



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS**

**OS MOTIVOS DA BAIXA ESCOLARIDADE SÃO FATORES
PREDITORES DO DESEMPENHO COGNITIVO DE
PACIENTES ADULTOS COM EPILEPSIA DO LOBO
TEMPORAL MESIAL FÁRMACORRESISTENTE?**

Gisele Genovez Cavallazzi

Dissertação de mestrado apresentada à
Coordenação do Programa de Pós-
Graduação em Ciências Médicas –
PPGCM, do Centro de Ciências da
Saúde - CCS, da Universidade Federal
de Santa Catarina – UFSC, como
requisito parcial para obtenção do grau
de Mestre em Ciências Médicas.

Orientador: Prof. Dr. Roger Walz

Florianópolis,
2012

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Cavallazzi, Gisele Genovez

Os motivos da baixa escolaridade são fatores preditores do desempenho cognitivo de pacientes adultos com epilepsia do lobo temporal mesial fármacorresistente? [dissertação] / Gisele Genovez Cavallazzi ; orientador, Prof. Dr. Roger Walz - Florianópolis, SC, 2012.

78 p. ; 21cm

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas.

Inclui referências

1. Ciências Médicas. 2. Epilepsia do Lobo Temporal. 3. Educação. 4. Prognóstico Cognitivo. I. Walz, Prof. Dr. Roger . II. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas. III. Título.

Gisele Genovez Cavallazzi

OS MOTIVOS DA BAIXA ESCOLARIDADE SÃO FATORES
PREDITORES DO DESEMPENHO COGNITIVO DE PACIENTES
ADULTOS COM EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL MESIAL
FÁRMACORRESISTENTE?

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Roger Walz – Departamento de Clínica Médica, Centro de
Ciências da Saúde
- Universidade Federal de Santa Catarina
(Orientador)

Este trabalho eu dedico ao meu pai,
Luiz Otávio Cavallazzi, à minha mãe,
Margareth Balsini Genovez, e a todos
os pacientes com epilepsia.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, Luis Otávio Cavallazzi e Margareth Balsini Genovez, que sempre me incentivaram nos estudos e foram exemplos de bons profissionais.

Agradeço aos pacientes que possibilitaram a concretização deste estudo.

Agradeço imensamente ao meu orientador Dr. Roger Walz, um exemplo de persistência, pró-atividade, dedicação e motivação, pelo seu grande incentivo em busca do conhecimento e da contribuição para a Ciência. Admiro a importância e a valorização que ele dá ao trabalho em equipe multidisciplinar.

Sou grata a toda a equipe do CEPESC, que trabalhou na coleta de dados e que proporcionou este trabalho. Aos colegas Alexandre Paim e Ricardo Guarnieri, que, sempre que possível, se disponibilizaram a ajudar e contribuir para a pesquisa.

Sou grata a minhas amigas do mestrado, Mariana Lunardi e Denise Carvalho, que foram parceiras e tornaram o mestrado muito mais agradável e alegre.

Agradeço à neuropsicóloga Maria Emília Thais Araújo por me motivar a buscar mais conhecimento, por sempre me apoiar e ser um exemplo de profissional, em quem eu me espelho.

Agradeço ao apoio e financiamento do Programa de apoio à Educação Especial (PROESP) (parceria com a CAPES), que foi fundamental para a concretização deste trabalho.

Por fim, agradeço às instituições Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Hospital Governador Celso Ramos e ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas do Hospital Universitário da UFSC, que possibilitaram a realização deste trabalho.

*“Todo homem pode ser, se assim desejar, escultor
de seu próprio cérebro”*

(Ramón y Cajal – 1852-1934)

RESUMO

Introdução: A escolaridade é positivamente associada com a *performance* cognitiva de pessoas saudáveis e pacientes com doenças neurológicas, incluindo epilepsia. Particularidades socioculturais podem interagir com as variáveis relacionadas à epilepsia e levar a um baixo nível educacional. Esse estudo investigou se os motivos da precoce interrupção da educação estão associados ao desempenho cognitivo de pacientes adultos com epilepsia do lobo temporal refratária com esclerose no hipocampo (ELTM-EH).

Métodos: 61 pacientes consecutivos com ELTM-EH e com menos de nove anos de educação foram classificados de acordo com a causa da interrupção da educação, como: 1) limitações devido às crises (n = 23); 2) começar a trabalhar cedo (n = 16); 3) limitações financeiras (n = 11); 4) dificuldade de aprendizagem (n = 11). A associação independente entre esses quatro grupos de pacientes e a *performance* cognitiva em 25 testes neuropsicológicos foram investigadas por meio de uma análise de regressão linear múltipla.

Resultados: Depois de controlar as variáveis demográficas, clínicas, de neuroimagem, eletrofisiológicas e anos de educação, os grupos da dificuldade de aprendizagem e de limitações devido às crises continuam independentemente associados com baixos escores nos testes de Vocabulário e Memória Lógica.

Conclusão: Os motivos da precoce interrupção do estudo são preditores independentes do prejuízo de domínios cognitivos específicos em pacientes adultos com epilepsia com ELTM-EH. Uma intervenção precoce dos fatores responsáveis pela baixa escolaridade dos pacientes pode ajudar a sanar os déficits cognitivos na vida adulta.

Palavras-chave: Epilepsia do Lobo Temporal; Educação; Prognóstico Cognitivo.

ABSTRACT

Introduction: Schooling is positively associated with cognitive performance of healthy persons and patients with neurologic diseases including epilepsy. Socio-cultural particularities may interact with epilepsy related variables leading low schooling. This study investigated if the causes of early interruption of education were associated with cognitive performance in adults patients with refractory mesial temporal lobe epilepsy related to hippocampus sclerosis (MTEL-HS).

Methods: Sixty one consecutive patients with refractory MTLE-HS and lower than 9 years of education were classified according to the cause of interruption of education as: 1) limitations due to seizures itself (n = 23); 2) start to work young (n = 16); 3) financial limitations (n = 11); 4) learning difficulties (n = 11). The independent association between these four patients groups and cognitive performance in 25 neuropsychological tests were investigated by linear multiple logistic regression analysis.

Results: After controlling the demographic, clinical, neuroimaging, electrophysiological variables and years of education, the cause of earlier study interruption remain independently associated with lower scores in Vocabulary and Logical Memory tests.

Conclusion: Causes of early study discontinuation are independent predictors of specific cognitive domains impairments in adult patients with refractory MTLE-SH. Early intervention on factors responsible for lower schooling of patients may help to remedy their cognitive deficits in adult life.

Key words: Mesial Temporal Lobe Epilepsy; Education; Cognitive Prognosis.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1. Pacientes selecionados de acordo com o nível educacional e classificados de acordo com a causa da interrupção precoce da escola. 45
- Figura 2. Escores dos testes de memória verbal de acordo com as causas da baixa educação. Os dados são expressos em Média (DP) dos escores brutos dos testes neuropsicológicos. ^a Diferença significativa do grupo de trabalho para um valor de $p < 0.05$. ^b Diferença significativa do grupo de trabalho para um valor de $p < 0.01$ 57
- Figura 3: Testes de memória não verbal de acordo com os motivos da baixa escolaridade. Os dados são expressos em Média (SD) dos escores brutos dos testes neuropsicológicos. 58
- Figura 4: Testes de fluência não verbal, linguagem, memória de trabalho de acordo com os motivos da baixa escolaridade. Os dados são expressos em Média (SD) dos escores brutos dos testes neuropsicológicos..... 58
- Figura 5: Escores dos testes do WAIS-III de acordo com os motivos da baixa educação. Os dados são expressos em Média (SD) dos escores brutos dos testes neuropsicológicos. ^a Diferença significativa do grupo de trabalho com um valor de $p < 0.05$ 59

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Testes neuropsicológicos e seus respectivos domínios	50
Tabela 2: Variáveis clínicas, demográficas, neurorradiológicas, eletrofisiológicas e motivos da baixa educação de pacientes com epilepsia do lobo temporal mesial refratária.	54
Tabela 3: Regressão linear múltipla mostrando as variáveis preditoras independentes para os testes cognitivos associados com o motivo da baixa educação dos pacientes com ELTM-EH refratária.	60

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BNT – Boston Naming Test

CEPESC – Centro de Epilepsia do Estado de Santa Catarina

CFP – Conselho Federal de Psicologia

DAEs – Drogas Antiepiléticas

EEG - Eletroencefalograma

EH – Esclerose do Hipocampo

ELT – Epilepsia do Lobo Temporal

ELTM – Epilepsia do Lobo Temporal Mesial

ER – Epilepsia Refratária

EMT - Esclerose Mesial Temporal

ILAE - International League Against Epilepsy

ML – Memória Lógica

PP – Pares de Palavras

RAVLT- Rey Auditory Verbal Learning Test

RM – Ressonância Nuclear Magnética

ROCF – Rey-Osterrieth Complex Figure

RV – Reprodução Visual

WAIS III – Weshler Adult

WMS III – Weshler Memory Scale

ZE – Zona Epileptogênica

ZII – Zona de Início Ictal

SUMÁRIO

1 REFERENCIAL TEÓRICO	23
1.1 INTRODUÇÃO:	23
1.1.1 Epilepsia	23
1.1.2 Epilepsias refratárias	26
1.1.3 Epilepsia do lobo temporal mesial associada à esclerose do hipocampo	27
1.1.4 Cognição e educação	28
1.1.5 Cognição, educação e epilepsia.....	32
2 JUSTIFICATIVA	39
3 OBJETIVOS	41
3.1 OBJETIVO GERAL	41
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	41
4 METODOLOGIA	43
4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO	43
4.2 DEFINIÇÃO DO DIAGNÓSTICO E VARIÁVEIS ANALISADAS	43
4.3 PARTICIPANTES	44
4.4 AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA	46
4.5 INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA ..	46
4.5.1 Testes cognitivos e as funções avaliadas	46
4.6 ASPECTOS ÉTICOS	50
4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	50
5 RESULTADOS	53
6 DISCUSSÃO	61
7 CONCLUSÃO E IMPLICAÇÕES	65
REFERÊNCIAS	67
ANEXO	75

1 REFERENCIAL TEÓRICO

1.1 INTRODUÇÃO:

1.1.1 Epilepsia

A epilepsia é considerada um problema de saúde pública cuja prevalência pode ser variada devido a dificuldades metodológicas, que incluem diferenças nas definições adotadas, fonte de obtenção dos dados, além de diferenças no método de investigação diagnóstica (GUERREIRO, 1996; TELLEZ-ZENTENO, HERNÁNDEZ-RONQUILLO, 2012). De modo geral, atinge em torno de 1% da população mundial, podendo essa frequência ser maior em países em desenvolvimento (ENGEL, 1998). De acordo com a Organização Mundial da Saúde, em 2009 estimava-se uma prevalência de cerca de 50 milhões de pessoas com epilepsia no mundo, sendo que em torno de 50% dos casos a doença teve início na infância ou na adolescência (EPILEPSY, 2009).

Ainda não há uma definição completamente satisfatória para epilepsia. A epilepsia, ou melhor, as epilepsias (já que existem diferentes tipos), referem-se a uma condição crônica que tem em comum crises epiléticas espontâneas que ocorrem na ausência de condições agudas tóxico-metabólicas, lesionais ou infecciosas (GUERREIRO, 1996). São crises epiléticas que podem resultar em comprometimento variável da consciência instantânea, alteração da percepção ou prejuízo da função psíquica, movimentos convulsivos, distúrbio da sensação ou alguma combinação desses fatores (HOOPER; SAMUELS, 2009).

Ao longo dos tempos, a ILAE (International League Against Epilepsy) definiu a epilepsia como “uma condição caracterizada por duas ou mais crises epiléticas recorrentes ao longo de um período mais longo do que 24 horas, não provocada por uma causa imediata identificada”. Essa definição tem sido utilizada por muitos estudos epidemiológicos (TELLEZ-ZENTENO, HERNÁNDEZ-RONQUILLO, 2012), e mais recentemente assume-se que um paciente possa ter o diagnóstico de epilepsia com uma crise única se tiver indícios (clínicos, eletrofisiológicos e/ou estruturais) sugestivos de que apresenta um substrato para a ocorrência de futuras crises.

As epilepsias são, portanto, doenças crônicas que envolvem, além das crises, manifestações cognitivo-comportamentais, aspectos psicossociais e adaptativos. As modalidades terapêuticas disponíveis (clínica e cirúrgica) podem influenciar positiva ou negativamente esses

diferentes aspectos, cujo reconhecimento pode auxiliar no diagnóstico e tratamento da doença (CASTRO, ADDA, 2012).

A epilepsia é tratada principalmente por fármacos, embora nos casos refratários e adequadamente selecionados pela avaliação pré-cirúrgica a neurocirurgia seja utilizada com resultados satisfatórios e reconhecidamente embasados por estudos clínicos (ENGEL, 1996; WIEBE *et al.*, 2001). Os fármacos antiepiléticos são eficazes no controle das crises em aproximadamente 70% dos pacientes, porém seu uso pode ser limitado devido aos efeitos colaterais (RANG *et al.*, 2004).

Crises epiléticas são causadas por uma atividade excitatória anormal excessiva e síncrona das células nervosas que refletem em uma disfunção temporária de pequena parte do cérebro (crises focais) ou de uma área mais extensa envolvendo os dois hemisférios (crises generalizadas). Os vários tipos de crises podem ser reconhecidos com base na natureza eletrográfica e semiológica obtida pela história do paciente e por exame de eletroencefalograma (EEG) ambulatorial ou, de forma mais detalhada, através do videoeletroencefalograma em pacientes internados (RANG *et al.*, 2004).

O local de início da crise epilética e a extensão de sua propagação para as diferentes áreas cerebrais determinam os sintomas, que são percebidos pelo paciente ou observados pelo acompanhante ou médico (no caso de vídeos). Assim, o envolvimento do hipotálamo pode causar uma descarga autonômica periférica; da amígdala acarreta sensação de medo; do hipocampo e córtex temporal, perturbações na consciência; do córtex motor pode causar convulsões e da parte superior do tronco encefálico e formação reticular pode levar à perda de consciência (RANG *et al.*, 2004).

Recentemente, a ILAE recomenda a seguinte nomenclatura em relação à etiologia das crises: genética (resultado direto de um defeito genético conhecido ou presumido), estrutural e metabólica (maior propensão a desenvolver epilepsia devido uma disfunção metabólica, estrutural ou devido a uma doença) e causa desconhecida (BERG *et al.*, 2010). A classificação clínica define as principais categorias existentes de crises epiléticas: parcial com ou sem perturbação da consciência e generalizada (GUERREIRO, 1996; RANG *et al.*, 2004).

As crises parciais são aquelas que se iniciam em um local, podendo ou não propagar-se para todo o neocórtex (generalização secundária). As crises parciais complexas caracterizam-se pelo envolvimento de regiões corticais e subcorticais envolvidas com os processos de memória (aquisição, consolidação ou evocação), mais

comumente estruturas do lobo temporal, podendo também ocorrer em alguns tipos de crises do lobo frontal (BERG *et al.*, 2010).

As crises generalizadas são conceituadas como originadas em algum ponto específico e rapidamente se distribuem pelas redes bilateralmente, de modo que eletrograficamente são observadas atividades síncronas e difusamente distribuídas em ambos os hemisférios cerebrais (BERG *et al.*, 2010).

