – DISTRIBUIÇÃO DO ESCORE Z DO SUBDOMÍNIO COMUNICAÇÃO ESCRITA DA ESCALA VÍNELAND DOS PARTICIPANTES COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, QUE RESPONDERAM À AVALIAÇÃO FUNCIONAL, 2019-2023



FONTE: O autor (2023)

NOTA: Aval. 1 = avaliação 1 (n=10); Aval. 2 = avaliação 2 (n=10); *density* = densidade

GRÁFICO 19 – DISTRIBUIÇÃO DO ESCORE Z DO SUBDOMÍNIO ATIVIDADE DE VIDA DIÁRIA PESSOAL DA ESCALA VÍNELAND DOS PARTICIPANTES COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, QUE RESPONDERAM À AVALIAÇÃO FUNCIONAL, 2019-2023

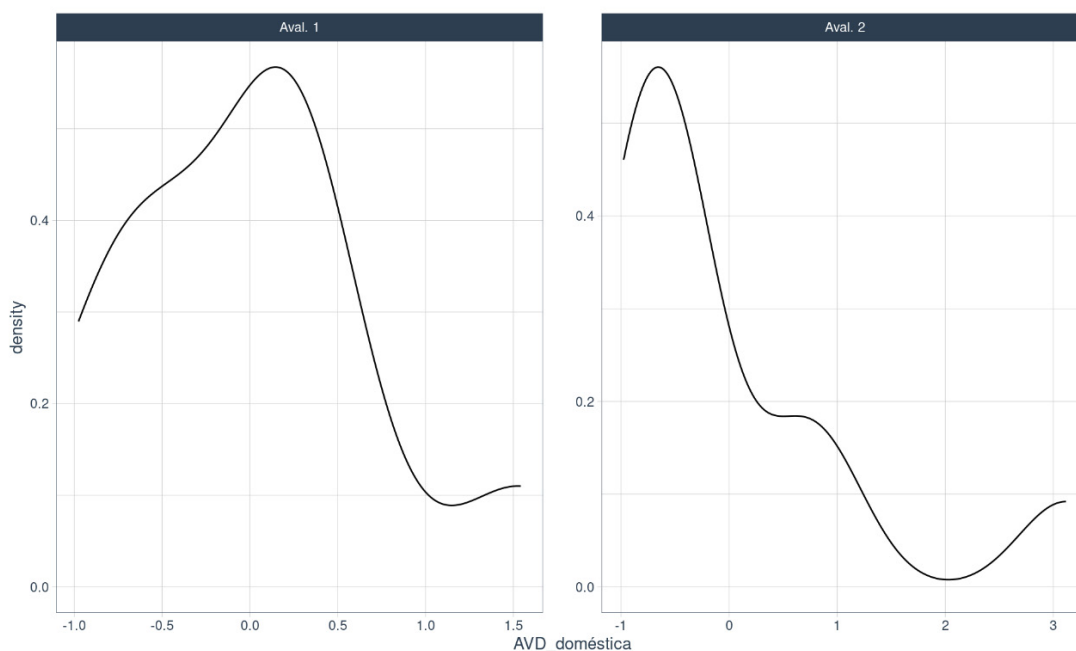


FONTE: O autor (2023)

NOTA: Aval. 1 = avaliação 1 (n=10); Aval. 2 = avaliação 2 (n=10); AVD_pessoal = Atividade de Vida Diária pessoal; *density* = densidade

Na AVD doméstica foi obtida, na primeira avaliação, mediana de 0,1 (-1,0 – 1,5) e, na segunda avaliação, de -0,5 (-1,0 – 3,1). Na primeira avaliação, a maior parte dos resultados concentrou-se próximo a zero e, na segunda avaliação, entre -1,0 e zero. Assim como observado nos gráficos de AVD pessoal, aqui também se observa um pico de concentração dos resultados em uma região. (Gráfico 20).

GRÁFICO 20 – DISTRIBUIÇÃO DO ESCORE Z DO SUBDOMÍNIO ATIVIDADE DE VIDA DIÁRIA DOMÉSTICA DA ESCALA VÍNELAND DOS PARTICIPANTES COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, QUE RESPONDERAM À AVALIAÇÃO FUNCIONAL, 2019-2023



FONTE: O autor (2023)

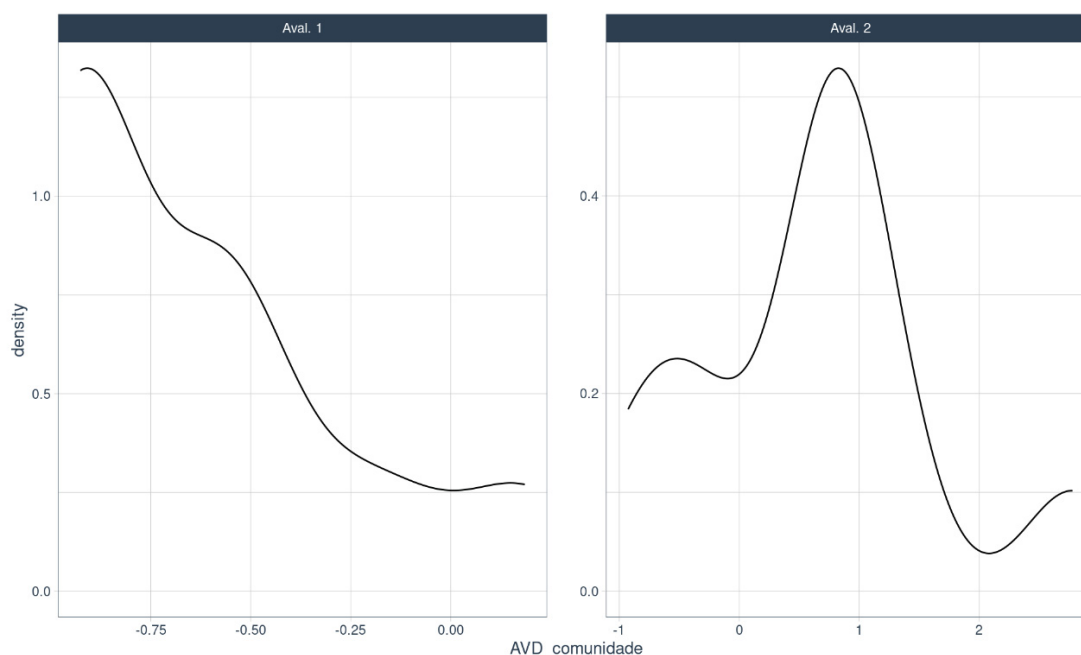
NOTA: Aval. 1 = avaliação 1 (n=10); Aval. 2 = avaliação 2 (n=10); AVD_doméstica = Atividade de Vida Diária doméstica; *density* = densidade

A mediana dos resultados em AVD comunidade foi de -0,7 (-0,9 – 0,2), na primeira avaliação e de 0,7 (-0,9 – 2,8) na segunda avaliação. Na primeira avaliação a maior parte dos resultados se concentrou próxima a -1,0, enquanto na segunda avaliação próxima a 1,0. (Gráfico 21).

Socialização

No que se refere aos relacionamentos interpessoais, a mediana obtida foi de -0,4 (-1,3 – 0,8) na primeira avaliação e de -0,1 (-1,0 – 2,0) na segunda avaliação. Em ambas as avaliações, a maior parte dos resultados concentrou-se entre -0,5 e 1,0. (Gráfico 22).

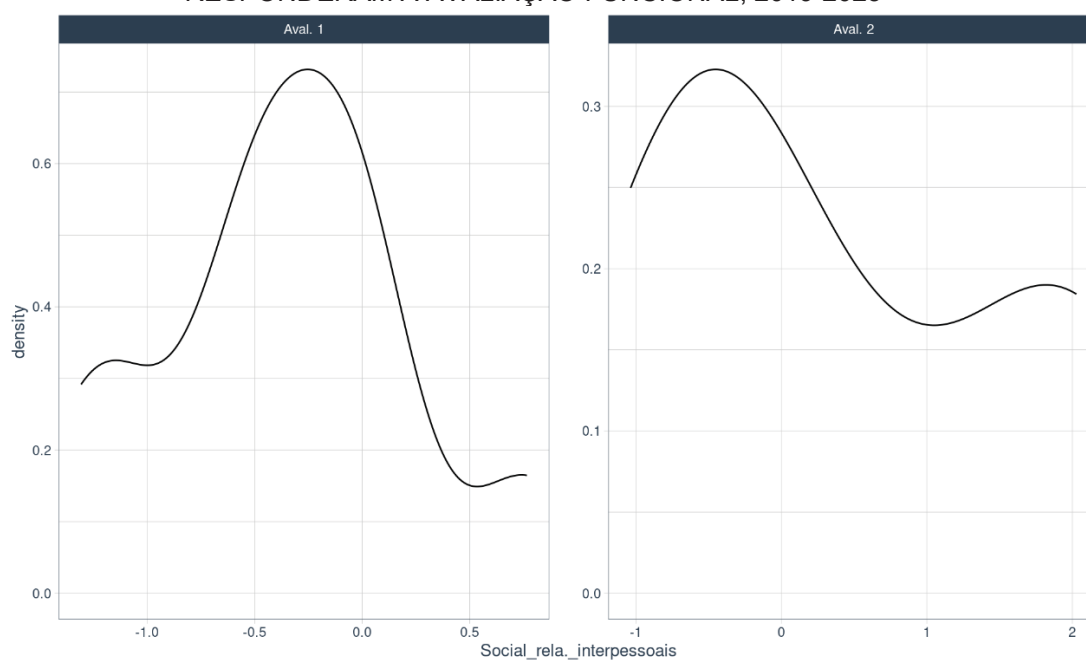
GRÁFICO 21 – DISTRIBUIÇÃO DO ESCORE Z DO SUBDOMÍNIO ATIVIDADE DE VIDA DIÁRIA RELACIONADA À COMUNIDADE DA ESCALA VÍNELAND DOS PARTICIPANTES COM DIAGNÓSTICO DE COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, QUE RESPONDERAM À AVALIAÇÃO FUNCIONAL, 2019-2023



FONTE: O autor (2023)

NOTA: Aval. 1 = avaliação 1 (n=10); Aval. 2 = avaliação 2 (n=10); AVD_comunidade = Atividade de Vida Diária comunidade; *density* = densidade

GRÁFICO 22 – DISTRIBUIÇÃO DO ESCORE Z DO SUBDOMÍNIO RELACIONAMENTOS INTERPESSOAIS DA ESCALA VÍNELAND DOS PARTICIPANTES COM DIAGNÓSTICO DE COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, QUE RESPONDERAM À AVALIAÇÃO FUNCIONAL, 2019-2023

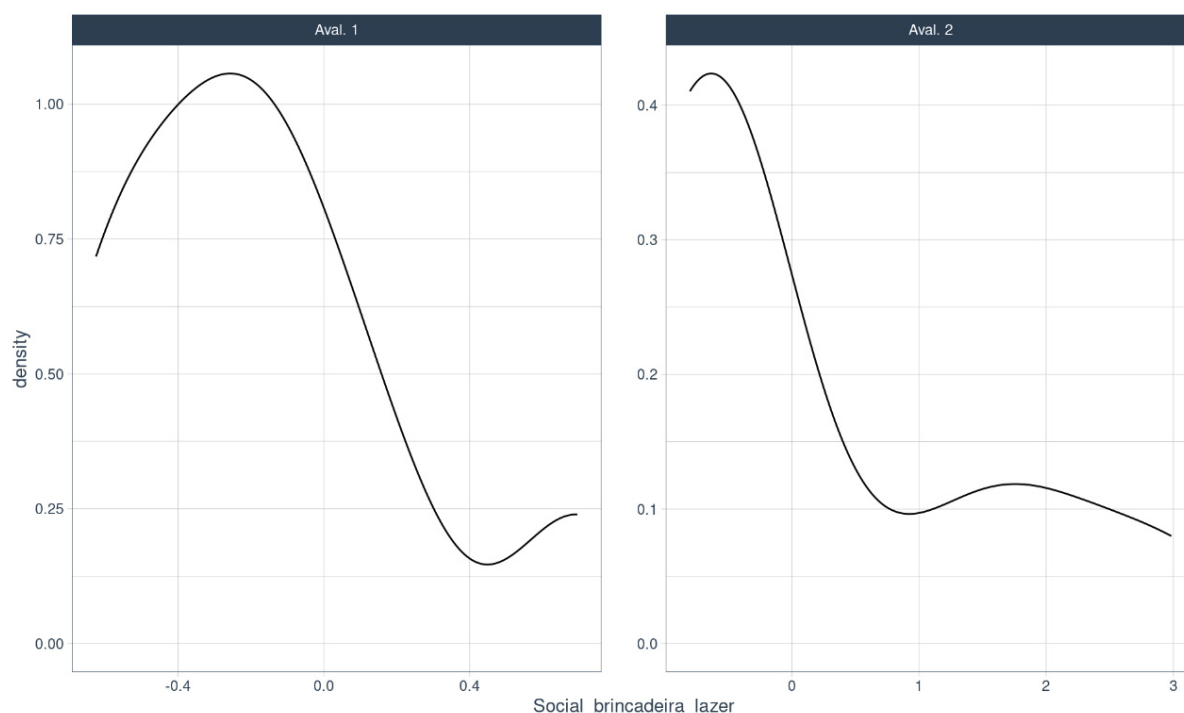


FONTE: O autor (2023)

NOTA: Aval. 1 = avaliação 1 (n=10); Aval. 2 = avaliação 2 (n=10); Social_rela_interpersonais = socialização-relacionamentos interpessoais; *density* = densidade

A mediana encontrada em brincadeiras e lazer foi de -0,2 (-0,6 – 0,7), na primeira avaliação e de -0,5 (-0,8 – 3,0) na segunda avaliação. Em ambas, a maior parte dos resultados concentrou-se entre -0,5 e zero. Nota-se comportamento semelhante nas curvas dos gráficos de densidade, representados no Gráfico 23, entre as duas avaliações.

GRÁFICO 23 – DISTRIBUIÇÃO DO ESCORE Z DO SUBDOMÍNIO BRINCADEIRA E LAZER DA ESCALA VÍNELAND DOS PARTICIPANTES COM DIAGNÓSTICO DE COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, QUE RESPONDERAM À AVALIAÇÃO FUNCIONAL, 2019-2023



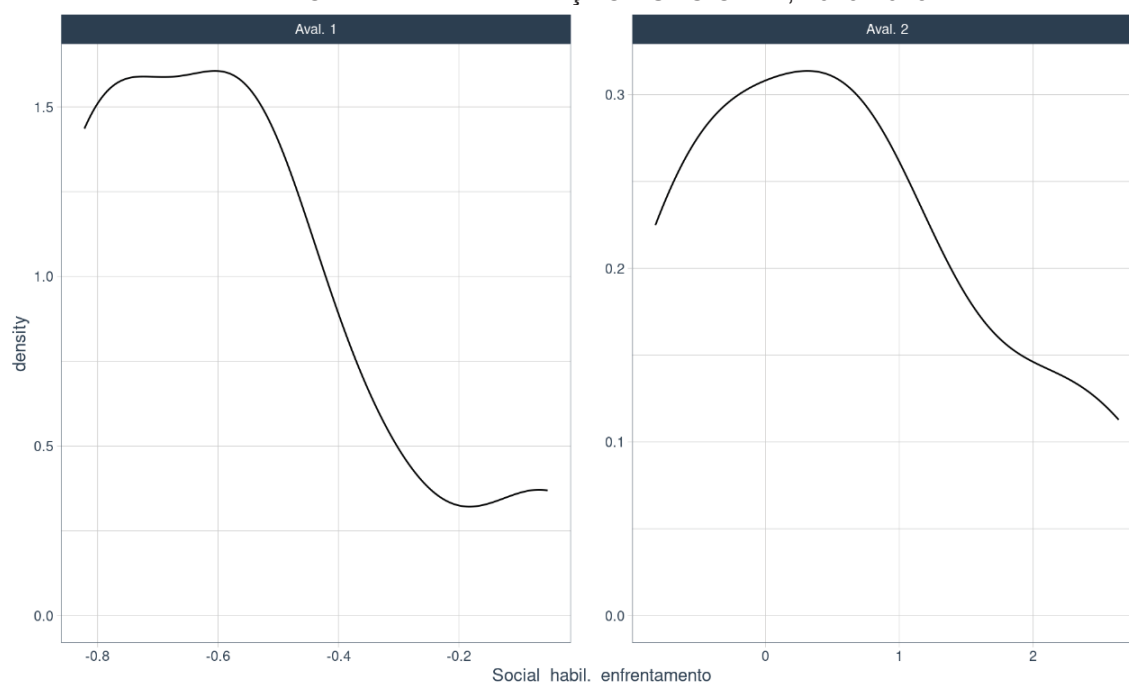
FONTE: O autor (2023)

NOTA: Aval. 1 = avaliação 1 (n=10); Aval. 2 = avaliação 2 (n=10); Social_brincadeira_lazer = socialização-brincadeiras e lazer; *density* = densidade

No que tange às habilidades de enfrentamento, a mediana obtida na primeira avaliação foi de -0,6 (Mín.= -0,8, Máx.= -0,1) e, na segunda avaliação, foi de 0,6 (-0,8 – 2,6). Nas duas avaliações observa-se concentração dos resultados entre zero e 1,0. (Gráfico 24).

Na tabela A5 encontra-se o resumo numérico das variáveis acima apresentadas em cada uma das duas avaliações separadamente e entre elas. (Apêndice IX).

GRÁFICO 24 – DISTRIBUIÇÃO DO ESCORE Z DO SUBDOMÍNIO HABILIDADES DE ENFRENTAMENTO DA ESCALA VÍNELAND DOS PARTICIPANTES COM DIAGNÓSTICO DE COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, QUE RESPONDERAM À AVALIAÇÃO FUNCIONAL, 2019-2023



FONTE: O autor (2023)

NOTA: Aval. 1 = avaliação 1 (n=10); Aval. 2 = avaliação 2 (n=10); Social_habil._enfrentamento = socialização-habilidades de enfrentamento; *density* = densidade

4.2.2.2.2 Perfil funcional: relação entre variáveis

Visando compreender a influência de variáveis clínicas relevantes nas variáveis dependentes, foi realizada análise estatística inferencial através do *Multivariate Covariance Generalized Linear Model*. Os resultados serão apresentados conforme os domínios avaliados.

Comunicação

Não há evidência de que qualquer variável independente tenha influência significativa sobre a variável dependente comunicação receptiva, conforme o modelo desenvolvido.

Em relação à comunicação expressiva, mostraram-se significativas as variáveis sexo feminino ($p \leq 0,01$) e idade do diagnóstico ($p \leq 0,01$). (Tabela 60).

