

## Avaliação Neuropsicológica em pacientes com epilepsia refratária infantil não submetidos à cirurgia: uma revisão sistemática

*Neuropsicológica em pacientes con epilepsia refractaria infantil no sometidos a la cirugía: una revisión sistemática*  
*Évaluation neuropsychologique chez les patients souffrant d'épilepsie infantile réfractaire et ne subissant pas de chirurgie : une revue systématique*

*Neuropsychological assessment in children with refractory epilepsy who did not undergo surgery: a systematic review*

Tatiane Trivilin<sup>1</sup>, Francisco Scornavacca<sup>1</sup>, Angela Grassioli<sup>1</sup> e Gabriela<sup>1</sup>  
Peretti Wagner<sup>1</sup>,

1. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Brasil.

### Resumo

A epilepsia que ocorre no início e no decorrer da infância é a que se apresenta como a mais difícil de controlar, cerca de 20 a 30% dos casos de epilepsia pediátricos continuam a ter crises, mesmo fazendo o tratamento medicamentoso adequadamente. Frequentemente as crises epiléticas são prejudiciais, afetando o processamento cognitivo, comportamento, humor e sono. Não há um protocolo padrão para a avaliação neuropsicológica de pacientes pediátricos com epilepsia refratária. O objetivo do estudo foi realizar uma revisão sistemática com a finalidade de compilar e analisar o conhecimento empírico sobre avaliação neuropsicológica da epilepsia refratária na infância de pacientes que não estão submetidos à cirurgia para controle das crises. A pesquisa foi conduzida através do método PRISMA. Foram encontrados seis estudos que preenchem os critérios de inclusão e exclusão definidos para essa busca. Nenhum dos estudos é brasileiro. Apenas uma pequena parcela dos estudos publicados sobre avaliação neuropsicológica de crianças com epilepsia refratária infantil não tinha como público pacientes com indicação cirúrgica. Embora todos os estudos encontrados considerassem a avaliação de funções cognitivas em crianças com epilepsia refratária, foram utilizados diferentes testes e tarefas para as investigações. Desta forma, evidenciou-se que não há protocolo padrão de investigação. Todos os estudos resultantes desta busca preocuparam-se em realizar a avaliação das habilidades intelectuais, em quatro estudos houve avaliação de sistemas de memória, três artigos realizaram avaliação de componentes de funções executivas, e o mesmo número de estudos investigou componentes de linguagem oral dos participantes. Foi possível observar a escassez de material publicado sobre avaliação neuropsicológica de crianças com epilepsia refratária que não estão submetidas à cirurgia, mesmo esse público existindo e recebendo tratamento nos centros especializados. Pode-se constatar que não há padronização para as avaliações realizadas, o que dificulta a comparação de dados e resultados.

Palavras-chave: epilepsia refratária, crianças, epilepsia refratária infantil, avaliação neuropsicológica, cognição.

Artigo recebido: 30/01/2020; Artigo aceito: 26/07/2021.

Correspondência relacionada a este artigo deve ser enviada para Tatiane Trivilin, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – R. Sarmiento Leite, 245 - Centro Histórico, Porto Alegre - RS – Brasil, CEP: 90050-170.

E-mail: [tatianetr.psi@gmail.com](mailto:tatianetr.psi@gmail.com)

DOI:10.5579/ml.2021.0606

## Resumen

La epilepsia que ocurre en el inicio y en el transcurso de la infancia es la que se presenta como la más difícil de controlar, cerca de 20 a 30 % de los casos de epilepsia pediátricos continúan teniendo crisis, a pesar de recibir el tratamiento medicamentoso adecuadamente. Frecuentemente las crisis epilépticas son perjudiciales, afectando el procesamiento cognitivo, comportamiento, humor y sueño. No existe un protocolo padrón para la evaluación neuropsicológica de pacientes pediátricos con epilepsia refractaria. El objetivo del estudio fue realizar una revisión sistemática con la finalidad de compilar y analizar el conocimiento empírico sobre evaluación neuropsicológica de la epilepsia refractaria en la infancia de pacientes que no están sometidos a la cirugía para control de crisis. El estudio fue conducido a través del método PRISMA. Fueron encontrados seis estudios que cumplían los criterios de inclusión y exclusión definidos para esa búsqueda. Ninguno de los estudios es brasileño. Apenas una pequeña porción de los estudios publicados sobre evaluación neuropsicológica de niños con epilepsia refractaria infantil no tenía como público pacientes con indicación quirúrgica. A pesar de que todos los estudios encontrados consideraron la evaluación de funciones cognitivas de niños con epilepsia refractaria infantil, fueron utilizados diferentes pruebas y tareas para las investigaciones. De esta forma, se evidenció que no existe protocolo estándar de investigación. Todos los estudios resultantes de esta búsqueda perseguían realizar la evaluación de las habilidades intelectuales, en cuatro estudios había evaluación de sistemas de memoria, tres artículos realizaron evaluación de componentes de funciones ejecutivas, y el mismo número de estudios investigó componentes de lenguaje oral de los participantes. Fue posible observar la escasez de material publicado sobre evaluación neuropsicológica de niños con epilepsia refractaria que no están sometidos a la cirugía, mismo ese público existiendo y recibiendo tratamiento en los centros especializados. Se puede constatar que no existe patrón para las evaluaciones realizadas, lo que dificulta la comparación de datos y resultados.

Palabras claves: epilepsia refractaria, niños, epilepsia refractaria infantil, evaluación neuropsicológica, cognición.

## Résumé

L'épilepsie survenant dans la petite et la grande enfance est la plus difficile à contrôler, environ 20 à 30 % des cas d'épilepsie pédiatrique continuant à faire des crises malgré un traitement médicamenteux adéquat. Les crises sont souvent perturbatrices, affectant le traitement cognitif, le comportement, l'humeur et le sommeil. Il n'existe pas de protocole standard pour l'évaluation neuropsychologique des patients pédiatriques atteints d'épilepsie réfractaire. L'objectif de l'étude était de réaliser une revue systématique afin de compiler et d'analyser les connaissances empiriques sur l'évaluation neuropsychologique de l'épilepsie réfractaire chez les patients de l'enfance qui ne subissent pas de chirurgie pour le contrôle des crises. L'étude a été menée selon la méthode PRISMA. Six études ont été trouvées qui répondaient aux critères d'inclusion et d'exclusion définis pour cette recherche. Aucune de ces études n'était brésilienne. Seule une petite partie des études publiées sur l'évaluation neuropsychologique des enfants souffrant d'épilepsie réfractaire dans l'enfance n'avaient pas comme public des patients avec une indication chirurgicale. Bien que toutes les études trouvées aient considéré l'évaluation des fonctions cognitives des enfants atteints d'épilepsie réfractaire pendant l'enfance, différents tests et tâches ont été utilisés pour les investigations. Ainsi, il est devenu évident qu'il n'existe pas de protocole de recherche standard. Toutes les études résultant de cette recherche visaient à évaluer les capacités intellectuelles, quatre études ont évalué les systèmes de mémoire, trois articles ont évalué les composantes des fonctions exécutives, et le même nombre d'études a examiné les composantes du langage oral des participants. Il a été possible de constater le peu de matériel publié sur l'évaluation neuropsychologique des enfants souffrant d'épilepsie réfractaire et ne subissant pas de chirurgie, alors que ce même public existe et est traité dans des centres spécialisés. On constate qu'il n'existe pas de norme pour les évaluations réalisées, ce qui rend difficile la comparaison des données et des résultats.