Muito pouco se sabe sobre a verdadeira epidemiologia das diferentes síndromes epiléticas na população geral e há poucos artigos de revisão sobre este assunto (SANDER, SHORVON, 1996; TÉLLEZ-ZENTENO, HERNÁNDEZ-RONQUILLO, 2012). Entretanto, dados baseados em tipos de crises sugerem que a epilepsia é comum com uma incidência entre 40 e 200/100.000, dependendo da localização geográfica. A maioria dos estudos de incidência foram retrospectivos e realizados em países desenvolvidos. A averiguação dos casos tem sido geralmente realizada através de registros médicos, ou na clínica do hospital, porém, um problema particular nessas investigações é a grande variação de prática para prática entre os médicos (SANDER, SHORVON, 1996).

Os estudos de prevalência foram realizados em mais de 25 países nos cinco continentes. A taxa para epilepsia crônica de cerca de 5 a 10/1000 pode ser aplicável tanto para populações do mundo desenvolvido quanto para os em desenvolvimento. Estudos de larga escala na população do mundo em desenvolvimento têm relatado taxas de prevalência para a epilepsia ativa em torno ou abaixo de 10/1000 e alguns desses estudos informaram taxas diferentes nas zonas rurais e urbanas, geralmente com taxas mais altas nas zonas rurais (SANDER, SHORVON, 1996).

A epilepsia na infância é uma das mais comuns desordens na prática pediátrica. Cerca de dois terços de todas as crises epiléticas começam na infância (a maior parte no primeiro ano de vida). A incidência aumenta novamente depois dos 60 anos (HOOPER, SAMUELS, 2009).

Há poucos estudos epidemiológicos sobre a epilepsia no Brasil. Em 1986, a prevalência de epilepsia na Grande São Paulo foi de 11,9/1000 (MARINO *et al.*, 1986). FERNANDES *et al.* (1998), encontraram uma prevalência de 16,5 e 20,3/1000, respectivamente para epilepsia ativa e inativa, na cidade de Porto Alegre. Um estudo realizado por NORONHA *et al.* (2007) em três municípios de São Paulo sugere que cerca de um milhão de pessoas da população brasileira são afetadas pela epilepsia, dos quais 380 mil não recebem o tratamento adequado

por diversas razões referentes às diferentes classes socioeconômicas. Apenas no município de São Paulo considera-se que existem 43.000 candidatos à cirurgia, tratando-se de uma população de 36 milhões de habitantes (ALMEIDA, 2010).

1.1.2 Epilepsias refratárias:

Evidências sugerem que a incidência de epilepsias refratárias (ER) é alta, e em torno de 30% dos pacientes têm um controle inadequado de suas crises epiléticas através do tratamento medicamentoso (KWAN, BRODIE, 2000). A ER pode ser definida como uma desordem crônica que requer o tratamento de drogas antiepiléticas por muitos anos. O critério mínimo para se definir a refratariedade é a falha em pelo menos duas drogas anti-epiléticas em ensaios adequados (CHAYASIRISOBHON, 2009).

O tratamento da ER é um desafio, pois não há clara compreensão de como a farmacoresistência se desenvolve. Estudos demonstram que pacientes com epilepsia refratária podem apresentar prejuízos significativos do ponto de vista neuropsicológico, psiquiátrico e social, os quais podem não só reduzir a qualidade de vida como até mesmo diminuir a expectativa de vida devido ao risco de morte súbita. (FRENCH, 2007).

Muitos estudos observacionais têm tentado identificar marcadores fenotípicos para prever a refratariedade em pacientes com epilepsia, tais como tipo de síndrome, histórico do paciente quanto à frequência de crises, etiologia subjacente. Alguns preditores da resistência ao tratamento incluem idade precoce à epilepsia, *status* epilético, exame neurológico anormal, convulsões parciais no momento do diagnóstico, tipos de crises mistas associadas com atraso no desenvolvimento, atividade anormal do EEG e anormalidades estruturais na Ressonância Nuclear Magnética (RM) (FRENCH, 2007).

O diagnóstico etiológico é de extrema importância, pois a identificação de anormalidades no desenvolvimento cortical, esclerose mesial temporal, gliomas de baixo grau e angiomas associam-se a uma grande probabilidade de crises refratárias à medicação (PALMINI, CALGAGNOTO, 1996).

1.1.3 Epilepsia do lobo temporal mesial associada à esclerose do hipocampo

Existem poucos estudos epidemiológicos em epilepsia do lobo temporal (ELT) (TÉLLEZ-ZENTENO, HERNÁNDEZ-RONQUILLO, 2012). Aproximadamente 40% das epilepsias do adulto são originadas nos lobos temporais (BUSTAMANTE *et al.*, 1999) e aproximadamente 60% das crises focais iniciam-se nos lobos temporais (FUENTES *et al.*, 2008). A ELT é a forma mais comum de epilepsia em adultos e geralmente inicia-se na infância tardia ou adolescência, embora possa aparecer em qualquer idade, e vem sendo reconhecida como uma síndrome específica devido à alta prevalência e à frequente refratariedade ao tratamento medicamentoso (GUERREIRO, 1996).

A ELT é uma síndrome específica devido a características clínicas bem definidas de neuroimagem, anatomopatológicas e eletrográficas, além de disfunções cognitivas bem caracterizadas, principalmente na memória episódica, mas também pode haver alterações de linguagem, funções executivas e memória semântica (CASTRO, ADDA, 2012).

A ELT envolve um grupo heterogêneo de pacientes incluindo síndromes diversas, sendo uma delas a epilepsia do lobo temporal mesial (ELTM). Esse tipo de epilepsia é a forma mais frequente de ELT e as crises originam-se da ativação das estruturas mesiais do lobo temporal: hipocampo, amígdala ou giro hipocampal e geralmente ocorre associada com a esclerose do hipocampo (EH), porém outras lesões como malformações vasculares, tumores, displasias corticais da região mesial temporal também possam acarretar sinais e sintomas semelhantes (BUSTAMANTE, 1999).

O diagnóstico da EH, também referida como esclerose mesial temporal (EMT), é realizado por meio de ressonância nuclear magnética e corresponde histologicamente a uma perda neuronal seletiva e astrogliose no hipocampo (MARIE, 1996). Evidências epidemiológicas sugerem a relação entre os chamados insultos precipitantes iniciais (crises convulsivas febris, estado de mal convulsivo ou não, traumatismos e infecções) ocorridos na infância e a presença de ELTM na vida adulta (ALMEIDA, 2010).

A EMT ocorre em 45 a 85% dos casos na ELT e é a alteração mais comum em ELT refratária. A perda neuronal seletiva ocorre nas células piramidais da região CA1, mas também há perdas neuronais nas regiões CA3 e CA4, com uma relativa preservação do *subiculum* e CA2 (MARIE, 1996).

Alterações patológicas e estruturais da EMT estão associadas à ocorrência de convulsões febris prolongadas na infância. Um estudo com 100 pacientes com epilepsia intratável investigou a partir da RM o volume da amígdala e do hipocampo e detectou uma atrofia significativa em 92% dos 76 pacientes com ELT. Também foi encontrada forte associação de antecedente de convulsões febris prolongadas na infância com a ETM (32% dos pacientes), além de diminuição do volume da amígdala e hipocampo, caracterizando uma atrofia temporal mesial (CENDES, ANDERMANN, 1996).

As crises da ELTM podem se manifestar por meio de crises parciais complexas, precedidas ou não de auras, podendo ocorrer generalização secundária e crises parciais simples. As crises parciais complexas com comprometimento da consciência são as mais frequentes no quadro clínico da ELTM (BUSTAMANTE *et al.*, 1999).

Durante as crises parciais simples, os pacientes costumam apresentar uma variedade de sintomas gustativos, psíquicos, olfativos e autonômicos; já durante as complexas, os pacientes perdem a consciência e normalmente têm um olhar imóvel acompanhado de automatismos - estereotipados, repetitivos, involuntários -, como estalar os lábios, morder, cutucar objetos, arranhar e gesticular (WIEBE *et al.*, 2001).

Cirurgia para ELT pode não só controlar convulsões como também evitar a morte prematura, e frequentemente a lobectomia temporal traz bons resultados pós-cirúrgicos em casos de epilepsia refratária (WIEBE *et al.*, 2001; MARIE, 1996, ENGEL, 1996). Porém, paradoxalmente, a cirurgia parece ser demasiadamente desaproveitada. Estima-se que cerca de 1.500 de 100.000 casos elegíveis nos EUA chegam a realizar o procedimento cirúrgico a cada ano (WIEBE *et al.*, 2001).

1.1.4 Cognição e educação

A maneira como o corpo se relaciona com os processos mentais e comportamentais despertam interesse há muito tempo; desde a Antiguidade já há indícios de que o homem preocupava-se com essa questão. Durante a Segunda Guerra Mundial e após ela, a Neuropsicologia começou a tornar-se uma ciência propriamente dita (LURIA, 1992). Seu desenvolvimento orientou-se na direção de compreender como o sistema nervoso modula nossas funções cognitivas, comportamentais, motivacionais e emocionais, e foram necessários vários séculos para que essa ciência se consolidasse na

prática clínica com a concepção de que o Sistema Nervoso Central (SNC) relaciona-se com o comportamento e processos mentais (CONSENZA, FUENTES, MALLOY-DINIZ, 2008).

A investigação de distúrbios dos processos mentais complexos começou em 1861 com o anatomista Paulo Broca, o qual foi o primeiro a descrever a área da fala através de um paciente com lesão cerebral no lobo frontal, caracterizando um déficit na expressão da fala, sendo a primeira função complexa descoberta em uma região específica do cérebro e a primeira descrição da grande diferença existente entre as funções dos hemisférios cerebrais (LURIA, 1992). Posteriormente a Broca, o neurologista Carl Wernicke (1848-1904) descreveu pacientes com lesão no córtex temporal esquerdo que apresentavam comprometimento na compreensão da linguagem, quadro que se denominou afasia de Wernicke (CONSENZA, FUENTES, MALLOY-DINIZ, 2008).

O caso clássico de um paciente (conhecido na literatura neuropsicológica como H.M.) submetido à remoção bilateral do hipocampo e amígdalas devido a um quadro epilético, embora trágico, trouxe avanços para maior compreensão da inter-relação dos processos mentais com a integridade de centros nervosos e suas conexões e sobre a memória (CONSENZA, FUENTES, MALLOY-DINIZ, 2008).

Em 1950 surge a psicologia cognitiva, que tinha como objetivo estudar as funções superiores em sujeitos normais, como linguagem, pensamento, memória e funções perceptivas, a qual se une com a neuropsicologia na década de 1970, formando uma nova abordagem: neuropsicologia cognitiva. As descobertas realizadas por essa nova abordagem construíram a base da neuropsicologia atual (MIOTTO, 2010).

A função cognitiva é a capacidade que o ser humano tem de solucionar seus problemas por meio do processamento da informação do mundo exterior, selecionando o comportamento mais vantajoso para atingir seus objetivos. Essa habilidade lhe confere autonomia e possibilita que o indivíduo se adapte ao seu meio mantendo-se em contato com o mundo exterior através da função de vigilância, selecionando as informações de interesse por meio da função de atenção, e memorize essas informações por meio da função de memória (WINCKLER *et al.*, 2006).

Habilidades cognitivas referem-se às funções psicológicas dedicadas para a recepção da informação, processamento, expressão e funções executivas – habilidades necessárias para o controle metacognitivo e direção da experiência mental. As funções cognitivas,

embora constituam classes diferentes de comportamentos, trabalham em um interdependente concerto; são diferentes faces de uma mesma atividade (LEZAK, 2004).

A neuropsicologia é uma área da psicologia e neurociências que estuda a relação do Sistema Nervoso Central com o funcionamento cognitivo e comportamento. Possui interface com múltiplas áreas (neurologia, fonoaudiologia, psiquiatria, pedagogia, entre outras) e suas principais atuações abrangem o auxílio-diagnóstico de quadros neurológicos e psiquiátricos, investigação da natureza e o grau de alterações cognitivas e comportamentais, planejamento de reabilitação direcionado a alterações cognitivas, comportamentais e de vida diária (MIOTTO, 2012, FUENTES *et al.*, 2008).

A neuropsicologia no Brasil é muito recente, sendo oficialmente reconhecida pelo Conselho Federal de Psicologia (CFP) como especialidade da psicologia em 2004. Dispõe-se hoje de poucos instrumentos validados e padronizados para estudo populacional no Brasil, no entanto, há inúmeros esforços na construção e validação de novos instrumentos (ORTIZ *et al.*, 2008).

A avaliação neuropsicológica possibilita o raciocínio subjacente às hipóteses diagnósticas, identifica de maneira pormenorizada o tipo e extensão da alteração cognitiva e as funções cognitivas preservadas e comprometidas, além de alterações comportamentais e de humor (MIOTTO, 2012). Os domínios cognitivos tipicamente avaliados incluem linguagem, atenção/concentração, percepção visuoespacial e habilidades de construção, sistemas frontais/funções executivas, memória e aprendizagem verbal e não verbal (MITRUSHINA *et al.*, 2005).

A avaliação neuropsicológica deve levar em conta os fatores socioeconômicos e culturais, grau de escolaridade, ocupação profissional, entre outros fatores que estão relacionados com o funcionamento cognitivo (LEZAK, 2004). Considerando o impacto que a educação tem no funcionamento cognitivo, a escolaridade é um dos fatores mais importantes a ser considerado em uma avaliação neuropsicológica (PARENTE *et al.*, 2009). A educação no Brasil tem particularidades diferentes da educação em outros países desenvolvidos, há uma parcela maior de pessoas com baixo nível educacional devido às condições sociais, econômicas e culturais típicas deste país (PAI; TSAI, 2005).

O 10º Relatório de Monitoramento Global de Educação para Todos revelou que nos países em desenvolvimento, 200 milhões de pessoas com idade entre 15 e 24 anos não completaram a escola

primária e não têm qualificações profissionais. Um entre oito jovens está desempregado ou estão em trabalhos cuja remuneração é muito baixa (UNESCO, 2012). No Brasil, segundo fontes do IBGE, o percentual de jovens que não frequentavam a escola na faixa de 7 a 14 anos caiu de 5,5% para 3,1%, de 2000 a 2010, com as maiores quedas nas regiões Norte e Nordeste. Em 2010, 966 mil jovens de 6 a 14 anos de idade não frequentavam a escola e na faixa de 15 a 17 anos de idade o percentual diminuiu significativamente (IBGE, 2012).

Dados do Ideb (Índice de Desenvolvimento da Educação Básica), um indicador calculado com base no desempenho escolar do estudante com o fim de mensurar a qualidade de cada escola e de cada rede de ensino, mostrou que a média de todas as escolas (municipal, estadual e privada) do Brasil está longe da média das escolas de países desenvolvidos (MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO, 2012). E embora tenha havido significativa melhora deste quadro, ainda é um cenário de preocupação em vista da grande taxa de baixa escolaridade, analfabetismo e desempenho escolar insatisfatório.