TABELA 60 – EFEITO DE VARIÁVEIS INDEPENDENTES SIGNIFICATIVAS EM RELAÇÃO AO SUBDOMÍNIO COMUNICAÇÃO EXPRESSIVA EM PARTICIPANTES DA AMOSTRA DE PESSOAS COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA QUE RESPONDERAM À AVALIAÇÃO FUNCIONAL, 2019-2023

COEFICIENTES	ESTIMADO (β)	ERRO PADRÃO	TESTE Z	VALOR p
Intercepto	0,22	0,14	1,60	0,11
Sexo feminino	-0,44	0,14	-3,25	0,00*
Idade do diagnóstico	-0,01	0,00	-3,11	0,00*

FONTE: O autor (2023)

NOTA: *Multivariate Covariance Generalized Linear Model*

O parâmetro estimado para a variável sexo (-0,44) indica que quando a participante é do sexo feminino retira da resposta média de comunicação expressiva 0,44 unidades em relação ao sexo masculino. Com isso, evidencia que pessoas com CET do sexo feminino tendem a ter pior desempenho quanto à habilidade de se expressar na comunicação, do que pessoas com CET do sexo masculino.

O parâmetro estimado para a variável idade do diagnóstico (-0,01), indica que a cada acréscimo de uma unidade em meses, a resposta média da comunicação expressiva diminuirá em 0,01 unidades. Desse modo, quanto maior o tempo para o diagnóstico, menor o desempenho quanto à habilidade de se expressar.

Atividade de Vida Diária (AVD)

Quanto à AVD pessoal, as variáveis sexo feminino ($p \leq 0,01$) e politerapia ($p \leq 0,01$) foram significativas. Em relação à AVD doméstica, a variável sexo feminino mostrou-se significativa ($p \leq 0,01$). (Tabela 61).

TABELA 61 – EFEITO DAS VARIÁVEIS INDEPENDENTES SIGNIFICATIVAS EM RELAÇÃO AOS SUBDOMÍNIOS PESSOAL E DOMÉSTICO EM PARTICIPANTES DA AMOSTRA DE PESSOAS COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA QUE RESPONDERAM À AVALIAÇÃO FUNCIONAL, 2019-2023

PESSOAL	ESTIMADO (β)	ERRO PADRÃO	TESTE Z	VALOR p
Intercepto	-0,10	0,09	-1,17	0,24
Sexo feminino	-0,82	0,07	-11,21	0,00*
Politerapia	0,70	0,08	8,35	0,00
DOMÉSTICA	ESTIMADO (β)	ERRO PADRÃO	TESTE Z	VALOR p
Intercepto	0,21	0,12	1,66	0,10
Sexo feminino	-0,54	0,19	-2,82	0,00*

FONTE: O autor (2023)

NOTA: *Multivariate Covariance Generalized Linear Model*

Os parâmetros estimados para a variável sexo na AVD pessoal (-0,82) e na AVD doméstica (-0,54) indicam que pessoas com CET, do sexo feminino, tendem a ter pior desempenho em atividades de vida diária pessoais e domésticas do que pessoas com CET do sexo masculino.

Participantes em politerapia tendem a apresentar um melhor desempenho em AVD pessoal do que pessoas com CET em monoterapia. Esse resultado é evidenciado pelo parâmetro estimado para politerapia (0,70).

Não há evidência de que qualquer variável independente tenha influência significativa sobre a variável dependente AVD comunidade.

Socialização

As variáveis significativas para o subdomínio relacionamentos interpessoais foram sexo feminino ($p \leq 0,01$), ter as crises controladas ($p \leq 0,01$), politerapia ($p \leq 0,01$), tempo entre o diagnóstico e a 1ª avaliação ($p \leq 0,01$), idade dos primeiros sintomas ($p \leq 0,01$) e idade do diagnóstico ($p \leq 0,01$). (Tabela 62).

TABELA 62 – EFEITO DE VARIÁVEIS INDEPENDENTES SIGNIFICATIVAS EM RELAÇÃO AO SUBDOMÍNIO RELACIONAMENTOS INTERPESSOAIS EM PARTICIPANTES DA AMOSTRA DE PESSOAS COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA QUE RESPONDERAM À AVALIAÇÃO FUNCIONAL, 2019-2023

COEFICIENTES	ESTIMADO (β)	ERRO PADRÃO	TESTE Z	VALOR p
Intercepto	4,06	0,19	21,70	0,00
Sexo feminino	-1,97	0,09	-22,74	0,00*
Crises controladas	-1,16	0,05	-24,33	0,00*
Politerapia	-1,28	0,07	-17,13	0,00*
Tempo para avaliação	-0,01	0,00	-7,53	0,00*
Idade dos primeiros sintomas	-0,05	0,00	-9,82	0,00
Idade do diagnóstico	-0,03	0,00	-23,90	0,00*

FONTE: O autor (2023)

NOTA: *Multivariate Covariance Generalized Linear Model*

O parâmetro estimado para a variável sexo (-1,97) indica que quando a participante é do sexo feminino retira na resposta média de relacionamentos interpessoais -1,97 unidades em relação ao sexo masculino. Apontando que pessoas

com CET do sexo feminino tendem a ter pior desempenho quanto ao relacionamento com outros, do que pessoas com CET do sexo masculino.

No que se refere à presença de crises controladas, o parâmetro estimado (-1,16) indica que pessoas com CET e crises controladas tendem a ter pior desempenho em relacionamentos interpessoais do que pessoas com CET sem crises controladas.

Participantes em politerapia tendem a apresentar um pior desempenho em relacionamentos interpessoais do que pessoas com CET em monoterapia. Esse resultado é evidenciado pelo parâmetro estimado -1,28.

Os parâmetros estimados para as variáveis tempo entre o diagnóstico e a primeira avaliação (-0,01), idade dos primeiros sintomas (-0,05) e idade do diagnóstico (-0,03), indicam que quanto maior o tempo para fazer a primeira avaliação, a idade dos primeiros sintomas e a idade do diagnóstico, menor o desempenho em relacionamentos interpessoais.

Não foram encontradas variáveis significativas para os subdomínios brincadeira e lazer e habilidade de enfrentamento.

5 DISCUSSÃO

A presente pesquisa teve como objetivo principal estudar o perfil de Transtornos Neuropsiquiátricos Associados ao CET (*TAND*), incluindo mais especificamente, os aspectos neuropsicológicos. Os resultados permitiram ter acesso às primeiras características de manifestações de *TAND*, avaliadas pelo *TAND checklist*, de uma amostra brasileira, bem como possibilitaram a compreensão de quais variáveis clínicas se relacionam a elas. Além disso, evidenciaram aspectos do desenvolvimento cognitivo de um grupo de pessoas com CET ao longo de um tempo e sua relação com variáveis clínicas relevantes. Nesse contexto, a presente discussão buscará destacar alguns dados principais das análises descritiva e inferencial e relacioná-los à literatura, visando responder aos objetivos específicos do estudo.

1. Identificar as manifestações de *TAND* prevalentes em um grupo de pessoas com CET

Inicialmente, cabe ressaltar que todos os participantes da presente pesquisa nunca haviam sido avaliados pelo *TAND checklist* anteriormente. Esse dado vai de encontro com o que é relatado por outros estudos em relação ao pequeno número de pessoas avaliadas quanto às manifestações de *TAND* (KINGSWOOD *et al.*, 2017; EBRAHIMI-FAKHARI *et al.*, 2019; WALTEREIT *et al.*, 2021) ou com conhecimento sobre elas (WALTEREIT *et al.*, 2021). Barreiras são encontradas para que isso ocorra, como a falta de rotina de verificação desses sintomas, limitação na experiência por parte dos profissionais quanto à avaliação do desenvolvimento cognitivo ou do comportamento e experiência limitada com critérios diagnósticos para transtornos psiquiátricos (WALTEREIT *et al.*, 2021). No contexto brasileiro observa-se amplo desconhecimento sobre o CET e, conseqüentemente, sobre o conceito de *TAND*, possivelmente sendo um dos principais fatores para o não uso do *TAND checklist*.

Outro dado relevante é a alta taxa (95,5%) de ao menos uma manifestação de *TAND* identificada na presente amostra, o que corrobora o dado apresentado por de Vries *et al.* (2020) quanto à alta ocorrência de manifestações de *TAND* em todas as pessoas com CET. Alguns pesquisadores encontraram taxas semelhantes à aqui relatada de ao menos uma manifestação de *TAND* (SIDIRA *et al.*, 2021) e outros

encontraram frequências inferiores, mas ainda assim relevantes (EBRAHIMI-FAKHARI *et al.*, 2019; DING *et al.*, 2021).

Apesar de não ter sido realizada investigação aprofundada a respeito do nível educacional, foi possível observar que a maior parte dos participantes foi identificada com nível de escolaridade de educação infantil (38,6%) ou escola especial (27,3%). Como a faixa etária do presente estudo era a partir dos 6 anos, se esperaria encontrar um menor número de participantes com escolaridade a nível de educação infantil e mais de ensino fundamental. Assim como, pelo elevado número de adultos (45,5%), se esperaria encontrar níveis maiores de escolarização, como ensino médio ou superior. Porém, fica evidente o impacto que o CET tem no desenvolvimento acadêmico desses participantes. Jansen *et al.* (2020), em pesquisa realizada com um grupo de adultos, evidenciaram o quanto o CET impactou na carreira e educação deles. No mesmo sentido, foram obtidos dados, na presente pesquisa, que mostram o *'Scholastic' cluster* como o que apresentou maior frequência de perfis positivos (n=17), reforçando o quanto o aprendizado acadêmico configura-se como um desafio para o grupo estudado.

Na hierarquia de clusters com a maior frequência de perfis positivos, o *'Scholastic' cluster* foi seguido do *'Overactive/Impulsive' cluster* (n=16), *'Neuropsychological' cluster* (n=13), *'Mood/Anxiety' cluster* (n=11), *'Dysregulated' cluster* (n=10), *'Autism Spectrum Disorder' cluster* (n=5) e *'Eat/Sleep' cluster* (n=15). Esses dados devem ser avaliados com cautela, pois o número de questões em cada cluster pode ter influenciado nessa distribuição, uma vez que no *'Autism Spectrum Disorder' cluster* temos um número significativamente maior de questões do que no *'Eat/Sleep' cluster*, por exemplo. Talvez seja relevante realizar análises futuras considerando como um perfil positivo para os clusters, quando houver ao menos uma resposta positiva nos itens que os compõe.

Destaca-se, porém, que os resultados obtidos quanto à frequência de respostas positivas por níveis, coincidem com a frequência observada nos clusters, sendo os níveis comportamental (97,7%), neuropsicológico (95,5%), acadêmico (79,5%) e intelectual (72,7%) aqueles com maior frequência de respostas positivas. Dados semelhantes quanto ao predomínio de dificuldades nos níveis comportamental, neuropsicológico e acadêmico são encontrados na literatura (KINGSWOOD *et al.*, 2017; ALPERIN *et al.*, 2021).

Considerando os itens específicos que compõe cada cluster, foi possível observar maior frequência de dificuldades quanto à ansiedade (90,0%), funções executivas (86,4%), tarefas simultâneas (75,0%), comportamento de desatenção (75,0%) e matemática (72,7%). Em pesquisas prévias encontra-se uma variação quanto a quais características são mais frequentes. De maneira semelhante à presente pesquisa, a ansiedade aparece com alta frequência em alguns estudos (TOLDO *et al.*, 2018; EBRAHIMI-FAKHARI *et al.*, 2019), assim como as dificuldades em funções executivas (CERVI *et al.*, 2020; BOTH *et al.*, 2018; VAN ANDEL *et al.*, 2020), em tarefas simultâneas (VAN ANDEL *et al.*, 2020), em atenção e concentração (CERVI *et al.*, 2020; VAN ANDEL *et al.*, 2020) e em matemática (TOLDO *et al.*, 2018). Outras dificuldades frequentemente apontadas por outros estudos são em relação às alterações de humor (EBRAHIMI-FAKHARI *et al.*, 2019), acessos de raiva (CERVI *et al.*, 2020), comportamento muito rígido ou inflexível, timidez extrema, DI, dificuldades de relacionamento (TOLDO *et al.*, 2018), dificuldades de escrita (TOLDO *et al.*, 2018; CERVI *et al.*, 2020) e impulsividade (KINGSWOOD *et al.*, 2017; CERVI *et al.*, 2020).

Número significativo de respondentes sinalizou preocupações quanto à inteligência (72,7%) e a maior parte deles identificou algum nível de incapacidade intelectual leve a moderada na pessoa com CET (68,1%). Da amostra de 39 participantes que passaram por ao menos uma avaliação cognitiva, 66,7% apresentaram nível de prejuízo quanto à inteligência global, o que se mostra próximo ao valor obtido quanto à percepção dos respondentes no *TAND checklist* e corrobora a consistência encontrada em outro estudo (ALPERIN *et al.*, 2021).

No tocante aos acompanhamentos realizados, o maior número de respostas positivas foi obtido em relação ao nível comportamental (n=28) e o menor número foi em relação ao nível psicossocial (n=10). O baixo número de acompanhamentos quanto ao nível psicossocial vai de encontro com o que é abordado por Jansen *et al.* (2020) e Vanclooster *et al.* (2022), sobre uma lacuna de acompanhamento e investigação nessa área.

Observou-se média alta de nota referente à intensidade de angústia e incômodo causados pelas dificuldades em *TAND* ($8,0 \pm 2,0$), semelhante ao que é destacado por alguns autores a respeito do estresse familiar e parental em relação às manifestações de *TAND* (EBRAHIMI-FAKHARI *et al.*, 2019; JANSEN *et al.*, 2020). Apesar disso e do baixo número de respondentes que já relataram algum acompanhamento a nível psicossocial, foi o nível no qual apresentaram menor

demanda por acompanhamento, com resposta positiva em somente 24 casos (54,5%). Algumas barreiras são apontadas por pesquisadores para que as necessidades psicossociais de pessoas com CET e suas famílias sejam atendidas, como falta de serviços ofertados adequadamente, barreiras pessoais para buscar acompanhamento, como os estigmas, além do custo financeiro (MOWREY *et al.*, 2019; JANSEN *et al.*, 2020; WALTEREIT *et al.*, 2021). No contexto da presente amostra, observou-se dificuldade de acesso a profissionais da psicologia e serviço social no contexto público. Como se tratam, em sua maioria, de famílias de baixa renda, esse aspecto pode estar contribuindo para as baixas taxas de acompanhamento já realizado e também para o baixo interesse pela busca.

Ressalta-se o número de respostas positivas quanto ao acompanhamento neuropsicológico (n=25), sendo maior do que quanto ao nível acadêmico (n=23) e nível psiquiátrico (n=22), por exemplo. É comum que o domínio neuropsicológico seja um dos menos investigados (BOLTON *et al.*, 2015; SIDIRA *et al.*, 2021), porém, como parte da presente amostra já participou de etapas anteriores de pesquisa, com a realização de avaliação neuropsicológica, a frequência foi maior do que normalmente seria esperado. Por outro lado, parte dos respondentes sinalizou não ter passado por esse atendimento, mesmo que ao menos uma avaliação neuropsicológica já tivesse sido realizada no caso de 39 pessoas com CET. Esse aspecto levanta um sinal de alerta para que o processo de informação aos familiares, cuidadores e pessoas com CET seja mais claro a respeito do que é a neuropsicologia e sobre o atendimento neuropsicológico, assim como é apontado na literatura a respeito da educação sobre as manifestações de *TAND* no geral (LECLEZIO; DE VRIES, 2016; NORTHRUP *et al.*, 2021; WALTEREIT *et al.*, 2021).

Sobre o interesse em novos atendimentos, observou-se grande demanda por parte dos respondentes, em especial com relação às questões intelectuais (n=38), comportamentais (n=37), neuropsicológicas (n=35) e psiquiátricas (n=30). Evidenciando, mais uma vez, as lacunas de atendimento pelas quais famílias e pessoas com CET passam (JANSEN *et al.*, 2020). Essas frequências são condizentes com algumas das principais prioridades apontadas pelos respondentes, as cognitivas e emocionais.

Apesar do '*Scholastic*' cluster ter sido um dos clusters com maior frequência de todas as respostas positivas, como citado anteriormente, bem como a matemática ser uma das principais áreas de dificuldade observada, foi o nível com a menor

frequência de respostas positivas quanto à necessidade de acompanhamento (n=23). Talvez o fato de a maior parte de participantes ser composta de adultos (n=20) possa ter contribuído para essa frequência, uma vez que, nessa faixa etária, pode-se ter uma demanda menor pela estimulação desses aspectos. Alperin *et al.* (2021) apontaram como sintomas mais comuns em adultos a ansiedade, depressão, alterações de humor, sono e problemas de memória, enquanto as dificuldades escolares foram uma das manifestações mais comuns em crianças. Não se observou, através das medidas de tendência central, concentração de perfis positivos para os clusters em faixas etárias específicas, no presente estudo.

Em todos os clusters, a maior frequência de respostas positivas a todas as questões ocorreu no sexo masculino, com exceção do '*Mood/Anxiety*' cluster. Alguns autores não identificaram diferenças relacionadas ao sexo quanto aos problemas comportamentais (EBRAHIMI-FAKHARI *et al.*, 2019). Porém, com base na literatura geral, sabe-se que mulheres tem maior predisposição a apresentar alterações de humor e de ansiedade do que homens (SADOCK; SADOCK; RUIZ, 2017; TREVISAN *et al.*, 2019; LOIOLA *et al.*, 2020), aspecto que pode ter sido reproduzido na presente amostra de pessoas com CET.

2. Relacionar variáveis clínicas com características neuropsiquiátricas em pessoas com diagnóstico de CET

Observou-se que, com frequência, o número de medicações se mostrou uma variável significativa em relação às manifestações de *TAND* nos diferentes clusters (dificuldades na matemática, leitura e escrita; dificuldades em funções executivas, desorientação temporal/espacial, dificuldades em habilidades visuoespaciais; comportamento de fazer birras, agressividade em relação aos outros; atraso/ausência na fala, comportamento repetitivo). O fato de os participantes estarem em politerapia no momento da avaliação pareceu ser significativo para o seu perfil de *TAND*, mais do que a história anterior. Outros estudos encontraram achados semelhantes quanto à importância de se considerar o número de medicações em relação às manifestações de *TAND* (DING *et al.*, 2021; SIDIRA *et al.*, 2021). Como se tratam de medicações anticrises, pode-se levantar a hipótese de que são participantes com quadros de epilepsia de difícil controle. O que é confirmado pelo tempo para controle das crises epiléticas também ter sido uma variável que apareceu associada a algumas

manifestações (dificuldades em matemática, inquietação, desorientação temporal/espacial, comportamento repetitivo e dificuldades no sono).

Alguns autores falam sobre o impacto da presença da epilepsia no perfil neuropsiquiátrico de suas amostras (CURATOLO; MOAVERO; DE VRIES, 2015; TOLDO *et al.*, 2018; CERVI *et al.*, 2020; SIDIRA *et al.*, 2021), bem como sobre o impacto da ocorrência de espasmos epiléticos (GIPSON; JOHNSTON, 2017). Outros autores ressaltam a importância do tratamento precoce para a prevenção e atuação para controle das manifestações de *TAND* (BENOVA *et al.*, 2018), como com a detecção precoce de padrões anormais no EEG em bebês com CET, facilitando o diagnóstico e a intervenção (DE RIDDER *et al.*, 2020). O tratamento voltado ao controle das crises epiléticas já em pessoas com CET mais velhas, pode levar à perda de uma janela crítica quando as intervenções e o tratamento podem ser mais benéficos (CAPAL *et al.*, 2017).