Mots clés : épilepsie réfractaire, enfants, épilepsie réfractaire chez les enfants, évaluation neuropsychologique, cognition.

## Abstract

The epilepsy that occurs early and throughout childhood is the most difficult to control. Regarding the child population, about 20 to 30% continue to have seizures even if they do the drug treatment properly. Epilepsy that occurs early and throughout childhood is the most aggressive. Often epileptic seizures are harmful, affecting cognitive processing, behavior, mood and sleep. There is no standard protocol for the neuropsychological assessment of pediatric patients with refractory epilepsy. This article aim to conduct a systematic review to compile and analyze the empirical knowledge on neuropsychological assessment of refractory epilepsy in childhood of patients who are not undergoing surgery for seizure control. The research was conducted using the PRISMA method. We found six studies that met the inclusion and exclusion criteria defined for this search. None of the studies are Brazilian. Only a small portion of the published studies on neuropsychological assessment of children with refractory epilepsy did not have patients with surgical indication. Although all six studies found considered the assessment of cognitive functions in children with refractory epilepsy, they used different tests and tasks for investigations. Thus, based on the sample of the present study, it was evidenced that there is no standard investigation protocol. All studies resulting from this search were concerned with assessing intellectual skills, in four studies there was evaluation of memory systems, three articles performed evaluation of executive function components, and the same number of studies investigated participants' oral language components. It was possible to observe, with this study, the scarcity of published material on neuropsychological assessment of children with refractory epilepsy who are not submitted to surgery, even though this public exists and receives treatment in specialized centers. It can be seen that there is no standardization for the performed evaluations, which makes it difficult to compare data and results.

Keywords: refractory epilepsy, children, childhood refractory epilepsy, neuropsychological assessment, cognition.

## 1. INTRODUÇÃO

A epilepsia é uma doença caracterizada pela tendência do cérebro a ocasionar crises epilépticas (Fisher et al., 2005). Sendo assim, pode ser definida por uma de três principais condições, tais como “(a) pelo menos duas crises não provocadas ou reflexas separadas que ocorrem com intervalo de mais de 24 horas; (b) uma crise não provocada e a probabilidade de novas crises semelhantes ao risco geral de

recorrência (pelo menos de 60%) após duas crises não provocadas ocorrendo nos próximos 10 anos; e, ainda, (c) o diagnóstico de síndrome epiléptica” (Fisher et al., 2014, p. 04).

Aproximadamente, 50 milhões de pessoas no mundo tem epilepsia e a maioria dos indivíduos vive em países de média e baixa renda (World Health Organization, [WHO], 2006). Desta maneira, tendo em vista as características socioeconômicas, uma parcela da população não recebe o diagnóstico e tratamento adequados pela dificuldade de

acesso aos serviços de saúde, impossibilitando o controle das crises (Pan American Health Organization, [PAHO], 2018; WHO, 2006). Na América Latina, por exemplo, os serviços de atenção primária e secundária em saúde apresentam dificuldades no monitoramento e identificação de mais da metade dos casos dessa doença neurológica. Devido à carência ou privação desses serviços, a epilepsia se tornou um problema de saúde pública (PAHO, 2013; PAHO & WHO, 2011).

Frequentemente as crises epiléticas são nocivas, afetando o processamento cognitivo, comportamento, humor, sono e, portanto, prejudicando a qualidade de vida do indivíduo e geralmente, a epilepsia que ocorre no início e no decorrer da infância é a mais agressiva (Howard & Baraban, 2017). Além disso, a epilepsia pode estar associada ao transtorno do desenvolvimento intelectual como ocorre, por exemplo, na síndrome de Ohtahara e síndrome de West (Morgan et al., 2011). A incidência de epilepsia é maior no primeiro ano de vida e volta a aumentar após os 60 anos de idade, uma vez que cerca da metade das epilepsias ocorrem na infância (Hauser et al., 1996; Ministério da Saúde, 2013).

Quando há falha de dois tratamentos escolhidos apropriadamente, em doses adequadas, usando drogas antiepiléticas para tentar chegar a um controle das crises epiléticas, diagnostica-se epilepsia refratária (Kwan et al., 2009). Para auxiliar no diagnóstico - tendo em vista o benefício ao paciente e à pesquisa clínica - a ILAE definiu três categorias: a) livre de crises epiléticas, isto é, o paciente deve ficar um tempo três vezes maior sem crises epiléticas do que os intervalos normais entre as crises; b) indefinido, ou seja, isento de crises epiléticas por três vezes o intervalo determinado para ser considerado “livre de crises”; porém, se num intervalo menor do que doze meses tiver uma crise, o controle das crises epiléticas é categorizado como indefinido ou indeterminado; c) falha no tratamento, sendo assim, se tiver mais de uma crise antes dos doze meses, o tratamento deve ser categorizado como “falhado” (Kwan et al., 2009).

Estima-se que 70% das pessoas com diagnóstico de epilepsia podem ser tratadas com medicamentos e 10% através de dieta ou cirurgia. Em contrapartida, cerca de 20% dos casos de epilepsia são complexos e, portanto, são refratários, não respondendo adequadamente ao tratamento (PAHO & WHO, 2011; WHO, 2014). Em relação à população infantil, cerca de 20 a 30% continuam a ter crises mesmo fazendo o tratamento medicamentoso adequadamente (Placantonakis & Schwartz, 2009).

Tendo em vista que a ocorrência de crises epiléticas não controladas pode afetar o desenvolvimento infantil de maneira ampla (aspectos cognitivos, comportamentais e psicossociais) (Fournier del Castillo et al., 2010; Morgan et al., 2011), é importante que as crianças acompanhadas periodicamente em serviços de saúde possam ser avaliadas. Desta forma, o impacto da epilepsia refratária no desenvolvimento infantil pode ser monitorado. Uma das formas de se fazer isso é através da avaliação neuropsicológica (Costa et al., 2004; Shah et al., 2015; Vogt et al., 2017).

