



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

**ESCOLARIDADE E DESEMPENHO COGNITIVO EM
PACIENTES COM EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL
MESIAL REFRACTÁRIOS AO TRATAMENTO
FARMACOLÓGICO**

DENISE DE SOUZA CARVALHO

Florianópolis
2014

DENISE DE SOUZA CARVALHO

**ESCOLARIDADE E DESEMPENHO COGNITIVO EM
PACIENTES COM EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL
MESIAL REFRACTÁRIOS AO TRATAMENTO
FARMACOLÓGICO**

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
2014

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

Melo, Ana Paula Ferreira
ANÁLISE COMPARATIVA DE MÉTODOS DE ESTIMATIVA DE ALTURA
EM ADULTOS E IDOSOS HOSPITALIZADOS / Ana Paula Ferreira
Melo ; orientadora, Raquel Kuerten de Salles -
Florianópolis, SC, 2014.
69 p.

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

Inclui referências

1. Saúde. 2. Antropometria. 3. Técnicas de estimativa.
4. Estatura. I. Salles, Raquel Kuerten de. II.
Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-
Graduação Multidisciplinar em Saúde. III. Título.



DENISE DE SOUZA CARVALHO

**ESCOLARIDADE E DESEMPENHO COGNITIVO EM
PACIENTES COM EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL
MESIAL REFRACTÁRIOS AO TRATAMENTO
FARMACOLÓGICO**

BANCA EXAMINADORA

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

Prof. Dr. Leonardo de Lucca Schiavon – Departamento de Clínica
Médica, Centro de Ciências da Saúde - Universidade Federal de Santa
Catarina

Prof. Dra. Maria Marlene de Souza Pires – Departamento de Pediatria
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Dr. Felipe Dal Pizzal – Departamento de Medicina
Universidade do Oeste de Santa Catarina

Florianópolis
2014

Ao meu pai Francisco Ferrer de Carvalho
(*in memoriam*), a minha mãe Maria
Aparecida de Souza Carvalho e a minha
amada filha Eduarda Carvalho da Silva.

AGRADECIMENTOS

À Deus

Aos meus pais, Francisco Ferrer de Carvalho e Maria Aparecida de Souza Carvalho, por todo amor, dedicação e carinho. Por serem meu maior exemplo de vida, determinação, honestidade e respeito. Em especial, ao meu pai, meu principal incentivador em seguir em busca dos meus objetivos e concretização dos meus sonhos;

À minha querida filha, Eduarda Carvalho da Silva, que cresceu acompanhando minha trajetória no trabalho, e apesar da pouca idade, conseguiu respeitar com carinho e paciência a minha ausência em muitos momentos em que queríamos estar pertinho uma da outra;

Ao meu irmão, Daniel de Souza Carvalho, pelo carinho e apoio, a quem me espelho para seguir em frente com força e determinação;

Ao meu orientador Dr. Roger Walz, pela paciência em ensinar, pela admirável dedicação à pesquisa;

À neuropsicóloga Dra. Maria Emília Thais que ao longo desta jornada se tornou uma grande amiga, me incentivando e ensinando que é possível concretizarmos nossas metas, se olharmos a vida com respeito ao seu próprio movimento;

Aos colegas Dr. Marcelo Linhares, Dr. Fernando Cini, Dr. Alexandre Paim, Dr. Ricardo Guarnieri pelo apoio, incentivo e confiança em meu trabalho;

À querida amiga Gisele Cavallazzi pela parceria, longas conversas e amizade.

Ao pai da minha filha, Ricardo Luiz da Silva, pelo apoio em cuidá-la nas minhas ausências, pelo amor incondicional à nossa filha e pela exemplar educação que dá a ela;

Às minhas sócias e amigas Maria de Fátima Tomazelli, Luana Correia e Elisa Gomes Vieira por compreenderem com paciência minhas trocas de plantão;

À toda equipe do CEPESC, enfermeiros e técnicos de enfermagem, por me receberem com tanto carinho e pelo lindo trabalho que realizam;

Agradeço aos pacientes

Ao Programa de apoio à Educação Especial (PROESP) em parceria com a CAPES, às instituições Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Hospital Governador Celso Ramos (HGCR) e ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas do Hospital

Universitário da UFSC, por dar suporte, apoiar e possibilitar a realização desta pesquisa.

“Faça o que pode, com o que tem, onde estiver”.

Roosevelt

RESUMO

Objetivo: Investigar o grau de associação independente entre o nível de escolaridade e as demais variáveis demográficas, clínicas, radiológicas e neurofisiológicas com o desempenho cognitivo de pacientes com epilepsia mesial refratária do lobo temporal mesial (ELTM).

Métodos: Cem pacientes consecutivos com ELTM refratária relacionados à esclerose hipocampo (EH, n = 93) ou lesões tumorais mesial (não-EH, n = 7) foram incluídos no estudo. Foi realizada regressão linear múltipla para identificar as variáveis preditivas dos escores brutos de 25 testes cognitivos (variáveis dependentes). As variáveis independentes analisadas foram: sexo, estado civil, atividade laboral, história familiar de epilepsia, o lado da lesão temporal, tipo de lesão (EH ou não-EH), concordância entre a zona de início ictal pelo eletroencefalograma com eletrodos de superfície (Lado de início do EEG ictal) e a localização da lesão epileptogênica na ressonância magnética (RNM), tratamento farmacológico (mono e politerapia, nível sérico dos fármacos), dominância manual, idade, anos de escolaridade, tempo de doença, idade de início da epilepsia e frequência mensal das crises.

Resultados: O nível de escolaridade foi um preditor positivo independente associado a 24 dos 25 testes cognitivos avaliados. Variáveis negativamente associados com os escores dos testes cognitivos foram: presença de lesão bilateral ou do lado esquerdo na ressonância magnética e duração da doença (em 13 testes cognitivos), a presença de EH (em 5 testes), politerapia (3 testes), os níveis séricos de DAE (4 testes), discordância entre o lado de início do EEG ictal e localização da lesão epileptogênica na RNM, e lado da lesão na RNM (2 testes), sexo masculino ou não estar trabalhando no momento da avaliação (1 teste). A força da relação linear ("r" coeficiente) entre os modelos finais de regressão linear e os respectivos testes cognitivos foram: 0,26 (para 1 teste cognitivo), 0,31 a 0,60 (para 5 testes), 0,62 a 0,72 (12 testes) e 0,62 a 0,72 para os 7 testes cognitivos. Os modelos de regressão foram capazes de explicar entre 7 e 52 por cento da variação nos escores dos testes cognitivos avaliados.

Conclusão: Apenas 50 por cento da variação nos escores dos testes cognitivos de pacientes ELTM refratária é explicável pelas variáveis da avaliação pré-cirúrgica. Os níveis de educação contribuem positivamente para a reserva cognitiva de pacientes com ELTM. A identificação de preditores clínicos e biomarcadores para o desempenho

cognitivo são um desafio futuro para melhorar o atendimento aos pacientes com ELTM candidatos ao tratamento cirúrgico.