Apesar dos inibidores de mTOR mostrarem eficácia para tratamento da epilepsia, sua eficácia para as manifestações de *TAND*, segundo alguns autores, não é ainda definitiva (CAPAL; FRANZ, 2016; WONG, 2019). Outros já apontam contribuições deste tratamento na memória e habilidades executivas (DAVIES *et al.*, 2011; VANCLOOSTER *et al.*, 2022). Na presente pesquisa, somente cinco participantes estavam em uso ou já haviam usado um inibidor de mTOR. Diante disso e do fato de que algumas medicações utilizadas atualmente podem causar sedação e lentidão cognitiva devido à depressão da atividade neuronal normal (WONG, 2019), é importante que, em estudos futuros, seja dado maior foco à compreensão do impacto dos inibidores de mTOR nos casos estudados, bem como que sejam especificadas quais medicações anticrises estão sendo utilizadas pelos participantes.

Outra variável que se mostrou significativa em relação a diferentes manifestações de *TAND* foi a classificação do desempenho intelectual, com participantes com DI mostrando mais dificuldades especialmente em relação à aprendizagem acadêmica, mas também em relação à desorientação temporal/espacial e ao atraso/ausência da fala. O que vai de encontro com o que foi apontado em estudos anteriores sobre a prevalência de manifestações de *TAND* em pessoas com CET e DI (DE VRIES *et al.*, 2020; TOLDO *et al.*, 2018; DE VRIES *et al.*, 2020; UEMATSU *et al.*, 2020; SIDIRA *et al.*, 2021).

Não se observou associação da presença de DI com ansiedade, oscilações de humor, humor deprimido e timidez extrema, bem como quanto ao 'Mood/Anxiety'

cluster, confirmando o que é levantado por alguns autores sobre sintomas de humor serem independentes da capacidade geral de um indivíduo (DE VRIES, 2010) ou mesmo serem mais frequentes em pessoas sem DI (TOLDO *et al.*, 2018). Em contrapartida, em estudo realizado por Mowrey *et al.* (2019), no qual não foi utilizado o *TAND checklist* como instrumento, foi observada maior gravidade de sintomas de ansiedade e depressão em pessoas com quadros mais graves de CET, bem como naqueles com DI.

Especificamente sobre o '*Neuropsychological*' *cluster*, além das associações com o número de medicações, foi identificada associação entre a idade de início dos primeiros sintomas e habilidades visuoespaciais e funções executivas. Participantes com dificuldades nessas áreas apresentaram início mais precoce dos primeiros sintomas. Ressalta-se que mais da metade da amostra (59,1%) teve como o primeiro sintoma principal, ou como um deles, a ocorrência de crises epiléticas. A literatura mostra dados que descrevem a tendência a uma evolução mais graves na presença de início precoce da epilepsia (WU *et al.*, 2016; BENOVA *et al.*, 2018; VIGNOLI *et al.*, 2021; SATO *et al.*, 2022).

Apesar do pequeno número de participantes distribuídos por tipo de variante, vale a pena ressaltar o interessante achado para um maior número de participantes sem dificuldades em habilidades visuoespaciais com as variantes *frameshift*, *missense* e *splicing*. Em muitos estudos, a variável genética aparece como sendo significativa em relação a algumas manifestações de *TAND*, porém normalmente a análise é feita quanto à mutação patogênica e não quanto ao tipo de variante (CURATOLO; MOAVERO; DE VRIES, 2015; DE VRIES; HOWE, 2007; TOLDO *et al.*, 2018; DING *et al.*, 2021).

3. Identificar o nível de autoconsciência em relação às dificuldades cognitivas e funcionais em pessoas com CET.

Não houve concordância entre respostas de pessoas com CET e de seus familiares, na presente pesquisa, confirmando a hipótese inicial. Em estudo realizado por de Vries *et al.* (2018c), os autores apontaram que o número significativo de participantes com DI pode ter tido implicações para a capacidade de autorrelatarem aspectos relacionados à qualidade de vida. Toldo *et al.* (2018) também levantaram a hipótese de que pessoas com CET com um fenótipo menos grave, como por exemplo com epilepsias com início após os 2 anos de vida, teriam um menor impacto sobre o

nível de autoconsciência e percepção da doença. No caso do presente estudo, as pessoas com CET que responderam ao *TAND* checklist não apresentavam DI e configuravam casos mais brandos em termos de evolução cognitiva. Em pesquisa futuras, principalmente de cunho qualitativo, é importante o aprofundamento em relação a hipóteses relacionadas a essa discordância, como por exemplo uma possível minimização das dificuldades por parte de familiares, bem como de uma provável dificuldade na autopercepção por parte de pessoas com CET.

Atualmente, uma das habilidades associadas às funções executivas é a metacognição, que consiste na capacidade de se ter consciência do próprio conhecimento e de sua auto-organização (CICERONE, 2002). Como observado nos dados descritos anteriormente, uma das principais dificuldades relatadas pelos respondentes foi em relação às funções executivas. Logo, para além do impacto destas dificuldades na vida diária, como descrito por De Vries (2010a) e Both *et al.* (2018), é importante avaliar o quanto os prejuízos nessas habilidades podem impactar na visão que a pessoa com CET tem a respeito de si mesma.

4. Caracterizar a evolução neuropsicológica em pessoas com CET acompanhadas longitudinalmente

Na presente amostra, foi obtida porcentagem de ocorrência da epilepsia (80,0%) semelhante a alguns estudos (NABBOUT *et al.*, 2019; GUPTA *et al.*, 2020), mas maior do que apontado por Vignoli *et al.* (2021) (71,2%). Foi também obtida frequência de diagnóstico de SW (43,8%) semelhante a estudos anteriores (VIGNOLI *et al.*, 2021; SATO *et al.*, 2022), mas maior do que o resultado encontrado por alguns pesquisadores (NABBOUT *et al.*, 2019; CHU-SHORE *et al.*, 2010) e menor do que o encontrado por outros (JEONG; WONG, 2016; GUPTA *et al.*, 2020). A frequência de participantes em politerapia (55,0%) foi diferente da apontada por Vignoli *et al.* (2021) (47,0%), assim como a mediana de idade de início das crises (5 meses) foi menor em relação aos estudos de Gupta *et al.* (2020) (12 meses) e de Vignoli *et al.* (2021) (9 meses). O perfil de epilepsia da amostra do presente estudo demonstrou ser de início mais precoce do que em estudos anteriores, assim como mais refratário, com uma maior porcentagem de participantes em uso de duas ou mais medicações anticrises.

Na primeira e na segunda avaliações, mais da metade dos participantes (60,0%) apresentaram indicativos de DI. Frequências semelhantes foram encontradas em estudos prévios (JAMBAQUÉ *et al.*, 1991; KINGSWOOD *et al.*, 2017; de Vries *et*

al., 2020). No estudo de Gupta *et al.* (2020) foi encontrada frequência maior (73%). Diferentemente, no estudo de Vignoli *et al.* (2021), a maior frequência observada foi de desempenho intelectual na média ou limítrofe (58,8%), do que de DI (38,5%).

Na presente amostra, observa-se uma distribuição ainda bimodal da inteligência, seguindo a tendência encontrada em estudos prévios (JOINSON *et al.*, 2003; WINTERKORN *et al.*, 2007; LYCKOWSKI *et al.*, 2007; DE VRIES; HUNT; BOLTON, 2007; VAN EEGHEN *et al.*, 2012b) e não unimodal, como descrito em estudos mais recentes (BOLTON *et al.*, 2015; TYE *et al.*, 2018). A principal hipótese é a de que a amostra brasileira represente um grupo cujo diagnóstico e tratamento ainda são mais tardios, não refletindo os avanços na identificação precoce levantados como uma das hipóteses para a distribuição unimodal (BOLTON *et al.*, 2015; TYE *et al.*, 2018). Este aspecto leva ao questionamento sobre o tratamento conferido ao grupo de participantes do presente estudo e o seu reflexo no desenvolvimento cognitivo. Novamente reforça a importância de disseminação do conhecimento sobre o CET no Brasil e a educação adequada dos profissionais para que o tratamento oferecido seja precoce e não tardio, visando reduzir os impactos da epilepsia, e mais especificamente dos espasmos epilépticos, no desenvolvimento da inteligência e da cognição como um todo.

Reforçando o aspecto descrito anteriormente, foi identificado, na presente pesquisa, que participantes com diagnóstico mais tardio, tenderam a ter menor desempenho quanto à compreensão verbal, organização perceptual, percepção visual, comunicação expressiva e relacionamentos interpessoais. Esses dados vão de encontro com o que é apontado na literatura a respeito da importância do diagnóstico precoce e o impacto que a demora em o fazer pode ter para o desenvolvimento da pessoa com CET (CHUNG *et al.*, 2017). Nesse mesmo sentido, o tempo entre o diagnóstico e a 1ª avaliação foi outra variável que se mostrou significativa em relação à caracterização cognitiva da amostra, indicando que quanto maior o tempo, menor o desempenho em compreensão verbal, organização perceptual, percepção visual, evocação tardia e relacionamentos interpessoais. Esse dado lança luz para uma possível demora na avaliação e, conseqüentemente, na estimulação adequada.

Em outro extremo, participantes com diagnóstico mais tardio tenderam a apresentar melhores resultados em evocação tardia e aprendizagem ao longo do tempo, do que participantes com diagnóstico mais precoce. Toldo *et al.* (2018) identificaram que o diagnóstico de CET em idade tardia correspondeu a melhores

habilidades comunicativas, motoras e sociais, na VABS. Apesar de muito frequentemente se pensar no diagnóstico precoce como forma de contribuir para melhor evolução cognitiva, pode-se pensar, também, que um diagnóstico tardio pode representar sinais do CET mais leves e menos perceptíveis, levando à identificação da doença após os primeiros anos de vida. Porém, essa é uma hipótese que deve ser avaliada a cada caso.

Com base no critério de variação de $\pm 1,5$ DP entre as avaliações, observou-se diferença significativa quanto ao Índice de Organização Perceptual (IOP) e à memória visual de curto prazo. A média obtida na primeira avaliação, quanto à organização perceptual ($97,9 \pm 22,5$) foi maior do que na segunda avaliação ($96,2 \pm 20,5$). O mesmo observou-se quanto à memória visual de curto prazo, com mediana maior na primeira avaliação ($-1,6$ ($-8,8 - 1,2$)), do que na segunda ($-0,2$ ($-2,9 - -0,7$)). Esses resultados reforçam o que foi observado na pesquisa prévia de mestrado (CARDOZO, 2017), na qual foram identificadas dificuldades em áreas visuais, bem como os achados de outros estudos quanto a prejuízos em habilidades visuoespaciais (JAMBAQUÉ *et al.*, 1991; RIDLER *et al.*, 2007; BERGHOFF *et al.*, 2023). Com a queda de desempenho identificada de uma avaliação para outra, destaca-se a importância da atenção para essa área, devendo ser avaliada frequentemente.

Levanta-se a hipótese de que as dificuldades visuais observadas no presente estudo possam estar relacionadas a um quadro maior, como a um Transtorno de Aprendizagem Não-Verbal (TANV). Esse é caracterizado por déficits motores, visuoespaciais, psicomotores, no raciocínio matemático e nas interações sociais (COLOMÉ *et al.*, 2009; TABAQUIM, 2016). Reforçando essa teoria, ressalta-se a recorrência de dificuldades na matemática identificadas pelo *TAND checklist*, no estudo transversal apresentado na presente tese e em estudos anteriores (DE VRIES *et al.*, 2015; BOTH *et al.*, 2018; TOLDO *et al.*, 2018; CERVI *et al.*, 2020). Jambaqué *et al.* (1991) apontaram déficits visuoespaciais em sua amostra de pessoas com CET e Jeste *et al.* (2013) descreveram achados quanto a prejuízos no processamento de faces em um grupo de crianças com CET, porém levantaram a hipótese de esses prejuízos não estarem associados a um déficit global no processamento visual. Qualitativamente, também foram observadas dificuldades dos participantes quanto às interações sociais. Não foram encontrados dados acerca dessa hipótese em estudos sobre CET, porém, os déficits visuoespaciais são a característica mais bem estabelecida do perfil cognitivo da Neurofibromatose tipo 1 (NF1) (LEHTONEN *et al.*,

2013; BULGHERONI *et al.*, 2019). Esta consiste em uma doença neurocutânea pertencente à mesma “família” do CET, cujas principais complicações na infância são déficits cognitivos e comportamentais e cujo diagnóstico já está frequentemente associado a problemas não-verbais de aprendizagem (LEHTONEN *et al.*, 2013).

As demais áreas avaliadas sugerem estabilidade da cognição e funcionalidade em pessoas com CET no grupo estudado, o que vai de encontro com o dado apontado por Van Eeghen *et al.* (2012a). No grupo de Avaliação Funcional, destaca-se o ganho em termos de pontuação de uma avaliação para outra. Esse aspecto pode evidenciar que, mesmo com uma condição de atraso global do desenvolvimento e comprometimento intelectual, pessoas com CET podem ser estimuladas visando ganhos funcionais. Na contramão dessa hipótese, Van Eeghen *et al.* (2012a) encontraram queda na média geral de funcionamento adaptativo em seu grupo de estudo, especialmente no grupo de participantes do sexo masculino. Tye *et al.* (2018) chama a atenção para que não seja descartada a possibilidade de ocorrer declínio intelectual mais tarde no desenvolvimento. No presente estudo, a idade não foi uma variável significativa em relação ao funcionamento cognitivo, mas estudos mais específicos podem ser feitos, avaliando a possibilidade da idade contribuir positiva ou negativamente para a evolução funcional.

Embora a maior parte das medianas obtidas nas avaliações esteja próxima a zero, observa-se uma maior frequência de valores negativos, que indicam que a curva de distribuição de desempenho da presente amostra encontra-se mais deslocada para a esquerda, em relação à média populacional. Semelhante ao que já foi descrito na literatura sobre a distribuição da inteligência no CET estar em uma curva deslocada ligeiramente para baixo para uma média de 93 versus 100 na população em geral (JOINSON *et al.*, 2003; DE VRIES, 2010).

No que se refere às funções executivas, não foram encontrados padrões de evolução ou de declínio com base em uma análise qualitativa. Porém, o número de participantes avaliados para essa área foi muito pequeno, sendo necessários estudos mais abrangentes e aprofundados. De Vries (2010a) destaca as funções executivas como as habilidades cognitivas mais prejudicadas em pessoas CET, o que pode levar a impactos no funcionamento e aprendizagem (DE VRIES, 2010a). Both *et al.* (2018) identificaram prejuízos em funções executivas mesmo em participantes sem DI e também apontam o impacto que essas dificuldades têm na vida diária. Esses dados

reforçam a importância de que esses aspectos sejam melhor explorados com o uso de outros instrumentos.

Considerando os dois grupos, foi possível identificar a variável sexo feminino como sendo a de maior ocorrência nos modelos lineares generalizados. No que se refere à compreensão verbal, à organização perceptual e à capacidade de reter uma maior quantidade de conteúdo aprendido que resiste ao efeito do tempo, participantes com CET do sexo feminino tendem a ter melhor desempenho do que participantes do sexo masculino. Por outro lado, em medidas cognitivas relacionadas à memória verbal (curva de aprendizagem, evocação imediata, evocação tardia e aprendizagem ao longo do tempo) e à atenção (dividida e alternada) e em medidas funcionais (comunicação expressiva, AVD pessoal, AVD doméstica e relacionamentos interpessoais), participantes do sexo feminino tenderam a ter menor desempenho. Esses dados evidenciam que maior aprofundamento pode ser dado a fim de compreender variáveis relacionadas ao sexo que estejam contribuindo para essas diferenças, como por exemplo, fatores culturais e práticas parentais, como o comportamento de superproteção. Especificamente quanto às dificuldades nas tarefas cognitivas, sugere-se que aspectos verbais e atencionais sejam frequentemente investigados, independentemente do sexo, como apontado em estudos sobre prejuízos na área da linguagem em pessoas com CET (BERGHOFF *et al.*, 2023), da atenção (ALPERIN *et al.*, 2021; BERGHOFF *et al.*, 2023) e da memória (JAMBAQUÉ *et al.*, 1991; RIDLER *et al.*, 2007; BERGHOFF *et al.*, 2023).

O uso de medicações foi outra variável que frequentemente apareceu nos modelos. Na maior parte dos casos, observou-se tendência de que participantes em monoterapia ou politerapia tenham um menor desempenho em compreensão verbal, organização perceptual, evocação tardia, atenção dividida e relacionamentos interpessoais, indo ao encontro com o que é abordado na literatura sobre o impacto das medicações no desenvolvimento cognitivo (VAN EEGHEN *et al.*, 2012a; VAN EEGHEN *et al.*, 2012b; BENOVA *et al.*, 2018; VIGNOLI *et al.*, 2021).

Participantes em monoterapia e politerapia pareceram ter melhor desempenho em relação à memória visual de curto prazo. Participantes em politerapia tenderam a ter melhor desempenho que os demais quanto à atenção alternada e à AVD pessoal. Ressalta-se, porém, que a mediana geral nestas habilidades foi baixa, nas duas avaliações. Logo, ter tido um desempenho melhor não necessariamente representa que seja um desempenho preservado.

Apesar de ter sido observada associação do diagnóstico de epilepsia somente com o desempenho em memória visual de curto prazo, a importância encontrada quanto ao uso de medicações no perfil cognitivo da presente amostra, pode ser um indicador indireto do impacto da epilepsia. Diferentes estudos apontaram a influência negativa exercida pela gravidade da epilepsia no desenvolvimento cognitivo como um todo (JAMBAQUÉ *et al.*, 1991; VAN EEGHEN *et al.*, 2012b; CAPAL *et al.*, 2017; TYE *et al.*, 2019; NABBOUT *et al.*, 2019; VIGNOLI *et al.*, 2021) e em relação à inteligência (BOLTON *et al.*, 2015; CAPAL *et al.*, 2017; TYE *et al.*, 2018; BENOVA *et al.*, 2018; NABBOUT *et al.*, 2019; GUPTA *et al.*, 2020; VIGNOLI *et al.*, 2021; BERGHOFF *et al.*, 2023; KAGITANI-SHIMONO *et al.*, 2023). Como o uso das medicações anticrises pode ser aumentado conforme a gravidade do quadro, grande parte das vezes com a combinação de mais de uma medicação ao mesmo tempo, o fato de no presente estudo a monoterapia e a politerapia estarem associadas a um menor desempenho em diferentes habilidades cognitivas, pode corroborar o fato da epilepsia grave impactar o desenvolvimento intelectual e cognitivo de pessoas com CET.