Neste contexto, a neuropsicologia tem por objetivo identificar as dificuldades cognitivas e comportamentais associadas com a epilepsia, bem como estabelecer relações destas disfunções com a etiologia das lesões, a atividade epilética, tratamentos medicamentosos e o modo pelo qual

ocorre o desenvolvimento neuropsicológico do paciente de qualquer faixa etária (Vogt et al., 2017). A intervenção neuropsicológica tornou-se um dos componentes essenciais das consultas periódicas de saúde infantil, sendo necessária a utilização de instrumentos adequados a esta finalidade, como testes neuropsicológicos e escalas para a avaliação do desenvolvimento (Costa et al., 2004). Uma avaliação neuropsicológica típica deve apresentar diferentes componentes: história do desenvolvimento evolutivo, acadêmico e médico e problemas de conduta, emocionais e sociais (Fournier del Castillo et al., 2010). O padrão de déficit observado nos pacientes após avaliação normalmente reflete as funções controladas pela participação da área que produz o foco epilético, quando se trata de crises focais (Braakman et al., 2011). O impacto das crises epiléticas estende-se além das crises e, frequentemente inclui comorbidades que alteram o processamento cognitivo e a qualidade de vida dos pacientes e familiares (Howard & Baraban, 2017).

Existem diferentes tipos de protocolos e testes neuropsicológicos utilizados para a avaliação da epilepsia, sendo muito difícil de utilizar um protocolo padrão para diferentes clínicas e países. É de comum acordo entre os centros cirúrgicos de epilepsia que memória, linguagem, atenção, funções executivas e inteligência devem ser avaliadas antes de uma cirurgia. Os locais também concordam que os materiais utilizados para a avaliação devem ser validados e normatizados para a realidade de cada país (Morgan et al., 2011; Vogt et al., 2017).

A avaliação neuropsicológica de crianças com epilepsia refratária que não foram submetidas à cirurgia é algo muito pouco estudado (Fournier del Castillo et al., 2010). Na literatura, é consenso que a intervenção cirúrgica é indicada para pacientes com diagnóstico de epilepsia com foco estabelecido e, nesses casos, a avaliação neuropsicológica já é bastante consolidada como método quantitativo e qualitativo do funcionamento cognitivo (Vogt et al., 2017). Entretanto, há pacientes com epilepsia refratária que não podem ser submetidos à cirurgia e frequentemente apresentam déficits cognitivos importantes e uma das formas de avaliar e acompanhar o desenvolvimento dessas crianças é através da avaliação neuropsicológica (Fournier del Castillo et al., 2010). Por esses motivos, viu-se a necessidade de realizar uma revisão sistemática com o objetivo de compilar e analisar o conhecimento empírico sobre avaliação neuropsicológica da epilepsia refratária na infância de pacientes que não estão submetidos à cirurgia para controle das crises. Para a realização desse estudo, verificou-se através de uma busca os estudos empíricos publicados desde 2014 até o presente momento.

## 2. MÉTODO

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura em periódicos que publicam artigos nacionais e internacionais, tendo como foco a busca de estudos publicados nos últimos cinco anos que tinham como objetivo realizar a avaliação neuropsicológica cognitiva de pacientes pediátricos com diagnóstico de epilepsia refratária que não estavam sujeitos à cirurgia. A pesquisa foi conduzida através do método PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses; Moher et al., 2009).

2.1 Critérios de inclusão e de exclusão

A busca foi realizada de acordo com os seguintes critérios de inclusão previamente estabelecidos: (a) responder à questão de pesquisa, considerando artigos de estudos empíricos sobre avaliação neuropsicológica da epilepsia refratária na infância, fora do contexto de avaliação pré e pós cirúrgica; (b) artigos publicados nos idiomas inglês, português ou espanhol; (c) artigos com data de publicação entre 2014 e 2019. Os critérios para exclusão foram: (a) estudos empíricos objetivando avaliação pré e pós cirúrgicas; (b) artigos desenvolvidos com modelos animais; (c) artigos com amostra composta por pacientes adultos; (d) estudos relacionados à eficácia de medicamentos específicos; (d) artigos de revisão

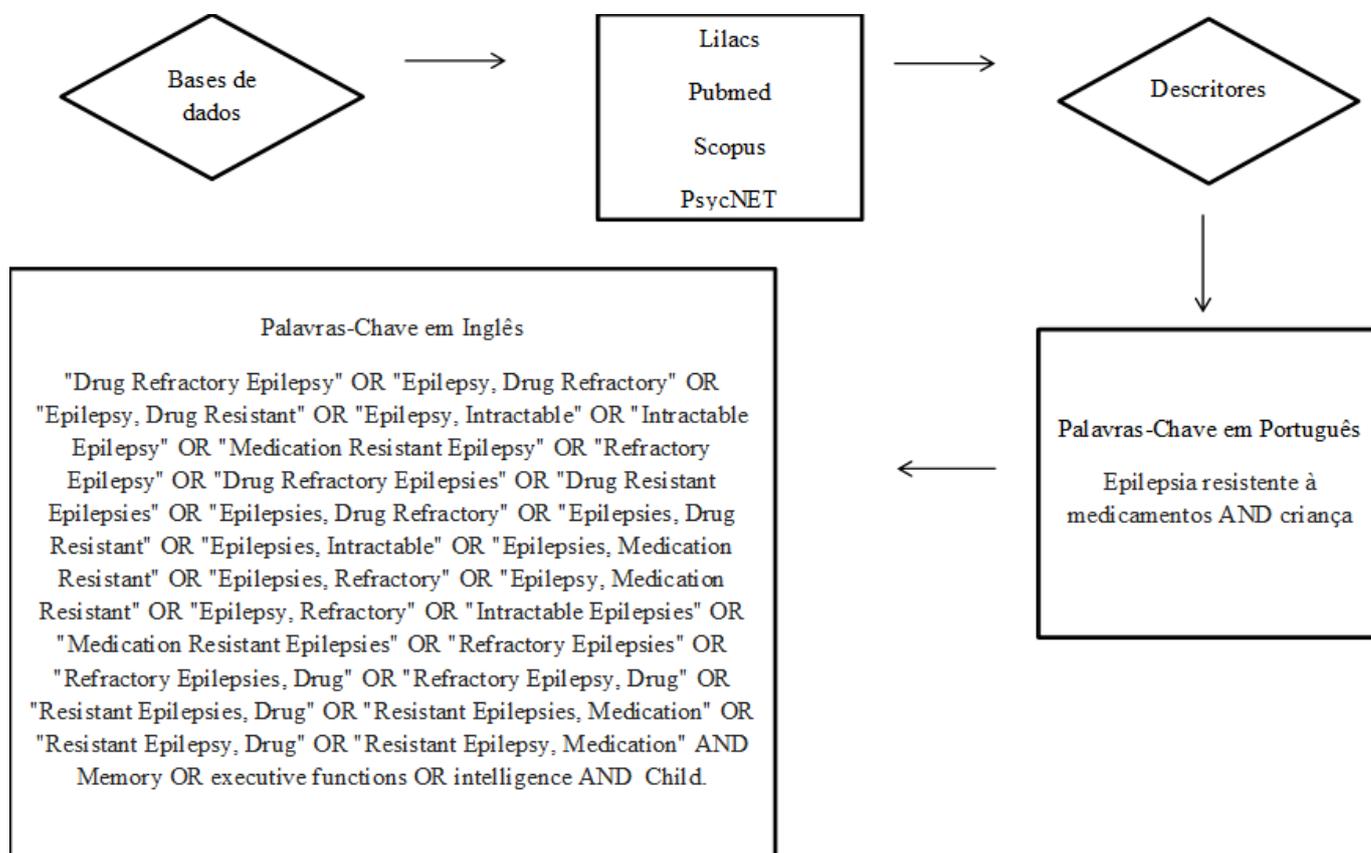
sistemática; e, (d) artigos que abordavam outros assuntos que não epilepsia refratária na infância.