Palavras-chave: desempenho cognitivo, epilepsia do lobo temporal mesial, escolaridade

ABSTRACT

Purpose: To investigate the independent association among the demographic, clinical, radiological and neurophysiologic variables with the cognitive performance of patients with refractory mesial temporal lobe epilepsy (MTLE).

Methods: One hundred consecutive patients with refractory MTLE related to hippocampus sclerosis (HS, n = 93) or mesial tumoral lesions (non-HS, n = 7) were included in study. Multiple linear regressions were done to identify predictor variables for 25 cognitive tests scores (dependent variables). The independent variables analyzed were: gender, marital status, current work activity, family history of epilepsy, side of temporal lesion, lesion type (HS or non-HS), surface ictal EEG onset concordance with the epileptogenic lesion on MRI, anti-epileptic drugs (AEDs) treatment, hand dominance, age, years of education, disease duration, age of epilepsy onset and seizure frequency.

Results: The education level was an independent positive predictor in 24 of the 25 evaluated cognitive tests. Variables negatively associated with the cognitive tests scores were: presence of bilateral or left side lesion on MRI and disease duration (in 13 cognitive tests), presence of HS (in 5 tests), polypharmacy (3 tests), serum levels of AEDs (4 tests), discordance between ictal surface EEG onset and MRI side (2 tests) and male gender or not working with (1 test). The strength of the linear relationship ("r" coefficient) among the final regression models and their respective cognitive tests were: 0.26 for one cognitive test, 0.31 to 0.60 for five tests, 0.62 to 0.72 for twelve tests and 0.62 to 0.72 for the remaining seven cognitive tests. The regression models explained between 7 to 52 percent of the cognitive tests scores variation.

Conclusion: Only 50 percent of the cognitive tests scores variation in refractory MTLE patients is predictable by the pre-surgical evaluation data. Education levels contribute positively to cognitive reserve of patients with MTLE. Further identification of clinical and biomarkers predictors for cognitive performances remain a scientific challenge to improve the surgically remediable MTLE patients.

Key-words: cognitive performance, mesial temporal lobe epilepsy, education

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Testes neuropsicológicos utilizados na avaliação cognitiva dos pacientes.....	37
Tabela 2: Características clínicas, demográficas, neurorradiológicas e eletrofisiológicas dos pacientes com epilepsia do lobo temporal mesial associada à esclerose do hipocampo (ELTM-EH)	45
Tabela 3: Associações entre as características clínicas, demográficas, neurorradiológicas e eletrofisiológicas dos pacientes com epilepsia do lobo temporal mesial associada à esclerose do hipocampo (ELTM-EH) e o desempenho cognitivo nos subtestes do WAIS.	47
Tabela 4: Associações entre as características clínicas, demográficas, neurorradiológicas e eletrofisiológicas dos pacientes com epilepsia do lobo temporal mesial associada à esclerose do hipocampo (ELTM-EH) e o desempenho cognitivo em testes de memória verbal.	53
Tabela 5: Associações entre as características clínicas, demográficas, neurorradiológicas e eletrofisiológicas dos pacientes com epilepsia do lobo temporal mesial associada à esclerose do hipocampo (ELTM-EH) e o desempenho cognitivo em testes de memória não-verbal.	57
Tabela 6: Associações entre as características clínicas, demográficas, neurorradiológicas e eletrofisiológicas dos pacientes com epilepsia do lobo temporal mesial associada à esclerose do hipocampo (ELTM-EH) e o desempenho cognitivo em testes de linguagem, memória de trabalho, e testes de fluência não verbal.....	62
Tabela 7: Regressões logísticas lineares múltiplas mostrando as variáveis preditivas independentes para o desempenho nos testes cognitivos em pacientes com ELTM-EH refratários ao tratamento farmacológico.....	68

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BNT – Boston Naming Test
CEPESC – Centro de Epilepsia do Estado de Santa Catarina
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 – Wechsler Adult Intelligence Scale
WMS III – Wechsler Memory Scale
ZE – Zona Epileptogênica
ZII – Zona de Início Ictal

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	23
1.1. ASPECTOS HISTÓRICOS	23
1.2. DEFINIÇÕES DAS EPILEPSIAS	24
1.2.1 Tipos de Epilepsia	24
1.2.2 Tipos de Crises Epiléticas	25
1.3 EPIDEMIOLOGIA	26
1.4 EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL MESIAL ASSOCIADA À ESCLEROSE DO HIPOCAMPO – ELTM-EH.....	27
1.5 FUNCIONAMENTO COGNITIVO E EDUCAÇÃO	28
1.6 FUNCIONAMENTO COGNITIVO E EPILEPSIA	30
2. OBJETIVOS	33
2.1 OBJETIVO	33
3. MÉTODOS	35
3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO	35
3.2 PACIENTES	36
3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:.....	36
3.4. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:.....	37
3.5 AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA	37
3.6 ASPECTOS ÉTICOS	42
3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	42
4. RESULTADOS	44
5. DISCUSSÃO	75
6. CONCLUSÕES	81
REFERÊNCIAS	83

1. INTRODUÇÃO

1.1. ASPECTOS HISTÓRICOS

Textos de origem babilônica há 2000 a.C. já apresentavam relatos sobre a epilepsia. Composto por quarenta pedras babilônicas, o Tratado do Diagnóstico Médico e do Prognóstico registrou vários tipos de crises, os quais hoje são reconhecidos ausência, auras epigástricas, movimentos de cabeça e olhos, padrões paroxísticos, crises em cluster, alucinações auditivas, automatismos simples e complexos (Wilson and Reynolds 1990). Porém o termo epilepsia foi descrito pela primeira vez na Grécia antiga, no século XI por Avicena (980-1037), e vem do verbo *epilambanein*, cujo significado “ser tomado, atacado, possuído” provavelmente fazia alusão ao que ocorre durante uma crise epiléptica (Fernandes 2013).

Na tentativa de compreender a natureza do fenômeno epilético, por volta de 131 a 201 d.C., Cláudio Galeno (médico grego de gladiadores) explicou os mecanismos envolvidos na geração das crises como um excesso de fleuma no cérebro ou a efervescência de espíritos vitais (Temkin 1971). Já no século XVIII, Marshall Hall descreveu as crises como um evento intimamente ligado à irritabilidade anormal da alça aferente ou dos segmentos centrais do arco reflexo, ou seja, o local da geração das crises seria na medula cervical e a perda de consciência era consequência da congestão venosa cerebral secundária (Eadie 1992).