Muitas pesquisas têm apontado a idade precoce de início das crises epiléticas como um importante preditor do desenvolvimento intelectual (BOLTON *et al.*, 2015; CAPAL *et al.*, 2017; CHUNG *et al.*, 2017; GUPTA *et al.*, 2020; DE RIDDER *et al.*, 2020; UEMATSU *et al.*, 2020; VIGNOLI *et al.*, 2021; SIDIRA *et al.*, 2021; SATO *et al.*, 2022). No presente estudo, não foi observada essa associação, talvez por terem sido estudadas habilidades cognitivas específicas e não a habilidade intelectual especificamente.

Participantes com DI mostraram propensão a apresentar um menor desempenho em relação à compreensão verbal, organização perceptual, capacidade de reter conteúdo aprendido que resiste ao efeito do tempo e atenção dividida. Berghoff *et al.* (2023), encontraram resultados próximos, identificando a relação entre inteligência geral e linguagem, memória e funcionamento executivo.

Em seu estudo, Gupta *et al.* (2020) apontaram associação significativa entre o diagnóstico de TEA e de DI. No presente estudo, foi possível observar que todos os participantes com diagnóstico prévio de TEA apresentavam indicativos de DI. Cabe destacar, porém, a importância de que uma avaliação mais especializada a respeito do TEA, na presente amostra, seja feita. Bem como que seja dada atenção ao diagnóstico diferencial das duas condições, a fim de avaliar se há efetivamente uma

associação verdadeira ou se ocorrem dificuldades e erros diagnósticos (GUPTA *et al.*, 2020).

Limitações

O presente estudo teve limitações quanto ao pequeno número de participantes com mutação em *TSC1* e *NMI*, o que impediu uma análise comparativa entre grupos. Não ter dados referentes aos estudos de imagem que permitissem análises em relação a alterações neurológicas estruturais, foi outra limitação. Além do tempo irregular entre as avaliações no estudo longitudinal, que pode ter trazido alguns vieses quanto aos resultados. Para estudos futuros, sugere-se uma avaliação mais específica com relação ao diagnóstico de TEA, melhores instrumentos para avaliação das funções executivas, avaliação da etapa de reconhecimento da memória de longo prazo e a inclusão da avaliação funcional também no grupo de avaliação padrão.

A despeito das limitações, a presente pesquisa traz resultados inéditos quanto à avaliação de manifestações de *TAND* e à avaliação neuropsicológica ao longo do tempo, no contexto de pessoas com CET no Brasil. Com isso, possibilita a abertura do olhar para as particularidades desse grupo que, apesar de apresentar características neurológicas e neuropsicológicas também observadas em outros diagnósticos, apresenta características muito particulares de impacto de formações tumorais e de evolução do quadro, tanto no aspecto físico, quanto nos aspectos cognitivo, emocional e familiar.

Além disso, o presente estudo contribui para preencher algumas lacunas encontradas quanto ao estudo sobre *TAND* (VANCLOOSTER *et al.*, 2022) por ter sido conduzido em um país em desenvolvimento; englobado a aplicação online do *TAND checklist*; incluído dados clínicos nos protocolos de avaliação de *TAND*; investigado de forma mais aprofundada aspectos neuropsicológicos; envolvido avaliações padronizadas; e avaliações com a visão da própria pessoa com CET.

A partir dos estudos aqui apresentados, espera-se contribuir para ampliação do conhecimento sobre o CET no Brasil, bem como alertar os profissionais sobre efetivamente conhecerem as especificidades do quadro, em especial das manifestações de *TAND*, para que um tratamento adequado seja realizado e para que, consequentemente, seja obtida melhora na qualidade de vida de pessoas com CET e de seus familiares e cuidadores.

6 CONCLUSÃO

1) Perfil de *TAND*

Foi identificada frequência significativa de manifestações de *TAND* no grupo estudado, seguindo o que é apresentado na literatura. Dificuldades acadêmicas foram marcantes, com o '*Scholastic*' cluster sendo o que mais apresentou perfis positivos, bem como com a identificação de baixo nível de escolarização entre os participantes. As dificuldades em matemática foram as mais frequentes.

O nível comportamental e o neuropsicológico se destacaram como aqueles com frequência próxima a 100% de respostas positivas. As dificuldades quanto à ansiedade e às funções executivas foram as mais comuns entre os participantes, girando em torno de 90%.

As principais prioridades apontadas pelos respondentes foram em relação à atenção para questões cognitivas, de aprendizagem e emocionais e alta taxa de angústia causada pelas manifestações de *TAND*, foi identificada.

Perfis positivos para os diferentes clusters foram mais comuns entre participantes do sexo masculino, exceto no '*Mood/Anxiety*' cluster, seguindo a tendência presente na literatura psiquiátrica de que transtornos de ansiedade e de humor são mais comuns em pessoas do sexo feminino.

Não foi encontrada concordância entre as respostas de pessoas com CET e seus familiares, levantando as hipóteses de que os déficits em funções cognitivas, mais especificamente quanto à metacognição, possam interferir na autopercepção de suas características ou que os familiares apresentem visões que minimizam certas dificuldades.

2) Relações entre variáveis e caracterização neuropsicológica

O número de medicações anticrises mostrou-se como uma variável significativa para compreensão do perfil de *TAND* e da evolução cognitiva longitudinal. Em ambos os estudos, um número maior de medicamentos esteve associado à presença de variadas manifestações de *TAND* e a prejuízos em funções cognitivas. Consequentemente, observou-se o impacto que a gravidade da epilepsia pode ter em relação a diferentes aspectos neuropsiquiátricos.

Variáveis relacionadas a medidas de tempo (controle das crises, diagnóstico e primeira avaliação) estiveram associadas a manifestações de *TAND* e à piora no desempenho cognitivo em algumas funções, corroborando o que a literatura descreve sobre a importância da precocidade do diagnóstico e do tratamento.

Participantes com CET e DI apresentaram maior tendência a ter manifestações de *TAND* e queda no desempenho em algumas habilidades cognitivas. A principal exceção foi em relação ao '*Mood/Anxiety*' cluster, levando à hipótese de que, assim como descrito em alguns estudos anteriores, participantes sem DI apresentam mais sinais de ansiedade e transtornos de humor.

No '*Neuropsychological*' cluster foram obtidas associações da idade de início dos primeiros sintomas com habilidades visuais e funções executivas. Assim como, foi identificado que participantes que não têm dificuldades em habilidades visuoespaciais apresentam variantes *frameshift*, *missense* e *splicing*.

Na comparação entre avaliações, no estudo longitudinal, habilidades visuais também apareceram em destaque, nesse caso com a queda de desempenho entre a primeira e segunda avaliações quanto à organização perceptual e à memória visual de curto prazo.

A presença das habilidades visuais nas análises de ambos os estudos, somada à frequência de dificuldades acadêmicas na matemática, levam à hipótese de que pessoas com CET apresentem características de Transtorno de Aprendizagem Não Verbal (TANV).

No que se refere às demais habilidades cognitivas avaliadas, observou-se estabilidade entre avaliações no grupo estudado e foi identificado ganho funcional, ao longo do tempo. A variável sexo esteve associada a diferentes medidas cognitivas e funcionais, sendo um aspecto importante de ser acompanhado em avaliações futuras, relacionando-o a questões psicossociais.

A distribuição da inteligência mostrou-se bimodal e a curva de desempenho nas funções cognitivas específicas mostrou-se levemente deslocada para baixo em relação à média das pessoas sem o diagnóstico de CET.

REFERÊNCIAS

- ABREU, N. et al. Memória. In: MALLOY-DINIZ, L. F. et al. **Avaliação Neuropsicológica**. Porto Alegre: Artmed, p. 74-82, 2018.
- ALPERIN, S. *et al.* Symptom rates and profile clustering in tuberous sclerosis complex-associated neuropsychiatric disorders (TAND). **Journal of Neurodevelopmental Disorders**, v. 13, n. 60, p. 2-12, 2021.
- ALVES, G.; MARINO, R. L. F. Escala Wechsler de Inteligência para Crianças (WISC-IV). In: MALLOY-DINIZ, L. F. et al. **Avaliação Neuropsicológica**. Porto Alegre: Artmed, p. 310-312, 2018.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5**. Tradução de: NASCIMENTO, M. I. C. *et al.* 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014. Título original: Diagnostic and statistical manual of mental disorders.
- ANTINORI, A. *et al.* Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. **Neurology**, v. 69, p. 1789 – 1799, 2013.
- BENOVA, B. *et al.* Early Predictors Of Clinical And Mental Outcome In Tuberous Sclerosis Complex: A Prospective Study. **European Journal of Paediatric Neurology**, v.22, p.632-641, 2018.
- BERGHOFF, N.M. *et al.* Determining the neurocognitive profile of children with tuberous sclerosis complex within the Western Cape region of South Africa. **Journal of Intellectual Disability Research**, v. 65, n. 5, p. 427-446, 2023.
- BISSLER, J. *et al.* Everolimus for renal angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis: extension of a randomized controlled trial. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v.31, p. 111-119, 2016.
- BOLTON, P. F. *et al.* Intellectual abilities in tuberous sclerosis complex: risk factors and correlates from Tuberous Sclerosis 2000 Study. **Psychological Medicine**, v.45, p.2321-2331, 2015.
- BONAT, W. H. Multiple Response Variables Regression Models in R: The mcglm Package. **Journal of Statistical Software**, v. 84, n. 4, p. 1-30, 2018.
- BOTH, P. *et al.* Tuberous sclerosis complex: Concerns and needs of patients and parents from the transitional period to adulthood. **Epilepsy & Behavior**, v.83, p.13-21, 2018.
- BUENO, O. F. A.; BATISTELA, S. Sistemas e tipos de memória. In: DOS SANTOS, F. H.; ANDRADE, V. M.; BUENO, O. F. A. **Neuropsicologia Hoje**. Porto Alegre: Artmed, p. 76-82, 2015.

BULGHERONI, S. et al. Visuo-perceptual Impairment in Children with NF1: From Early Visual Processing to Procedural Strategies. **Behavioural Neurology**, p. 1-10, 2019.

CAPAL, J. K.; FRANZ, D. N. Profile of everolimus in treatment of tuberous sclerosis complex: an evidence-based review of its place in therapy. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, v.12, p. 2165-2172, 2017.

CARDOZO, L. F. M. **Caracterização neuropsicológica de pacientes com Complexo da Esclerose Tuberosa**. 2017. 124 f. Dissertação (Mestrado em Saúde da Criança e do Adolescente) – Universidade Federal do Paraná, Setor de Saúde, Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, 2017.

CERVI, F. et al. The TAND checklist: a useful screening tool in children with tuberous sclerosis and neurofibromatosis type 1. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v.15, n.237, p.1-11, 2020.

CHUNG, C.W.T. et al. Early Detection of Tuberous Sclerosis Complex: An Opportunity for Improved Neurodevelopmental Outcome. **Pediatric Neurology**, v. 76, p. 20-26, 2017.

CHU-SHORE, C.J. et al. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. **Epilepsia**, v. 51, n. 7, p. 1236-1241, 2010.

CICERONE, K. D. Remediation of “working attention” in mild traumatic brain injury. **Brain Injury**, v. 16, n. 3, p. 185-195, 2002.

COHEN, J. et al. A coefficient of agreement for nominal scales. **Educational and psychological measurement**, v.20, n.1, p. 37-46, 1960.

COHEN, R; GENIZI, J.; KORENRICH, L. Behavioral Symptoms May Correlate With the Load and Spatial Location of Tubers and With Radial Migration Lines in Tuberous Sclerosis Complex. **Frontiers in Neurology**, v. 12, p. 1-7, 2021.

COLOMÉ, R. et al. Trastorno de aprendizaje no verbal: características cognitivas conductuales y aspectos neuropsicológicos. **Revista Neurología**, v.48, supl.2, p. S77-S81, 2009.

CRINO, P. B. mTOR: a pathogenic signaling pathway in developmental brain malformations. **Trends in Molecular Medicine**, v. 17, n. 12, 2011.

CUNHA, R. K. et al. **Adaptação e padronização brasileira Manual do Teste Wisconsin de Classificação de Cartas**. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2005.

CURATOLO, P.; JÓZWIAK, S.; NABBOUT, R. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex (TSC): Clinical recommendations. **European Journal of Paediatric Neurology**, v. 16, p. 582-586, 2012.

CURATOLO, P. et al. Genotype/Phenotype correlations in tuberous sclerosis complex. **Seminars in Pediatric Neurology**, v. 22, p. 259-273, 2015.

CURATOLO, P.; MOAVERO, R.; DE VRIES, P.J. Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex. **Lancet**, v. 14, p. 733-745, 2015.

CURATOLO, P. *et al.* Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex: Update clinical recommendations. **European Journal of Paediatric Neurology**, v. 22, p. 738-748, 2018.

DAVIES, D. M. *et al.* Sirolimus Therapy for Angiomyolipoma in Tuberous Sclerosis and Sporadic Lymphangiomyomatosis: A Phase 2 Trial. **American Association for Cancer**, v. 17, n. 12, p. 4071-4081, 2011.

DE PAULA, J. J.; MALLOY-DINIZ, L. F. **RAVLT – Teste de aprendizagem auditivo verbal de Rey**. São Paulo: Editora Vetor, 2018a.

DE PAULA, J. J.; MALLOY-DINIZ, L. F. Teste de aprendizagem auditivo verbal de Rey (RAVLT). In: MALLOY-DINIZ, L. F. *et al.* **Avaliação Neuropsicológica**. Porto Alegre: Artmed, p. 336-340, 2018b.

DE RIDDER, J. *et al.* Prediction of Neurodevelopment in Infants With Tuberous Sclerosis Complex Using Early EEG Characteristics. **Frontiers in Neurology**, v.11, p.1-9, 2020.

DE VRIES, P. J.; HOWE, C. J. The tuberous sclerosis complex proteins – a GRIPP on cognition and neurodevelopment. **TRENDS in Molecular Medicine**, v. 13, n. 8, 2007.

DE VRIES, P. J.; HUNT, A.; BOLTON, P. The psychopathologies of children and adolescents with tuberous sclerosis complex (TSC) – a postal survey of UK families. **European Child & Adolescent Psychiatry**, v. 16, p. 16-24, 2007.

DE VRIES, P. J.; GARDINER J.; BOLTON, P. F. Neuropsychological attention deficits in tuberous sclerosis complex (TSC). **The American Journal of Human Genetics Part A**, v. 149A, p. 387–395, 2009.

DE VRIES, P. J. Neurodevelopmental, Psychiatric and Cognitive Aspects of Tuberous Sclerosis Complex. In: KWIATKOWSKI, D.J.; WHITTEMORE, V.H.; THIELE, E.A. **Tuberous Sclerosis Complex: genes, clinical features, and therapeutics**. Weinheim, Alemanha: Wiley-Blackwell, p. 229-268, 2010a.

DE VRIES, P. J. Targeted Treatments for Cognitive and Neurodevelopmental Disorders in Tuberous Sclerosis Complex. **Neurotherapeutics**, p.275-282, 2010b.

DE VRIES, P. *et al.* Tuberous Sclerosis Associated Neuropsychiatric Disorders (TAND) and the TAND Checklist. **Pediatric Neurology**, v. 52, p. 25-35, 2015.

DE VRIES, P. *et al.* A clinical update on Tuberous Sclerosis Complex-Associated Neuropsychiatric Disorders (TAND). **American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics**, v. 178, n. 3, p. 309-320, 2018a.

DE VRIES, P. J. *et al.* TSC-associated neuropsychiatric disorders (TAND): findings from the TOSCA natural history study. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 13, n. 157, p. 1-13, 2018b.

DE VRIES, P. J. *et al.* Measuring Health-Related Quality of Life in Tuberous Sclerosis Complex – Psychometric Evaluation of Three Instruments in Individuals With Refractory Epilepsy. **Frontiers in Pharmacology**, v. 9, p. 1-11, 2018c.

DE VRIES, P. J.; JANSEN, A. Best use of tuberous sclerosis complex-associated neuropsychiatric disorders (TAND) checklist. **Developmental Medicine & Child Neurology**, v. 61, p. 110-120, 2019.

DE VRIES, P. J. *et al.* Tuberous Sclerosis Complex-Associated Neuropsychiatric Disorders (TAND): new findings on age, sex, and genotype in relation to intellectual phenotype. **Frontiers in Neurology**, v. 11, n. 603, p. 1-12, 2020.

DE VRIES, P. J. *et al.* Multivariate data analysis identifies natural clusters of Tuberous Sclerosis Complex Associated Neuropsychiatric Disorders (TAND). **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 16, n. 447, p. 1-10, 2021.

DE VRIES, P. J. **TSC-Associated Neuropsychiatric Disorders (TAND)**. Disponível em: <https://tandconsortium.org/about/>. Acesso em: 20 jan. 2023.

DING Y. *et al.* Assessment of tuberous sclerosis-associated neuropsychiatric disorders using the MINI-KID tool: a pediatric case-control study. **Orphanet Journal of Rare Disease**, v.16, n.181, p.2-7, 2021.

DOS SANTOS, F. H. Funções executivas. In: DOS SANTOS, F. H.; ANDRADE, V. M.; BUENO, O. F. A. **Neuropsicologia Hoje**. Porto Alegre: Artmed, p. 68-75, 2015.

EBRAHIMI-FAKHARI, D. *et al.* Tuberous Sclerosis Complex Associated Neuropsychiatric Disorders and Parental Stress: Findings from a National, Prospective TSC Surveillance Study. **Neuropediatrics**, 2019.

EDEN, K. E. *et al.* Self-injury and aggression in tuberous sclerosis complex: cross syndrome comparison and associated risk markers. **Journal of Neurodevelopmental Disorders**, v. 6, n. 10, p. 1-11, 2014.

FUKUYAMA, Y. History of clinical identification of West syndrome – in quest after the classic. **Brain & Development**, v.23, p. 779-787, 2001.

GALERA, C.; GARCIA, R. B. Avaliação da memória operacional visuoespacial. In: DOS SANTOS, F. H.; ANDRADE, V. M.; BUENO, O. F. A. **Neuropsicologia Hoje**. Porto Alegre: Artmed, p. 83-90, 2015.

GIPSON, T.; JOHNSTON, M. V. New insights into the pathogenesis and prevention of tuberous sclerosis-associated neuropsychiatric disorders (TAND). **F100 Research**, v. 6, n. 859, p. 1-7, 2017.

GIOLO, S. R. **Introdução à análise dos dados categóricos com aplicações**. São Paulo: Editora Blucher, 2017.

GIPSON, T.; JOHNSTON, M. V. New insights into the pathogenesis and prevention of tuberous sclerosis-associated neuropsychiatric disorders (TAND). **F100 Research**, v. 6, n. 859, p. 1-7, 2017.

GUPTA, A. *et al.* Epilepsy and Neurodevelopmental Comorbidities in Tuberous Sclerosis Complex: A Natural History Study. **Pediatric Neurology**, v. 106, p.10-16, 2020.