2.2 Estratégia de busca

As buscas foram realizadas nas seguintes bases de dados: PsycNET, LILACS, PubMed, e Scopus. A primeira busca foi realizada em Novembro de 2018 e posteriormente atualizada em Maio de 2020. Os descritores variaram de acordo com cada base de dados, buscando obter o maior número de artigos sobre o tema. Os descritores utilizados e o método de busca estão detalhados na Figura 1.

Figura 1.

Fluxograma da metodologia de busca de artigos nas plataformas digitais



2.3 Seleção dos artigos

Tanto a busca quanto a seleção dos artigos foram sistematicamente e independentemente conduzidas por duas pesquisadoras. Qualquer discordância entre elas era discutida até chegarem a uma decisão consensual. Foram utilizados todos os descritores correspondentes às plataformas MeSH/DeCS (Medical Subject Headings/Descritores em Ciências da Saúde). Os detalhes dos artigos selecionados estão apresentados na Tabela 1.

3. RESULTADOS

Com base na interseção dos descritores nas bases de dados, a busca inicial resultou em um total de cento e cinco artigos (n=105). A busca final, após análise dos resumos dos artigos com o objetivo de selecionar os que não atendiam aos critérios de seleção (inclusão e exclusão) anteriormente relatados, resultou em seis estudos empíricos (n=6) sobre avaliação neuropsicológica de crianças com epilepsia refratária fora do contexto (Figura 2), sendo quatro desses estudos exploratórios, um estudo comparativo e um estudo de caso (Tabela 1).

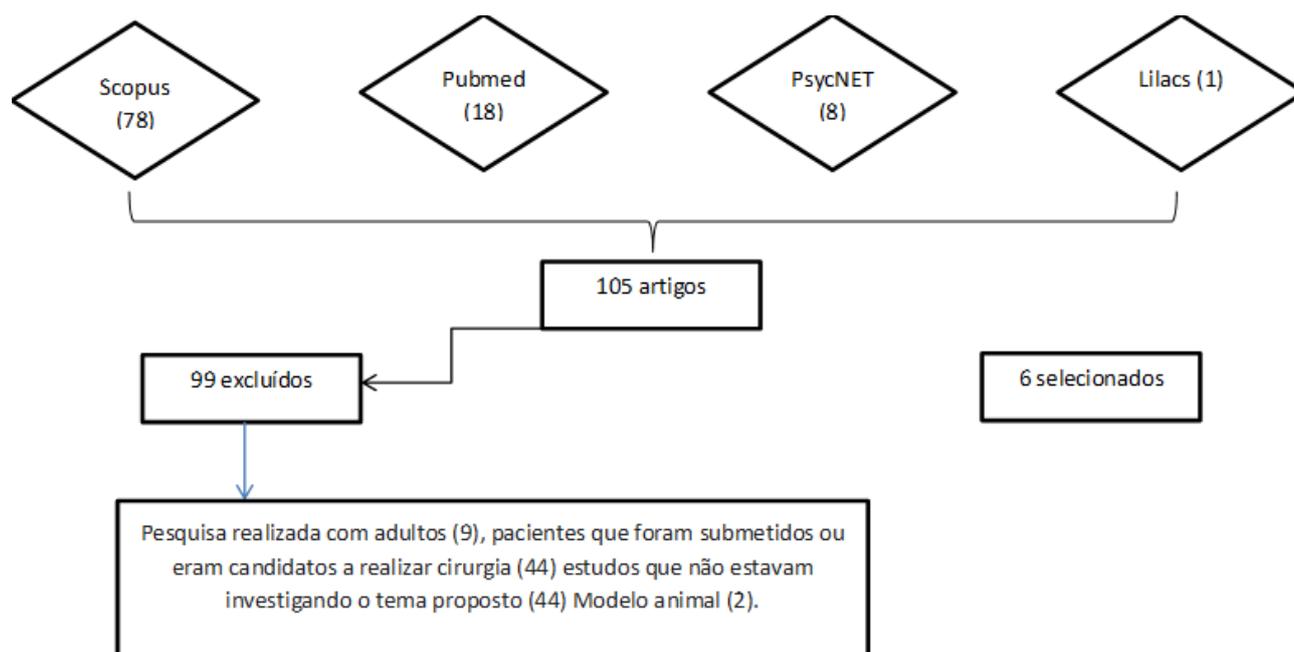
**Tabela 1.**

Descrição dos estudos sobre avaliação neuropsicológica de pacientes pediátricos que não foram submetidos à cirurgia