No começo do século XIX, através de estudos clínicos observacionais, iniciou-se a caracterização dos diferentes tipos de crises e a localização das lesões. Em 1850, a epilepsia passou a ser considerada uma doença neurológica (Fernandes 2013). Brown-Séquard, em 1858, sugeriu a ponte e o bulbo como sendo os componentes centrais do mecanismo reflexo, atribuindo ao vaso espasmo cerebral a causa da perda de consciência. Diversas outras pesquisas propuseram os hemisférios cerebrais, seguidos dos corpos quadrigêmios e propagação ao bulbo e à medula espinhal, como locais de início das crises epiléticas. Outros sugeriram que a alteração principal ocorria na substância cinzenta, sem apresentação uniforme (Wilson and Reynolds 1990). Finalmente, em 1873, John Hughlings Jackson relatou que as crises epiléticas eram resultados de breves descargas eletroclínicas cerebrais e que suas características dependiam da localização e da função do local envolvido pela descarga (Pearce 1998). A possibilidade de visualização gráfica das correntes elétricas cerebrais, em 1929, através da criação do eletroencefalograma (EEG) pelo psiquiatra alemão

Hans Berger viabilizou grandes avanços na compreensão científica das epilepsias (Pearce 1998).

1.2. DEFINIÇÕES DAS EPILEPSIAS

Segundo a International League Against Epilepsy (ILAE) as epilepsias são distúrbios cerebrais, caracterizados por uma predisposição persistente ao aparecimento de crises epiléticas espontâneas, acompanhadas de consequências neurobiológicas, cognitivas e psicossociais. As crises epiléticas são a manifestação clínica das epilepsias resultante da atividade neuronal excessiva, hipsincrônica e anormal de neurônios localizados predominantemente no córtex cerebral, sendo esta manifestação transitória. A definição por muito tempo exigia a ocorrência de duas ou mais crises epiléticas espontâneas (Berg 2011), porém mais recentemente se aceita que a ocorrência de apenas uma crise em vigência de uma constelação de informações clínicas, eletrofisiológicas e de neuroimagem indicativas de um risco de recorrência de crises seja suficiente para o diagnóstico (Berg e col. 2010).

1.2.1 Tipos de Epilepsia

Quanto à etiologia, a ILAE sugere classificar a epilepsia em categorias: estrutural ou metabólica e de causas desconhecidas. A de causa estrutural ou metabólica (sintomática) pode ser progressiva ou estática e podem ocorrer alterações metabólicas congênitas, onde é possível estabelecer, com certa precisão, uma causa para o desenvolvimento da epileptogênese (Berg, Berkovic et al. 2010, Thurman, Beghi et al. 2011). As causas mais frequentes das epilepsias focais sintomáticas são: esclerose temporal mesial, anormalidades do desenvolvimento cortical, neoplasias, e anomalias vasculares (Cascino 2008). As epilepsias cuja causa é desconhecida podem estar relacionadas à defeitos estruturais, funcionais ou genéticos ainda não conhecidos e correspondem a um terço ou mais dos casos de epilepsia, e cujos mecanismos envolvidos ainda são pouco compreendidos, necessitando pesquisas na área de neuroimagem, biologia molecular e genética (Berg, Berkovic et al. 2010).

Considerando as características clínicas, demográficas, eletrofisiológicas, de neuroimagem e o prognóstico, várias epilepsias podem ser agrupadas nas chamadas síndromes eletroclínicas, classificadas de acordo com a idade de início das crises epiléticas

recorrentes em: período neonatal, primeira infância, segunda infância, adolescente ou adulto e idade variável de início (Berg, Berkovic et al. 2010). Esta classificação também leva em conta além da idade da primeira crise, as alterações de desenvolvimento e distúrbios cognitivos antecedentes e consequentes às crises, exame físico neurológico, padrões das crises, ocorrência, alterações do sono e exames laboratoriais e de imagem (Berg, Berkovic et al. 2010).

1.2.2 Tipos de Crises Epilépticas

A manifestação clínica das crises epilépticas varia de acordo com as regiões do córtex cerebral e subcorticais envolvidas pela atividade elétrica cerebral anormal, incluindo sinais ou de sintomas motores, sensoriais, acompanhadas de um comprometimento variável da consciência. Para a identificação dos tipos de crise epiléptica é utilizada classificação clínica simplificada, a qual possui três grupos de acordo com sua manifestação clínica e eletroencefalográfica: crises parciais ou focais, generalizadas e não classificadas (ILAE. 2003).

As crises denominadas parciais ou focais apresentam características decorrentes de uma área específica de estruturas do córtex cerebral ou subcorticais em uma região delimitada a um hemisfério cerebral podendo ser discretamente localizada ou distribuída mais amplamente. As crises parciais são divididas em simples (não há perda de consciência) e complexas ou modernamente chamadas de discognitivas (em que ocorre perturbação da reatividade e consciência) (Berg, Berkovic et al. 2010).

As crises generalizadas são originadas em um determinado ponto e se propagam rápida e bilateralmente em múltiplas áreas do córtex cerebral, resultando em alterações eletroencefalográficas envolvendo os dois hemisférios simultaneamente. Este grupo pode ser dividido em tônicas, clônicas, tônico-clônicas, mioclonias, ausências típicas ou atípicas e atônicas (Berg, Berkovic et al. 2010).

Já as crises indeterminadas ou não classificadas, são crises que não preenchem os critérios descritos acima e em geral estão relacionadas com crises epilépticas que ocorrem em crianças recém-nascidas ou sintomas como os espasmos epilépticos (Elger and Schmidt 2008).

As crises epilépticas frequentemente se manifestam a partir de uma mesma região inicial, embora existam casos de pacientes com mais de uma região cerebral afetada e mais de um tipo de crise (epilepsias multifocais) (Berg, Berkovic et al. 2010).

1.3 EPIDEMIOLOGIA

De acordo com OMS (Organização Mundial da Saúde) 2005, epilepsia é uma das doenças neurológicas mais frequentes, considerada um problema de saúde pública. Ela acomete tanto a população adulta quanto infantil, faixa etária mais atingida, representando a desordem cerebral crônica mais comum na infância, com incidência maior nos dez primeiros anos de vida, no início da fase escolar (alfabetização). A maioria dos casos de epilepsia infantil é benigna e cursa para a remissão das crises ou para seu controle com o tratamento apropriado (Besag 2006).

A estimativa mundial mostra que cerca de 70 milhões de pessoas apresentam diagnóstico de epilepsia, destas aproximadamente 50 milhões de pacientes sofrem com crises ativas necessitando de tratamento, e estima-se que surjam 3 milhões de novos casos ao ano (Ngugi, Kariuki et al. 2011). A incidência média mundial é de 50.4/100.000 pessoas/ano (intervalo interquartil 33.6 – 75.6), nos países desenvolvidos é de 45.0 (30.3 - 66.7) e para os demais países é de 81.7 (28.0 – 239.5)/100.000 pessoas/ano (Ngugi, Kariuki et al. 2011). De acordo com a World Health Organization (WORLD HEALTH ORGANIZATION 2012), 30% dos pacientes em tratamentos medicamentosos apresentam crises refratárias, com pouca ou nenhuma resposta ao tratamento. As estimativas indicam que a incidência de epilepsia seja maior nos países em desenvolvimento comparado aos já desenvolvidos, o que pode estar relacionado à alta incidência de traumas cranianos, infecções, pré-natal inadequado entre outros fatores (Preux and Druet-Cabanac 2005).