HENSKE, E. P. *et al.* Tuberous Sclerosis. **Nature reviews**, v. 2, p. 1-18, 2016.

HEUNIS, D. *et al.* Empowering Families Through Technology: A Mobile-Health Project to Reduce the TAND Identification and Treatment Gap (TANDem). **Frontiers in Psychiatry**, v.13, p.1-15, 2022.

HEUNIS, D. *et al.* Development and Feasibility of the Self-Report Quantified Tuberous Sclerosis Complex-Associated Neuropsychiatric Disorders Checklist (TAND-SQ). **Pediatric Neurology**, v. 147, p. 101-123, 2023.

HUNT, A. Tuberous sclerosis: a survey of 97 cases. I: seizures, pertussis immunization and handicap. **Developmental Medicine & Child Neurology**, v. 25, p. 346 – 349, 1983a.

HUNT, A. Tuberous sclerosis: a survey of 97 cases. II: physical findings. **Developmental Medicine & Child Neurology**, v. 25, p. 350 – 352, 1983b.

HUNT, A. Tuberous sclerosis: a survey of 97 cases. III: family aspects. **Developmental Medicine & Child Neurology**, v. 25, p. 353 – 357, 1983c.

JAMBAQUÉ, I. *et al.* Neuropsychological aspects of tuberous sclerosis in relation to epilepsy and MRI findings. **Developmental Medicine and Child Neurology**, v.33, p.698-705, 1991.

JANSEN, A. C. *et al.* Burden of illness and quality of life in tuberous sclerosis complex: findings from TOSCA study. **Frontiers in Neurology**, v. 11, p. 1-11, 2020.

JEONG, A.; WONG, M. Systemic disease manifestations associated with epilepsy in tuberous sclerosis complex. **Epilepsia**, p. 1-7, 2016.

JESTE, S.S. *et al.* Atypical face processing in children with tuberous sclerosis complex. **Journal of Child Neurology**, v. 28, n. 12, p. 1569-1576, 2013.

JESTE, S. S. *et al.* Symptom profiles of autism spectrum disorder in tuberous sclerosis complex. **American Academy of Neurology**, v.87, p. 766-772, 2016.

JOINSON, C. *et al.* Learning disability and epilepsy in an epidemiological sample of individuals with tuberous sclerosis complex. **Psychological Medicine**, v. 33, p. 335-344, 2003.

KAGITANI-SHIMONO, K. *et al.* Extension of microglial activation is associated with epilepsy and cognitive dysfunction in Tuberous sclerosis complex: A TSPO-PET study. **NeuroImage: Clinical**, v.37, p.1-9, 2023.

KINGSWOOD, J. C. *et al.* TOSCA – the first international registry to address knowledge gaps in the natural history and management of tuberous sclerosis complex. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 9, n. 182, p. 2-9, 2014.

KINGSWOOD, J. C. *et al.* Tuberous Sclerosis registry to increase disease awareness (TOSCA) – baseline data on 2093 patients. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 12, n. 2, p. 2-13, 2017.

KOTULSKA, K. *et al.* Prevention of Epilepsy in Infants with Tuberous Sclerosis Complex in the EPISTOP Trial. **Annals of Neurology**, v.89, p. 304-314, 2021.

KRUEGER, D. A. *et al.* Everolimus for subependymal giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis. **The New England Journal of Medicine**, v. 63, p. 1801-1811, 2011.

KRUEGER, D. A. *et al.* Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 international tuberous sclerosis complex consensus conference. **Pediatric neurology**, v. 49, p. 255-265, 2013.

KWIATKOWSKI, D. J. Rhebbing up mTOR. **Cancer Biology & Therapy**, v. 2, n. 5, p. 471-476, 2003.

LECLEZIO, L. *et al.* Pilot validation of the tuberous sclerosis – associated Neuropsychiatric Disorders (TAND) Checklist. **Pediatric Neurology**, v. 52, p. 16-24, 2015.

LECLEZIO, L.; DE VRIES, P. J. Advances in the treatment of tuberous sclerosis complex. **Neurodevelopmental disorders**, v. 28, n. 2, p. 113-120, 2015.

LECLEZIO, L.; DE VRIES, P.J. Towards an improved understanding of TSC-Associated Neuropsychiatric Disorders (TAND). **Advances in Autism**, v. 2, n. 2, p. 76-83, 2016.

LECLEZIO, L.; GARDNER-LUBBE, S.; DE VRIES, P. J. Is it feasible to identify natural clusters of TSC-Associated Neuropsychiatric Disorders (TAND)? **Pediatric Neurology**, v. 81, p. 38-44, 2018.

LEHTONEN, A. *et al.* Behaviour in children with neurofibromatosis type 1: cognition, executive function, attention, emotion, and social competence. **Developmental Medicine & Child Neurology**, v. 55, p. 111-125, 2013.

LEZAK, M. D.; HOWIESON, D. B.; LORING, D. W. **Neuropsychological assessment**. New York: Oxford University Press, 2004.

LOIOLA, E. F. et al. Transtornos mentais evidentes no sexo feminino. **Revista Científica da FMC**, v. 15, n. 3, p. 72-76, 2020.

LURIA, A. R. **Fundamento de Neuropsicologia**. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo, 1981.

LYCZKOWSKI, D. A. *et al.* Intrafamilial phenotypic variability in tuberous sclerosis complex. **Journal of Child Neurology**, v. 27, n. 12, p. 1348-1355, 2007.

MADER-JOQUIM, M. J. O neuropsicólogo e seu paciente: a construção de uma prática. In: MALLOY-DINIZ, L. F.; FUENTES, D.; MATTOS, P.; ABREU, N. **Avaliação neuropsicológica**. Porto Alegre: Artmed, p. 10-16, 2018.

MALLOY-DINIZ, L. F. *et al.* O exame das funções executivas. In: MALLOY-DINIZ, L. F. *et al.* **Avaliação Neuropsicológica**. Porto Alegre: Artmed, p. 90-105, 2018.

MANSUR, L. L.; DA COSTA, T. M. G. Linguagem. In: MALLOY-DINIZ, L. F. *et al.* **Avaliação Neuropsicológica**. Porto Alegre: Artmed, p. 60-72, 2018.

MANSUR-ALVES, M. Contrastando avaliação psicológica e neuropsicológica: acordos e desacordos. In: MALLOY-DINIZ, L. F.; FUENTES, D.; MATTOS, P.; ABREU, N. **Avaliação neuropsicológica**. Porto Alegre, Artmed, p. 3-9, 2018.

MARINO, R. L. F.; ALVES, G. A. S. Avaliação da inteligência e seus desafios. In: MALLOY-DINIZ, L. F. *et al.* **Avaliação Neuropsicológica**. Porto Alegre: Artmed, p.51-59, 2018.

MIOTTO, E. C. Avaliação neuropsicológica e funções cognitivas. In: MIOTTO, E. C.; LUCIA, M. C. S de.; SCAFF, M. **Neuropsicologia Clínica**. São Paulo: Roca, p. 3-33, 2015.

MIZUGUCHI, M. *et al.* Everolimus for epilepsy and autism spectrum disorder in tuberous sclerosis complex: EXIST-3 substudy in Japan. **Brain & Development**, v. 41, p. 1-10, 2019.

MOAVERO, R. *et al.* Sleep disorders and neuropsychiatric disorders in a pediatric sample of tuberous sclerosis complex: a questionnaire-based study. **Sleep medicine**, v. 89, p. 65-70, 2022.

MOGABRI, D.C.; MOGRABI, G.J.; LANDEIRA-FERNANDEZ, J. Aspectos históricos da neuropsicologia e o problema mente-cérebro. In: FUENTE, D. *et al.* **Neuropsicologia: teoria e prática**. Porto Alegre: Artmed, p.19-28, 2014.

MOWREY, K. E. *et al.* The Impact of Psychiatric Symptoms on Tuberous Sclerosis Complex and Utilization of Mental Health Treatment. **Pediatric Neurology**, v.91, p.41-49, 2019.

NABOUT, R., *et al.* Epilepsy in tuberous sclerosis complex: Findings from the TOSCA Study. **Epilepsia Open**, v.4, p.73-84, 2019.

NORTHRUP, H. *et al.* International tuberous sclerosis complex consensus group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. **Pediatric Neurology**, v. 49, p. 243-254, 2013.

NORTHRUP, E. *et al.* Update international Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria and surveillance and management recommendations. **Pediatric neurology**, v. 123, p. 50-66, 2021.

O'CALLAGHAN, F. J. *et al.* Prevalence of tuberous sclerosis estimated by capture-recapture analysis. **Lancet**, v. 351, n. 9114, p. 1490, 1998.

OLIVEIRA, M. S.; RIGONI, M. S. **Figuras Complexas de Rey**: teste de cópia e de reprodução de memória de figuras geométricas complexas. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2010.

PACICO, J. C. Normas. In: HUTZ, C. S.; BANDEIRA, D. R.; TRENTINI, C. M. **Psicometria**. Porto Alegre: Artmed, p. 45-54, 2015.

PASQUALI, L. **Psicometria**: teoria dos testes na psicologia e na educação. Petrópolis: Editora Vozes, 2016.

PEREIRA, A.; RIESGO, R. S.; WAGNER, M. B. Childhood autism: translation and validation of the Childhood Autism Rating Scale for use in Brazil. **Jornal de Pediatria**, v. 84, n. 6, p. 487-494, 2008.

PRATHER, P.; DE VRIES, P. J. Behavioral and cognitive aspects of tuberous sclerosis complex. **Journal of Child Neurology**, v. 19, p. 666–674, 2004.

PRIMI, R.; NAKANO, T. C. Inteligência. In: DOS SANTOS, F. H.; ANDRADE, V. M.; BUENO, O. F. A. **Neuropsicologia Hoje**. Porto Alegre: Artmed, p.49-58, 2015.

RANDELL, E. *et al.* The use of everolimus in the treatment of neurocognitive problems in tuberous sclerosis (TRON): study protocol for randomised controlled trial. **Trials**, v. 17, n. 398, p. 1-10, 2016.

R CORE TEAM. R: A language and environment for statistical computing. **R International Statistical Review** 81, 2023.

RAZNAHAN, A. *et al.* Psychopathology in tuberous sclerosis: an overview and findings in a population-based sample of adults with tuberous sclerosis. **Journal of Intellectual Disability Research**, v. 50, n. 8, p. 561-569, 2006.

RIDLER, K. *et al.* Neuroanatomical correlates of memory deficits in tuberous sclerosis complex. **Cerebral Cortex Advance Access**, volume não informado, p. 2-11, 2007.

RIGONI, M. D. *et al.* Teste Wisconsin de Classificação de Cartas (WCST). In: MALLOY-DINIZ, L. F. *et al.* **Avaliação neuropsicológica**. Porto Alegre, Artmed, p. 351-353, 2018.

ROSSET, C. *et al.* TSC1 and TSC2 gene mutation and their implications for treatment in tuberous sclerosis complex: a review. **Genetics and Molecular Biology**, v. 40, n. 1, p. 69-79, 2017.

RUEDA, F. J. M. **Bateria Psicológica para Avaliação da Atenção (BPA)**. São Paulo: Editora Vetor, 2013.

SADOCK, B. J.; SADOCK, V. A.; RUIZ, P. *Compêndio de psiquiatria: Ciência do comportamento e psiquiatria clínica*. 11. ed. São Paulo: Artmed, 2017.

SAMPAIO, L. P. de B. Ketogenic diet for epilepsy treatment. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 74, n. 10, p. 842-848, 2016.

SATO, A. *et al.* Abnormal White Matter Microstructure in the Limbic System Is Associated With Tuberous Sclerosis Complex-Associated Neuropsychiatric Disorders. **Frontiers in Neurology**, v.13, p.1-15, 2022.

SCHEFFER, I. E. *et al.* Classificação das epilepsias da ILAE: Relatório da Comissão de Classificação e Terminologia da ILAE. **Epilepsia**, v.58, n.4, p. 512-521, 2017.

SEDÓ, M.; DE PAULA, J. J.; MALLOY-DINIZ, L. F. **Five digit test – teste dos cinco dígitos (FDT)**. São Paulo: Editora Hogrefe CETEPP, 2015.

SEDÓ, M. A. Teste pré-alfabético da capacidade de ativação do cérebro inferior e integração do cérebro superior com apenas cinco conceitos verbais e em apenas cinco minutos (Teste de Cinco Dígitos – FDT). In: MALLOY-DINIZ, L. F. *et al.* **Avaliação Neuropsicológica**. Porto Alegre: Artmed, p. 358-361, 2018.

SIDIRA, C. *et al.* The Complex Interplay of Cortex, Cerebellum, and Age in a Cohort of Pediatric Patients With Tuberous Sclerosis Complex. **Pediatric Neurology**, v.123, p.43-49, 2021.

SPARROW, S. S.; BALLA, D. A.; CICCHETTI, D. V. **The Vineland Adaptive Behavior Scales Manual**. Circle Pines: American Guidance Services, 1984.

SPARROW, S. S.; CICCHETTI, D. V.; SAULNIER, C. A. **Vineland-3: escala de comportamento adaptativo Vineland**. São Paulo: Pearson Clinical, 2019.

TABAQUIM, M. L.M. Transtornos da Aprendizagem Não-Verbal. **Revista Psicopedagogia**, v.33, n.102, p. 358-364, 2016.

TIERNEY, K. M. *et al.* Neuropsychological attention skills and related behaviors in adults with tuberous sclerosis complex. **Behavior Genetics**, v. 41, p. 437-444, 2011.

TOLDO, I. *et al.* Tuberous sclerosis-associated neuropsychiatric disorders: a paediatric cohort study. **Developmental Medicine & Child Neurology**, p. 1-6, 2018.

TREVISAN, R. F. *et al.* Prevalência de transtornos do humor e de ansiedade em servidores públicos afastados. **Psicologia em Pesquisa**, v. 13, n. 2, p. 61-80, 2019.

TYE, C. *et al.* Secular changes in severity of intellectual disability in tuberous sclerosis complex: A reflection of improved identification and treatment of epileptic spasms. **Epilepsia Open**, v. 3, n.2, p. 276-280, 2018.

TYE, C. *et al.* Long-term cognitive outcomes in tuberous sclerosis complex. **Developmental Medicine & Child Neurology**, p. 1-8, 2019.

UEMATSU, M. *et al.* Behavioral problems and family distress in tuberous sclerosis complex. **Epilepsy & Behavior**, v.111, p. 1-6, 2020.

VAN ANDEL, D. M. *et al.* Effects of bumetanide on neurodevelopmental impairments in patients with tuberous sclerosis complex: an open-label pilot study. **Molecular Autism**, v.11, n.30, p.1-14, 2020.

VAN EEGHEN, A. M. *et al.* Cognitive and adaptative development of patients with tuberous sclerosis complex: a retrospective, longitudinal investigation. **Epilepsy & Behavior**, v. 23, p. 10-15, 2012a.

VAN EEGHEN, A. M. *et al.* Genotype and cognitive phenotype of patients with tuberous sclerosis complex. **European Journal of Human Genetics**, v. 20, p. 510-515, 2012b.

VANCLOOSTER, S. *et al.* The research landscape of tuberous sclerosis complex-associated neuropsychiatric disorders (TAND)-a comprehensive scoping review. **Journal of Neurodevelopmental Disorders**, v. 14, n.13, p. 1-23, 2022.

VIGNOLI, A. *et al.* Epilepsy in adult patients with tuberous sclerosis complex. **Acta Neurologica Scandinavica**, v. 00, p. 1-12, 2021.

XAVIER, G. F. Processos atencionais. In: DOS SANTOS, F. H.; ANDRADE, V. M.; BUENO, O. F. A. **Neuropsicologia Hoje**. Porto Alegre: Artmed, p. 59-67, 2015.

WALTEREIT, R. *et al.* Involvement of mental health professionals in the treatment of tuberous sclerosis complex-associated neuropsychiatric disorders (TAND): results of a multinational European electronic survey. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 16, n. 216, p. 1-14, 2021.

WASSERMAN, L. **All of nonparametric statistics**. Berlim: Springer Science & Business Media, 2006.

WECHSLER, D. **WAIS III**: Escala de Inteligência Wechsler para Adultos - Manual. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2004.

WECHSLER, D. **WISC IV**: Escala de Inteligência Wechsler para Crianças - Manual. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2013.

WILDE, L. *et al.* Self-injury and aggression in adults with tuberous sclerosis complex: frequency, associated person characteristics, and implications for assessment. **Research in Developmental Disabilities**, v. 64, p. 119- 130, 2017.

WINTERKORN, E. B.; PULSIFER, M. B.; THIELE, E. A. Cognitive prognosis of patients with tuberous sclerosis complex. **Neurology**, v. 68, p. 62-68, 2007.

WHITTEMORE, V. H.; LEWIS, J. Impact of TSC on the Family and Genetic Counseling Issues. In: KWIATKOWSKI, D.J.; WHITTEMORE, V.H.; THIELE, E.A. **Tuberous Sclerosis Complex**: genes, clinical features, and therapeutics. Weinheim, Alemanha: Wiley-Blackwell, p. 389-396, 2010.

WONG, M. The role of glia in epilepsy, intellectual disability, and other neurodevelopmental disorders in tuberous sclerosis complex. **Journal of Neurodevelopmental Disorders**, v. 11, n. 30, p. 2-9, 2019.

WU, J. Y. *et al.* Clinical Electroencephalographic Biomarker for Impending Epilepsy in Asymptomatic Tuberous Sclerosis Complex Infants. **Pediatric Neurology**, v. 54, p. 29-34, 2016.

XAVIER, G. F. Processos atencionais. In: DOS SANTOS, F. H.; ANDRADE, V. M.; BUENO, O. F. A (org.). **Neuropsicologia Hoje**. Porto Alegre: Artmed, p. 59-67, 2015.

ZUBERI, S. M. *et al.* ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. **Epilepsia**, v. 63, p. 1349-1397, 2021.

APÊNDICE I – CARTA CONVITE PARA PARTICIPAÇÃO NO ESTUDO



Curitiba, ____ de ____ de 202 ____.

À senhora/senhor (nome da(o) responsável).

Por meio desta carta solicitamos que entre em contato com a equipe do Centro de Neuropediatria do Hospital de Clínicas (CENEP-HC), para retomar o acompanhamento da(o) (nome do paciente), realizado pela equipe da pesquisa sobre a Esclerose Tuberosa. Como não conseguimos contato em nenhum dos telefones fornecidos, pedimos que, se quiser retomar esse acompanhamento, entre em contato em um dos seguintes telefones ou por e-mail:

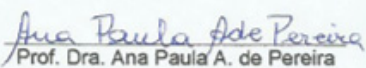
Celular: Laís (psicóloga) – (41) 98852-5363

Telefone fixo: Cenep – (41) 3204-2100 (ligar na terça ou sexta-feira das 7:00h às 12:00h, falar ou deixar recado para Laís)

E-mail: escleroseetuberosapesquisa@gmail.com

Aguardamos seu retorno.