Informações do Artigo	Delimitação da Pesquisa/Amostra	Testes e Tarefas
<b>1. Effects of neuropsychological therapy in a school-aged child with autoimmune drug-resistant epilepsy: a case study, 2018</b> Polônia Natalia Nowaczyk	Estudo de caso  Uma menina em idade escolar (sem precisão da idade)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- The Culture Fair Intelligence Test – version 1 (CFT 1-R)</li> <li>- WS/ZF-R. Rudolf Weiss Test of Words and Test of Numbers (Parte A)</li> <li>- Sequência de Números e Letras (WISC-IV)</li> <li>- Labirinto (WISC IV)</li> <li>- Wisconsin de Classificação de Cartas (WCST)</li> <li>- Teste das Trilhas</li> <li>- Teste D2</li> <li>- Figuras Complexas de Rey-Osterrieth</li> <li>- Desenho do relógio</li> <li>- <i>Frosting Developmental Test of Visual Perception</i></li> <li>- Teste de Retenção Visual de Benton (versão C)</li> <li>- Rey Verbal (RAVLT)</li> </ul>
<b>2. The role of executive functioning in quality of life in pediatric intractable epilepsy, 2016</b> EUA Christina Eguizabal Love, Frank Webbe, Gunha Kim, Ki Hyeong Lee, Michael Westerveld, Christine M. Salinas	Estudo Exploratório  54 crianças e adolescentes (28M e 26F). Média de idade: 11,59 anos	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Escala Wechsler de Inteligência para crianças (WISC-IV)</li> <li>- The Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF)</li> <li>- The Quality of Life in Childhood Epilepsy Questionnaire (QOLCE)</li> </ul>
<b>3. Physical feature encoding and word recognition abilities are altered in children with intractable epilepsy: preliminary neuromagnetic evidence, 2015</b> EUA Maria Pardos, Milena Korostenskaja, Jing Xiang, Hisako Fujiwara, Ki H. Lee, Paul S. Horn, Anna Byars, Jennifer Vannest, Yingying Wang, Nat Hemasilpin and Douglas F. Rose	Estudo Exploratório  10 crianças e adolescentes (6M e 4F) Média de idade: 13,4 anos	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Escala Wechsler de Inteligência para crianças (WISC-IV)</li> <li>- Subtestes selecionados do Woodcock-Johnson III Tests of Achievement (WJ-III).</li> </ul>
<b>4. Unique and shared areas of cognitive function in children with intractable frontal or temporal lobe epilepsy, 2018</b> Canadá Nicole Law, Elysa Widjaja, Mary Lou Smith	Estudo Comparativo  98 crianças. 58 crianças com epilepsia 40 crianças saudáveis	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Escala Wechsler Abreviada de Inteligência (WASI)</li> <li>- Peabody Picture Vocabulary Test</li> <li>- Expressive Vocabulary Test</li> <li>- Boston Naming Test</li> <li>- Children's Auditory Verbal Learning Test</li> <li>- Children's Memory Scale (CMS)</li> <li>- Wechsler Memory Scale (WCMS-III)</li> <li>- Delis-Kaplan Executive Functions System (D-KEFS)</li> <li>- Teste das trilhas</li> <li>- Conner's Continous Performance Test</li> <li>- Delis-Kaplan Executive Functions System (D-KEFS)</li> <li>- Código (WISC-IV)</li> </ul>
<b>5. Patterns of verbal learning and memory in children with intractable temporal lobe or frontal lobe epilepsy, 2015</b> Canadá Amanda Fuentes, Mary Lou Smith	Estudo Exploratório  127 crianças. 100 com epilepsia do lobo temporal (ELT) e 27 com epilepsia do lobo frontal (ELF) Média de idade: 13,25 (ELT) e 12,41 (ELF).	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Escala de Inteligência Wechsler</li> <li>- Children's Auditory Verbal Learning Test</li> <li>- California Verbal Learning Test</li> <li>- Children Memory Scale (CMS)</li> <li>- Wechsler Memory Scale (WCMS-III)</li> </ul>
<b>6. Interictal epileptiform discharges have an independent association with cognitive impairment in children with lesional epilepsy, 2016</b> Inglaterra Jennifer M. Glennon, Louise Weiss-Croft, Sue Harrison, J. Helen Cross, Stewart G. Boyd, Torsten Baldeweg	Estudo Exploratório  103 – sem detalhes de idades – média 12,7 anos	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Escala Wechsler de Inteligência para crianças (WISC-IV)</li> <li>- Wechsler Individual Achievement Test (WIAT-II)</li> <li>- Children Memory Scale (CMS)</li> <li>- Clinical Evaluation of Language Fundamentals (CELF)</li> </ul>

**Figura 2.**

Fluxograma de seleção dos artigos por bases de dados



Para a exclusão dos artigos foi realizada uma hierarquia de critérios já descritos na seção do Método, onde o primeiro foi pesquisa realizada com adultos (nove artigos), o segundo foi estudos com pacientes que foram submetidos ou iriam realizar cirurgia (n=44 artigos) e o terceiro foi estudos que não estavam investigando o tema proposto, ou seja, artigos com o objetivo de analisar exames de imagem, diferentes tipos de tratamento ou dieta ou artigos comparativos com outras síndromes, avaliação de linguagem ou avaliação de aspectos emocionais e de personalidade (n=44 artigos). Por último, foram retirados os estudos com modelos animais (dois artigos). Este fluxo pode ser visualizado na Figura 2.

#### 4. DISCUSSÃO

O objetivo desta revisão sistemática foi compilar e analisar estudos empíricos que se propuseram a realizar avaliações neuropsicológicas em crianças com epilepsia refratária com pacientes não candidatos à cirurgia. Tendo em vista a realidade de saúde pública, buscou-se por protocolos de avaliação cognitiva em crianças que não são candidatas a tratamento cirúrgico por razões distintas. Pode-se perceber, através da pesquisa nas bases de dados e nos resultados da busca inicial (n=81), que metade dos estudos publicados apresenta um foco em intervenções cirúrgicas (n=40), principalmente na investigação das funções cognitivas de pacientes em dois momentos: antes e após cirurgias para tratamento das crises. Conforme observado, dos seis estudos obtidos como resultado final da busca, quatro dos estudos localizados consistiram em pesquisas exploratórias (Fuentes & Smith, 2015; Glennon et al., 2016; Love et al., 2016; Pardos et al., 2015). Além disso, dos seis estudos localizados, houve um estudo comparativo (Law et al., 2018) (58 crianças com epilepsia refratária e crianças saudáveis) e um estudo de

caso (Nowaczyk, 2018). Desta forma, os delineamentos variaram entre os estudos localizados. Salienta-se também que foram mantidos na Tabela 1 os delineamentos declarados pelos autores dos estudos.

Embora todos os seis estudos encontrados considerassem a avaliação de funções cognitivas em crianças com epilepsia refratária, eles utilizaram diferentes testes e tarefas para as investigações. Desta forma, com base na amostra do presente estudo, evidenciou-se que não há protocolo padrão de investigação. Os resultados serão discutidos a seguir, sendo que os testes selecionados serão apresentados por função/processo mental. Em consonância com os achados da presente investigação, (Vogt et al., 2017) realizaram um estudo com 26 centros especializados em epilepsia que utilizam avaliações neuropsicológicas em pacientes de diferentes faixas etárias. Os autores concluíram que não há padronização de protocolos na avaliação neuropsicológica de pacientes epiléticos, uma vez que um total de 186 tarefas e testes foram listados pelos centros como materiais utilizados para a avaliação.

Todos os estudos resultantes desta busca preocuparam-se em realizar a avaliação das habilidades intelectuais e a maioria optou por utilizar versões das Escalas Wechsler, que são consideradas padrão-ouro (Fuentes & Smith, 2015; Glennon et al., 2016; Law et al., 2018; Love et al., 2016; Nowaczyk, 2018; Pardos et al., 2015). Em quatro estudos houve avaliação de sistemas de memória (Fuentes & Smith, 2015; Glennon et al., 2016; Law et al., 2018; Nowaczyk, 2018), três artigos realizaram avaliação de componentes de funções executivas (Law et al., 2018; Love et al., 2016; Nowaczyk, 2018), e o mesmo número de estudos investigou componentes de linguagem oral dos participantes (Glennon et al., 2016; Law et al., 2018; Pardos et al., 2015). Cada construto cognitivo será descrito a seguir, bem como as medidas utilizadas para avaliação dos mesmos. Na Tabela 1 é

possível visualizar todos os instrumentos utilizados nos estudos.