Estima-se que em países desenvolvidos até 5% da população terá ao menos uma crise epiléptica ao longo da vida e 0,5% da população tem crises recorrentes (prevalência de epilepsia) (Sander and Sillanpaa 1998). No Brasil, como em outros países em desenvolvimento, estes números são possivelmente maiores, apesar dos estudos epidemiológicos serem raros em nosso país (Hauser, 1998). Estudos epidemiológicos brasileiros indicaram a prevalência de 16,5/1000 em Porto Alegre (Fernandes, Schmidt et al. 1992) e 11,9/1000 em São Paulo (Marino Junior, Cukiert et al. 1986).

O estudo de Begley et al. (Begley, Famulari et al. 2000) mostrou que os pacientes com epilepsia têm um custo de aproximadamente 12,5 bilhões ao ano para o sistema de saúde americano. Porém, estas cifras não são igualmente distribuídas, sendo a maior parte consumida pelos pacientes com epilepsia refratária. Este custo está associado ao

tratamento, medicações, exames e internações, assim como às consequências indiretas da doença, como o desemprego (Hong, Qu et al. 2009).

Estima-se que a mortalidade global dos pacientes com epilepsia seja duas ou três vezes superior à da população geral. O óbito em indivíduos com epilepsia pode ser decorrente de inúmeras causas, relacionadas ou não à própria doença. Quando ocorre em pacientes com diagnóstico recente de epilepsia, a doença subjacente, como por exemplo, um tumor cerebral, é considerado a principal causa. Nos casos crônicos, as principais causas estão relacionadas à própria doença (morte súbita, estado epilético, pneumonia aspirativa, trauma e o afogamento acidental) e em menor grau ao seu tratamento, como a toxicidade a fármacos (Strauss, Day et al. 2003).

1.4 EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL MESIAL ASSOCIADA À ESCLEROSE DO HIPOCAMPO – ELTM-EH

A epilepsia do lobo temporal associada à esclerose do hipocampo (ELTM-EH) é uma síndrome específica, com características clínicas bem definidas de neuroimagem, achados anatomopatológicos, semiológicos e eletrográficos. A ELTM-EH tem uma história e um quadro clínico relativamente estereotipado, sendo frequente a ocorrência de um episódio precipitante inicial na primeira infância (crise febril prolongada, infecção do sistema nervoso central, estado de mal epilético) seguido de um período silente de vários anos e de crises parciais com comprometimento da consciência iniciando na segunda década de vida. Os pacientes apresentam prejuízo cognitivo envolvendo principalmente a memória episódica, havendo também alterações de linguagem, de funções executivas e de memória semântica (Castro and Adda 2012). Cerca de 40% das epilepsias são de lobo temporal, em que 2/3 desta população apresentam crises intratáveis, com indicação cirúrgica (Blair 2012). Pacientes com epilepsia do lobo temporal mesial tem suas crises epiléticas originadas nas estruturas mesiais do lobo temporal: hipocampo, amígdala ou giro hipocampal e geralmente ocorrem associadas à esclerose do hipocampo (ELTM-EH), porém outras lesões como malformações vasculares, tumores, displasias corticais da região mesial temporal também possam acarretar sinais e sintomas semelhantes (Bustamante and Sakamoto 1999).

A epilepsia refratária é definida na prática clínica pela falha no controle das crises epiléticas após o uso de duas drogas epiléticas em doses adequadas (Chayasirisobhon 2009). Estudos demonstram que

pacientes com epilepsia refratária podem apresentar prejuízos significativos maiores 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). Na ELTM-EH cerca de menos de 20% dos pacientes ficam livres de crises com tratamento farmacológico, sendo que cerca de 70% dos casos refratários evoluem satisfatoriamente com intervenção cirúrgica.

1.5 FUNCIONAMENTO COGNITIVO E EDUCAÇÃO

A neuropsicologia clínica é uma ciência preocupada com a expressão comportamental das disfunções cerebrais (Lezak, Howieson et al. 2004). O exame neuropsicológico fornece uma avaliação compreensiva dos domínios cognitivos associados a vários substratos cerebrais, incluindo linguagem, atenção/concentração, habilidades de percepção visuo-espaciais e de construção, sistemas frontais/funções executivas, aprendizagem verbal e não verbal e memória. Funções sensoriais e motoras também podem ser avaliadas (Mitrushina, Boone et al. 2005). A avaliação neuropsicológica é um componente importante no diagnóstico, planejamento do tratamento, perícia judicial, acompanhamento dos casos, cuidado com o paciente com suspeita de disfunções cerebrais congênicas ou adquiridas.

Quando o indivíduo é avaliado, deve-se levar em conta a heterogeneidade da cognição, que pode ser influenciada por fatores genéticos e psicológicos, como as doenças familiares crônicas e neurodegenerativas, personalidade, ambiente social e familiar. Normalmente nos estudos de cognição o controle destes fatores é difícil o que obviamente pode interferir nos resultados levando a interpretações espúrias a respeito do funcionamento cognitivo do paciente.

O Brasil tem uma grande diversidade sócio-cultural, onde as disparidades econômicas também interferem diretamente no estilo de vida das famílias, no comportamento e nos conceitos adquiridos. Observam-se regiões com falta de escola ou que dispõe de escolas apenas com séries iniciais, propiciando que o número de pessoas com baixa escolaridade e analfabetos seja alto. O número de analfabetos é perto de 16 milhões de pessoas com 15 anos de idade ou mais, e quando utilizamos o conceito de analfabetismo funcional o número sobe para mais de 30 milhões de brasileiros (dos Santos, Tudesco Ide et al. 2011).

Na sua grande maioria o grau de escolaridade é originário da mensuração da quantidade de anos estudados, geralmente sem levar em

conta os anos de reprovação. No entanto, sabe-se que a variável escolaridade ultrapassa os limites da quantificação em anos de exposição de aprendizagem escolar formal. Desta forma, a escolaridade é uma variável multidimensional, que inclui fatores como os hábitos de leitura e escrita que são despertados por interesses individuais, por estilo de vida ou por questões profissionais (Parente et al. 2009), e normalmente estes fatores não são levados em considerações nas pesquisas de cognição. Segundo Fuentes et al. (2008) duas características dificultam a avaliação neuropsicológica e colocam a necessidade de considerar de forma muito ponderada a interpretação dos testes neuropsicológicos clássicos, a diversidade cultural do nosso país e a alta taxa de analfabetismo. Ele sugere que sejam desenvolvidas técnicas que não dependam de cultura e nível educacional.