Atenciosamente.

 Prof. Dra. Ana Paula A. de Pereira Professora orientadora Psicóloga CRP 08/03647	 Laís F. M. Cardozo Aluna de doutorado Psicóloga CRP 08/17226
--	--

APÊNDICE II – ENTREVISTA DE ANAMNESE NEUROPSICOLÓGICA**ENTREVISTA DE ANAMNESE**
Pesquisa Esclerose Tuberosa - Neuropsicologia**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO**

Encaminhado por: _____

Número de prontuário: _____

Nome do paciente: _____

Sexo: () F () M Data de nascimento: ____/____/____

Idade: _____

Data da avaliação: ____/____/____

Endereço: _____

Cidade: _____ Estado: _____ Bairro: _____

Telefones para contato: () _____

() _____

Email: _____

Instituição de ensino: _____

Ano escolar: _____

Nome da professora/pedagoga: _____

Entrevista respondida por: _____

HISTÓRICO DA ESCLEROSE TUBEROSA

Primeiros sintomas: _____

Histórico de investigação médica: _____

Idade do diagnóstico: _____

Crises epiléticas: () Sim () Não

Histórico de crises epiléticas: _____

Sd de West: () Sim () Não

Cirurgias: () Sim () Não

Comorbidades já diagnosticadas? () Sim () Não

Medicamentos que já utilizou (explicar porque parou cada um): _____

Medicamentos que está utilizando: _____

Realiza acompanhamentos? () Neurologia () Cardiologia () Nefrologia () Urologia
() Psiquiatria () Pneumologia () Neurocirurgia () Dermatologia () Odontologia
() Oftalmologia () Psicologia () Fonoaudiologia () Terapia ocupacional
() Fisioterapia () Psicopedagogia () Outros _____

Queixas atuais: _____

Histórico familiar positivo para CET ou manchas brancas no corpo? _____

Observações: _____

GESTÇÃO E CONDIÇÕES DE NASCIMENTO

Tempo de gestação (em semanas): _____

Como foi o pré-natal? _____

Tipo de parto: () Cesária () Normal

Procedimentos auxiliares ao nascimento? _____

Peso (em gramas): _____

Altura: _____ cm

Per. Cefálico: _____ cm

Ápgar: 1º min: _____

5º min: _____

DESENVOLVIMENTO NEUROPSICOMOTOR

Sorriu: _____ sentou: _____

Engatinhou: _____ Ficou em pé: _____

Andou: _____ Quando e quais foram as primeiras palavras: _____

Fraldas de dia: _____ Fraldas de noite: _____

OBSERVAÇÕES: _____

DADOS FAMILIARES

Heredograma:

Nome do pai: _____

Idade: _____ Escolaridade: _____

Profissão: _____

Nome da mãe: _____

Idade: _____ Escolaridade: _____

Profissão: _____

DESEMPENHO ESCOLAR

Idade de início da escola: _____

Desempenho em cada série (colocar nomes das escolas em que estudou)

Educação Infantil:

Maternal I: _____

Maternal II: _____

Pré I: _____

Pré II: _____

Pré III: _____

1º ano: _____

Ens. Fundamental I:

2º ano: _____

3º ano: _____

4º ano: _____

5º ano: _____

Ens. Fundamental II:

6º ano: _____

7º ano: _____

8º ano: _____

9º ano: _____

Ensino Médio:

1º ano: _____

2º ano: _____

3º ano: _____

Ensino Superior: _____

Pós-graduação: _____

Histórico de reprovação? () Sim () Não

Ano(s) escolar(es) que reprovou: _____

Frequenta reforço escolar ou sala de recursos? () Sim () Não

Observações:

SOCIALIZAÇÃO

Tem amigos? Quantos?

O que gosta de fazer com eles?

APÊNDICE III – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nós, Prof. Dr. Sérgio A. Antoniuk (orientador), Laís F. M. Cardozo (aluna de doutorado), Prof. Dra. Ana Paula A. de Pereira (coorientadora), Prof. Dra. Ana Chrystina de Souza Crippa e Mariana Richartz Schwind, pesquisadores da Universidade Federal do Paraná, estamos convidando seu (sua) filho (a) portador (a) do Complexo da Esclerose Tuberosa, a participar de um estudo intitulado “Estudo das comorbidades neuropsiquiátricas e neuropsicológicas no Complexo da Esclerose Tuberosa”. Esta pesquisa ajudará a compreender melhor as dificuldades dos pacientes com Complexo de Esclerose Tuberosa, permitindo um atendimento e acompanhamento com mais qualidade.

O objetivo desta pesquisa é avaliar as dificuldades e facilidades de pacientes com Complexo da Esclerose Tuberosa, em relação ao comportamento e emoções e às funções cognitivas, como memória, atenção, planejamento, organização, entre outros. Além disso, com a pesquisa queremos traduzir, para o português, um questionário para melhor atendimento de pessoas com Complexo da Esclerose Tuberosa.

Caso seu (sua) filho (a) participe da pesquisa, será necessário que ele (a) realize uma avaliação com testes e atividades quando começar a participar da pesquisa e outra avaliação, com os mesmos testes e atividades, 15 a 20 meses após a primeira. Além disso, será necessário que você responda a questionários sobre o comportamento e aprendizado de seu (sua) filho (a) e que responda a algumas perguntas sobre a história de vida dele (a), que poderão ser aplicados pessoalmente ou por vídeo.

Para tanto você e seu (sua) filho (a) deverão comparecer ao Centro de Neuropediatria do Hospital de Clínicas (CENEP-HC) para que ele (a) faça os testes e atividades e para que você responda às perguntas e questionários, o que levará aproximadamente quatro horas no primeiro dia de avaliação e mais quatro horas no segundo dia de avaliação, a ser realizado 15 a 20 meses após a primeira.

Alguns riscos relacionados ao estudo podem ser: você pode se sentir desconfortável ou inibido ao responder a algumas perguntas da entrevista ou dos questionários (por exemplo, sobre problemas de comportamento ou sobre a vida escolar) ou seu (sua) filho (a) pode se sentir desconfortável durante a realização dos testes e atividades, como quando tiver dificuldade em fazer algum exercício.

Rubricas:

Participante da Pesquisa e /ou responsável legal _____

Pesquisador Responsável ou quem aplicou o TCLE _____

Os benefícios esperados com essa pesquisa são: melhor entendimento das dificuldades e facilidades de seu (sua) filho (a), melhor compreensão do perfil cognitivo e comportamental de pacientes com diagnóstico de Complexo de Esclerose Tuberosa e obtenção de um questionário para avaliação específica de pacientes com Complexo da Esclerose Tuberosa, para que então sejam feitos acompanhamentos e tratamentos com mais qualidade. No entanto, nem sempre você será diretamente beneficiado com o resultado da pesquisa, mas poderá contribuir para o avanço científico.

Os pesquisadores Sérgio Antoniuk, Laís Cardozo, Ana Paula de Pereira, Ana Crippa e Mariana Richartz Schwind, responsáveis por este estudo, poderão ser localizados para esclarecer eventuais dúvidas que você possa ter e fornecer-lhe as informações que queira, antes, durante ou depois de encerrado o estudo seja por e-mail ou telefone em horário comercial (CENEP - Rua Floriano Essenfelder, 81, Alto da Glória. Terça-feira das 13h às 17h e sexta-feira das 7h às 16h. Email: laismasulk@gmail.com. Telefones para contato: (41) 98852-5363 ou (41) 3204-2100 (CENEP)). Em situações de emergência ou urgência, relacionadas à pesquisa, os mesmos poderão ser contatados pelo telefone ((41) 98852-5363 - pesquisadora Laís Cardozo).

Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como participante de pesquisa, poderá contatar o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos – CEP/HC/UPFR pelo Telefone 3360-1041 das 08:00 horas as 14:00 horas de segunda a sexta-feira. O CEP trata-se de um grupo de indivíduos com conhecimento científicos e não científicos que realizam a revisão ética inicial e continuada do estudo de pesquisa para mantê-lo seguro e proteger seus direitos.

A participação de seu (sua) filho (a) neste estudo é voluntária e se você não quiser mais que ele (a) faça parte da pesquisa poderá desistir a qualquer momento e solicitar que lhe devolvam o termo de consentimento livre e esclarecido assinado.

As informações relacionadas ao estudo poderão ser conhecidas por pessoas autorizadas (Prof. Dr. Sérgio Antonio Antoniuk (orientador), Laís Faria Masulk Cardozo (aluna de doutorado), Prof. Dra. Ana Paula Almeida de Pereira (coorientadora), Prof. Dra. Ana Chrystina de Souza Crippa e Mariana Richartz Schwind). No entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma codificada, para que a sua **identidade e a identidade de seu (sua) filho (a) sejam preservadas e seja mantida a confidencialidade**.

Rubricas:

Participante da Pesquisa e /ou responsável legal _____

Pesquisador Responsável ou quem aplicou o TCLE _____

O material obtido (testes, atividades e questionários) será utilizado unicamente para esta pesquisa e será guardado em armário de uso restrito dos pesquisadores durante 5 anos, contados a partir do final da pesquisa, quando então serão queimados.

As despesas necessárias para a realização da pesquisa (testes, questionários, transporte e alimentação) não são de sua responsabilidade e você não receberá qualquer valor em dinheiro pela sua participação.

Quando os resultados forem publicados, não aparecerá seu nome, e sim um código.

Eu _____ li esse Termo de Consentimento e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual concordei em participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem qualquer prejuízo para mim nem para meu tratamento ou atendimento ordinários que eu possa receber de forma rotineira na Instituição. Eu entendi o que não posso fazer durante a pesquisa e fui informado que serei atendido sem custos para mim se eu apresentar algum problema diretamente relacionado ao desenvolvimento da pesquisa.
Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

Nome completo, legível do Participante e/ou Responsável Legal

Assinatura do Participante e/ou Responsável Legal

Nome completo do Pesquisador e/ou quem aplicou o TCLE

Assinatura do Pesquisador e/ou quem aplicou o TCLE

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive, de forma apropriada e voluntária, o Consentimento Livre e Esclarecido deste participante ou seu representante legal para a participação neste estudo.

Nome completo do Pesquisador e/ou quem aplicou o TCLE

Assinatura do Pesquisador e/ou quem aplicou o TCLE

Curitiba, __/__/____

APÊNDICE IV – TERMO DE ASSENTIMENTO

TERMO DE ASSENTIMENTO INFORMADO LIVRE E ESCLARECIDO - TALE

Título do Projeto: Estudo das comorbidades neuropsiquiátricas e neuropsicológicas no Complexo da Esclerose Tuberosa

Investigadores: Sérgio Antoniuk, Laís Cardozo, Ana Paula de Pereira, Ana Crippa e Mariana Richartz Schwind

Local da Pesquisa: Centro de Neuropediatria do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (CENEP-CHC/UFPR)

Endereço: Rua Floriano Essenfelder, 81, Alto da Glória, Curitiba, Paraná

O que significa assentimento?

O assentimento significa que você concorda em fazer parte de um grupo de adolescentes, da sua faixa de idade, para participar de uma pesquisa. Serão respeitados seus direitos e você receberá todas as informações por mais simples que possam parecer.

Pode ser que este documento denominado TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO contenha palavras que você não entenda. Por favor, peça ao responsável pela pesquisa ou à equipe do estudo para explicar qualquer palavra ou informação que você não entenda claramente.

Informação ao Participante: o que é uma pesquisa?

Você está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa, com o objetivo de entender seu comportamento e como você aprende. Nós queremos, também, um questionário em português para os médicos e outros profissionais usarem quando forem te atender.

Para que fazer a pesquisa? Como será feita? Quais os benefícios esperados com a pesquisa?

As informações do estudo poderão ser conhecidas por pessoas autorizadas (Prof. Dr Sérgio Antonio Antoniuk (orientador), Prof. Dra Ana Paula Almeida de Pereira (co-orientadora), Prof. Dra. Ana Chrystina de Souza Crippa e Mariana Richartz Schwind. No entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, seu nome não aparecerá, mas sim um código. Ninguém saberá que é você.

Rubricas:

Participante da Pesquisa e /ou responsável legal _____

Pesquisador Responsável ou quem aplicou o TCLE _____

Os benefícios esperados com essa pesquisa são: entender melhor suas dificuldades e facilidades no comportamento e na aprendizagem, para que então sejam feitos acompanhamentos e tratamentos com mais qualidade. No entanto, nem sempre você será diretamente beneficiado com o resultado da pesquisa, mas poderá contribuir para o avanço científico.

O que devo fazer se eu concordar voluntariamente em participar da pesquisa?

Caso você aceite participar, será necessário que participe de duas avaliações com testes e atividades. Uma delas quando começar a participar da pesquisa e a outra avaliação, um tempo depois, mais ou menos uma ano e meio. Além disso, será necessário que você responda a algumas perguntas sobre seu comportamento em casa e na escola. Seus pais ou responsáveis também responderão perguntas sobre você. Algumas perguntas são sobre sua vida desde bebê e outras sobre seu comportamento em casa e aprendizado na escola. Para tanto você e um responsável deverão comparecer ao Centro de Neuropediatria do Hospital de Clínicas (CENEP-HC) em dois dias por, aproximadamente, quatro horas. Alguns riscos relacionados ao estudo podem ser: você pode se sentir desconfortável ou inibido durante a realização dos testes e atividades, como quando tiver dificuldade em fazer algum exercício.

A sua participação é voluntária. Caso você opte por não participar não terá nenhum prejuízo no seu atendimento e/ou tratamento.

Contato para dúvidas

Os pesquisadores Sérgio Antoniuk, Laís Cardozo, Ana Paula de Pereira, Ana Chrystina Crippa e Mariana Richartz Schwind, responsáveis por este estudo, poderão ser localizados para esclarecer eventuais dúvidas que você possa ter e fornecer-lhe as informações que queira, antes, durante ou depois de encerrado o estudo seja por e-mail ou telefone em horário comercial (CENEP - Rua Floriano Essenfelder, 81, Alto da Glória. Terça-feira das 13h às 17h e sexta-feira das 7h às 16h. Email: laismasulk@gmail.com. Telefones para contato: (41) 98852-5363 ou (41) 3204-2100 (CENEP)). Em situações de emergência ou urgência, relacionadas à pesquisa, os mesmos poderão ser contatados pelo telefone ((41) 98852-5363 - pesquisadora Laís Cardozo).

Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como participante de pesquisa, poderá contatar o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos – CEP/HC/UPFR pelo Telefone 3360-1041 das 08:00 horas as 14:00 horas de segunda a sexta-feira. O CEP trata-se de um grupo de indivíduos com conhecimento científicos e não científicos que realizam a revisão ética inicial e continuada do estudo de pesquisa para mantê-lo seguro e proteger seus direitos.

Rubricas:

Participante da Pesquisa e /ou responsável legal _____

Pesquisador Responsável ou quem aplicou o TCLE _____

DECLARAÇÃO DE ASSENTIMENTO DO PARTICIPANTE:

Eu li e discuti com o investigador responsável pelo presente estudo os detalhes descritos neste documento. Entendo que eu sou livre para aceitar ou recusar, e que posso interromper a minha participação a qualquer momento sem dar uma razão. Eu concordo que os dados coletados para o estudo sejam usados para o propósito acima descrito.

Eu entendi a informação apresentada neste TERMO DE ASSENTIMENTO. Eu tive a oportunidade para fazer perguntas e todas as minhas perguntas foram respondidas.

Eu receberei uma via original assinada, rubricada e datada deste Documento de ASSENTIMENTO INFORMADO.

Nome completo, legível do Participante menor de idade.

Assinatura do Participante menor de idade

Nome completo, do Pesquisador e/ou quem aplicou o TCLE

Assinatura do Pesquisador e/ou quem aplicou o TCLE

Curitiba: __/__/____.

APÊNDICE V

TABELA A1 – COMPARATIVO DOS RESULTADOS NUMÉRICOS DE VARIÁVEIS QUALITATIVAS ENTRE O GRUPO DA AVALIAÇÃO PADRÃO, O GRUPO DA AVALIAÇÃO FUNCIONAL E A AMOSTRA TOTAL DO ESTUDO COM PESSOAS COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2019- 2023

		AMOSTRA TOTAL	AVALIAÇÃO PADRÃO	AVALIAÇÃO FUNCIONAL
SEXO		n=20	n=10	n=10
	Feminino	7 (35,0%)	3 (30,0%)	4 (40,0%)
	Masculino	13 (65,0%)	7 (70,0%)	6 (60,0%)
EPILEPSIA		n=20	n=10	n=10
	Sim	16 (80,0%)	6 (60,0%)	10 (100,0%)
	Não	4 (20,0%)	4 (40,0%)	0 (0,0%)
SW		n=19	n=10	n=9
	Sim	7 (36,8%)	3 (30,0%)	4 (44,4%)
	Não	12 (63,2%)	7 (70,0%)	5 (55,6%)
GENE MUTADO		n=19	n=9	n=10
	<i>NMI</i>	4 (21,1%)	2 (22,2%)	2 (20,0%)
	<i>TSC1</i>	3 (15,8%)	3 (33,3%)	0 (0,0%)
	<i>TSC2</i>	12 (63,2%)	4 (44,4%)	8 (80,0%)
TIPO DE VARIANTE		n=15	n=7	n=8
	<i>Frameshift</i>	5 (33,3%)	3 (42,9%)	2 (25,0%)
	<i>In-frame deletion</i>	3 (20,0%)	0 (0,0%)	1 (12,5%)
	<i>Large duplication</i>	3 (20,0%)	0 (0,0%)	1 (12,5%)
	<i>Missense</i>	1 (6,7%)	2 (28,6%)	1 (12,5%)
	<i>Nonsense</i>	1 (6,7%)	2 (28,6%)	1 (12,5%)
	<i>Splicing</i>	2 (13,3%)	0 (0,0%)	2 (25,0%)
TEA		n=20	n=10	n=10
	Sim	8 (40,0%)	1 (10,0%)	7 (70,0%)
	Não	12 (60,0%)	9 (90,0%)	3 (30,0%)

FONTE: O autor (2023)

NOTA: SW = Síndrome de West; DI = Deficiência Intelectual; TEA = Transtorno do Espectro Autista

APÊNDICE VI

TABELA A2 – COMPARATIVO DOS RESULTADOS NUMÉRICOS DE VARIÁVEIS QUALITATIVAS, DAS DUAS AVALIAÇÕES, ENTRE O GRUPO DA AVALIAÇÃO PADRÃO, O GRUPO DA AVALIAÇÃO FUNCIONAL E A AMOSTRA TOTAL DO ESTUDO COM PESSOAS COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2019- 2023