#### 4.1 Inteligência

A principal indicação para avaliação neuropsicológica de pacientes com epilepsia refratária é o monitoramento das funções cognitivas globais, porém, menos de um terço dos centros especializados em epilepsia que trabalham com crianças e adultos relatam que a avaliação de QI é necessária, já nos centros especializados apenas em pacientes pediátricos 75% acreditam que a avaliação do QI é relevante (Vogt et al., 2017). Dos seis artigos selecionados, cinco avaliaram a inteligência dos participantes. Três estudos realizaram a aplicação completa do WISC-IV ou WISC-III (Glennon et al., 2016; Love et al., 2016; Pardos et al., 2015), ou seja, foi possível obter informações relativas aos Índices Fatoriais e ao Quociente Intelectual (QI). Um dos estudos utilizou WASI-II e complementou a avaliação com subtestes do WAIS-III para a avaliação dos pacientes entre 16 e 18 anos que participaram da pesquisa (Love et al., 2016). A WAIS-III permite apenas a avaliação de um pequeno intervalo etário relativo à adolescência, visto que é direcionada a indivíduos adultos. Existe um material adequado e amplamente aceito e divulgado para a avaliação de inteligência de crianças e adolescentes, o WISC-IV (a 4ª edição é a versão mais recente). Ainda em relação à avaliação das habilidades intelectuais, houve outro estudo que utilizou apenas os subtestes Vocabulário e Raciocínio Matricial para avaliar o QI a partir da escala WASI (Law et al., 2018). Por fim, Nowaczyk (2018) utilizou uma escala diferente para avaliação das habilidades intelectuais, o The Culture Fair Intelligence Test – Version 1 (CFT 1-R), possivelmente um instrumento normatizado para o país de origem do estudo – a Polônia.

#### 4.2 Funções Executivas

As funções executivas são habilidades que possuem uma multiplicidade de definições, isto é, trata-se de um conjunto de processos multiconcentuais e multicomponentiais (Barros & Hazin, 2013). Neste sentido, os diversos artigos aqui relatados fazem uso de diferentes testes e tarefas para a avaliação destes componentes. A definição de função executiva trazida por Lezak, em 1980, que diz que as mesmas eram a dimensão do comportamento responsáveis por responder “como” tal comportamento é expressado e abarcam quatro componentes principais: formação de objetivos, planejamento, realização do plano direcionado ao objetivo, e desempenho eficaz (Lezak & Lezak, 2004). A definição amplamente aceita atualmente foi trazida por Miyake nos anos 2000, que considera que as funções executivas são constituídas por três habilidades principais: controle inibitório, memória operacional e flexibilidade cognitiva (Miyake et al., 2000).

A avaliação das funções executivas é especialmente importante em pacientes com epilepsia do lobo frontal, o segundo tipo mais comum de epilepsia relacionada à localização na infância. As funções executivas são processadas com a participação destas regiões cerebrais (Braakman et al., 2011). Atualmente, tem-se conhecimento de que a epilepsia pode ser considerada uma doença das redes neurais e, através de técnicas de neuroimagem sabe-se que as

epilepsias generalizadas também estão associadas a diversas lesões focais. Existem achados revelando que há aumento geral na conectividade neural e que esses se manifestam em todos os aspectos das análises de rede. Esse aumento na conectividade é mais significativo quando se fala do córtex frontal, córtex temporal e cerebelo (Abdullahi & Adamu, 2017; Abela et. al, 2014). Ou seja, a explicação de redes neurais pode ser considerada, pensando que a propagação nos circuitos podem atingir os lobos frontais, gerando disfunção executiva, ou até mesmo no próprio trajeto pósterio-anterior, provocando lesões e alterações executivas secundárias, temporais ou occipitais (Abela et. al, 2014). Logo, pacientes com epilepsias diversas podem apresentar comportamentos disexecutivos, o que justifica a avaliação dos componentes executivos mesmo em epilepsias não associadas aos lobos frontais.

Três estudos avaliaram funções executivas com diferentes instrumentos, os quais podem ser observados na Tabela 1. Dentre os componentes das funções executivas que foram avaliados, as habilidades citadas nos estudos foram raciocínio não verbal, análise e síntese visual, processos de organização perceptual, coordenação visuomotora, memória operacional, memória de curto prazo visual, metacognição, resolução de problemas, regulação comportamental, capacidade de geração de palavras, flexibilidade cognitiva, controle inibitório, controle de impulsos, atenção visual e atenção sustentada. Salienta-se que tais componentes foram definidos como habilidades relacionadas às funções executivas pelos autores dos artigos (Law et al., 2018; Love et al., 2016; Nowaczyk, 2018). Nem todos os estudos utilizaram a terminologia mais recente de componentes – memória de trabalho, controle inibitório e flexibilidade cognitiva (Miyake et al., 2000). Além disso, alguns dos componentes avaliados pelos autores podem ser questionados, por abarcarem outras funções cognitivas. Exemplos disso, que estão presentes nos artigos encontrados são os processos de organização perceptual e coordenação visuomotora, que fazem relação com as praxias.

#### 4.3 Memória

Três estudos preocuparam-se em avaliar a memória dos participantes, sendo que um dos trabalhos se dedicava exclusivamente à avaliação deste processo cognitivo (Fuentes & Smith, 2015). Os três estudos utilizaram da Escala de Memória Para Crianças (Chindren’s Memory Scale – CMS) e dois utilizaram a Escala de Memória Wechsler para complementar a avaliação de memória não verbal, reconhecimento, retenção, recuperação e codificação de memória (Fuentes & Smith, 2015; Glennon et al., 2016; Law et al., 2018). Dois artigos utilizaram os testes Children’s Auditory Verbal Learning Test, 2nd Edition (CAVLT-2) e California Verbal Learning Test, 2nd Edition (CVLT-II). Desta forma, um dos estudos relatou o uso para avaliação de memória verbal de longo prazo (Law et al., 2018), já o outro avaliou memória auditiva de curto prazo, codificação de memória, retenção de informações após distratores, recuperação e monitoramento de memória (Fuentes & Smith, 2015). É importante relatar que nenhuma das escalas utilizadas nos estudos têm normatização e validação para a população brasileira, o que é um limitador para os profissionais e pesquisadores do país.

#### 4.4 Linguagem

Dois estudos realizaram avaliação de linguagem oral, tanto expressiva quanto compreensiva (Glennon et al., 2016; Law et al., 2018). A investigação destes componentes linguísticos se deu através dos instrumentos Peabody Picture Vocabulary Test, 4th Edition (PPVT-4), Expressive Vocabulary Test, 2nd Edition (EVT-2), Clinical Evaluation of Language Fundamentals, Fourth Edition (CELF). Law et al. (2018) ainda utilizaram do Teste de Nomeação de Boston que, conforme os autores, foi escolhido para avaliação do vocabulário das crianças.