Bertolucci et al. (1994), em um estudo sobre o impacto da escolaridade no mini-exame do estado mental, pontuou a importância de se utilizar níveis de corte diferenciados para cada escolaridade em estudos cognitivos para diminuir os erros diagnósticos. Os indivíduos com baixa escolaridade têm mais variações no seu desempenho neuropsicológico quando são comparados aos de alta escolaridade, provavelmente pela interação do meio social e da escolaridade.

O papel da escolaridade na cognição é abordado em diversas pesquisas que mostram o processamento das diferentes funções cerebrais influenciadas pelos fatores sociodemográficos e socioculturais (Parente et al. 2009). Dentre estas variáveis estão o nível socioeconômico, escolaridade, experiências pessoais e quantidade de atividades de vida diária. Estudos evidenciaram que quanto maior o número de anos estudados melhor tende a ser o desempenho em diferentes tarefas neuropsicológicas, com mudanças cerebrais estruturais volumétricas e funcionais (Stern, 2009). Recentemente nosso grupo demonstrou que o nível de escolaridade quantificada em anos é um fator preditivo independente para o desempenho cognitivo de pacientes sobreviventes de traumatismo craniano grave (de Oliveira Thais et al. 2012). Nossos resultados mostraram uma correlação linear bastante satisfatória (coeficiente $R = 0.6-0.8$) entre o número de anos frequentados e o desempenho cognitivo em 14 dos 15 testes cognitivos aplicados em média 3 anos após a alta hospitalar dos pacientes (de Oliveira Thais et al. 2012).

A escolaridade pode ser vista como uma variável que engloba experiências ambientais com profundos efeitos na cognição, o que pode ser avaliado através do desempenho dos indivíduos nos testes neuropsicológicos. Estes efeitos parecem estar relacionados a

modificações na estruturação cerebral, envolvendo mudanças nas conexões e funcionamento sináptico. Consequentemente o aumento nos anos da escolaridade pode estar associado a mudanças na plasticidade sináptica favoráveis ao funcionamento cerebral do indivíduo (Parente et al. 2009).

1.6 FUNCIONAMENTO COGNITIVO E EPILEPSIA

Embora a maioria dos pacientes com epilepsia tenha cognição e inteligência normal, uma parte dos pacientes pode apresentar um prejuízo cognitivo quando comparado à população em geral. Estas dificuldades podem estar associadas a uma combinação de fatores incluindo a neuropatologias subjacente, as crises epilépticas, fármacos utilizados no tratamento, e problemas psicossociais (Kwan and Brodie 2000). O comprometimento cognitivo é mais evidente nos casos de epilepsias refratárias (Besag 2006).

A avaliação neuropsicológica tem um papel importante, além de detectar os possíveis déficits do funcionamento cognitivo decorrentes da epilepsia e das medicações anti-epilépticas, preocupa-se em avaliar os potenciais e comprometimentos cognitivos pré e pós-cirúrgicos (Fuentes et al. 2008). Segundo Noffs et al. (2002), o objetivo da avaliação neuropsicológica em pacientes portadores de epilepsia é de analisar o desempenho cognitivo global, especificando as disfunções cognitivas específicas, como atenção, memória, linguagem e funções executivas, os quais são domínios importantes para o desenvolvimento para e construção das habilidades intelectuais. Desta forma, a avaliação contribui para a compreensão dos casos clínicos apresentando de forma abrangente o perfil dos diferentes domínios da cognição do paciente.

Interessantemente, pacientes com ELTM-EH podem apresentar uma tendência a um declínio cognitivo mais global envolvendo a linguagem, memória, funções executivas e atenção e do potencial intelectual, do que pacientes com epilepsia do lobo temporal sem dano estrutural do hipocampo (Fuentes et al. 2008). Na ELTM-EH, portanto, os prejuízos cognitivos podem se estender além das funções mais relacionadas ao hipocampo (Berg 2011) e o prognóstico cognitivo está associado à cronicidade da epilepsia, idade mais avançada, menor capacidade intelectual e maior comprometimento do volume do hipocampo detectado por ressonância magnética. (Hermann et al. 2006).

As crianças com epilepsia apresentam maior vulnerabilidade para o desenvolvimento de problemas acadêmicos e alguns pesquisadores relatam evidentes alterações cognitivas presentes antes mesmo da

primeira crise epilética, uma vez que esta ocorre durante a maturação do sistema nervoso central e que, conseqüentemente, interfere no funcionamento cerebral (Winckler et al. 2006). Portanto, o nível de escolaridade é uma variável que pode influenciar de forma positiva a capacidade de o cérebro superar o impacto das epilepsias sobre o funcionamento cognitivo. Ao mesmo tempo, as bases biológicas relacionadas ao desenvolvimento da epilepsia também podem afetar a capacidade cognitiva do indivíduo e influenciar o desempenho do aluno na sua adesão ao sistema educacional.

É mundialmente conhecida a associação positiva existente entre o nível de escolaridade e o desempenho cognitivo de indivíduos adultos saudáveis ou portadores de doenças neurológicas incluindo as epilepsias. Entretanto, o grau de associação independente entre a escolaridade e o desempenho em diferentes testes cognitivos nunca foi avaliado em pacientes com ELTM-EH.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO

Avaliar o grau de associação independente entre o nível de escolaridade e o desempenho cognitivo de pacientes portadores de epilepsia de lobo temporal mesial associada à esclerose do hipocampo (ELTM-EH) refratária ao tratamento farmacológico.

3. MÉTODOS

3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Estudo prospectivo realizado no Centro de Epilepsia do Estado de Santa Catarina (CEPESC) do Hospital Governador Celso Ramos (HGCR), na cidade de Florianópolis - SC. A equipe responsável pelo atendimento ao paciente com epilepsia é formada por neurologistas e neurofisiologistas, neurocirurgião, psiquiatras, enfermeiros, neuropsicólogos e fonoaudióloga. As variáveis de interesse são coletadas pela equipe durante a internação dos pacientes para avaliação pré-cirúrgica através de protocolo de pesquisa previamente estabelecido.

Os pacientes apresentavam crises parciais discognitivas (parciais complexas) precedidos ou não de auras epigástricas, autonômicas ou psíquicas. A Ressonância Nuclear Magnética evidenciava esclerose do hipocampo caracterizada pelo aumento de sinal (sequencias FLAIR e T2) e diminuição de volume do hipocampo (sequencia FLAIR, T1 ou T2). Os pacientes com anormalidades bilaterais assimétricas mostraram achados descritos acima em um dos hipocampos e atrofia ou anormalidades de sinal menos evidentes no hipocampo contralateral.