			AMOSTRA TOTAL	AVALIAÇÃO PADRÃO	AVALIAÇÃO FUNCIONAL
			n=16	n=6	n=10
CRISES CONTROLADAS	1ª AVALIAÇÃO	Sim	10 (62,5%)	4 (66,7%)	6 (60,0%)
		Não	6 (37,5%)	2 (33,3%)	4 (40,0%)
	2ª AVALIAÇÃO	Sim	8 (50,0%)	3 (50,0%)	5 (50,0%)
		Não	8 (50,0%)	3 (50,0%)	5 (50,0%)
TERAPIA MEDICAMENTOSA			n=20	n=10	n=10
	1ª AVALIAÇÃO	Sem uso	6 (30,0%)	6 (60,0%)	0 (0,0%)
		Monoterapia	3 (15,0%)	1 (10,0%)	2 (20,0%)
		Politerapia	11 (55,0%)	3 (30,0%)	8 (80,0%)
	2ª AVALIAÇÃO	Sem uso	5 (25,0%)	5 (50,0%)	0 (0,0%)
		Monoterapia	5 (25,0%)	2 (20,0%)	3 (30,0%)
		Politerapia	10 (50,0%)	3 (30,0%)	7 (70,0%)
DESEMPENHO INTELLECTUAL			n=20	n=10	n=10
	1ª AVALIAÇÃO	DI	12 (60,0%)	2 (20,0%)	10 (100,0%)
		Limítrofe	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
		Média	6 (30,0%)	6 (60,0%)	0 (0,0%)
		Acima da média	2 (10,0%)	2 (20,0%)	0 (0,0%)
	2ª AVALIAÇÃO	DI	12 (60,0%)	2 (20,0%)	10 (100,0%)
		Limítrofe	2 (10,0%)	2 (20,0%)	0 (0,0%)
		Média	4 (20,0%)	4 (40,0%)	0 (0,0%)
		Acima da média	2 (10,0%)	2 (20,0%)	0 (0,0%)

FONTE: O autor (2023)

NOTA: DI = Deficiência Intelectual

APÊNDICE VII

TABELA A3 – COMPARATIVO DOS RESULTADOS NUMÉRICOS DE VARIÁVEIS QUANTITATIVAS ENTRE O GRUPO DA AVALIAÇÃO PADRÃO, O GRUPO DA AVALIAÇÃO FUNCIONAL E A AMOSTRA TOTAL DO ESTUDO COM PESSOAS COM CET, 2019- 2023

TEMPO ENTRE DX. E 1ª AVALIAÇÃO		n	Média	DP	Mediana	Mín.-Máx.
IDADE 1 ^{os} SINTOMAS	Amostra total	20	85,5	40,0	89,5	21,0-175,0
	Avaliação padrão	10	69,9	42,6	59,5	21,0 – 170,0
	Avaliação funcional	10	101,1	31,9	100,0	55,0 – 175,0
	Amostra total	19	13,2	20,0	6,0	0,0 – 84,0
	Avaliação padrão	9	19,4	26,8	6,0	0,0 – 84,0
	Avaliação funcional	10	7,6	9,2	4,5	0,0 – 24,0
IDADE DO DX.	Amostra total	20	30,6	33,8	18,0	3,0 – 108,0
	Avaliação padrão	10	41,3	37,3	30,0	3,0 – 108,0
	Avaliação funcional	10	19,8	27,8	10,5	3,0 – 96,0
TEMPO ENTRE 1 ^{os} SINTOMAS E DIAGNÓSTICO	Amostra total	19	13,3	27,1	3,0	0,0 – 93,0
	Avaliação padrão	9	14,4	27,1	1,0	0,0 – 84,0
IDADE INÍCIO DAS CRISES EPILEPTICAS	Avaliação funcional	10	12,2	28,6	3,5	0,0 – 93,0
	Amostra total	17	7,4	8,6	5,0	0,0 – 29,0
	Avaliação padrão	7	9,1	10,7	5,0	0,0 – 29,0
TEMPO CONTROLE DAS CRISES EPILEPTICAS	Avaliação funcional	10	6,2	7,0	4,5	0,0 – 24,0
	Amostra total	8	71,0	36,9	65,5	24,0 – 120,0
	Avaliação padrão	3	36,0	15,9	30,0	24,0 – 54,0
	Avaliação funcional	5	92,0	28,1	96,0	52,0 – 120,0

FONTE: O autor (2023)

NOTA: CET = Complexo da Esclerose Tuberosa; Dx. = diagnóstico; Mín. – Máx. = mínimo e máximo

APÊNDICE VIII

TABELA A4 – RESULTADOS DA AVALIAÇÃO PADRÃO DA AMOSTRA DE PESSOAS COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, NOS DOIS MOMENTOS, E A CORRELAÇÃO INTRAPARTICIPANTE, CONSIDERANDO AS DUAS AVALIAÇÕES, 2019- 2023 (continua)

WISC-IV	ÍNDICES	RESUMO NUMÉRICO			
		1ª Avaliação (n=10)	2ª Avaliação (n=10)	1ª Aval. – 2ª Aval. (n=20)	
		Mediana (Min. - Máx.)/ Média + DP	Mediana (Min. - Máx.)/ Média + DP	Mediana (Min. - Máx.)/ Média + DP	Mediana (Min. - Máx.)/ Média + DP
	ICV	87,0 (61,0 – 128,0)/ 88,3 ± 20,6	90,5 (65,0 – 123,0)/ 91,5 ± 20,1	88,0 (61,0 – 128,0)/ 89,9 ± 19,9	
	IOP	91,0 (73,0 – 138,0)/ 97,9 ± 22,5	98,0 (69,0 – 128,0)/ 96,2 ± 20,5	94,0 (69,0 – 138,0)/ 97,0 ± 21,0	
FIG. DE REY	ÍNDICES	RESUMO NUMÉRICO			
		1ª Avaliação (n=10)	2ª Avaliação (n=10)	1ª Aval. – 2ª Aval. (n=20)	
		Mediana (Min. - Máx.)/ Média + DP	Mediana (Min. - Máx.)/ Média + DP	Mediana (Min. - Máx.)/ Média + DP	Mediana (Min. - Máx.)/ Média + DP
	Percepção visual	0,6 (-7,2 – 0,7)/ -1,8 ± 2,8	-1,0 (-5,2 – 0,4)/ -1,6 ± 1,9	-0,9 (-7,2 – 0,7)/ -1,7 ± 2,4	
	MCP	-1,6 (-8,8 – 1,2)/ -2,0 ± 2,7	-0,2 (-2,9 – 0,7)/ -1,8 ± 0,8	-1,8 (-8,8 – 1,2)/ -1,9 ± 1,9	
RAVLT	ÍNDICES	RESUMO NUMÉRICO			
		1ª Avaliação (n=9)	2ª Avaliação (n=10)	1ª Aval. – 2ª Aval. (n=19)	
		Mediana (Min. - Máx.)/ Média + DP	Mediana (Min. - Máx.)/ Média + DP	Mediana (Min. - Máx.)/ Média + DP	Mediana (Min. - Máx.)/ Média + DP
	Recordação A5	-0,1 (-2,6 – 0,9)/ -0,4 ± 1,2	-0,2 (-2,6 – 1,2)/ -0,4 ± 1,1	-0,1 (-2,6 – 1,2)/ -0,4 ± 1,1	
	Recordação A6	-0,6 (-2,7 – 0,9)/ -0,5 ± 1,1	-0,3 (-3,2 – 1,0)/ -0,9 ± 1,3	-0,4 (-3,2 – 1,0)/ -0,7 ± 1,2	
	Recordação A7	-0,6 (-2,8 – 0,9)/ -0,6 ± 1,1	-0,8 (-2,1 – 0,5)/ -0,7 ± 0,7	-0,6 (-2,8 – 0,9)/ -0,6 ± 0,9	
	ALT	0,1 (-1,7 – 0,9)/ -0,2 ± 0,8	0,2 (-2,1 – 2,4)/ 0,2 ± 1,2	0,1 (-2,1 – 2,4)/ 0,0 ± 1,0	
	Veloc. Esquec.	-0,2 (-2,9 – 0,3)/ -0,5 ± 1,0	-0,1 (-4,1 – 3,4)/ -0,2 ± 1,9	-0,2 (-4,1 – 3,4)/ -0,3 ± 1,5	
BPA	ÍNDICES	RESUMO NUMÉRICO			
		1ª Avaliação (n=8)	2ª Avaliação (n=10)	1ª Aval. – 2ª Aval. (n=18)	
		Mediana (Min. - Máx.)/ Média + DP	Mediana (Min. - Máx.)/ Média + DP	Mediana (Min. - Máx.)/ Média + DP	Mediana (Min. - Máx.)/ Média + DP
	AC	-0,6 (-1,8 – 1,2)/ -0,4 ± 1,0	0,2 (-1,9 – 1,4)/ 0,2 ± 1,1	-0,1 (-1,9 – 1,4)/ -0,1 ± 1,1	

TABELA A4 – RESULTADOS DA AVALIAÇÃO PADRÃO DA AMOSTRA DE PESSOAS COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, NOS DOIS MOMENTOS, E A CORRELAÇÃO INTRAPARTICIPANTE, CONSIDERANDO AS DUAS AVALIAÇÕES, 2019- 2023

BPA	AD	(conclusão)		
		0,1 (-1,2 – 1,0)/ -0,1 ± 0,8	0,2 (-2,6 – 1,5)/ 0,1 ± 1,2	0,1 (-2,6 – 1,5)/ 0,0 ± 1,0
AA		-0,3 (-1,5 – 2,3)/ 0,0 ± 1,3	0,1 (-1,3 – 1,6)/ 0,2 ± 1,2	-0,1 (-1,5 – 2,3)/ 0,1 ± 1,2

FONTE: O autor (2023)

NOTA: WISC-IV = Escala Wechsler de Inteligência para Crianças; Fig. Rey = Teste da Figura Complexa de Rey; RAVLT = Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey; BPA = Bateria Psicológica para Avaliação da Atenção; ICV = Índice de Compreensão Verbal; IOP = Índice de Organização Perceptual; MCP = Memória de Curto Prazo; ALT = Aprendizagem ao Longo das Tentativas; Veloc. Esquec. = Velocidade de Esquecimento; AC = Atenção Concentrada; AD = Atenção Dividida; AA = Atenção Alternada; DP = Desvio-Padrão; Mín.-Máx = mínimo e máximo

APÊNDICE IX

TABELA A5 – RESULTADOS DA AVALIAÇÃO FUNCIONAL DA AMOSTRA DE PESSOAS COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, NOS DOIS MOMENTOS, E A CORRELAÇÃO INTRAPARTICIPANTE, CONSIDERANDO AS DUAS AVALIAÇÕES, 2019- 2023

COMUNICAÇÃO	ÍNDICES	RESUMO NUMÉRICO			
		1ª Avaliação (n=10)		2ª Avaliação (n=10)	
		Mediana (Min. - Máx.)/ Média + DP	Mediana (Min. - Máx.)/ Média + DP	Mediana (Min. - Máx.)/ Média + DP	1ª Aval. – 2ª Aval. (n=20)
	Receptiva	-0,6 (-1,7 - -0,3)/ -0,8 ± 0,4		1,1 (-0,3 – 1,8)/ 0,8 ± 0,8	-0,3 (-1,7 – 1,8)/ 0,0 ± 1,0
	Expressiva	-0,5 (-1,1 – 0,1)/ -0,5 ± 0,5		0,5 (-1,2 – 2,3)/ 0,5 ± 1,1	-0,2 (-1,2 – 2,3)/ 0,0 ± 1,0
	Escrita	-0,7 (-0,7 - -0,2)/ -0,7 ± 0,2		0,3 (-0,7 – 2,2)/ 0,7 ± 1,1	-0,7 (-0,7 – 2,2)/ 0,0 ± 1,0
AVD	ÍNDICES	RESUMO NUMÉRICO			
		1ª Avaliação (n=10)		2ª Avaliação (n=10)	
		Mediana (Min. - Máx.)/ Média + DP	Mediana (Min. - Máx.)/ Média + DP	Mediana (Min. - Máx.)/ Média + DP	1ª Aval. – 2ª Aval. (n=20)
	Pessoal	0,1 (-1,5 – 0,4)/ -0,3 ± 0,7		0,6 (-2,1 – 1,9)/ 0,3 ± 1,2	0,2 (-2,1 – 1,9)/ 0,0 ± 1,0
	Doméstica	0,1 (-1,0 – 1,5)/ 0,0 ± 0,7		-0,5 (-1,0 – 3,1)/ 0,0 ± 1,3	-0,3 (-1,0 – 3,1)/ 0,0 ± 1,0
	Comunidade	-0,7 (-0,9 – 0,2)/ -0,6 ± 0,4		0,7 (-0,9 – 2,8)/ 0,6 ± 1,0	-0,4 (-0,9 – 2,8)/ 0,0 ± 1,0
SOCIALIZAÇÃO	ÍNDICES	RESUMO NUMÉRICO			
		1ª Avaliação (n=10)		2ª Avaliação (n=10)	
		Mediana (Min. - Máx.)/ Média + DP	Mediana (Min. - Máx.)/ Média + DP	Mediana (Min. - Máx.)/ Média + DP	1ª Aval. – 2ª Aval. (n=20)
	Relac. Interpe.	-0,4 (-1,3 – 0,8)/ -0,4 ± 0,6		-0,1 (-1,0 – 2,0)/ 0,4 ± 1,2	-0,3 (-1,3 – 2,0)/ 0,0 ± 1,0
	Brincadeira/lazer	-0,2 (-0,6 – 0,7)/ -0,2 ± 0,4		-0,5 (-0,8 – 3,0)/ 0,2 ± 1,4	-0,4 (-0,8 – 3,0)/ 0,0 ± 1,0
	Habil. Enfrentam.	-0,6 (-0,8 – -0,1)/ -0,6 ± 0,2		0,6 (-0,8 – 2,6)/ 0,6 ± 1,1	-0,5 (-0,8 – 2,6)/ 0,0 ± 1,0

FONTE: O autor (2023)

NOTA: AVD = Atividade de Vida Diária; Relac. Interpe. = Relacionamentos Interpessoais; Habil. Enfrentam. = Habilidades de enfrentamento; DP = Desvio-Padrão; Mín.-Máx = mínimo e máximo

ANEXO I - ENTREVISTA DE ANAMNESE MÉDICA
Ficha de atendimento – Projeto Esclerose Tuberosa

(Desenvolvida por: Richartz, M., 2015)

ID: _____

NOME: _____ DATA: _____

IDADE: _____ REG: _____

TELEFONE: _____ DN: _____

ENDEREÇO: _____

NOME DOS PAIS: _____

QP: _____

HMA:

Idade de início dos sintomas: _____ Idade do diagnóstico: _____

Sintomas iniciais: _____

HMP:

- Doenças: _____

- Internações _____

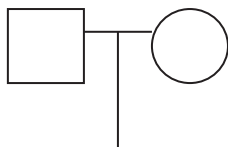
- Medicamentos em uso: _____

HMF:

- HISTÓRIA POSITIVA PARA E.T. (grau de parentesco e idade): _____

- HISTÓRIA POSITIVA PARA DOENÇA NEUROLÓGICA: _____

- HEREDOGRAMA:



Antecedentes gestacionais e obstétricos

Tipo de parto: _____ Idade gestacional: _____

Intercorrências: _____

Apgar: _____

DNPM (idade):

Sustentou cabeça: _____ Sentou sem apoio: _____

Sentou com apoio: _____ Engatinhou: _____

Ficou de pé: _____ Andou: _____

Primeiras palavras com significado: _____

Controle de esfíncteres: _____

CHV (PROFISSÃO E ESCOLARIDADE DOS PAIS):

Mãe

Idade: _____ Escolaridade: _____ Profissão: _____

Pai:

Idade: _____ Escolaridade: _____ Profissão: _____

ESCOLARIDADE DO PACIENTE:

☐ REGULAR: série: _____ ☐ ESPECIAL ☐ REGULAR EM TURMA ESPECIAL

☐ NÃO ESTUDA _____

TRANSTORNO ESPECÍFICO DE APRENDIZAGEM: _____

REVISÃO DE SISTEMAS/ CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO:

ALTERAÇÕES NEUROLÓGICAS

Exames (com data):

TC/RM _____

EEG _____

- ☐ TUBEROSIDADE CORTICAL _____
- ☐ LESÃO SUBCORTICAL _____
- ☐ LINHAS DE MIGRAÇÃO RADIAL NA SUBSTÂNCIA BRANCA _____
- ☐ NÓDULO SUBEPENDIMÁRIO _____
- ☐ ASTROCITOMA SUBEPENDIMÁRIO _____
- ☐ HIDROCEFALIA _____
- ☐ EPILEPSIA _____
- ☐ OUTROS _____

HISTÓRIA DE CRISES EPILÉPTICAS

[illegible]

TRATAMENTOS REALIZADOS

ALTERAÇÕES DERMATOLÓGICAS E ODONTOLÓGICAS**Exames/ consulta com especialista (com data):** _____

- ☐ ANGIOFIBROMA FACIAL n_____ ☐ PLACA CEFÁLICA FIBROSA n_____
- ☐ MÁCULAS HIPOMELANÓTICAS n_____ ☐ LESÃO DO TIPO “CONFETE”
- ☐ FIBROMA UNGUEAL n_____ ☐ SHAGREEN PATCH
- ☐ FIBROMA INTRAORAL n_____ ☐ ALTERAÇÕES NO ESMALTE DENTÁRIO n_____
- ☐ OUTROS

ALTERAÇÕES OFTALMOLÓGICAS**Exames/ consulta com especialista (com data):** _____

- ☐ HAMARTOMA RETINA ☐ ACROMIA/ HIPOPIGMENTAÇÃO DE RETINA
- ☐ OUTROS

ALTERAÇÃO CARDÍACA**Exames/ consulta com especialista (com data):** _____

☐ RABDOMIOMA

☐ OUTROS _____

ALTERAÇÃO RENAL

Exames/consulta com especialista (com data):

☐ ANGIOMIOLIPOMAS

☐ CISTOS

☐ OUTROS _____

ALTERAÇÃO PULMONAR

Exames/ consulta com especialista (com data): _____

☐ LINFANGIOLEIOMIOMATOSE

☐ OUTROS _____

OUTRAS ALTERAÇÕES

OBSERVAÇÕES DO EXAME

ANEXO II – TAND CHECKLIST

Portuguese version

A CHECKLIST TAND

Versão Lifetime (TAND-L)

A Esclerose Tuberosa (ET) associa-se a um leque de perturbações neuropsiquiátricas a que damos o nome de TAND (do Inglês TSC-Associated-Neuropsychiatric-Disorders) **Perturbações (Transtornos) Neuropsiquiátricas(os) Associadas(os) à Esclerose Tuberosa**. Qualquer pessoa com ET tem o risco de apresentar algumas destas dificuldades. Algumas das pessoas com ET têm muito poucas destas perturbações enquanto outras pessoas terão muitas.

Cada pessoa com ET terá assim o seu próprio perfil TAND e este perfil pode variar ao longo do tempo.