Além da linguagem, Glennon et al. (2016) avaliaram habilidades acadêmicas dos participantes com os instrumentos Wechsler Individual Achievement Test (WIAT-II) ou a versão anterior WORD/WOND. Existem evidências de que crianças com epilepsia tendem a apresentar desempenho abaixo do esperado nas atividades escolares (Da Costa et al., 2015), o que reforça a necessidade de avaliação das habilidades acadêmicas formais. Ainda houve um estudo que se dedicou à avaliação de habilidades de leitura e compreensão de texto utilizando de subtestes do Teste de Conquista de Woodcock-Johnson III (WJ-III) e medindo a leitura de palavras isoladas e a compreensão de frases (Pardos et al., 2015).

#### 4.5 Habilidades Visuoespaciais e Habilidades Motoras

Apenas um estudo avaliou as habilidades visuoespaciais de uma forma individual. Foram utilizados o Teste do Desenho do Relógio e o Figuras Complexas de Rey (tarefa de cópia) e a aplicação da Forma A (cópia) do Teste de Retenção Visual de Benton (BVRT) para avaliação da orientação, análise visual, coordenação visuomotora e praxia construcional (Nowaczyk, 2018).

Para avaliação de habilidades motoras, que foi utilizada em um artigo, se usou de Delis-Kaplan Executive Function System (D-KEFS) para velocidade motora; Grooved Pegboard com a mão dominante para velocidade e motricidade fina; Subteste códigos do WISC-IV ou WAIS-III para velocidade perceptomotora (Law et al., 2018).

### 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foi possível observar, com esse estudo, a escassez de material publicado sobre avaliação neuropsicológica de crianças com epilepsia refratária que não estão submetidas à cirurgia, mesmo esse público existindo e recebendo tratamento nos centros especializados. Afinal, parte das crianças com epilepsia refratária não são tratáveis cirurgicamente e, apesar disso, precisam ser acompanhadas em termos de desempenho cognitivo e comportamental (Da Costa et al., 2009). Um ponto importante a se relatar é que dentre os artigos encontrados com a busca nos periódicos, nenhum foi publicado em português. De certa forma, isso restringe o público que pode acessar essas informações no cenário nacional.

Outra questão importante de se abordar é que, dos seis artigos que abordavam avaliação neuropsicológica de crianças com epilepsia refratária que não eram submetidas à cirurgia, quatro utilizaram pesquisas exploratórias, sendo um

com uma amostra de 54 crianças (Love et al., 2016), outro com amostra de 10 (Pardos et al., 2015), um terceiro estudou uma amostra de 127 (Fuentes & Smith, 2015) e o último utilizou uma amostra de 103 crianças (Glennon et al., 2016). O tamanho amostral e a etiologia das crises variaram entre os estudos. Outros dois artigos consistiam em um estudo comparativo entre 58 crianças com epilepsia refratária e 40 crianças saudáveis (Law et al., 2018) e um estudo de caso com apenas uma criança (Nowaczyk, 2018). Em outras palavras, dois dos seis estudos avaliavam questões muito específicas, um por se tratar de uma avaliação em apenas uma criança e o outro por comparar apenas tipos específicos de epilepsia (epilepsia do lobo temporal e epilepsia do lobo frontal e crianças saudáveis). Entende-se que os dados obtidos nessas pesquisas são de extrema importância para o estudo dessa condição que abarca uma parcela considerável da população. Contudo, a epilepsia refratária precisa ser mais estudada e melhor avaliada, dada amostra pequena de estudos e a variabilidade na casuística dos pacientes.

Pode-se constatar que não há padronização nenhuma para as avaliações realizadas, o que dificulta a comparação de dados e resultados. A literatura traz a dificuldade para a padronização de instrumentos. Vogt et al. (2017), por exemplo, discutem esse empecilho, porém alguns dos instrumentos utilizados para as avaliações não são de domínio mundial e são pouquíssimos divulgados, outra questão que gera dúvidas na hora de interpretar os resultados dos estudos.

Sabe-se que as crises epiléticas perpassam as convulsões e, frequentemente, são relacionadas a comorbidades que alteram o funcionamento cognitivo e a qualidade de vida dos pacientes (Howard & Baraban, 2017). Dessa forma, a avaliação psicológica propicia uma maneira de descrever e qualificar as dificuldades apresentadas pelos pacientes. Uma avaliação bem conduzida favorece intervenções precoces, que promovem qualidade de vida para os pacientes. Desta forma, instrumentalizar diferentes profissionais para um diagnóstico mais adequado de indivíduos com epilepsia refratária, através da avaliação, pode favorecer o desenvolvimento de intervenções adequadas às necessidades dos mesmos.

Pode-se perceber a diversidade de materiais utilizados para a avaliação de funções cognitivas, que também oscilaram entre um estudo e outro. Não há um protocolo pré-definido de testes utilizados para avaliação da epilepsia, nem mesmo quando se trata da mesma classificação, o que dificulta a comparação dos casos entre diferentes países. Esse estudo apresentou a dificuldade para encontrar protocolos de avaliação de epilepsia refratária em crianças. Contudo, entende-se que as epilepsias manifestam-se de diversas formas e que é difícil pensar em um protocolo único ou padrão que avalie as mais diferentes apresentações das síndromes. Por exemplo, há casos de epilepsia refratária por Síndrome de Landau-Kleffner e por Síndrome de West. Na primeira, é importante de se considerar potenciais alterações de linguagem. Em relação à segunda, o grau de encefalopatia e conseqüentemente de prejuízos cognitivos podem inviabilizar avaliações convencionais. Há também situações em que a epilepsia refratária pediátrica pode provocar deficiência intelectual ou sintomas autísticos. Os protocolos para cada um destes quatro tipos de pacientes pode vir a ser diferente, tendo em vista as dificuldades particulares de cada quadro. Por último, é preciso lembrar que nem todos os

centros especializados em epilepsia possuem estrutura física e de pessoal para desenvolver intervenções cirúrgicas. Por isso, é de extrema importância que estudos relacionando o funcionamento cognitivo com crianças com epilepsia refratária sejam realizados e publicados.