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 e não estavam aposentados e donas de casa; 3) grupo em seguro de saúde: não trabalhavam e recebiam financiamento da previdência por invalidez. Os pacientes em 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 associada a BDZ. Os pacientes que usavam duas ou mais DAEs, associadas ou não com BDZs, foram classificados como estando em tratamento com politerapia. As DAEs utilizadas foram fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, lamotrigina, oxcarbazepina e valproato. Os BDZs utilizados foram o clobazam ou clonazepam.

As dosagens séricas das drogas antiepilépticas foram realizadas às 7 horas da manhã do segundo dia de internação do VEEG. O paciente não recebeu a dose da manhã (última dose recebida foi na noite anterior).

A análise visual do exame de 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 apresentavam atividade lenta intermitente, paroxismos epileptiformes nas regiões anterior e média do lobo temporal.

O EEG ictal foi classificado como concordante com os achados de RM quando a zona de início ictal foi unilateral ou bilateral, mas inequivocamente evolui 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 visível na RM em ao menos uma das crises epiléticas registradas.

3.2 PACIENTES

Seguindo os critérios de inclusão e exclusão, foram avaliados 100 pacientes consecutivos com ELTM-EH refratária, no Centro de Referência em Epilepsia (CEPESC) do HGCR, na Grande Florianópolis, entre agosto de 2008 e julho de 2012.

A refratariedade foi definida como falha para responder a ao menos duas drogas antiepilépticas em ensaios adequados, com pacientes mostrando crises com prejuízo na consciência ocorrendo no mínimo uma vez por mês.

O diagnóstico de ELTM-EH foi realizado por uma completa da história pregressa, exame neurológico, avaliação psiquiátrica e neuropsicológica, semiologia das crises, análise do vídeo-eletroencefalograma (VEEG) interictal e ictal, RM (1.5T) e avaliação psicossocial.

3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:

- a) pacientes candidatos à cirurgia com diagnóstico clínico, eletrofisiológico e radiológico de ELTM-EH refratária;

- b) pacientes que assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido autorizando o uso das informações clínicas, conforme projeto aprovado no CEP de Seres Humanos da UFSC.

3.4. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:

- a) Pacientes com lesões extra-hipocampais, anormalidades focais motoras/sensoriais no exame físico, crises generalizadas ou extratemporais interictais e prejuízo cognitivo acentuado na avaliação neuropsicológica. Justifica-se a exclusão, uma vez que tais características tornam o diagnóstico de ELTM incerto (Pauli et al. 2012).

3.5 AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA

A avaliação neuropsicológica foi realizada de forma cega para todas as variáveis clínicas, radiológicas, neurocirúrgicas e laboratoriais da hospitalização, e incluiu os testes apresentados na tabela 1. As avaliações neuropsicológicas iniciaram entre 9 e 10 horas da manhã do segundo dia de internação, e foram realizadas na unidade de VEEG. A duração das avaliações foi de 90 a 230 minutos com uma média de 130 minutos. Esta avaliação foi realizada 2 a 3 horas após o horário em que foi realizada a coleta do nível sérico dos fármacos utilizados para o tratamento das crises epiléticas.

Tabela 1: Testes neuropsicológicos utilizados na avaliação cognitiva dos pacientes.

Domínio Cognitivo	Teste Neuropsicológico	Referência
Memória Verbal	WMS-III Memória Lógica 1° evocação	Wechsler, 1997
	WMS-III Memória Lógica I	Lezak, Howieson, Loring, 2004
	WMS-III Memória LógicaII	
	RAVLT- Total	Wechsler, 1997
	RAVLT- Imediato	
RAVLT – Tardio		
Pares de palavras I	Wechsler, 1997	
Pares de palavras II		
	WAIS-III Vocabulário	Wechsler, 2004

	WAIS-III Informações	
Memória Visual	WMS-III Reprodução Visual I WMS-III Reprodução Visual II Figura de Rey cópia Figura de Rey tardia	Wechsler, 2004 Lezak, Howieson, Loring, 2004
Fluência verbal	Fluência categórica Fluência semântica	Lezak, Howieson, Loring, 2004
Linguagem	Boston Naming Test	Mansur <i>et al.</i> , 2006
Atenção, concentração, controle mental	WAIS-III – Dígitos	Wechsler, 2004
Habilidades motoras e visuoespaciais	WAIS-III – Cubos	Wechsler, 2004
Fluência não- verbal	Cinco pontos	Lezak, Howieson, Loring, 2004
Raciocínio verbal abstrato	WAIS- III Matrizes	Wechsler, 2004
Atenção, concentração, controle mental	WAIS-III – Dígitos	Wechsler, 2004

Escala de Inteligência Wechsler - WAIS-III

A escala de inteligência mais utilizada, publicada em 1997 em inglês, “Wechsler Adult Intelligence Scale” (WAIS – III), em 2004, foi traduzida e adaptada para o português por NASCIMENTO. Esta bateria é composta por onze sub-testes, abrangendo exercícios verbais e não verbais (visuo-espaciais), para pessoas com idades entre 16 e 89 anos. Neste estudo foram utilizados 7 subtestes, sendo que 4 subtestes verbais e 3 não verbais.

1) Subtestes verbais:

- **Vocabulário:** O avaliador pergunta o significado de determinadas palavras para o examinando. Neste teste, é avaliado o conhecimento de palavras, incluindo a capacidade de aprendizagem, o acúmulo de informação de conceitos e o desenvolvimento da linguagem.
- **Semelhanças:** O paciente deve falar o que há em comum entre duas palavras lidas pelo avaliador. Avaliação dos 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 para o examinando, suas respostas são avaliadas quanto o conhecimento sobre eventos, lugares, objetos e pessoas comuns.
- **Números:** Avalia a evocação verbal imediata. Tem dois subtestes, a evocação direta e indireta, envolvendo diferentes atividades mentais e 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. No comprometimento cerebral severo o “span” tende a ser reduzido.

2) Subtestes não-verbais (execução):

- **Raciocínio matricial:** O paciente deve escolher uma entre cinco 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 fluída.
- **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 paciente deve reproduzir figuras geométricas utilizando cubos com faces de duas cores. Avalia-se a habilidade de perceber e analisar formas e o raciocínio para questões visuo espaciais. É um teste que requer organização perceptual e visualização espacial.

Avaliação de memória:

- **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 (1941) 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). Basicamente, o RAVLT consiste em uma lista de palavras que são oralmente apresentadas para o paciente e este é solicitado a evocar as palavras, sendo que a lista é repetida 5 vezes.
- **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 (Wechsler, 2004).
- **Memória Lógica:** São lidas duas histórias, e após cada leitura é solicitado a evocação imediata. Trinta minutos após é pedido a evocação tardia das duas histórias. Baixo desempenho é esperado em pacientes com traumatismo crânio-encefálico severo.
- **Reprodução e Reconhecimento Visual:** A reprodução visual é um sub-teste com uma série de desenhos a serem reproduzidos após exposição de 5 a 10 segundos e após

trinta minutos. Avalia o comprometimento do hemisfério direito. Para os pacientes com limitação motora foi escolhido acrescentar o reconhecimento visual destes desenhos.