Mesmo que muitos estudos apontem a importância da escolaridade para os processos cognitivos, seu aspecto multidimensional vai além de anos de estudo, e necessita-se investigar outras variáveis importantes, como hábitos de leitura e escrita, interesses individuais cultivados pelo indivíduo, estilo de vida e ocupação profissional (PARENTE *et al.*, 2009).

O baixo nível educacional revela-se diferente em diversos países e culturas. Em países desenvolvidos, a baixa educação implica prejuízos cognitivos, levando-se em conta um melhor ambiente socioeconômico; já em países em desenvolvimento, o fato de o *status* econômico determinar quem recebe a educação modifica esse cenário, e muitas pessoas com baixo nível de educação não são mentalmente prejudicadas (PAI; TSAI, 2005). Em países com maior desenvolvimento econômico e sociocultural a escolaridade mínima é de 5 anos e a baixa escolaridade pode ser considerada em torno de 10 anos (PARENTE *et al.*, 2009).

O nível educacional é uma variável que deve ser considerada na interpretação dos resultados de tarefas cognitivas, pois se deve ter cuidado para diferenciar o que faz parte de uma privação educacional e o que sugere um déficit cognitivo. Alguns fatores podem influenciar o baixo desempenho da população com baixo nível educacional: sujeitos que nunca frequentaram a escola e não desenvolveram habilidades que são mensuradas nos testes, sujeitos que não estão acostumados com a situação de realizar testes e aqueles em que a situação de serem testados não representa valor significativo em sua comunidade. Portanto, o baixo

desempenho nos testes pode não ser significativo para afetar a qualidade de vida ou mesmo o desempenho desses indivíduos no seu dia a dia (SANTOS *et al.*, 2011).

A educação está fortemente associada com a reserva cognitiva. Reserva cognitiva refere-se à flexibilidade e à eficiência com que se faz uso da reserva cerebral disponível. Fatores associados a uma maior reserva cognitiva incluem a educação e QI, embora outros fatores também estejam implicados, como atividades de lazer, ocupação profissional, relacionamentos sociais, personalidade. Assim, a reserva cognitiva permite que as pessoas compensem a patologia e façam melhor uso dessa reserva cerebral utilizando regiões alternativas para compensar o déficit das vias principais (TUCKER, STERN, 2011).

LEZAK *et al.* (2004) enfatizam o papel fundamental da educação para o desenvolvimento de habilidades cognitivas e maior capacidade de reserva cognitiva, a qual pode promover melhor desempenho cognitivo em pacientes pós-lesão. A autora chama a atenção que apenas os dados dos exames neuropsicológicos sozinhos em pessoas com baixa escolaridade não são suficientes, outros fatores devem ser levados em conta, como atividade de vida diária e dados comportamentais, para que não sejam interpretados erroneamente como indicativos de demência (LEZAK, 2004).

1.1.5 Cognição, educação e epilepsia

No século séc. XIX, a epilepsia foi considerada causa de declínio cognitivo progressivo e demência, pois não havia ainda tratamento adequado para as crises. Não havia estudos formais sobre cognição em pacientes com epilepsia até o início do século XX. Medidas cognitivas como testes de reconhecimento, memória imediata, discriminação sensorial, reações envolvendo movimento e escolha já faziam parte de um dos primeiros estudos ingleses, no qual se comparavam controles saudáveis e com “demência acentuada”, semelhante à prática da neuropsicologia contemporânea (LORIN *et al.*, 2010).

A evolução da cirurgia de epilepsia como uma opção viável de tratamento para epilepsia refratária começou aproximadamente em três centros de epilepsia principais: Universidade de Illinois, Londres e Instituto Neurológico de Montreal/Universidade de McGill. Todos os três programas fizeram importantes descobertas sobre a neuropsicologia da epilepsia, que hoje, é uma das principais doenças clínicas em que a

base de evidências para a utilidade de testes neuropsicológicos é bem estabelecida (LORIN *et al.*, 2010).

Há muitas décadas, pesquisadores tentam investigar as características comuns de problemas comportamentais e cognitivos em pacientes com epilepsia. A deterioração intelectual tem sido observada por muitos autores, que apontam alguns fatores relevantes para essa condição, entre eles a severidade e frequência das crises, fármacos anticonvulsivantes, localização da zona epileptogênica, fatores socioculturais incluindo a escolaridade, comorbidades associadas, idade, aspectos que causam impacto relevante na cognição e qualidade de vida desses pacientes (MADER, 1995; ARGENTONI-BALDOCHI *et al.*, 2007; ALBUQUERQUE *et al.*, 2007; Hermann, 2009).

Há grande prevalência de comorbidades em pacientes com ELT. As alterações psiquiátricas mais comuns na ELT são os distúrbios do humor (depressão e ansiedade) e menos frequentemente os transtornos psicóticos. Quanto mais freqüentes e precoces são as crises, maiores os prejuízos cognitivos e alterações psiquiátricas (ALBUQUERQUE *et al.*, 2007).

A avaliação neuropsicológica na fase pré-cirúrgica tem como finalidade determinar o grau de comprometimento das funções cognitivas, especialmente a memória e as possíveis correlações com outras funções prejudicadas. Apesar de os protocolos de epilepsia avaliarem uma ampla gama de funções cognitivas, a memória é particularmente investigada, considerando a frequência com que os pacientes com esclerose do lobo temporal mesial com esclerose no hipocampo (ELTM- EH) apresentam alterações dessa função, e em um segundo plano as funções executivas, embora estas também mostrem um considerável prejuízo em pacientes com esse tipo de epilepsia (MADER, 2010, FUENTES, 2008). O papel fundamental da avaliação neuropsicológica é inferir sobre a localização das lesões ou disfunções cerebrais discriminando e detalhando as alterações cognitivas e comportamentais inerentes ao comprometimento cerebral (MADER, 2010).

Pacientes com ELTM-EH apresentam queixa de dificuldade de memória, principalmente para fatos recentes, e há alteração em tarefas de retenção em longo prazo de material verbal (histórias, lista de palavras). O sistema semântico referente a informações dos conhecimentos dos fatos, significados das palavras e regras gramaticais também é prejudicado nesse grupo de paciente (CASTRO, ADDA, 2012).

Um estudo longitudinal avaliou pacientes com ELT crônica candidatos a cirurgia e pacientes com ELT mantidos com tratamento médico e constatou que o prognóstico para o desempenho cognitivo em ELT está associado à capacidade individual de reserva para compensar a disfunção cerebral. Uma maior reserva cognitiva pode compensar os déficits cognitivos pós-cirúrgicos. Este estudo demonstrou que tanto os pacientes cirúrgicos quanto os tratados clinicamente estão em risco de declínio cognitivo longitudinal e que, de maneira geral, quanto mais controladas forem as crises, melhor a recuperação da memória e outras funções, sendo que o declínio do desempenho da memória pode ser interrompido ou mesmo revertido quando as crises forem controladas (HELMSTAEDTER *et al.*, 2003).

As implicações sociais dos pacientes com epilepsia constituem grande preocupação devido a um variável impacto na produtividade, pois embora alguns consigam seguir normalmente sua vida social, uma proporção considerável fica impossibilitada de exercer qualquer função. Essa incapacidade é mais frequentemente observada nos pacientes com epilepsias refratárias ao tratamento farmacológico. Sendo assim, uma das grandes preocupações nessa doença refere-se a aspectos sociais, como educação, emprego, qualidade de vida, fatores que podem ser muitas vezes mais comprometedores do que as próprias crises (ALBUQUERQUE *et al.*, 2007).

Estudos epidemiológicos identificaram a educação como um indicador de reserva cognitiva que pode modificar a expressão clínica de doenças neurológicas (THAIS *et al.*, 2012; THAIS *et al.*, 2012; MILGRAN, 2006). Porém, o conceito de reserva cognitiva não foi considerado em estudos sobre funções cognitivas em pacientes com epilepsia refratária (JOKEIT; EBNER, 1999). Embora a reserva cognitiva seja discutida principalmente em termos de melhores resultados cognitivos e funcionais da doença de Alzheimer e do declínio com a idade normal, também se aplica a resultados cognitivos de diversas condições: doença de Parkinson, traumatismo craniano, esclerose múltipla, epilepsia e outros (TUCKER; STERN, 2011).

Jokeit e Ebner demonstraram que o nível educacional e a duração da epilepsia foram os melhores preditores do desempenho cognitivo em tarefas neuropsicológicas, demonstrando que quanto mais tempo de ELT intratável, pior a cognição desses pacientes. O início precoce da epilepsia refratária pode afetar o sucesso escolar. Esse estudo, juntamente com outros, corroborou que uma maior escolaridade pode estar relacionada com mais reserva cognitiva em pacientes com danos cerebrais e demonstrou que a escolaridade pode estar associada a um

retardo do início do declínio cognitivo dos pacientes com ELT intratável, sendo que, como um grupo, os pacientes que se submeteram à lobectomia temporal anterior obtiveram pequena melhora nas funções cognitivas (JOKEIT, EBNER, 1999, CHRISTOPHER *et al.*, 2003).

O prognóstico de crianças com epilepsia em idade escolar tende a ser pior para o desenvolvimento cognitivo, visto que na época escolar há muitas epilepsias de início idade-dependente que ocorrem num período em que o Sistema Nervoso Central está em maturação, como referido anteriormente, interferindo, assim, no desenvolvimento cerebral. As crises em idade precoce podem provocar um impacto de longo prazo na cognição, o qual pode estar associado a modificações funcionais ou até mesmo estruturais do sistema nervoso (WINCKLE *et al.*, 2006, JÚNIOR, 2012).

Os fatores que afetam as funções cognitivas na criança com epilepsia em idade escolar estão interligados e é difícil estabelecer um limite para cada um, pois há uma gama de aspectos que podem estar envolvidos na causa, como DAEs em uso; estigma social; fatores genéticos; distúrbios do sono referentes às crises; patologia cerebral de base; vários tipos de crises; fatores psicossociais; frequência; duração e idade de início das crises, entre outros (WINCKLE *et al.*, 2006).

Estudos trazem evidências que apontam para alterações cognitivas já existentes antes mesmo da primeira crise epilética, inclusive algum grau de comprometimento acadêmico na criança também foi encontrado por alguns pesquisadores antes da primeira crise. Esses estudos trazem a importância da avaliação neuropsicológica na criança com epilepsia recém-diagnosticada e intervenções que possibilitem melhorar a qualidade de vida e o prognóstico (JÚNIOR, 2012).

Um estudo caracterizou o substrato cognitivo de crianças com início de crises epiléticas medindo a volumetria cerebral, a fim de detectar anormalidades na estrutura cerebral. O estudo correlacionou o desempenho neuropsicológico com a volumetria cerebral em crianças com epilepsia comparadas com controles saudáveis. Constatou-se que problemas cognitivos leves e difusos são evidentes em crianças com epilepsia e que dificuldades escolares aparecem no momento do diagnóstico e podem existir antes de começarem as crises. Neste estudo, crianças com histórico de dificuldade escolar já no início das crises apresentaram cognição diminuída e redução volumétrica occipital e parietal esquerda da matéria cinzenta em comparação com controles e crianças com epilepsia sem problemas acadêmicos (HERMANN *et al.*, 2006).

A neuropsicologia vem se dedicando a estudar a influência de variáveis como escolaridade, experiências individuais, ocupação profissional, nível socioeconômico, com o objetivo de aprofundar o conhecimento de como essa influência se dá no processamento das diferentes funções cognitivas (PARENTE *et al.*, 2009).

Há poucos estudos que revelam os fatores da epilepsia na infância que estão associados a um prognóstico dos pacientes na vida adulta. A compreensão da história natural da epilepsia na infância e a determinação de fatores associados com prognósticos adversos são essenciais para um manejo adequado da doença e intervenções eficazes e direcionadas, além de ser uma informação útil para o prognóstico cirúrgico (CHIN *et al.*, 2011).

Com a constatação de que há grande parcela de pacientes com ELTM-EH que começaram as crises na infância, torna-se importante estudar como se desenvolveram ao longo do tempo as funções cognitivas desses pacientes. Além disso, é frequente no Brasil, e possivelmente em outros países em desenvolvimento, interromper a ida à escola para que a criança ou o adolescente exerça atividade profissional, ainda que esta seja informal. Nesse sentido, pacientes com epilepsia podem interromper seus estudos por diferentes motivos, entre os quais a sua própria incapacidade cognitiva ou meramente devido a circunstâncias que exijam que eles dediquem seu tempo a outras atividades não escolares.

Particularidades socioculturais podem interagir com variáveis relatadas da epilepsia e interferem na escolaridade dos pacientes. Em nossa prática clínica, observamos que há diferenças na *performance* cognitiva dos pacientes com epilepsia, considerando somente o subconjunto dos pacientes com baixa educação. Empiricamente, nós observamos que pacientes com poucos anos de escolaridade pararam seus estudos por quatro razões: a) começar a trabalhar precocemente; b) dificuldades financeiras (mas não para ir trabalhar); c) limitações causadas pelas próprias crises; c) limitações causadas por dificuldades de aprendizagem na escola. Acredita-se que essas quatro motivações podem, em longo prazo, ter relações diferentes com a cognição de pacientes adultos com epilepsia mesmo que eles tenham o mesmo nível educacional, estimado pelo número de anos que estudaram.

Ante o exposto, o presente estudo pretende investigar se a causa da interrupção precoce da educação poderia ser um preditor independente da *performance* cognitiva em pacientes adultos com epilepsia do lobo temporal mesial refratária e com esclerose no hipocampo (ELTM-EH). Decidiu-se investigar somente pacientes com

ELTM-EH porque essa síndrome é bem caracterizada, e a avaliação cognitiva foi realizada rotineiramente na avaliação pré-cirúrgica, que também inclui um protocolo de pesquisa prospectivo muito detalhado. Para tanto, serão controlados outros fatores demográficos, clínicos, radiológicos, farmacológicos, eletrofisiológicos que possam estar influenciando o desempenho cognitivo dos pacientes.

2 JUSTIFICATIVA

Três quartos da população mundial vivem em países subdesenvolvidos onde problemas socioculturais, incluindo baixo nível educacional são comuns. Além disso, há alta prevalência de epilepsia ativa em classes sociais desprivadas (NORONHA *et al.*, 2007).

Existe uma alta taxa de adultos com epilepsia refratária ao tratamento medicamentoso candidatos à cirurgia, e a avaliação neuropsicológica é empregada para delimitar o desempenho cognitivo na vida adulta e é muito influenciada pela escolaridade. Muitos pacientes com epilepsia de lobo temporal mesial iniciaram as crises na infância, o que pode ter influenciado aspectos de sua escolaridade. O próprio substrato biológico envolvido na epilepsia em si pode por si só interferir no aprendizado. Essas questões podem repercutir sobre o desempenho cognitivo dos pacientes. (KWAN; BRODIE, 2000; LEZAK, 2004; HOOPER, SAMUELS, 2009; WINCKLE *et al.*, 2006).

As epilepsias na infância podem ter implicações em longo prazo para a saúde e bem-estar, e pouco se sabe sobre fatores associados com o prognóstico cognitivo em crianças com diferentes tipos de epilepsia. A determinação dos fatores preditivos na epilepsia de início recente pode auxiliar em um tratamento adequado e em medidas preventivas para melhor prognóstico na vida adulta (CHIN *et al.*, 2011).