Esta checklist foi criada para ajudar as equipas clínicas, as pessoas com ET e as suas famílias a

- a) rastrear as TAND em todas as consultas e b) estabelecer prioridades do que fazer a seguir

Instruções

A Checklist TAND foi desenhada para ser realizada por um clínico com conhecimento e experiência relevantes em ET, com a ajuda da pessoa que tem ET ou os seus pais/cuidadores.

A Checklist demora cerca de 10 minutos a completar.

Nos itens respondidos com SIM, o clínico deve explorar a dificuldade em detalhe suficiente para ajudar a orientar decisões sobre a avaliação ou o tratamento a seguir. Todos os itens devem ser preenchidos.

Sobre a entrevista

Nome da pessoa com ET : _____ DN: Idade:

Nome do entrevistador : _____ Data da entrevista:

Nome do entrevistado : _____ Próprio / Familiar / Cuidador / Outro (Assinalar)

Vamos começar

Como sabe, a maioria das pessoas com ET tem alguma dificuldade na aprendizagem, no comportamento, na saúde mental, em aspectos específicos do seu desenvolvimento e outros. Vamos utilizar esta lista para nos ajudar a detectar este tipo de dificuldades. Vou colocar uma série de perguntas. Algumas poderão ser muito adequadas ao seu caso; outras não. Responda simplesmente o melhor que conseguir. No final veremos se existem algumas dificuldades adicionais que não tenham sido faladas.

Para pais/cuidadores de pessoas com ET, por favor comece na questão 1.

Para pessoas com ET que respondam por elas próprias, por favor comece na questão 3.

01

Vamos começar por falar acerca do desenvolvimento do(a) [nome] para ficarmos com uma ideia. Que idade tinha quando:

- | | | |
|--|-----------------------------|---------------------------------|
| a. Sorriu pela primeira vez? | Idade: <input type="text"/> | Ainda não: <input type="text"/> |
| b. Sentou-se sem apoio? | Idade: <input type="text"/> | Ainda não: <input type="text"/> |
| c. Andou sozinho sem apoio? | Idade: <input type="text"/> | Ainda não: <input type="text"/> |
| d. Disse palavras para além de "mãe" ou "pai"? | Idade: <input type="text"/> | Ainda não: <input type="text"/> |
| e. Disse expressões de duas palavras ou frases curtas? | Idade: <input type="text"/> | Ainda não: <input type="text"/> |
| f. Deixou as fraldas de dia? | Idade: <input type="text"/> | Ainda não: <input type="text"/> |
| g. Deixou as fraldas de noite? | Idade: <input type="text"/> | Ainda não: <input type="text"/> |

02

Qual é o nível actual do(a) [nome] em (assinale):

- a. Linguagem: ☐ não-verbal ☐ linguagem simples ☐ fluente
- b. Cuidar de si próprio: ☐ dependente de terceiros ☐ capaz de alguns cuidados ☐ independente
- c. Mobilidade: ☐ cadeira de rodas ☐ necessita de muito apoio ☐ alguma dificuldades
- ☐ mobilidade sem limitações

03

Vamos falar de comportamentos que o preocupa a si ou às outras pessoas.
O (a) [nome] tem ou alguma vez teve dificuldades com algum dos seguintes?

- a. Ansiedade NÃO ☐ SIM ☐
- b. Humor deprimido NÃO ☐ SIM ☐
- c. Timidez extrema NÃO ☐ SIM ☐
- d. Flutuações do humor NÃO ☐ SIM ☐
- e. Ataques de agressividade NÃO ☐ SIM ☐
- f. Birras NÃO ☐ SIM ☐
- g. Auto-agressão, como bater-se, morder-se ou arranhar-se NÃO ☐ SIM ☐
- h. Atraso ou ausência de linguagem para comunicar NÃO ☐ SIM ☐
- i. Repetir palavras ou frases vezes sem conta NÃO ☐ SIM ☐
- j. Dificuldade no contacto visual directo NÃO ☐ SIM ☐
- k. Dificuldade em dar-se com pessoas da mesma idade NÃO ☐ SIM ☐
- l. Comportamentos repetitivos como fazer a mesma coisa vezes sem conta NÃO ☐ SIM ☐
- m. Muito rígido ou inflexível na forma de fazer as coisas ou não gostar de alterar rotinas NÃO ☐ SIM ☐
- n. Irrequieto ou hiperactivo, sempre a mexer NÃO ☐ SIM ☐
- o. Dificuldade em prestar atenção ou em concentrar-se NÃO ☐ SIM ☐
- p. Inquietude ou irrequietude, tal como contorcer-se ou revirar-se NÃO ☐ SIM ☐
- q. Impulsividade, tal como interromper, não esperar pela sua vez NÃO ☐ SIM ☐
- r. Dificuldades alimentares tal como comer demais ou comer de menos ou comer coisas estranhas NÃO ☐ SIM ☐
- s. Dificuldades no sono, tal como dificuldade em adormecer ou acordar cedo demais NÃO ☐ SIM ☐
- Se respondeu SIM a alguma das questões anteriores:
- Houve mais alguma avaliação ou apoio dirigidos a essa questão? NÃO ☐ SIM ☐
- Gostaria de ter mais alguma avaliação ou apoio dirigidos a essa questão? NÃO ☐ SIM ☐

04

Os comportamentos problemáticos podem associar-se e preencher critérios para o diagnóstico de perturbações psiquiátricas específicas.
O (a) [nome] tem ou alguma vez teve o diagnóstico de:

- a. Perturbação/Transtorno do Espectro do Autismo (PEA), incluindo Autismo ou Asperger NÃO ☐ SIM ☐
- b. Perturbação/Transtorno de Défice de Atenção e Hiperactividade (PDAH) NÃO ☐ SIM ☐
- c. Perturbação/Transtorno de Ansiedade, incluindo - de pânico, Fobia ou Ansiedade de separação NÃO ☐ SIM ☐
- d. Depressão ou Perturbação depressiva NÃO ☐ SIM ☐
- e. Perturbação/Transtorno Obsessivo-Compulsiva(o) NÃO ☐ SIM ☐
- f. Perturbação/Transtorno psicótica(o) incluindo Esquizofrenia NÃO ☐ SIM ☐
- Se respondeu SIM a alguma das questões anteriores:
- Houve mais alguma avaliação ou apoio dirigidos a essa questão? NÃO ☐ SIM ☐
- Gostaria de ter mais alguma avaliação ou apoio dirigidos a essa questão? NÃO ☐ SIM ☐

05 Cerca de metade das pessoas com ET terão dificuldades significativas no desenvolvimento intelectual global ou poderão ter “incapacidade intelectual”

- a. Alguma vez teve preocupações deste tipo acerca do(a) [nome]? NÃO ☐ SIM ☐
- b. O (a) [nome] tem ou alguma vez fez uma avaliação da inteligência usando testes de QI? NÃO ☐ SIM ☐
 Se SIM, qual foi o resultado? Capacidade intelectual normal (QI >80) ☐
 Capacidade intelectual no limite ou borderline (QI 70-80) ☐
 Incapacidade intelectual ligeira (QI 50-69) ☐
 Incapacidade intelectual moderada (QI 35-49) ☐
 Incapacidade intelectual severa (QI 21-34) ☐
 Incapacidade intelectual profunda (QI <20) ☐
- c. Qual é a sua impressão sobre a capacidade intelectual do(a) [nome]?
 Capacidade intelectual normal ☐
 Incapacidade intelectual ligeira a moderada ☐
 Incapacidade intelectual severa a profunda ☐
- d. Gostaria de ter mais alguma avaliação ou apoio dirigidos a essa questão? NÃO ☐ SIM ☐

06 Muitas pessoas com ET em idade escolar terão dificuldades escolares. [Para indivíduos em idade escolar]: O (a) [nome] tem alguma dificuldade com algum dos seguintes: [Para indivíduos após idade escolar]: O (a) [nome] teve alguma dificuldade com algum dos seguintes:

- a. Ler N/A ☐ NÃO ☐ SIM ☐
- b. Escrever N/A ☐ NÃO ☐ SIM ☐
- c. Ortografia N/A ☐ NÃO ☐ SIM ☐
- d. Matemática N/A ☐ NÃO ☐ SIM ☐
- Se respondeu SIM a alguma das questões anteriores:
- O (a) [nome] teve/tem alguma avaliação ou apoio para estas questões? NÃO ☐ SIM ☐
- O (a) [nome] alguma vez foi proposto para ajudas adicionais tais como apoio educativo ou um Plano Educativo Individual (PEI)? NÃO ☐ SIM ☐
- Gostaria de ter mais alguma avaliação ou intervenção dirigida ao (à) [nome]? NÃO ☐ SIM ☐

07 A maioria das pessoas com ET terá alguma dificuldade em aspectos específicos do funcionamento cerebral.

O (a) [nome] tem alguma dificuldade com algum dos seguintes:

- a. Memória, tal como lembrar-se de coisas que aconteceram NÃO ☐ SIM ☐
- b. Atenção, tal como ficar concentrado, não se distrair NÃO ☐ SIM ☐
- c. Tarefas simultâneas/Multitarefa, tal como fazer duas tarefas ao mesmo tempo NÃO ☐ SIM ☐
- d. Tarefas visuo-espaciais, tal como fazer puzzles ou torres de cubos NÃO ☐ SIM ☐
- e. Funções executivas, tal como planear, organizar e ter um pensamento flexível NÃO ☐ SIM ☐
- f. Ficar desorientado, tal como não saber a data ou o local onde está NÃO ☐ SIM ☐
- Se respondeu SIM a alguma das questões anteriores:
- O (a) [nome] teve/tem alguma avaliação ou apoio para estas questões? NÃO ☐ SIM ☐
- Gostaria de ter mais alguma avaliação ou intervenção dirigida a essa questão? NÃO ☐ SIM ☐

08

Para além das dificuldades descritas acima, a ET pode ter um grande impacto na vida das pessoas de diversas formas.

O (a) [nome] tem alguma dificuldade com algum dos seguintes:

- | | | |
|---|------------------------------|------------------------------|
| a. Baixa auto-estima | NÃO ☐ | SIM ☐ |
| b. Elevados níveis de stress na família, por exemplo entre irmãos | NÃO ☐ | SIM ☐ |
| c. Elevados níveis de stress entre os pais, conduzindo a dificuldades significativas na relação | NÃO ☐ | SIM ☐ |

Se respondeu SIM a alguma das questões anteriores:

- | | | |
|---|------------------------------|------------------------------|
| - O (a) [nome] e/ou a família têm ou tiveram alguma avaliação ou apoio para estas questões? | NÃO ☐ | SIM ☐ |
| - Gostaria de ter mais alguma avaliação ou intervenção dirigida a essa questão? | NÃO ☐ | SIM ☐ |

09

Considerando o conjunto de todas as dificuldades anteriormente discutidas, quanto é que estas têm incomodado, perturbado ou angustiado a si/criança/família?

(nada) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (extremamente)

10

De todas as preocupações acima listadas, quais são as suas principais prioridades a serem trabalhadas de seguida?

- a.
- b.
- c.

11

Existem mais algumas preocupações em relação a TAND (perturbações/transtornos neuropsiquiátricos) do(a) [nome] ?

NÃO ☐ SIM ☐ Se SIM, especifique, por favor:

.....

.....

.....

.....

.....

.....

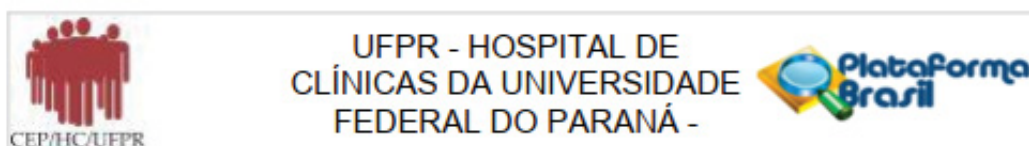
OBRIGADO!

12

Avaliação do entrevistador sobre o impacto/carga sobre o indivíduo/criança/família

(nada) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (extremamente)

ANEXO III – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo das comorbidades neuropsiquiátricas e neuropsicológicas no Complexo da Esclerose Tuberosa

Pesquisador: Sérgio Antônio Antoniuk

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 91364218.7.0000.0096

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.789.384

Apresentação do Projeto:

Os autores informam no projeto completo que o presente estudo, composto por 3 etapas, "envolverá a avaliação neuropsiquiátrica e neuropsicológica de pacientes entre 6 e 18 anos, com diagnóstico clínico ou genético de Complexo da Esclerose Tuberosa (CET)".

Objetivo da Pesquisa:

Os Objetivos são: 1. Avaliar as comorbidades neuropsiquiátricas e neuropsicológicas. 2. Validar o instrumento TAND (Tuberous Sclerosis Associated Neuropsychiatric Disorders) Checklist, para triagem neuropsicológica e neuropsiquiátrica. 1. Relacionar alterações cognitivas e o perfil neuropsiquiátrico no grupo de crianças e adolescentes com diagnóstico de CET. 2. Estudar a evolução de sintomas neuropsicológicos em crianças e adolescentes com diagnóstico de CET. 3. Relacionar alterações genéticas e de exames de imagem (Tomografia Computadorizada e Ressonância Magnética de Crânio) com comorbidades neuropsiquiátricas.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os autores avaliam riscos e referem que pacientes que apresentarem dificuldades relacionadas a pesquisa poderão ser atendidos no CPA do Departamento de Psicologia.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa baseia-se em avaliações estruturadas, questionários e testes.

Endereço: Rua Gal. Carmelro, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

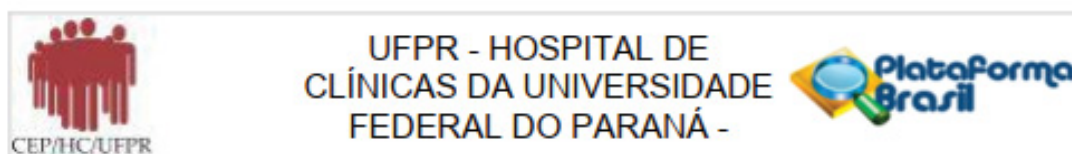
UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: cep@hc.ufpr.br



Continuação do Parecer: 2.789.384

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

TCLE está adequado.

Os autores referem se responsabilizar pelos custos dos materiais a serem utilizados para a pesquisa. O orçamento não especifica os valores relacionados a cada material específico (testes psicológicos por exemplo).

Recomendações:

Recomenda-se que os autores verifiquem as autorizações para tradução e adaptação dos questionários e escalas. Os testes neuropsicológicos estão especificados apenas na brochura, mas não constam no projeto postado na plataforma.

É obrigatório trazer ao CEP/HC uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido que foi aprovado, para assinatura e rubrica, o mesmo deve estar em formatação adequada e com as caixas de rubricas no rodapé das páginas que não contenham assinatura. Após, fazer cópia fiel do TCLE aprovado e rubricado em duas vias: uma ficará com o pesquisador e outra com o participante da pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há.

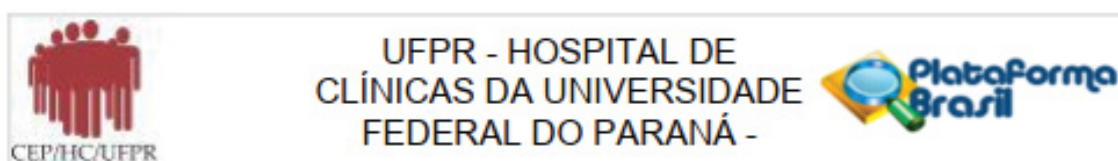
Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012 e na Norma Operacional Nº 001/2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto, conforme proposto, para início da Pesquisa. Solicitamos que sejam apresentados a este CEP relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos. Os documentos da pesquisa devem ser mantidos arquivados.

É dever do CEP acompanhar o desenvolvimento dos projetos por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181		CEP: 80.060-900
Bairro: Alto da Glória		
UF: PR	Município: CURITIBA	
Telefone: (41)3360-1041	Fax: (41)3360-1041	E-mail: cep@hc.ufpr.br



Continuação do Parecer: 2.789.384

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1134826.pdf	20/07/2018 08:51:04		Aceito
Outros	Resposta_a_pendencia.pdf	20/07/2018 08:50:27	Sérgio Antônio Antoniuk	Aceito
Outros	Termo_de_confidencialidade.pdf	10/06/2018 16:24:06	Laís Faria Masulk Cardozo	Aceito
Outros	Termo_de_compromisso_para_utilizacao_de_dados_de_arquivos.pdf	10/06/2018 16:23:48	Laís Faria Masulk Cardozo	Aceito
Outros	Qualificacao_dos_pesquisadores.pdf	10/06/2018 16:23:07	Laís Faria Masulk Cardozo	Aceito
Outros	Extrato_Atta.pdf	10/06/2018 16:22:44	Laís Faria Masulk Cardozo	Aceito
Outros	Declaracao_do_orientador.pdf	10/06/2018 16:22:21	Laís Faria Masulk Cardozo	Aceito
Outros	Declaracao_de_uso_especifico_do_material_ou_dados_coletados.pdf	10/06/2018 16:22:01	Laís Faria Masulk Cardozo	Aceito
Outros	Declaracao_de_ausencia_de_custos.pdf	10/06/2018 16:21:08	Laís Faria Masulk Cardozo	Aceito
Outros	Check_List.pdf	10/06/2018 16:20:45	Laís Faria Masulk Cardozo	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_de_tornar_publicos_os_resultados.pdf	10/06/2018 16:19:44	Laís Faria Masulk Cardozo	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Carta_de_encaminhamento_do_pesquisador_ao_CEP.pdf	10/06/2018 16:19:07	Laís Faria Masulk Cardozo	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_de_responsabilidade_com_a_pesquisa.pdf	10/06/2018 16:15:53	Laís Faria Masulk Cardozo	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_de_compromisso_dos_pesquisadores.pdf	10/06/2018 16:14:34	Laís Faria Masulk Cardozo	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Concordancia_das_unidades_e_servicos_envolvidos_Dpto_Pediatria.pdf	10/06/2018 16:13:46	Laís Faria Masulk Cardozo	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Concordancia_das_unidades_e_servicos_envolvidos_Cenep.pdf	10/06/2018 16:13:32	Laís Faria Masulk Cardozo	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE.docx	10/06/2018 16:13:11	Laís Faria Masulk Cardozo	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	10/06/2018 16:12:33	Laís Faria Masulk Cardozo	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_DE_PESQUISA.doc	10/06/2018 16:12:14	Laís Faria Masulk Cardozo	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto.pdf	10/06/2018	Laís Faria Masulk	Aceito

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: cep@hc.ufpr.br

 CEP/HC/UFPR	UFPR - HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ -	
--	---	---

Continuação do Parecer: 2.789.384

Folha de Rosto	Folha_de_Rosto.pdf	16:10:41	Cardozo	Aceito
----------------	--------------------	----------	---------	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CURITIBA, 29 de Julho de 2018

Assinado por:
 maria cristina sartor
 (Coordenador)

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181		CEP: 80.060-900
Bairro: Alto da Glória		
UF: PR	Município: CURITIBA	
Telefone: (41)3360-1041	Fax: (41)3360-1041	E-mail: cep@hc.ufpr.br