- **Pares de Palavras:** são apresentados 8 pares de palavras não relacionados, repetidos ao longo de 4 vezes de forma variada, aqui é avaliado a aprendizagem verbal episódica.
- **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 no 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, o é solicitado a copie da 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 solicitando para que ele a reproduza novamente de memória (Fuentes et al. 2008).

Funções executivas:

São referentes a vários aspectos do raciocínio, envolvendo a capacidade de planejamento, solução de problemas, iniciativa, inibição de atitudes e flexibilidade mental. Refere-se à habilidade para responder de forma adaptativa a novas situações e são a base para as habilidades cognitivas, sociais e emocionais. Todos esses componentes são necessários para uma conduta adulta apropriada e para se ser socialmente responsável. Estas funções são relacionadas áreas frontais. Foi utilizado um teste que avalia a flexibilidade cognitiva, fluência não verbal e inibição, o 5 pontos (*Five Points*).

- **5 pontos:** É um teste de fluência não verbal, que consiste na capacidade de emitir respostas obedecendo a regras pré-estabelecidas de maneira explícita. É pedido ao sujeito que desenho a maior quantidade de estímulos que conseguir, dentro de um tempo limitado, unindo dois ou mais pontos. A diminuição de desenhos elaborados e o excesso de erros perseverativo são indicativos de disfunções executivos.

Linguagem:

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 (Lezak, Howieson, Loring 2004).

- **Fluência Fonética** – O examinando deve produzir oralmente quanto mais palavras for possível começando com a mesma letra durante um período de tempo limitado (um minuto).
- **Fluência Semântica** – É solicitado ao examinando que fale o maior número de palavras dentro de uma mesma categoria, como animais.
- **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 e possibilita a detecção de alterações na linguagem (Mansur et al. 2006).

3.6 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Governador Celso Ramos (Projeto nº 2012/0028) e pelo Comitê de Ética em Pesquisa para Seres Humanos da UFSC (Projeto 365/2009).

3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Inicialmente foi investigada a associação entre as variáveis clínicas, demográficas, radiológicas e eletrofisiológicas (variáveis independentes) e cada um dos testes cognitivos (variável dependente) utilizando o teste “t” de Student, ANOVA de uma via, teste do chi-quadrado, ou regressão linear.

As variáveis independentes que se mostraram associadas a cada um dos testes cognitivos para um nível de significância de $p \leq 0.20$ foram incluídas no modelo de regressão logística múltipla linear. Nesta análise as variáveis clínicas, demográficas, radiológicas e eletrofisiológicas contínuas e categóricas foram consideradas

covariáveis. Para as variáveis contínuas foram utilizados os valores numéricos propriamente ditos como, por exemplo, a idade em anos, tempo de escolaridade em anos, nível sérico do da droga antiepiléptica em mcg/mL. Foram atribuídos valores numéricos crescentes às variáveis categóricas sempre que possível obedecendo a critérios combinados de plausibilidade biológica e achados prévios da literatura: sexo (feminino = 1, masculino = 2); estado civil (solteiro = 1, casado = 2; divorciado ou viúvo = 3); ocupação laboral com renda (trabalhando 0 1; desempregado ou dona de casa = 2; seguro saúde = 3); história positiva para de insulto precipitante inicial na infância (não = 1; desconhece = 2; sim = 3); história familiar positiva de epilepsia (0 = não; segundo grau ou mais distante = 1; primeiro grau = 1; desconhece = 0); Lado da lesão mesial temporal RNM (direita = 1; esquerda = 2; bilateral = 3); Concordância da zona de início ictal no VEEG e o lado da lesão na RNM (concordante = 1; discordante = 2); esquema de tratamento farmacológico (monoterapia = 1; dois fármacos = 2; três ou mais fármacos = 3); uso de benzodiazepínicos como adjuvante para o controle das crises epiléticas (1 = não; 2 = sim =2); dominância manual (destro = 1; não destro = 2). Foram calculados os coeficientes B, R and R^2 do modelo final de regressão linear múltipla que melhor explica a variação no desempenho de cada um dos testes. Variáveis associadas aos testes cognitivos com nível de significância de $p \leq 0.05$ foram mantidas no modelo final de regressão linear. A validade do modelo foi comprovada pela avaliação da: i) presença de pontos "outliers"; ii) independência dos pontos; iii) da normalidade na distribuição dos resíduos; iv) constante de variância; v) tolerância aceitável de colinearidade. A análise estatística foi realizada com o programa SPSS 17.0 (Chicago, IL).

4. RESULTADOS

As características clínicas, demográficas, neurorradiológicas e eletrofisiológicas dos pacientes são apresentadas na tabela 2.

A associação entre as variáveis clínicas, demográficas, neurorradiológicas e eletrofisiológicas dos pacientes e o desempenho cognitivo nos subtestes do WAIS são apresentados na tabela 3.

A associação entre as variáveis clínicas, demográficas, neurorradiológicas e eletrofisiológicas dos pacientes e o desempenho cognitivo nos testes de memória verbal são apresentados na tabela 4.

A associação entre as variáveis clínicas, demográficas, neurorradiológicas e eletrofisiológicas dos pacientes e o desempenho cognitivo em testes de memória não-verbal são apresentados na tabela 5.

A associação entre as variáveis clínicas, demográficas, neurorradiológicas e eletrofisiológicas dos pacientes e o desempenho cognitivo em testes de linguagem, memória de trabalho e testes de fluência não-verbal são apresentadas na tabela 6.

A associação entre o nível de escolaridade e os escores de desempenho cognitivo nos testes neuropsicológicos de forma independente é apresentada na tabela 7.

O nível de escolaridade esteve positivamente associado ao desempenho cognitivo em 24 dos 25 testes cognitivos avaliados. Os modelos de regressões logísticas lineares múltiplas também identificaram as demais variáveis clínicas, demográficas, neurorradiológicas e eletrofisiológicas que juntamente com a escolaridade foram preditivas da variação nos escores brutos de cada um dos testes cognitivos avaliados.

As variáveis negativamente associadas ao desempenho cognitivo foram: 1) lesão localizada no esquerdo da RNM (em 13 testes cognitivos); 2) a duração da epilepsia (em 13 testes cognitivos); 3) a presença de esclerose do hipocampo (em 5 testes cognitivos); 4) discordância entre o registro ictal de superfície, idade de início das crises epiléticas recorrentes, tratamento com politerapia (em 3 testes cognitivos); 5) níveis sérios de DAEs (5 testes cognitivos sendo a carbamazepina em 3 e fenobarbital em 2); 6) frequência mensal das crises epiléticas e o lado da lesão na RNM (em 2 testes cognitivos); 7) não estar trabalhando (em 1 teste cognitivo). O grau da relação linear (coeficiente "r") entre os modelos finais de regressão e os respectivos testes cognitivos foram: 0.26 (fraca) para 1 teste cognitivo, 0.31 a 0.60 (moderada) para 16 testes e; 0.62 to 0.72 (moderadamente forte) para os 7 testes restantes. Os modelos de regressão linear apresentados são

capazes de predizer no máximo de 7 a 52% da variação nos escores dos testes cognitivos dos pacientes.