A realidade brasileira referente à educação é diferente de muitos países desenvolvidos. Os motivos para um paciente com epilepsia parar de estudar podem ser tanto por questões relacionadas às crises como por outros fatores, como condição socioeconômica, ou até mesmo dificuldade de aprendizagem antes mesmo do surgimento das crises propriamente ditas (PAI; TSAI, 2005). Não há estudos que relatem a associação dos diferentes motivos para a interrupção precoce dos estudos com o prognóstico cognitivo de pacientes com ELTM refratária na vida adulta.

Considerando a importância de se conhecer os fatores que possam estar associados com o prognóstico cognitivo de longo prazo das crianças com epilepsia, este estudo pretende analisar a associação dos motivos que fizeram com que pacientes adultos com ELTM-EH interrompessem seus estudos precocemente com os seus desempenhos cognitivos.

Escolhemos estudar pacientes com ELTM-EH fármacorresistente porque: 1) é a epilepsia refratária mais frequentemente tratada cirurgicamente no mundo; 2) é uma síndrome relativamente homogênea do ponto de vista clínico, eletrofisiológico, psiquiátrico e cognitivo; 3) a

remoção cirúrgica da região epileptogênica pode repercutir sobre aspectos cognitivos e qualidade de vida, que podem estar associados às peculiaridades educacionais do paciente.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Determinar se a motivação para interromper os estudos é uma variável independentemente associada ao desempenho cognitivo na vida adulta de pacientes com ELTM-EH.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Determinar as características clínicas, sociodemográficas, radiológicas, farmacológicas, eletrofisiológicas dos pacientes adultos com ELTM-EH que interromperam os estudos precocemente;

Analisar as associações entre as variáveis clínicas, demográficas, radiológicas, farmacológicas, eletrofisiológicas e os testes cognitivos entre os grupos estratificados pela motivação da interrupção da educação;

Analisar quais variáveis são independentemente associadas ao desempenho cognitivo dos pacientes adultos com ELTM-EH.

4 METODOLOGIA:

4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Este é um estudo prospectivo e transversal realizado no Centro de Epilepsia do Estado de Santa Catarina do Hospital Celso Ramos, na Grande Florianópolis. Os dados clínicos, demográficos, radiológicos, farmacológicos, eletrofisiológicos foram coletados na base de dados do referido Centro. A equipe conta com enfermeiros, neurologistas, psiquiatras, neuropsicólogos, os quais participaram da obtenção dos dados. As variáveis coletadas pela equipe aconteceram durante a internação dos pacientes que ficavam sob investigação para o tratamento cirúrgico.

4.2 DEFINIÇÃO DO DIAGNÓSTICO E VARIÁVEIS ANALISADAS

O diagnóstico de ELT-EH foi feito por uma completa história médica, exame neurológico, avaliação psiquiátrica e neuropsicológica, semiologia das crises, análise do Vídeo Eletroencefalograma (VEEG) interictal e ictal, RM (1.5T) e avaliação psicossocial.

O quadro clínico das crises consiste de crises parciais complexas com auras epigástricas, autonômicas ou psíquicas; foram também incluídos pacientes sem aura. Achados em Ressonância Magnética Nuclear de esclerose hipocampal incluem atrofia hipocampal (T1-pesado) e aumento do sinal (FLAIR) por inspeção visual. O sinal T2-pesado e a interrupção da estrutura hipocampal pelo sinal T1 - pesado foram também comumente encontrados. Os pacientes com anormalidades bilaterais assimétricas mostraram achados da RM de EH, descrita acima, em um dos lados e, menos evidente, atrofia, anormalidades de sinais ou os dois no outro lado.

A análise visual interictal foi avaliada em uma amostra de uma hora de sono (entre 5:00 e 7:00 a.m.) e uma amostra de uma hora durante a vigília (entre 8:00 e 10:00 a.m.) nos primeiro, segundo e terceiro dias de monitorização de VEEG. Os pacientes tiveram uma média de 4 crises (± 2.5) durante 2 a 6 dias de investigação de VEEG. Os pacientes deveriam ter foco de onda lenta, crises interictais e ondas mais agudas nas regiões mesiais temporais anterior e inferior no EEG interictal.

O EEG ictal foi classificado como concordante com os achados de RM quando a zona de início ictal foi unilateral ou bilateral, mas inequivocadamente evoluiu para unilateral no lado da anormalidade mais

proeminente na RM. O EEG ictal foi considerado discordante quando a zona de início ictal foi registrada no lado oposto da anormalidade predominante na RM (casos bilaterais) em ao menos uma crise.

As características clínicas e demográficas analisadas foram sexo, idade do início da epilepsia (crises recorrentes), duração da epilepsia, anos de educação, história positiva de um insulto precipitante, duração da epilepsia até a avaliação pré-cirúrgica, história familiar positiva de crises em parentes de primeiro e segundo grau, frequência de crises por mês com prejuízo da consciência no ano antes da avaliação cognitiva, dominância manual e duração da avaliação cognitiva. A ocupação profissional foi classificada como: 1) grupo que trabalha: pacientes que estavam trabalhando na avaliação pré-cirúrgica; 2) grupo que não trabalha: pacientes que não estavam trabalhando mas não estavam aposentados; 3) grupo com seguro de saúde: não trabalham e recebem seguro por problema de saúde. A baixa escolaridade foi definida pelo número de anos da educação (< 9 anos), ou seja, inclui apenas os pacientes com o ensino fundamental incompleto.

Os pacientes sob tratamento com monoterapia eram os que usavam somente uma DAE. Os pacientes que usavam uma DAE e benzodiazepínicos (BDZs) foram classificados no grupo de monoterapia mais BDZs. Os pacientes que usavam duas ou mais DAEs, associadas ou não com BDZs, foram classificados como estando sob tratamento com politerapia. As DAEs utilizadas foram fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, lamotrigina, oxcarbamazepina e valproato. Os BDZs utilizados foram o clobazam ou clonazepam.

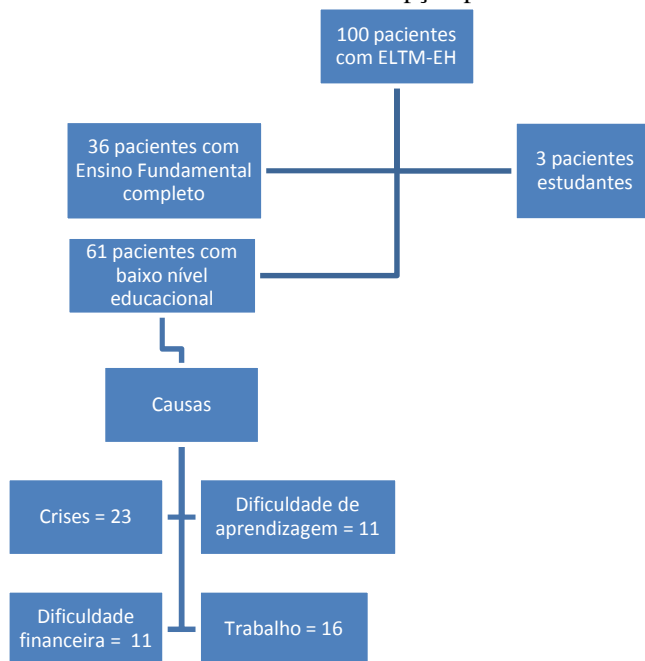
4.3 PARTICIPANTES

Foram avaliados 100 pacientes consecutivos com ELTM-EH refratária no Centro de Referência em Epilepsia (CEPESC) do Hospital Celso Ramos, em Florianópolis, entre agosto de 2008 e julho de 2012. A refratariedade foi definida como falha para responder a pelo menos duas drogas antiepiléticas em ensaios adequados, com pacientes mostrando crises com prejuízo na consciência ocorrendo ao menos uma vez por mês.

Entre os 100 pacientes selecionados, 36 completaram ao menos o ensino fundamental, que corresponde a nove anos de educação, e 3 estavam estudando no período da avaliação pré-cirúrgica. Os 61 pacientes restantes foram considerados com baixo nível educacional e foram incluídos no estudo. Eles foram divididos em quatro categorias de acordo com a interrupção precoce da escola: 1) Grupo das crises:

limitações causadas pelas próprias crises (crises de frequência ou intensidade elevada) (n=23); 2) Grupo do trabalho: pacientes que pararam para trabalhar (n=16); 3) Grupo econômico: pacientes que pararam os estudos devido a dificuldades financeiras (n=11); Grupo da aprendizagem: pacientes com dificuldade de aprendizagem (n=11) (Figura 1). Todos os pacientes estudaram em escolas públicas.

Figura 1 - Pacientes selecionados de acordo com o nível educacional e classificados de acordo com a causa da interrupção precoce da escola.



Fonte: Elaboração própria

Os critérios de inclusão foram: a) pacientes candidatos à cirurgia com diagnóstico de ELTM-EH refratária; b) pacientes que estudaram menos que nove anos e pararam seu estudo por algum motivo. Foram excluídos pacientes com lesões extra-hipocâmpais, anormalidades focais motoras/sensoriais no exame físico, crises generalizadas ou extratemporais interictais e prejuízo cognitivo acentuado na avaliação neuropsicológica porque tais características tornam o diagnóstico de ELTM incerto (ARAÚJO, 2006, PAULI, 2012, TERRA-BUSTAMANTE, 2005).

4.4 AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA

A avaliação neuropsicológica foi realizada por uma especialista em neuropsicologia, uma vez por semana, com duração em média de duas horas e meia. Se o paciente não estivesse disposto ou tivesse uma crise no momento da avaliação, a testagem era realizada no momento em que o paciente estivesse se sentindo melhor. Foi utilizada a escala de sono de Stanford para investigar o nível de sonolência dos pacientes no momento da avaliação.

4.5 INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA

Foi utilizado um protocolo de testes cognitivos específicos para conhecer o perfil cognitivo geral dos pacientes pesquisados, incluindo funções de funcionamento intelectual, memória de curto prazo, aprendizagem de novas informações, memória episódica de evocação imediata, tardia e de reconhecimento verbal e visual, memória semântica, linguagem de nomeação, raciocínio, funções visuoperceptivas e visuoespaciais, praxia construtiva, funções executivas.

A avaliação neuropsicológica incluiu os seguintes testes: fluência verbal e categórica (Lezak, Howieson, & Loring, 2004), Boston Naming Test (BNT) (Mansur et al.2006), Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT total, RAVLT imediato e RAVLT tardio) (Lezak, Howieson, & Loring, 2004), Memória Lógica 1º evocação (ML 1), Memória Lógica I (ML I), Memória Lógica II (ML II) (Weshler, 1997), Reprodução visual I (RV imediata) e Reprodução visual II (RV tardia) (Weshler, 1997), subtestes do Weshler Intelligence Adult Scale III (WAIS-III): Dígitos, Semelhanças, Vocabulário, Informação, Completar figuras, Raciocínio matricial e Cubos (Weshler, 2004), Five Points Test (Lezak, Howieson, & Loring, 2004), Pares de Palavras I (PP imediata) e Pares de Palavras II (PP tardia) (Weshler, 1997) e Rey-Osterrieth Complex Figure (Figura de Rey) (ROCF cópia, imediata e tardia) (Lezak, Howieson, & Loring, 2004).

4.5.1 Testes cognitivos e as funções avaliadas

- Funcionamento intelectual: possibilita investigar alterações em áreas específicas da cognição e abrange a capacidade de resolver problemas direcionados a um propósito a partir do pensamento racional e ação. Existem dois tipos de inteligência: fluida e cristalizada. Os testes que

medem a inteligência fluida são referentes à resolução de problemas e são menos suscetíveis à influência cultural. Os testes que medem a inteligência cristalizada estão mais relacionados com a escolaridade e os conhecimentos acumulados em anos (MIOTTO, 2012). A escala de inteligência utilizada foi a “Weschler Adult Intelligence Scale” (WAIS III), cuja terceira revisão foi publicada em 1997 e a tradução e adaptação para o português em 2004 (WESHLER, 2004). Essa bateria de testes é composta por onze subtestes, que abrangem exercícios verbais e não verbais (visuoespaciais), para pessoas com idade entre 16 e 89 anos. Dentre os instrumentos que avaliam a inteligência cristalizada e fluida utilizados na bateria de testes deste estudo encontram-se os seguintes subtestes:

Subtestes verbais:

- **Vocabulário:** O avaliador pergunta o que significa determinadas palavras para o examinando. Avalia o conhecimento de palavras, incluindo a capacidade de aprendizagem, o acúmulo de informação de conceitos e o desenvolvimento da linguagem.

- **Semelhanças:** O examinando deve falar o que há em comum entre duas palavras lidas pelo avaliador. Avalia os conceitos verbais e a habilidade para integrar objetos e eventos pertencentes ao mesmo grupo em que as respostas podem ser concretas, referindo-se ao que pode ser visto ou tocado; as respostas funcionais que são condizentes com a função ou uso dos objetos; e as respostas abstratas com propriedades mais universais ou restritas a uma classificação de um grupo.

- **Informação:** É realizada uma série de perguntas que o examinando deve responder e avaliado o conhecimento sobre eventos, lugares, objetos e pessoas comuns.

Subtestes não verbais (execução):

- **Raciocínio matricial:** O paciente deve escolher uma entre 5 alternativas que se encaixa melhor na figura que está faltando, a qual está incompleta. São avaliados a resolução de problemas, o raciocínio indutivo e lógico não verbal e a inteligência fluida.

- **Completar figuras:** É mostrado ao examinando uma série de figuras nas quais está faltando algo importante e ele deve identificar o que é. Avalia-se a capacidade de análise e síntese visual.

- **Cubos:** O examinando deve reproduzir figuras geométricas com cubos com faces de duas cores. Avalia-se a habilidade de perceber e analisar formas e o raciocínio para questões visuoespaciais. É um teste não verbal que requer organização perceptual e visualização espacial.

- **Memória:** Os exercícios de memória são utilizados para avaliar a memória declarativa episódica para material verbal e visual. Um bom desempenho de memória requer funcionamento intacto de algumas regiões cerebrais, incluindo as que são especialmente suscetíveis a danos ou doenças. Os testes de memória verbal e visual RAVLT, dígitos, memória lógica e pares de palavras foram incluídos neste estudo, os quais estão descritos a seguir:

- **Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey (RAVLT):** Avalia a memória recente, a aprendizagem, a susceptibilidade, a retenção após outras atividades e a memória de reconhecimento. André Rey desenvolveu originalmente este teste, o qual foi modificado por autores para a língua inglesa. Demonstra-se sensível às deficiências de memória encontradas em vários grupos de pacientes, sendo bastante útil para o diagnóstico diferencial nos distúrbios de memória. Em 2000, um grupo de pesquisadores brasileiros publicou normas para o RAVLT (MALLOY-DINIZ, 2000).

- **Dígitos:** É o formato de teste mais comum usado para avaliar a evocação verbal imediata e a memória operacional que se refere a um espaço para armazenamento temporário das informações onde ocorre a entrada dessas informações para serem manipuladas e calculadas. A manipulação da informação na memória operacional permite às pessoas realizar tarefas complexas como compreensão, raciocínio e aprendizado (BADDELEY, 2011). Há dois subtestes, a evocação direta e indireta, envolvendo diferentes atividades mentais, que são afetadas diferentemente por danos cerebrais. A repetição de dígitos tende a ser vulnerável ao envolvimento do hemisfério esquerdo, mais do que o direito ou dano difuso.