### Referências

- Abdullahi, A. T., & Adamu, L. H. (2017). Neuronal network models of epileptogenesis, *Neurosciences*, 22(2), 85. <https://doi.org/10.17712/nsj.2017.2.20160455>
- Abela, E., Rummel, C., Hauf, M., Weisstanner, C., Schindler, K., & Wiest, R. (2014). Neuroimaging of epilepsy: lesions, networks, oscillations. *Clinical neuroradiology*, 24(1), 5–15. <https://doi.org/10.1007/s00062-014-0284-8>
- Barros, P. M., & Hazin, I. (2013). Avaliação das Funções Executivas na Infância: Revisão dos Conceitos e Instrumentos. *Psicologia em Pesquisa*, 7(1), 13–22. <https://doi.org/10.5327/Z1982-1247201300010003>
- Braakman, H. M. H., Vaessen, M. J., Hofman, P. A. M., Debeij-van Hall, M. H. J. A., Backes, W. H., Vles, J. S. H., & Aldenkamp, A. P. (2011). Cognitive and behavioral complications of frontal lobe epilepsy in children: A review of the literature: Frontal Lobe Epilepsy in Children. *Epilepsia*, 52(5), 849–856. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03057.x>
- Costa, D. I., Azambuja, L. S., Portuguese, M. W. & Costa, J. C. (2004). Avaliação neuropsicológica da criança. *Jornal de Pediatria*, 80(2). <https://doi.org/10.1590/S0021-75572004000300014>
- Da Costa, C. R. C. M., Maia Filho, H. de S. & Gomes, M. da M. (2009). Avaliação clínica e neuropsicológica da atenção e comorbidade com TDAH nas epilepsias da infância: Uma revisão sistemática. *Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology*, 15(2), 77–82. <https://doi.org/10.1590/S1676-26492009000200006>
- Da Costa, C. R. C. M., Oliveira, G. de M., Gomes, M. da M. & Maia Filho, H. de S. (2015). Clinical and neuropsychological assessment of attention and ADHD comorbidity in a sample of children and adolescents with idiopathic epilepsy. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 73(2), 96–103. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20140219>
- Fisher, R. S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J. H., Elger, C. E., Engel, J. Jr., Forsgren, L., French, J. A., Glynn, M., Hesdorffer, D. C., Lee, B. I., Mathern, G. W., Moshé, S. L., Perucca, E., Scheffer, I. E., Tomson, T., Watanabe, M., Wiebe, S. (2014). ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 55(4), 475–482. <https://doi.org/10.1111/epi.12550>
- Fisher, R. S., Boas, W. van E., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P., & Engel, J. (2005). Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*, 46(4), 470–472. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x>
- Fournier del Castillo, M. C., Pérez Jiménez, M. Á., García Fernández, M., García Peñas, J. J., & Villarejo Ortega, F. J. (2010). Evaluación neuropsicológica prequirúrgica en epilepsias focales pediátricas. *Revista de Neurología*, 50(S03), 49. <https://doi.org/10.33588/rn.50S03.2010006>
- Fuentes, A., & Smith, M. L. (2015). Patterns of verbal learning and memory in children with intractable temporal lobe or frontal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 53, 58–65. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.09.038>
- Glennon, J. M., Weiss-Croft, L., Harrison, S., Cross, J. H., Boyd, S. G., & Baldeweg, T. (2016). Interictal epileptiform discharges have an independent association with cognitive impairment in children with lesional epilepsy. *Epilepsia*, 57(9), 1436–1442. <https://doi.org/10.1111/epi.13479>
- Hauser WA, Annegers JF, Rocca WA. (1996). Descriptive epidemiology of epilepsy; contributions of population-based studies from Rochester. *Mayo Clin Proc*, 71(576–586). <https://doi.org/10.4065/71.6.576>
- Howard, M. A., & Baraban, S. C. (2017). Catastrophic Epilepsies of Childhood. *Annual Review of Neuroscience*, 40, 149–166. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-072116-031250>
- Kwan, P., Arzimanoglou, A., Berg, A. T., Brodie, M. J., Allen Hauser, W., Mathern, G., Moshé, S. L., Perucca, E., Wiebe, S., & French, J. (2009). Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies: Definition of Drug Resistant Epilepsy. *Epilepsia*, 51(6), 1069–1077. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x>
- Law, N., Widjaja, E., & Smith, M. L. (2018). Unique and shared areas of cognitive function in children with intractable frontal or temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 80, 157–162. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.12.035>
- Lezak, M. D., & Lezak, M. D. (Orgs.). (2004). *Neuropsychological assessment* (4th ed). Oxford University Press.
- Love, C. E., Webbe, F., Kim, G., Lee, K. H., Westerveld, M., & Salinas, C. M. (2016). The role of executive functioning in quality of life in pediatric intractable epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 64, 37–43. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.08.018>
- Ministerio da Saúde (2013). Epilepsia. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Portaria SAS/MS no 1.319. <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-epilepsia-livro-2013.pdf>
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex “Frontal Lobe” tasks: A latent variable analysis. *Cognitive Psychology*, 41(1), 49–100. <https://doi.org/10.1006/cogp.1999.0734>
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., & PRISMA Group. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Medicine*, 6(7), e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
- Morgan, J. E., Baron, I. S., & Ricker, J. H. (2011). *Casebook of clinical neuropsychology*. Oxford University Press.
- Nowaczyk, N. (2018). Effects of neuropsychological therapy in a school-aged child with autoimmune drug-resistant epilepsy: A case study. *Acta Neuropsychologica*, 16(3), 291–305. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0012.6015>
- Pan American Health Organization, & World Health Organization. (2011). *51st Directing Council: Strategy and Plan of Action on Epilepsy*. IRIS PAHO. <https://iris.paho.org/handle/10665.2/28471>
- Pan American Health Organization. (2013). *Report on Epilepsy in Latin American and the Caribbean*. Pan American Health Organization.
- Pan American Health Organization. (2018). *The Management of Epilepsy in the Public Health Sector*. Pan American Health Organization.
- Pardos, M., Korostenskaja, M., Xiang, J., Fujiwara, H., Lee, K. H., Horn, P. S., Byars, A., Vannest, J., Wang, W., Hemsilpin, N., & Rose, D. F. (2015). Physical Feature Encoding and Word Recognition Abilities Are Altered in Children with Intractable Epilepsy: Preliminary Neuromagnetic Evidence. *Behavioural Neurology*, 2015, 1–10. <https://doi.org/10.1155/2015/237436>
- Placantonakis, D. G., & Schwartz, T. H. (2009). Localization in Epilepsy. *Neurologic Clinics*, 27(4), 1015–1030. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2009.08.004>

- Shah, R., Botre, A., & Udani, V. (2015). Trends in Pediatric Epilepsy Surgery. *The Indian Journal of Pediatrics*, 82(3), 277–285. <https://doi.org/10.1007/s12098-014-1660-8>
- Vogt, V. L., Äikiä, M., del Barrio, A., Boon, P., Borbély, C., Bran, E., Braun, K., Carette, E., Clark, M., Cross, J. H., Dimova, P., Fabo, D., Foroglou, N., Francione, S., Gersamia, A., Gil-Nage, A., Guekht, A., Harrison, S., Hecimovic, H., ... E-PILEPSY consortium. (2017). Current standards of neuropsychological assessment in epilepsy surgery centers across Europe. *Epilepsia*, 58(3), 343–355. <https://doi.org/10.1111/epi.13646>
- World Health Organization (Org.). (2006). *Neurological disorders: Public health challenges*. World Health Organization.
- World Health Organization. (2014). *Global burden of epilepsy and the need for coordinated action at the country level to address its health, social and public knowledge implications*. IRIS. [http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA68/A68\\_12-en.pdf](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA68/A68_12-en.pdf)