- **Wechsler Memory Scale:** A Wechsler Memory Scale III (WMS-III) é uma das escalas mais utilizadas em protocolos nacionais e internacionais para a avaliação de memória, em partes ou na versão completa. Neste protocolo escolheu-se utilizar os subtestes de Memória Lógica, Reprodução Visual e Pares de Palavras da versão, que avaliam memória episódica verbal (Memória Lógica e Pares de Palavras) e memória visual (Reprodução Visual). A WMS-III foi publicada em 1997. Ressalta-se que nenhuma versão foi publicada no Brasil.

- **Funções Executivas:** Refere-se à habilidade para responder de forma adaptativa a novas situações e são a base para as habilidades cognitivas, sociais e emocionais. Incluem componentes como vontade própria, planejamento, motivação para a ação e execução (MALLOY-DINNIZ *et al.*, 2010). Todos esses componentes são necessários para uma conduta adulta apropriada e para se ser socialmente responsável. Foi utilizado um teste que avalia a flexibilidade cognitiva, fluência não verbal e inibição, o Five Points, indicativo de alterações frontais.

- **Fluência Verbal:** Os testes de fluência verbal ou “produção controlada de palavras” fonéticas ou semânticas são indicativos de disfunção de expressão verbal e de funções executivas, as quais apontam para alterações associadas a áreas frontais do hemisfério cerebral dominante. Avalia a produção espontânea de palavras sob condições limitadas.

- **Rey-Osterrieth Complex Figure (Figura de Rey):** A Figura de Rey foi desenvolvida por André Rey em 1941 e é um dos dez testes neuropsicológicos mais aplicados do mundo devido à grande quantidade de domínios cognitivos que avalia. A Figura de Rey avalia a capacidade de planejamento, memória visual, praxia construtiva, capacidade de percepção visual, memória operacional, atenção sustentada. Nesse teste é apresentada uma figura ao sujeito e é solicitado que ele copie a figura da melhor forma possível. Logo após, retira-se a figura e pede-se para que ele reproduza a figura de memória, sem olhar a figura original. Após 30 minutos, é feita uma recuperação tardia e pede-se para que ele reproduza novamente a figura de memória (FUENTES, 2010).

- **Linguagem:** Boston Naming Test: O Teste de Nomeação Boston é um dos testes mais frequentemente utilizados para avaliar a capacidade de nomeação por confrontação visual. Ele é composto por 60 itens desenhados em preto e branco, os quais devem ser identificados pelo examinando. É um teste com padronização americana, ainda não validado no Brasil, porém, desde que o nível educacional, o desconhecimento e a privação cultural sejam levados em conta na interpretação dos resultados, é um teste que possibilita a detecção de afasia ou alteração da linguagem (MANSUR *et al.*, 2006).

Tabela 1 - Testes neuropsicológicos e seus respectivos domínios

Domínio Cognitivo	Teste Neuropsicológico	Referência
Memória verbal	WMS-III Memória Lógica I 1ª evocação	Weshler, 1997
	WMS-III Memória Lógica I	Weshler, 1997
	WMS-III Memória LógicaII	Lezak, 2004
	RAVLT- Total	Lezak, 2004
	RAVLT- Imediato	Lezak, 2004
	RAVLT – Tardio	Weshler, 1997
	Pares de palavras I	Weshler, 1997
	Pares de palavras II	Weshler, 2004
	WAIS-III Vocabulário	Weshler, 2004
	WAIS-III Informações	
Memória visual	WMS-III Reprodução Visual I	Weshler, 2004
	WMS-III Reprodução Visual II	Weshler, 2004
	Figura de Rey cópia	Lezak, 2004
	Figura de Rey tardia	Lezak, 2004
Fluência verbal	Fluência categórica	Lezak, 2004
	Fluência semântica	Lezak, 2004
Linguagem	Boston Naming Test	Mansur, 2006
Atenção, concentração, controle mental	WAIS-III – Dígitos	Wechsler, 2004
Habilidades motoras e visuoespaciais	WAIS-III - Cubos	Wechsler, 2004
Fluência não-verbal	Five Points	Lezak, 2004
Raciocínio verbal abstrato	WAIS- III Matrizes	Weshler, 2004

Fonte: Elaboração própria

4.6 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Celso Ramos (Projeto nº 2012/0028).

4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As diferenças entre os grupos de pacientes classificados pelo motivo da interrupção precoce da educação de acordo com variáveis clínicas, demográficas, neurorradiológicas e eletrofisiológicas foram determinadas pela ANOVA (variáveis contínuas) ou pelo Teste Exato de Fisher (variáveis categóricas). As diferenças na *performance* cognitiva dos testes entre os grupos de pacientes foram avaliadas pela ANOVA, seguida por Bonferroni (*post-hoc*).

A associação independente entre a causa da interrupção da educação e a *performance* cognitiva foi investigada por uma análise de regressão linear múltipla. Nessa análise, foram considerados os testes cognitivos e as variáveis dependentes que foram significativamente associadas com o motivo da interrupção precoce da educação, com um valor de “p” abaixo de 0.20 na análise univariada.

Os grupos de pacientes foram incluídos no modelo de regressão como variáveis independentes com os valores atribuídos de 1,2,3 e 4 respectivamente para grupo de trabalho, econômico, crises e aprendizagem. Foram também incluídas no modelo as variáveis demográficas, neurorradiológicas e eletrofisiológicas, que foram independentemente associadas com os testes cognitivos com um valor de “p” menor que 0.20 na análise univariada (dados não mostrados). O modelo de regressão linear múltipla final que melhor explica a variação de escores cognitivos associados com a causa da interrupção da educação foi determinado e os coeficientes R, B e o nível de significância foram calculados.

Para minimizar associações falsas relacionadas com o teste de comparação múltipla, somente variáveis que mostraram uma associação significativa com a *performance* cognitiva com um valor de “p” < 0.01 foram consideradas estatisticamente significativas no modelo de regressão logística final. Todas as análises foram feitas pelo programa estatístico SPSS, versão 17.0.

5 RESULTADOS:

As distribuições das variáveis clínicas, demográficas e eletrofisiológicas de acordo com as causas da baixa educação dos pacientes (grupos de pacientes) estão apresentadas na Tabela 2. A análise univariada mostrou uma tendência não significativa para a associação entre as causas da baixa educação e atividade de trabalho atual ($p = 0.17$) e duração da doença ($p = 0.09$). Houve diferenças significativas entre os grupos de pacientes referentes ao tratamento com as drogas fenitoína ($p = 0.02$) e valproato ($p = 0.02$), à idade da avaliação pré-cirúrgica ($p = 0.04$) e à idade do início da epilepsia ($p = 0.002$).

Tabela 2 - Variáveis clínicas, demográficas, neuroradiológicas, eletrofisiológicas e causas da baixa educação de pacientes com epilepsia do lobo temporal mesial refratária.

Variáveis	Pacientes (total) n = 61 (%)	Trabalho n = 16 (%)	Econômico n = 11 (%)	Aprendizagem n = 11 (%)	Crises n = 23 (%)	Valor de “p”
Gênero						
Masculino	36 (59)	7 (28)	3 (12)	5 (13.9)	9 (36)	
Feminino	25 (41)	9 (25)	8 (22.2)	5 (13.9)	14 (38.9)	0.62
Estado Civil^a						
Solteiro	24 (39.3)	3 (12.5)	4 (16.7)	6 (25)	11 (45.8)	
Casado	26 (42.6)	9 (34.6)	5 (19.2)	5 (19.2)	7 (26.9)	
Divorciado ou viúvo	9 (14.8)	3 (33.3)	2 (22.2)	0	4 (44.4)	0.38
Atividade de trabalho atual						
Trabalhando	16 (26.2)	5 (31.3)	3 (18.8)	4 (25.0)	4 (25.0)	
Não trabalhando	35 (57.4)	6 (17.1)	6 (17.1)	18 (51.4)	5 (14.3)	
Seguro de saúde	10 (16.4)	5 (50.0)	2 (29.0)	1 (10.0)	2 (20.0)	0.17
História de IPI						
Não	20 (32.8)	8 (40)	5 (25)	3 (15)	4 (20)	
Sim	37 (60.7)	7 (18.9)	5 (13.5)	7 (18.9)	18 (48.6)	
Desconhece	4 (6.6)	1 (25)	1 (25)	1 (25)	1 (25)	0.36
História familiar de epilepsia						
Não	28 (45.9)	8 (28.6)	4 (14.3)	4 (14.3)	12 (42.9)	
Desconhece	3 (4.9)	1 (33.3)	0	1 (33.3)	1 (33.3)	

Variáveis	Pacientes (total) n = 61 (%)	Trabalho n = 16 (%)	Econômico n = 11 (%)	Aprendizagem n = 11 (%)	Crises n = 23 (%)	Valor de “p”
Primeiro grau	9 (14.8)	2 (22.2)	3 (33.3)	2 (22.2)	2 (22.2)	
Segundo grau ou distante	21 (34.4)	5 (23.8)	4 (19)	4 (19)	8 (38.1)	0.93
Lado da lesão						
Direito	22 (36.1)	8 (36.4)	2 (9.1)	3 (13.6)	9 (40.9)	
Esquerdo	33 (54.1)	7 (21.1)	7 (21.2)	8 (24.2)	11 (33.3)	
Bilateral ^b	6 (9.8)	1 (16.7)	2 (33.3)	0	3 (50)	0.44
Início de EEG ictal e lesão						
RM						
Concordante	55 (90.2)	16 (29.1)	(18.25)	10 (18.2)	19 (34.5)	
Discordante	6 (9.8)	0	1 (16.7)	1 (16.7)	4 (66.7)	0.35
DAEs (tratamento)^c						
Monoterapia	9 (14.8)	4 (44.4)	0	2 (22.2)	3 (33.3)	
Duas DAEs	31 (50.8)	10 (32.3)	5 (16.1)	5 (16.1)	11 (35.5)	
Mais do que duas DAEs	21 (34.4)	2 (9.5)	6 (28.6)	4 (19)	9 (42.9)	0.35
DAEs						
BDZs	25 (41)	6 (24)	5 (20)	5 (20)	9 (36)	0.98
LMT	8 (13.1)	2 (25)	2 (25)	1 (12.5)	3 (37.5)	0.94
OXCBZ	6 (9.8)	1 (16.7)	3 (50)	0	20 (37)	0.16
CBZ	47 (77)	11 (23.4)	7 (14.9)	10 (21.3)	19 (40.4)	0.24
PNB	26 (42.6)	7 (26.9)	5 (19.2)	6 (23.1)	8 (30.8)	0.78
DPH	9 (14.8)	1 (11.1)	5 (55.6)	1 (11.1)	2 (22.2)	0.02
VA	9 (14.8)	1 (11.1)	1 (11.1)	0	7 (77.8)	0.04

Variáveis	Pacientes (total) n = 61 (%)	Trabalho n = 16 (%)	Econômico n = 11 (%)	Aprendizagem n = 11 (%)	Crises n = 23 (%)	Valor de “p”
Dominância manual						
Direita	55 (90.2)	16 (29.1)	10 (18.2)	10 (18.2)	19 (34.5)	
Esquerda	6 (9.8)	0	1 (16.7)	1 (16.7)	4 (66.7)	0.3
Idade, média (±DP)	39.0 (10,6)	41.5 (11.3)	44.2 (8.22)	39.5 (10.2)	34.4 (9.8)	0.04
Educação, anos, média, (±DP)	5.0 (2.1)	5.4(2.1)	4.3(1.3)	4.2(2.3)	5.4(2.1)	0.2
Duração da doença, anos, média (±DP)	25.6 (10.43)	21.93 (9,46)	31.9 (7.9)	26.7(11.5)	24.7 (10.8)	0.09
Idade de início da epilepsia, anos, média (SD)	13.3 (8.4)	19.6 (9.5)	12.3 (8.6)	12.9 (7.7)	9.7 (5.1)	0.002
Frequência de crises por mês	8.9 (8.9)	10.7 (10.2)	7.6 (4.8)	4.5 (3.4)	10.2 (10.5)	0.2
Duração da avaliação cognitiva em min.	131 (3.3)	130.8 (3.6)	127 (4.9)	132 (6.1)	132 (10.3)	1.0

^a O estado civil não foi informado por 4 pacientes e 2 eram viúvos.

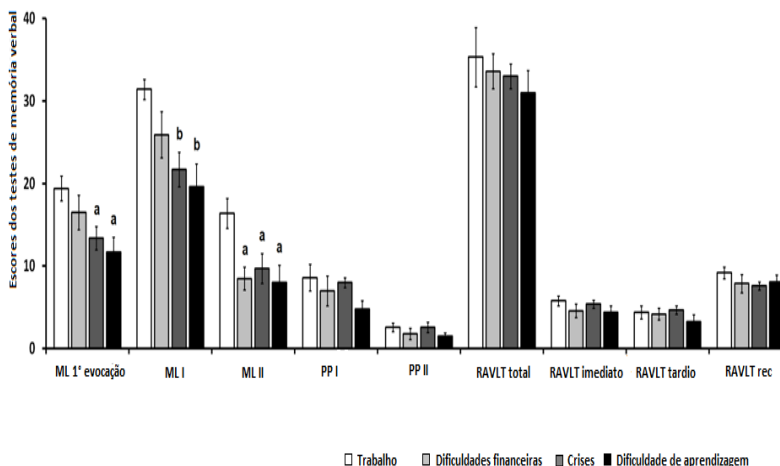
^b EH bilateral simétrica (n = 2), volume de HIO esquerdo < direito (N= 2) e volume de HIP direito < esquerdo (N = 3).

^c Dois pacientes usaram inibidor da recaptção de serotonina e um risperidona.

Fonte: Elaboração própria

Os escores dos testes de memória verbal são mostrados na Figura 2. Os grupos de dificuldade de aprendizagem e crises mostraram uma *performance* significativamente mais baixa na ML 1ª evocação (teste de Bonferroni, $p < 0.05$), ML I (teste de Bonferroni, $p < 0.01$) e ML II (teste de Bonferroni, $p < 0.01$) do que no grupo de trabalho. Os grupos dos pacientes mostraram uma *performance* similar na RV I, RV II, RAVLT total, imediato, tardio e reconhecimento (ANOVA, $p \geq 0.25$).

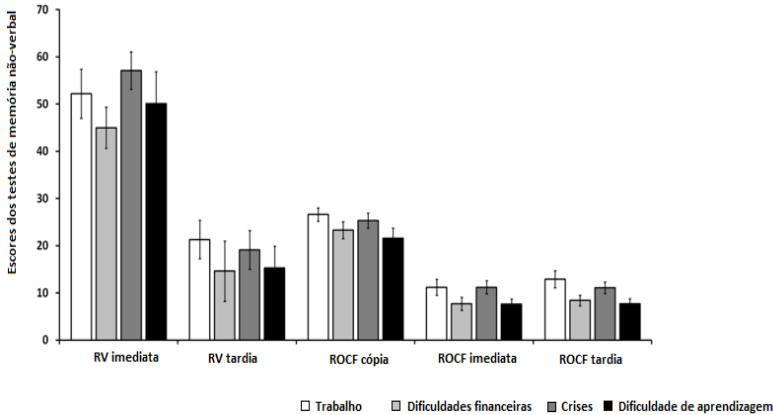
Figura 2 - Escores dos testes de memória verbal de acordo com as causas da baixa educação. Os dados são expressos em Média (DP) dos escores brutos dos testes neuropsicológicos. ^a Diferença significativa do grupo de trabalho para um valor de $p < 0.05$. ^b Diferença significativa do grupo de trabalho para um valor de $p < 0.01$.



Fonte: Elaboração própria

Como mostrado na Figura 3, não há diferenças significativas nos testes de memória não verbal (ANOVA, $p \geq 0.17$) entre os grupos de pacientes estratificados de acordo com as causas da baixa escolaridade.

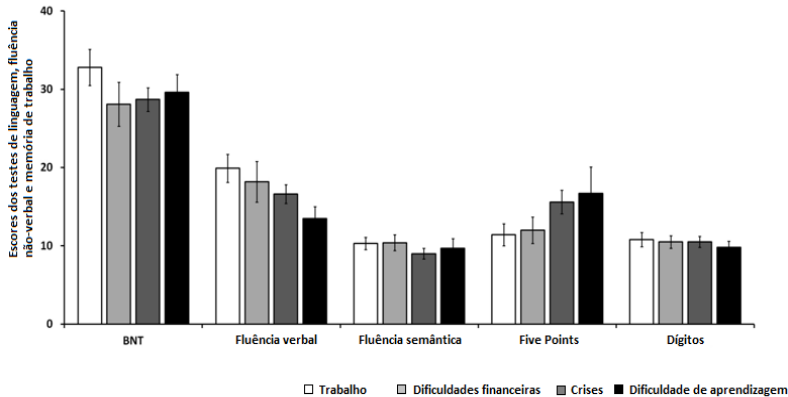
Figura 3 - Testes de memória não verbal de acordo com os motivos da baixa escolaridade. Os dados são expressos em Média (SD) dos escores brutos dos testes neuropsicológicos.



Fonte: Elaboração própria

Não há diferenças significativas nos escores dos testes de Linguagem, Memória de trabalho e Fluência não verbal (ANOVA, $p \geq 0.25$) entre os grupos de pacientes estratificados de acordo com os motivos da baixa educação (ver Figura 4).

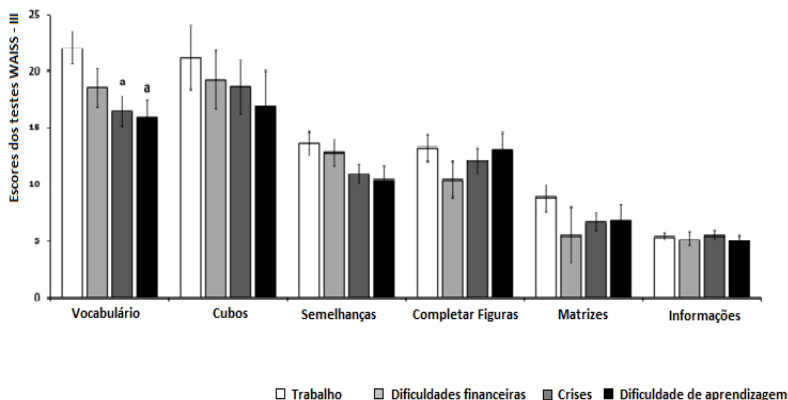
Figura 4 - Testes de fluência não verbal, linguagem, memória de trabalho de acordo com os motivos da baixa escolaridade. Os dados são expressos em Média (SD) dos escores brutos dos testes neuropsicológicos.



Fonte: Elaboração própria

Os escores dos testes do WAIS-III são mostrados na Figura 5. Os grupos de dificuldade de aprendizagem e crises mostraram escores significativamente mais baixos no teste de Vocabulário (teste de Bonferroni, $p < 0.05$) do que o grupo de trabalho. A *performance* do restante dos testes do WAIS-III não difere entre os grupos de pacientes estratificados de acordo com os motivos da baixa educação.

Figura 5 - Escores dos testes do WAIS-III de acordo com os motivos da baixa educação. Os dados são expressos em Média (DP) dos escores brutos dos testes neuropsicológicos. ^a Diferença significativa do grupo de trabalho com um valor de $p < 0.05$.



Fonte: Elaboração própria

A Tabela 2 mostra as variáveis preditoras independentes para os testes cognitivos associados com os motivos da baixa educação dos pacientes com ELTM-EH por uma análise de regressão múltipla. Os testes de Vocabulário, Memória Lógica 1^o evocação, Memória Lógica I e Memória Lógica II (coeficiente R entre 0.53 a 0.56, $p < 0.01$) mostraram uma significativa e independente associação com a causa da baixa educação (coeficiente B entre -2 a -3.7) e anos de educação (coeficiente B entre 1.1 a 1.7). Esses resultados não foram feitos por variações das variáveis.

Tabela 3 - Regressão linear múltipla mostrando as variáveis preditoras independentes para os testes cognitivos associados com o motivo da baixa educação dos pacientes com ELTM-EH refratária.

Testes Cognitivos	Coefficiente R	R² Ajustado	Coefficiente B	Valor “p”
Vocabulário				
Motivo da baixa educação	0.54	0.27	17.6	< 0.0001
Anos de educação			-2.0	0.003
			1.1	0.001
Memória Lógica I^o				
Motivo da baixa educação	0.53	0.28	15.8	< 0.0001
Anos de educação			-3.4	0.001
			2.9	0.005
Memória Lógica I				
Motivo da baixa educação	0.56	0.31	25.4	< 0.0001
Anos de educação			-3.7	0.001
			1.7	0.003
Memória Lógica II				
Motivo da baixa educação	0.54	0.29	8.8	< 0.0001
Anos de educação			-2.3	0.008
			1.6	0.001

Na análise de regressão, a variável motivo da baixa educação foi registrada em quatro valores: Grupo de Trabalho (pacientes que iniciaram o trabalho cedo) = 1; Grupo Econômico (interromperam a escola devido a dificuldades financeiras) = 2; Grupo das Crises (limitações devido às crises) = 3 e Grupo da Aprendizagem (pacientes com dificuldade de aprendizagem) = 4.

Fonte: Elaboração própria

6 DISCUSSÃO

Confirmamos a suspeita inicial deste estudo de que os motivos da interrupção precoce da educação podem prever prejuízos cognitivos específicos (testes de Vocabulário e Memória Lógica) dos pacientes adultos com ELTM-EH farmacorresistente. Embora o baixo nível educacional pudesse contribuir para dificuldades cognitivas, a análise multivariada permitiu demonstrar que o motivo da baixa educação é um fator preditivo independente da baixa *performance* cognitiva em testes de Memória Lógica e Vocabulário dessa amostra de pacientes com ELTM-EH. A possibilidade de que se trata de uma associação espúria foi minimizada por: 1) controle do viés de confusão causado pela variabilidade das variáveis clínicas e demográficas através da análise de regressão múltipla; 2) aplicação de um critério mais rigoroso para o valor de significância de “p” para minimizar o erro de tipo I causado por múltiplas comparações. Entretanto, cabe ressaltar que no momento os achados não podem ser extrapolados para as epilepsias em geral, um aspecto que merece mais investigações.

Os pacientes que pararam para trabalhar mais cedo demonstram que apresentam mais capacidade para o trabalho e também desenvolveram mais sua rede de relações sociais quando comparados com outros pacientes. Esse convívio social por si só pode ser um fator positivo no desenvolvimento cognitivo dos pacientes que começaram a trabalhar cedo (MILGRAN, 2006). Algumas famílias tiveram condições financeiras limitadas para viabilizar o estudo dos pacientes mesmo em escolas públicas por causa da longa distância de onde vivem até a escola, ou até mesmo por precisarem da ajuda de sua família em casa. Esses pacientes não puderam ir à escola mesmo que tivessem a capacidade para aprender e diferem daqueles cuja limitação para ir à escola foi causada pela alta frequência de crises, levando-os a um sofrimento psíquico e físico. Há ainda os pacientes que apresentaram incapacidade de aprender, e isso lhes impossibilitou seguir os estudos independentemente de questões financeiras, frequência ou impacto das crises sobre sua vida.

O desenho do nosso estudo não permite estabelecer uma relação de causa-efeito entre o motivo da interrupção da educação precoce e o prejuízo nos testes cognitivos observados. Especulamos que o motivo da baixa escolaridade possa ser tanto um marcador de outras variáveis não avaliadas (ex: pobreza, motivação e suporte por parte dos familiares) quanto um causador propriamente dito das dificuldades cognitivas específicas observadas.

Os pacientes que relataram dificuldade de aprendizagem ou crises podem ter substratos neurobiológicos que por si só limitam a aquisição de habilidades cognitivas em comparação com pacientes que podem trabalhar. É possível que o próprio fato de trabalhar aumente a interação social, autoconfiança, individualidade, aprendizagem e desenvolvimento cognitivo, o que certamente pode compensar ao menos em parte o baixo número de anos de educação formal (ALBUQUERQUE, SCOZA, 2007). Esses aspectos poderiam explicar, ao menos em parte, o nível mais elevado de Vocabulário e Memória Lógica dos que começaram a trabalhar precocemente em comparação aos pacientes que deixaram de estudar por causa das crises ou dificuldade de aprendizagem. Outra possível hipótese, é de que os pacientes que pararam de estudar devido a dificuldades financeiras mas que não foram trabalhar podem ter tido experiências sociais, ambientais, assim como uma neurobiologia diferente dos pacientes que foram trabalhar ou dos que tiveram dificuldades devido a crises ou aprendizagem.

Estudos têm voltado sua atenção para a compreensão dos substratos neurobiológicos antecedentes à epilepsia na infância (HERMANN, 2008; HERMANN, 2006). Estudos prospectivos demonstraram que a história de problemas de aprendizagem antecedentes à primeira crise pode ser um maior marcador prognóstico psicossocial de longo prazo (HERMANN, 2008; JÚNIOR, 2012; HERMANN, 2006). Os pacientes que interromperam os estudos por dificuldades acadêmicas ou limitações devido às crises parecem ter alterações volumétricas na ressonância nuclear magnética antes mesmo da primeira crise epiléptica, o que poderia explicar em parte o prognóstico cognitivo pior do que o do grupo do trabalho. Além disso, interessantemente HERMANN *et al.* (2008) relatou em seu estudo que as anormalidades volumétricas ocorreram em estruturas cerebrais no hemisfério esquerdo em crianças com epilepsia idiopática de início recente, o que foi compatível com o prejuízo cognitivo dos pacientes deste estudo em testes de memória verbal. Essa interpretação, embora atraente, deve ser considerada com cautela, uma vez que os pacientes analisados por Hermann apresentavam uma síndrome epiléptica distinta da ELTM-EH.

Os testes que avaliaram a memória visual não tiveram diferenças significativas entre os grupos deste estudo e não sabemos ao certo o porquê das diferenças observadas em testes de memória verbal e não relatadas para disfunções mais amplas de memória declarativa. MADER (2010) relata que poucos estudos demonstram uma consistente diferença

na memória visual e lesões na região temporal do hemisfério direito, ao contrário dos testes de memória verbal, cujos prejuízos estão bem definidos e consistentes quando o paciente apresenta lesão no lobo temporal dominante (em geral esquerdo). Em um estudo neuropsicológico com uma amostra de 180 pacientes com ELT direita e esquerda, FUENTES e col. (2006) demonstraram uma diferença significativa no desempenho da memória verbal entre os dois grupos; já em relação à memória visual, essa discrepância não foi demonstrada. Esses achados podem ser devido a uma maior dependência das habilidades de memória verbal com o lobo temporal esquerdo, quando comparado à menor dependência das habilidades de memória visual e o lobo temporal direito. Outra possibilidade a ser considerada seria uma diferença na sensibilidade dos testes utilizados para detectar o comprometimento da memória verbal e da memória não verbal, respectivamente.

As implicações sociais constituem uma preocupação frequente para os pacientes com epilepsia e seus familiares, e um dos pontos cruciais para a qualidade de vida desses pacientes é o ajustamento profissional e social. A compreensão dos fatores que podem contribuir para o desfecho cognitivo em longo prazo e a importância do trabalho para um melhor prognóstico cognitivo, como relatado neste estudo, podem contribuir para intervenções eficazes de inserção profissional desses pacientes, tendo em vista a grande taxa de desemprego de pessoas com epilepsia se comparada com a população geral (ALBUQUERQUE; SCOZA, 2007).

Além de a educação apresentar um impacto significativo para a cognição, a ocupação profissional tem recebido atenção por também exercer grande influência na reserva cognitiva (PIOVEZAN, 2012; MILGRAN 2006). Uma quantidade significativa de estudos tem focado a importância do enriquecimento cognitivo precoce na vida para o desenvolvimento das habilidades cognitivas posteriores, sendo que além da educação, a ocupação profissional pode ter efeitos protetores significativos para o declínio cognitivo (MILGRAN, 2006). Os pacientes deste estudo que não tiveram dificuldades de aprendizagem ou limitações devido às crises e interromperam a escola para trabalhar podem, além de ter um substrato neurobiológico mais favorável para aquisição cognitiva, ter desenvolvido mais cedo habilidades cognitivas que repercutiram em resultados melhores em alguns testes cognitivos de memória verbal.

No Brasil a situação de pessoas com epilepsia é mais complexa do ponto de vista de suporte e apoio do que a observada em países

desenvolvidos, onde a escolaridade mínima é maior e as crianças geralmente param seus estudos por limitações relacionadas às crises e não por fatores sociais, culturais e econômicos (PARENTE et al., 2009; PAI, TSAI, 2005, ALBUQUERQUE, SCOZA, , 2007). Questões financeiras e sociais são impeditivas tanto para a educação quanto para o trabalho, além de atitudes discriminatórias, que ainda são fortes e contribuem para uma menor autoestima e desemprego dessa população (ALBUQUERQUE, SCOZA, 2007).

Um estudo em Londres com adultos que tiveram epilepsia na infância (vários tipos de epilepsia) sugeriu que um bom desenvolvimento cognitivo na infância é um importante preditor para o prognóstico adulto e que um pobre desenvolvimento cognitivo pode ter um prognóstico adverso. O autor destaca a importância de mais estudos nas diferentes sociedades em que a situação econômica é diferente (CHIN, 2011). É importante destacar que alguns fatores não foram investigados neste estudo e precisam ser mais bem esclarecidos, como a frequência de crises na época escolar, a duração do tempo de profissão do grupo de trabalho e inúmeras variáveis ocorridas entre a época escolar até o momento da avaliação (atividade de vida diária, hábitos de leitura, interesses individuais e outros). Como mencionado anteriormente, além do impacto da educação ser determinante para o prognóstico cognitivo, outras variáveis importantes também poderiam ter influenciado os resultados, por exemplo, hábitos de leitura e escrita, interesses individuais cultivados pelo indivíduo, estilo de vida, dados comportamentais, suporte familiar (PARENTE *et al.*, 2009, LEZAK, , 2004).

O tamanho relativamente pequeno da amostra pode ter contribuído para um baixo poder estatístico e, conseqüentemente, limitar a identificação de diferenças mais discretas em outros domínios cognitivos, o que resulta num erro tipo II e, por conseguinte, encobre outras diferenças no desempenho cognitivo entre os grupos estudados.

Este é o primeiro estudo brasileiro investigando a associação entre os motivos da interrupção precoce da escola em pacientes com epilepsia e o desempenho cognitivo na vida adulta, e destaca-se a importância de mais investigações para maior esclarecimento e compreensão.

7 CONCLUSÃO E IMPLICAÇÕES

Após controlar as variáveis demográficas, clínicas, de neuroimagem, eletrofisiológicas e anos de educação, concluiu-se que os motivos da interrupção precoce da educação e os anos de escolaridade são fatores preditivos independentes do desempenho cognitivo dos testes de Vocabulário e Memória Lógica imediata e tardia.

Os achados deste estudo podem ter implicações para os pacientes com ELTM farmacorresistente com baixo nível educacional candidatos à cirurgia de epilepsia, uma vez que o desempenho na Memória Lógica pode ser prejudicado pela lobectomia temporal esquerda e pode contribuir para o prejuízo da qualidade de vida. O controle das causas para a baixa escolaridade pode ser útil para aprimorar modelos a fim de prever o desfecho cognitivo em pacientes tratados cirurgicamente, sendo este um aspecto importante para ser investigado nesse grupo de pacientes. O mesmo raciocínio pode ser aplicado para casos de cirurgia de epilepsia extratemporal. Entretanto, para esses casos, especula-se que os domínios cognitivos prejudicados associados com as causas da interrupção da escola possam ser diferentes, os quais merecem mais investigação.

No que diz respeito às abordagens sociais e públicas, a identificação precoce e a intervenção sobre fatores responsáveis pela baixa escolaridade dos pacientes com epilepsia podem refletir positivamente no impacto cognitivo em longo prazo de algumas síndromes epiléticas. As intervenções deveriam ser direcionadas para o treinamento de professores para crianças com necessidades especiais relacionadas à epilepsia e para a acessibilidade universal da educação. E além de se trabalhar com a criança e seus familiares o desenvolvimento de atitudes positivas frente à doença, atividades como palestras psicoeducativas, diminuição do estigma dos educadores e colegas da escola podem ser incluídas nessas intervenções e diminuir os problemas psicossociais.

A construção de instrumentos de qualidade de vida que englobem indicadores de saúde da criança em idade escolar com epilepsia poderia ser uma ferramenta útil para se delinear um perfil global que envolva fatores como: desempenho neuropsicológico, dificuldades de interação com os amigos, dificuldade de aprendizagem, problemas socioeconômicos e/ou socioculturais e alterações comportamentais. Isso poderia justificar tratamentos, intervenções e medidas epidemiológicas direcionadas à educação e à saúde pública, além de trabalhar desde cedo as habilidades cognitivas a fim de promover maior efeito protetor para a

doença neurológica e o declínio cognitivo em uma fase tardia (MUSZKAT, 2007, MILGRAN, 2006).

É imprescindível a identificação de fatores prognósticos precoces em pacientes com epilepsia para que haja a possibilidade intervenção para melhorar o desenvolvimento em longo prazo. Um tratamento precoce em pacientes mais propensos a ter disfunções cognitivas no futuro poderia minimizar muitos efeitos deletérios na qualidade de vida deles, especialmente na esfera cognitiva.

REFERÊNCIAS:

- ALBUQUERQUE, M, Scorza, F.A. **Atividade profissional e qualidade de vida em pessoas com epilepsia.** In: Albuquerque, M, Cukiert, A. Epilepsia e qualidade de vida. São Paulo: Alaúde Editorial; 2007. pp 135-146
- ALMEIDA, A.N. **Tratamento cirúrgico das epilepsias.** In: Miotto, E.C, Lucia, M.C.S, Scaff, M. In: Neuropsicologia e as interfaces com as Neurociências. São Paulo: Casa do psicólogo, 2010. pp 89-97.
- ARAUJO D, SANTOS AC, VELASCO TR, WICHERT-ANA L, TERRA-BUSTAMANTE VC, ALEXANDRE V, Jr., CARLOTTI CG, Jr., ASSIRATI JA, Jr., MACHADO HR, WALZ R *et al*: **Volumetric evidence of bilateral damage in unilateral mesial temporal lobe epilepsy.** *Epilepsia* 2006, 47(8):1354-1359.
- ARGENTONI-BALDOCHI, M, CUKIERT, A. **Perspectivas dos pacientes com epilepsia refratária, candidatos à cirurgia do lobo temporal.** In: Albuquerque, M, Cukiert, A. Epilepsia e qualidade de vida. São Paulo: Alaúde Editorial; 2007. pp 301-313
- BADDELEY, A, Anderson, M.C, Eysenck, M.W. **Memória.** Porto Alegre: Artmed, 2011. 471 p.
- BERG, A, BERKOVIC, S.F, BRODIE, M.J, BUCHHALTER, J, HELEN CROSS, J, BOAS, W.E, ENGEL, J, FRENCH, J, GLAUSER, T.A, MATHERN, G.W, MOSHE, S.L, NORDLI, D, PLOUDIN, P, SHEFFER, I.E. **Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies:** Report of the ILAE Comission and Terminology. *Epilepsia* 2010; 51(4): 676-685.
- BUSTAMANTE, V.C.T, SAKAMOTO, A.C. **Epilepsias do lobo temporal: Características clínicas e semiologia crítica ao vídeo-EEG.** In: **Vídeo-Eletrencefalografia: fundamentos e aplicação na investigação das epilepsias.** São Paulo: Lemos Editorial; 1999. pp73-81.
- CASTRO, L.H.M; ADDA, C.C. **Distúrbios cognitivos nas Epilepsias.** In: Miotto, E.C; Lucia, M.C.S. Neuropsicologia clínica. São Paulo: Rocca; 2012. pp 117-12.
- CENDES, F, ANDERMANN, F. **Epilepsia de lobo temporal: estudo volumétrico da amígdala e hipocampo.** In: Guerreiro, C.A.M, Guerreiro, M.M. Epilepsia. São Paulo: Lemos; 1996. pp 89-94.

CHAYASIRISOBHON, S. **The Mechanisms of Medically Refractory Temporal Lobe Epilepsy.** Acta Neurol Taiwan 2009;18:155-160

CHIN, R.F.M, CUMBERLAND, P.M, PUJAR, S.S, PECKHAM, C, ROSS, E.M, SCOTT, R.C **Outcomes of childhood epilepsy at age 33 years: A population-based birth-cohort study.** Epilepsia, 52 (8): 1513-1521, 2011.

CONSENZA, R.M; FUENTES, D; MALLOY-DINIZ, L.F. **A evolução das idéias sobre a relação entre cérebro comportamento e cognição.** In: Fuentes, D; Malloy-Dinis, L.F; Camargo, C.H.P; Consenza, R.M e col. Neuropsicologia: teoria e prática. São Paulo: Artmed, 2008. pp 15-19.

ENGEL J, Jr. **Surgery for seizures.** N Engl J Med 11996;334: 647-52.

Epilepsy. Organização Mundial de Saúde: 2009. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/>. Acesso em: 28 ago. 2012.

FERNANDES J, SANDER J.W. **Epidemiologia e história natural das epilepsias.** In: Costa J, Palmimi A, Yacubian EM, Cavalheiro EA (Eds.). Fundamentos neurobiológicos das epilepsias: aspectos clínicos e cirúrgicos. São Paulo: Lemos; 1998. pp. 3–20.

FRANK, J.E. **Neuropsicologia das epilepsias.** In: Caixeta, L, Ferreira, S.B. Manual de Neuropsicologia: dos princípios à reabilitação. São Paulo: Atheneu, 2012. pp 189-203.

FRENCH, J.A. **Refractory Epilepsy: Clinical Overview.** Epilepsia 2007; 48: 3-7.

FUENTES, D, BRAKHA, T.A, GÓIS, J.O, RZEZACK, P. **Avaliação neuropsicológica aplicada às epilepsias.** In: Fuentes, D, Malloy-Diniz; Camargo, C.H.P, Consenza, R.M e col. Neuropsicologia: teoria e prática. Porto Alegre: Artmed; 2008. pp 312-323.

FUENTES, D, D'ALCANTE, C, SAVAGE, C. **Planejamento cognitivo da ação através da figura complexa de Rey.** In: Malloy-Dinniz, L.F, Fuentes, D, Mattos, P, Abreu, N & col. Avaliação Neuropsicológica. Porto Alegre: Artmed; 2010. pp 355-361.

GUERREIRO, C.A.M. **Aspectos gerais.** In: Guerreiro, C.A.M, Guerreiro, M.M. Epilepsia. São Paulo: Lemos; 1996. pp 1-11.

HAUSER WA. **Incidence and Prevalence.** In: Engel J, Pedley TA, editors. *Epilepsy: a comprehensive textbook.* Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998: 47-57

HELMSTAEDTER, C, KURTHEN, M, LUX, Silke, REUBER, M, ELGER, C.E. Chronic Epilepsy and Cognition: A Longitudinal Study in Temporal Lobe Epilepsy. *Ann Neurol*, 2003; 54: 425-432

Hermann BP, JONES J, SHETH R, SEIDENBERG M: **Cognitive and magnetic resonance volumetric abnormalities in new-onset pediatric epilepsy.** *Seminars in pediatric neurology* 2007, 14(4):173-180

HERMANN BP, LIN JJ, JONES JE, SEIDENBERG M: **The emerging architecture of neuropsychological impairment in epilepsy.** *Neurologic clinics* 2009, 27(4):881-907.

HERMANN, B, JONES, J, SHETH, R, DOW, C, KOEHN, M, SEIDENBERG, M. CHILDREN with new-onset epilepsy: neuropsychological status and brain structure. *Brain*, 2006; 129: 2609-2619.

IBGE: 2012. Disponível em: http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia_visualiza.php?id_noticia=2125&id_pagina=1. Acesso em: 13 de nov. 2012.

JOKEIT, H, EBNER, A. **Long term effects of refractory temporal lobe epilepsy on cognitive abilities: a cross sectional study.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1999; 67:44-50.

JÚNIOR, H.V.L. **Epilepsia e cognição.** In: Caixeta, L, Ferreira, S.B. **Manual de Neuropsicologia: dos princípios à reabilitação.** São Paulo: Atheneu, 2012. pp 183-188.

KWAN, P, BRODIE, M.J. **Early identification of refractory epilepsy.** *The New England Journal of Medicine*, 2000; 342(5): 314-319.

LEZAK, M.D, HOWIESON, D.B, LORING, D.W. **Neuropsychological Assessment.** Oxford: New York; 2004. 1016 p.

LORIN, D. **History of Neuropsychology Through Epilepsy Eyes.** *Archives of Clinical Neuropsychology*, 2010; (25): 259-273.

LURIA, A.R. **A construção da mente.** São Paulo: Ícone; 1992. 234 p.

MADER, M.J. **Epilepsia: a avaliação Neuropsicológica pré-operatória.** In: *Neuropsicologia e as interfaces com as Neurociências.* São Paulo: Casa do psicólogo, 2010. pp 179-185.

MADER, M.J. **Aspectos psicológicos e neuropsicológicos das epilepsias.** In: Damasceno, B.P, Coudry, M.I.H. Temas em neuropsicologia e neurolinguística. São Paulo: Tec Art; 1995. pp. 190-193.

MALLOY-DINIZ LF, CRUZ MF, TORRES VM, CONSENZA RM. **O teste de aprendizagem auditivo-verbal de Rey: normas para uma população brasileira.** Rev Bras Neurol, 2000; 36: 79-83.

MALLOY-DINNIZ, L.F, PAULA, J.J, LOSHIAVO-ALVARES, F.Q, FUENTES, D, LEITA, W.B. **Exame das funções executivas.** In: Malloy-Dinniz, L.F, Fuentes, D, Mattos, P, Abreu, N e col. Avaliação Neuropsicológica. Artmed: Porto Alegre, 2010. pp 94-113.

MANSUR, L, RADANOVIC, M, ARAÚJO, G.C, TAQUEMORI, L.Y, GRECO, L.L. **Teste de nomeação de Boston: desempenho de uma população de São Paulo.** Pró-Fono Revista de Atualização Científica, 2006; 18: 13-20.

MARIE, S.K.N. **Epilepsia de lobo temporal: aspectos em ressonância magnética.** In: Guerreiro, C.A.M, Guerreiro, M.M. Epilepsia. São Paulo: Lemos; 1996. pp 79-88.

MARINO JR, CUKIERT A, PINHO E. **Epidemiological aspects of epilepsy in São Paulo: a prevalence study.** Arq Neuropsiquiatr 1986; 44 :243-254.

Ministério da Educação: 2012. Disponível em: (http://portal.mec.gov.br/index.php?option=com_content&view=article&id=180&Itemid=336) . Acesso em: 25 de out. 2012.

MIOTTO, E. C. **Neuropsicologia: conceitos fundamentais.** In: Neuropsicologia e as interfaces com as Neurociências. São Paulo: Casa do psicólogo, 2010.pp 137-142.

MIOTTO, E.C. **Avaliação Neuropsicológica e Funções Cognitivas.** In: Miotto, E.C, Lucia, M.C.S, Scaff, M. Neuropsicologia clínica. São Paulo: Rocca; 2012.

MITRUSHINA, M, BOONE, K.B, RAZANI, J, DÉLIA, L.F. **Handbook of Normative Data of Neuropsychological Assessment.** 2 ed. New York: Oxford University Press; 2005. 1056 p.

- MUSZKAT, M. **Qualidade de vida em crianças com epilepsia.** In: Cukiert, A, Albuquerque, M. *Epilepsia e qualidade de vida.* Alaúde: São Paulo, 2007. pp 53-64.
- NORONHA, A.L.A, BORGES, M.A, MARQUES, L.H.N, ZANETTA, D.M.T, FERNANDES, P.T, BOER, H, ESPINDOLA, J, MIRANDA, C.T, PRILIPKO, L, BELL, G.S, SANDER, J.W, LI, L.M. **Prevalence and Pattern of Epilepsy Treatment in Different Socioeconomic Classes in Brazil.** *Epilepsia*, 2007; 48 (5): 880-885.
- ORTIZ, K.Z, MENDONÇA, L.I.Z, FOZ, A, SANTOS, C.B, FUENTES, D, AZAMBUJA, D.A. **Avaliação neuropsicológica: panorama interdisciplinar dos estudos na normatização e validação de instrumentos no Brasil.** São Paulo: Vetor; 2008. 378 p.
- PAI, M, TSAI, J. **Is cognitive reserve applicable to epilepsy? The effect of educational level on the cognitive decline after onset epilepsy.** *Epilepsia*, 2005; 46: 7-10.
- PALMINI, A.L.F, CALGAGNOTTO, M.E. **Epilepsias refratárias: diagnóstico sindrômico, topográfico e etiológico.** In: Guerreiro, C.A.M; Guerreiro, M.M. *Epilepsia.* São Paulo: Lemos; 1996.
- PARENTE, M.A.M.P, SCHERER, L.C, ZIMERMANN, N, FONSECA, R.P. **Evidências do papel da escolaridade na organização cerebral.** *Revista Neuropsicologia Latinoamericana*, 2009; 1(1): 72-80.
- PAULI C, THAIS ME, CLAUDINO LS, BICALHO MA, BASTOS AC, GUARNIERI R, NUNES JC, LIN K, LINHARES MN, WALZ R: **Predictors of quality of life in patients with refractory mesial temporal lobe epilepsy.** *Epilepsy Behav* 2012, 25(2):208-213.
- PIOVEZAN, Elizabeth, B. **A relevância da reserva cognitiva no processo reabilitador.** In: Abrisqueta-Gomez, Jacqueline e col. *Reabilitação Neuropsicológica: Abordagem interdisciplinar e modelos conceituais na prática clínica.* Porto Alegre: Artmed, 2012. pp 78 – 84.
- RANG, H.P, DALE, M.M, RITTER, J.M, MOORE, P.K. **Farmacologia.** 5 Ed. São Paulo: Elsevier; 2004. pp 627-639.
- ROOPER, A.H, SAMUELS, M.A. **Adam's and Victor's Principles of Neurology.** 9th ed. USA: McGraw-Hill Companies; 2009. 1572 p.
- SAKAMOTO, A.C, GARZON, E, FERNANDES, R.M.F, LUDERS, H.O. **Avaliação pré-cirúrgica.** In: Guerreiro, C.A.M, Guerreiro, M.M. *Epilepsia.* São Paulo: Lemos; 1996. pp 413-428.

SANDER, J.W.A.S, SHORVON, S.D. **Epidemiology of the epilepsies.** J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996; 61 :433-443.

SANTOS, E.B, TUDESCO, I.S.S, CABOCLO, L.O.S.F, YACUBIAN, E.M.T. **Low educational level effects on the performance of healthy adults on a Neuropsychological Protocol suggested by the Commission on Neuropsychology of the Liga Brasileira de Epilepsia.** Arq Neuropsiquiatr, 2011; 69(5):778-84.

TÉLLEZ-ZENTENO, J.F, HERNÁNDEZ-RONQUILLO, L.H. **A Review of the Epidemiology of Temporal Lobe Epilepsy.** Epilepsy Research and Treatment 2012; 1-5.

TERRA-BUSTAMANTE, VC, COIMBRA ER, REZEK KO, ESCORSI-ROSSET SR, GUARNIERI R, DALMAGRO CL, INUZUKA LM, BIANCHIN MM, WICHERT-ANA L, ALEXANDRE V *et al*: **Cognitive performance of patients with mesial temporal lobe epilepsy and incidental calcified neurocysticercosis.** *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2005, 76(8):1080-1083.

THAIS ME, CAVALLAZZI G, SCHWARZBOLD ML, DIAZ AP, RITTER C, PETRONILHO F, HOHL A, PREDIGER RD, LINHARES MN, PIZZOL FD, WALZ R. **Plasma levels of oxidative stress biomarkers and long-term cognitive performance after severe head injury.** CNS Neurosci Ther. 2012 Jul;18(7):606-8.

THAIS, M.E.R.O, CAVALLAZZI, G, FORMOLO, D.A, CASTRO, L.D, SHOMOELLER, R, GUARNIERI, R, SCHWARZBOLD, M.L, DIAZ, A.P, HOHL, A, PREDIGER, R.D.S, MADER, M.J, LINHARES, M.N, STANILOIU, A, MARKOWITSCH, H.J, WALZ, R. **Limited predictive power of hospitalization variables for long-term cognitive prognosis in adult patients with severe traumatic brain injury.** Journal of Neuropsychology (2012). pp 1-15.

TUCKER, A.M, STERN, Y. **Cognitive reserve in aging.** Curr Alzheimer Res 2011; 8(4): 354–360.

UNESCO: 2012. Disponível em: http://www.unesco.org/new/pt/brasil/pt/about-this-office/single-view/news/twenty_percent_of_young_people_in_developing_countries_fail_to_complete_primary_school_and_lack_skills_for_work-1/. Acesso em: 13 de nov. 2012. Acesso em: 13 de nov. 2012.

WECHSLER D. WAIS-III: **Manual para administração e avaliação.** São Paulo: Casa do Psicólogo; 2004. 274 p.

WECHSLER, D. Wechsler Memory Scale, WMS-III. San Antonio, TX: The Psychological, 1997. Corporation.

WIEBE, S, BLUME, W.T, GIRVIN, J.P, ELIASZIW, M. **A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe of epilepsy.** N Engl J Med 2001; 345: 311-318.


WINCKLER, M.I.B, MELO, J.F.V. **Aprendizagem e epilepsia.** In: Rotta, N.T, Ohlweiler, L, Riesgo, R.S. Transtorno da Aprendizagem: Abordagem Neurobiológica e Multidisciplinar. São Paulo: Artmed; 2006. pp 397-408.

ANEXO



**THE CAUSES OF LOW EDUCATION PREDICTS THE
COGNITIVE PERFORMANCE IN ADULT PATIENTS WITH
REFRACTORY MESIAL TEMPORAL LOBE EPILEPSY ?**

Journal:	<i>Epilepsia</i>
Manuscript ID:	EPI-00065-2013
Manuscript Type:	Full length original research paper
Date Submitted by the Author:	25-Jan-2013
Complete List of Authors:	<p>Cavalazzi, Gisele; Centro de Neurociências Aplicadas (CeNAP), Clínica Médica, Hospital Universitário, UFSC de Oliveira Thais, Maria; Centro de Neurociências Aplicadas (CeNAP), Clínica Médica, Hospital Universitário, UFSC Sukis, Lúcia; Centro de Epilepsia de Santa Catarina (CEPESC), Unidade de Cirurgia de Epilepsia, Hospital Governador Celso Ramos; Centro de Neurociências Aplicadas (CeNAP), Clínica Médica, Hospital Universitário, UFSC Pauli, Carla; Centro de Epilepsia de Santa Catarina (CEPESC), Unidade de Cirurgia de Epilepsia, Hospital Governador Celso Ramos; Centro de Neurociências Aplicadas (CeNAP), Clínica Médica, Hospital Universitário, UFSC Guarnieri, Ricardo; Centro de Epilepsia de Santa Catarina (CEPESC), Unidade de Cirurgia de Epilepsia, Hospital Governador Celso Ramos; Centro de Neurociências Aplicadas (CeNAP), Clínica Médica, Hospital Universitário, UFSC Kondaqueski, Charles; Centro de Neurociências Aplicadas (CeNAP), Clínica Médica, Hospital Universitário, UFSC; Centro de Epilepsia de Santa Catarina (CEPESC), Unidade de Cirurgia de Epilepsia, Hospital Governador Celso Ramos Linhares, Marcelo; Centro de Epilepsia de Santa Catarina (CEPESC), Unidade de Cirurgia de Epilepsia, Hospital Governador Celso Ramos; Centro de Neurociências Aplicadas (CeNAP), Clínica Médica, Hospital Universitário, UFSC Lin, Katia; Universidade Federal de Santa Catarina, Department of Internal Medicine; Centro de Neurociências Aplicadas (CeNAP), Clínica Médica, Hospital Universitário, UFSC Walz, Roger; Centro de Epilepsia de Santa Catarina (CEPESC), Unidade de Cirurgia de Epilepsia; Centro de Neurociências Aplicadas (CeNAP), Clínica Médica</p>
Key Words:	Low Education, Mesial Temporal Lobe Epilepsy, Cognitive Prognosis

	J N P	1	2	0	0	0	B	Dispatch: 18.10.12	Journal: JNP	CE: NVEIHA
	Journal Name	Manuscript No.							Author Received:	No. of pages: 15

Journal of Neuropsychology (2012)
© 2012 The British Psychological Society



www.wileyonlinelibrary.com

Research paper

Limited predictive power of hospitalization variables for long-term cognitive prognosis in adult patients with severe traumatic brain injury

Maria Emília Rodrigues de Oliveira Thais¹, Gisele Cavallazzi¹, Douglas Afonso Formolo¹, Lucas D'Ávilade Castro¹, Roseli Schmoeller¹, Ricardo Guarneri^{1,2}, Marcelo Liborio Schwarzbold¹, Alexandre Paim Diaz^{1,2}, Alexandre Hohl¹, Rui D. S. Prediger^{1,3}, Maria Joana Mader⁴, Marcelo Neves Linhares^{1,2,5}, Angelica Staniloiu⁶, Hans J. Markowitsch⁶ and Roger Walz^{1,2,7*}

¹Centro de Neurociências Aplicadas (CeNAp), Hospital Universitário (HU), Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, Santa Catarina, Brazil

²Centro de Epilepsia do Estado de Santa Catarina (CEPESC), Hospital Governador Celso Ramos, Florianópolis, Santa Catarina, Brazil

³Departamento de Farmacologia, Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Santa Catarina, UFSC, Florianópolis, Santa Catarina, Brazil

⁴Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Paraná, Brazil

⁵Unidade de Neurocirurgia, Serviço de Cirurgia, HU, UFSC, Florianópolis, Santa Catarina, Brazil

⁶Physiological Psychology, University of Bielefeld, Bielefeld, Germany

⁷Departamento de Clínica Médica, HU, UFSC, Florianópolis, Santa Catarina, Brazil

Objectives. Traumatic brain injury (TBI) is a main cause of mortality and morbidity. Association studies between hospitalization variables and cognitive impairment after TBI are frequently retrospective, including non-consecutive patients showing variable degrees of TBI severity, and poor management of missing (drop out) cases.

Methods. We assessed prospectively the demographic and hospitalization variables of 234 consecutive patients with severe TBI (admission Glasgow Coma Scale [GCS] ≤ 8) and determined their independent association with cognitive performance in a

*Correspondence should be addressed to Prof Dr Roger Walz, MD, PhD, Departamento de Clínica Médica, Hospital Universitário, 3º andar, UFSC, Campus Universitário, Trindade Florianópolis, SC, Brazil (e-mail: rogerwalz@hotmail.com). Prof Dr Hans J. Markowitsch was a visiting professor at Centro de Epilepsia do Estado de Santa Catarina and Centro de Neurociências Aplicadas (CeNAp), HU, UFSC.

Plasma Levels of Oxidative Stress Biomarkers and Long-Term Cognitive Performance after Severe Head Injury

María Emilia Rodrigues de Oliveira Thais,¹ Gisele Cavallazzi,¹ Marcelo Liborio Schwarzbold,¹ Alexandre Paim Diaz,¹ Cristiane Ritter,² Fabricia Petronilho,² Alexandre Hohl,¹ Rui D. S. Prediger,^{1,3} Marcelo Neves Linhares,^{1,4,5} Felipe Dal-Pizzol² & Roger Walz^{1,4,6}

1 Centro de Neurociências Aplicadas (CeNAp), Hospital Universitário, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brazil
 2 Laboratório de Fisiopatologia Experimental, Unidade Acadêmica de Ciências da Saúde, Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, SC, Brazil
 3 Laboratório de Doenças Neurodegenerativas, Departamento de Farmacologia, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brazil
 4 Serviço de Neurocirurgia, Hospital Governador Celso Ramos (HGCR), Florianópolis, SC, Brazil
 5 Departamento de Cirurgia, Hospital Universitário, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brazil
 6 Departamento de Clínica Médica, Hospital Universitário, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brazil

Correspondence

Roger Walz, M.D., Ph.D., Departamento de Clínica Médica, Hospital Universitário, 3º andar, Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Universitário, Trindade Florianópolis, SC, Brazil.
 Tel.: +55-483-721-9149;
 Fax: +55-483-721-9014.
 E-mail: rogerwalz@hotmail.com
 Received 10 March 2012; revision 4 April 2012; accepted 10 April 2012.

doi: 10.1111/j.1755-5949.2012.00346.x

Traumatic brain injury (TBI) is the leading cause of mortality and morbidity of young people worldwide [1–4]. Oxidative stress has been implicated with the excitotoxic brain injury [5] including TBI [6,7], but the association between plasma markers of oxidative stress and the severe TBI patients' prognosis remains controversial [8]. We have demonstrated recently that the plasma enhancement of thiobarbituric acid-reactive species (TBARS, an index of lipid peroxidation) and carbonyl groups (an index of oxidative o proteins) observed up to 3 days after severe TBI are not independently associated with hospital mortality of patients [8]. To the best of our knowledge, there is no previous study investigating the association between serum biomarker levels during the acute TBI phase and the cognitive prognosis of patients. Here, we correlate the TBARS and carbonyl plasma levels after severe TBI and the cognitive performance of patients evaluated on average 17.3 (SD \pm 5) months later.

Included patients hospitalized between May 2006 and September 2009 showed: (1) Glasgow Coma Scale (GCS) score \leq 8; (2) 18 years of age or older. There were no victims of gunshot injuries. Among the 51 consecutive survivor patients, 22 (43.1%) completed the cognitive assessment. The study was approved by our Ethics Committee, and written informed consent was obtained from relatives (during hospitalization) and patients (chronic period). The TBARS and carbonyl levels determined in the plasma of patients as previously described [6–9] in median

11 h (IQ 6–19.0), 30 h (IQ 24–37), and 70 h (IQ 55–78) after the severe TBI were compared with 10 healthy controls matched for age and sex. The biochemical analysis was blinded for all clinical and cognitive variables of patients.

The variables collected during hospitalization [2,3,8] were gender, age, GCS score, pupillary status, computed tomography (CT) scan classification according to Marshall's classification [3], presence of subarachnoid hemorrhage in the CT, and presence of associated trauma (spine, thorax, or abdomen). The analyzed parameters at the time of the first blood sampling collection were blood pressure, heart and respiratory rate, and positive end-expiratory pressure. The laboratorial variables analyzed in the same sample used for TBARS and carbonyl measurements were arterial blood gases, sodium, potassium, urea, creatinine, hematocrit, hemoglobin, leukocytes, and platelets.

The neuropsychological evaluation was blinded for all the hospitalization variables and includes [10]: Letters and Category Fluency, Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT), Wechsler Memory Scale III (WMS-III) subtests Logical Memory First Recall (LM 1st), Logical Memory I (LM I), Logical Memory II (LM II), and Visual Reproduction I (VR I), Visual Reproduction II (VR II), Visual Reproduction Recognition (VR Rec), Wechsler Adult Intelligence Scale III (WAIS-III) subtests Digit Span, Similarities, Vocabulary and Block Design. For comparison, healthy control subjects (n = 23) without previous history of neurological or psy-

Epilepsia – CEPESC

Protocolo Avaliação Neuropsicológica

Nome: _____

Idade: _____ DN: _____ Data Avaliação: _____

Escolaridade: _____

Dominância Manual: _____

Motivo: _____

Ocupação: _____

Orientação temporal:

Dia de hoje/ mês/ ano _____

Dia da semana _____

Quem é o Presidente do Brasil? _____

Quem é o Governador de Santa Catarina? _____

Onde você está agora, em que cidade? _____

Controle Mental e Flexibilidade:

JA FE MR AB MA JL JN AG SE OU NV DZ DZ NV OU SE AG JN JL MA AB MR FE JÁ

Informações Crises:

Última Crise: _____

Frequência crise/mês: _____

1ª crise: _____