Tabela 2: Características clínicas, demográficas, neurorradiológicas e eletrofisiológicas dos pacientes com epilepsia do lobo temporal mesial associada à esclerose do hipocampo (ELTM-EH)

	Pacientes (n = 100)
Sexo	
Feminino	55
Masculino	45
Estado civil ^a	
Solteiro	44
Casado	41
Divorciado ou viúvo	15
Ocupação laboral com renda ^b	
Trabalhando	34
Dona de casa	28
Desempregado	23
Seguro de saúde	15
História de IPI	
Não	33
Sim	60
Desconhece	7
História familiar de epilepsia	
Não	44
Segundo grau ou distante	34
Primeiro grau	16
Não sabe	6
Lado da lesão mesial temporal na RNM	
Direito	43
Esquerdo	50
Bilateral ^c	7
Tipo de Lesão	
Esclerose do Hipocampo	97
Outro tipo de lesão	7
Concordância da zona de início ictal no VEEG e o lado da lesão na RNM	
Concordante	92
Discordante	8
Esquema de tratamento farmacológico ^d	
Monoterapia	40
Dois fármacos	50
Três ou mais fármacos	10
Benzodiazepínicos	

Não	52
Sim	48
Dominância manual	
Destro	92
Não destro	8
Média ± EP (Percentil 10 - 90)	
Idade (anos)	36 ± 1 (21 - 49)
Educação (anos)	7 ± 0.3 (2 - 12)
Duração da doença (anos)	23 ± 1 (10 - 41)
Idade de início da epilepsia (anos)	13 ± 0.8 (3 - 24)
Frequência mensal das crises^e	8 ± 0.8 (2 - 16)
Nível das drogas anti-epilépticas, DAEs (mcg/mL)^f	
Carbamazepina (CBZ), n = 73	6.8 ± 0.3 (4.5 - 10)
Oxcarbazepina (OXCZ), n = 10	16 ± 2.7 (5 - 30)
Fenobarbital (FNB), n = 33	25 ± 2 (15 - 41)
Difenilhidantoína (DFH), n = 15	10 ± 1.3 (6 - 19)
Ácido Valpróico (VA), n = 19	56 ± 7 (10 - 101)
Lamotrigina (LMT), n = 12	N.A.
Topiramato (TPM), n = 6	N.A.

^a Estado civil não

informado por 4 pacientes e 2 pacientes eram viúvos; ^b Três pacientes estavam estudando durante a avaliação; ^c Esclerose do hipocampo bilateral e simétrica (n = 2); predomínio à direita (n = 2); predomínio à esquerda (n = 3); ^d Dois pacientes estavam em uso de inibidor da recaptação de fluoxetina e 1 paciente e um em uso de risperidona. ^e Frequência mensal de crises discognitivas (mais frequentes) e generalizações secundárias (raras). ^f O nível sérico de lamotrigina e topiramato não foi avaliado. N.A. = não aplicável. Todos os pacientes em uso de lamotrigina ou topiramato também usavam carbamazepina.

Tabela 3: Associações entre as características clínicas, demográficas, neurorradiológicas e eletrofisiológicas dos pacientes com epilepsia do lobo temporal mesial associada à esclerose do hipocampo (ELTM-EH) e o desempenho cognitivo nos subtestes do WAIS.

Variáveis	Vocabulário	Cubos	Semelhanças	Completar figuras	Matrizes	Informação
Sexo						
Masculino	22.7 (1.2)	23.5 (2.1)	15.1 (0.9)	15.4 (0.7)	8.9 (0.8)	7.8 (0.6)
Feminino	21.3 (1.2)	21.7 (1.3)	14.2 (0.7)	13.5 (0.9)	8 (0.7)	5.8 (0.4)
	p = 0.43	p = 0.44	p = 0.41	p = 0.13	p = 0.39	p = 0.006
Estado Civil ^a						
Solteiro	21.8 (1.2)	23.1 (2.1)	14.8 (0.8)	14.7 (0.8)	9 (0.8)	6.9 (0.6)
Casado	22.8 (1.5)	22.3 (1.8)	15 (0.9)	14.3 (1.1)	8.2 (0.7)	6.9 (0.6)
Divorciado ou viúvo	19.8 (2.0)	20 (3.6)	11 (1.3)	13.3 (1.7)	7.5 (1.5)	5 (0.3)
	p = 0.59	p = 0.74	p = 0.08	p = 0.78	p = 0.62	p = 0.25
Ocupação laboral com renda						
Trabalhando	24.3 (1.9)	25.6 (2.4)	16.1 (1.1)	16.7 (1.2)	9.8 (1.0)	8 (0.9)
Desempregado	19.2 (0.9)	20.5 (1.5)	13.3 (0.6)	12.8 (0.8)	7.3 (0.6)	5.8 (0.4)
Recebendo seguro de saúde	25.4 (1.6)	21.7 (2.9)	14.5 (1.8)	13.9 (1.2)	8.7 (1.4)	6.2 (0.1)
	p = 0.006	p = 0.16	p = 0.06	p = 0.02	p = 0.09	p = 0.04
História de IPI						
Não	20.9 (1.2)	23.3 (2.2)	14.8 (0.9)	13.5 (1.0)	8.2 (0.9)	6.1 (0.6)
Sim	22.6 (1.2)	21.6 (1.5)	14.3 (0.7)	14.8 (0.8)	8.7 (0.7)	7 (0.5)
Desconhece	21.1 (2.9)	27.0 (4.1)	16.2 (2.9)	14.9 (1.8)	7.6 (1.8)	7.7 (1.5)
	p = 0.62	p = 0.47	p = 0.67	p = 0.60	p = 0.82	p = 0.45

Variáveis	Vocabulário	Cubos	Semelhanças	Completar figuras	Matrizes	Informação
História familiar de epilepsia						
Não	20.2 (0.9)	22.3 (1.8)	14.1 (0.8)	13.6 (0.8)	7.7 (0.7)	6.1 (0.4)
Segundo grau ou distante	23.2 (1.5)	22.5 (2.1)	14.5 (0.9)	14.4 (0.8)	8.8 (0.8)	7.4 (0.7)
Primeiro grau	23.8 (3.0)	23.7 (2.5)	15.1 (1.8)	14.2 (1.3)	10 (1.5)	6.4 (1.2)
Desconhece	23.5 (4.5)	21.5 (6.5)	16.7 (1.9)	20.5 (5.4)	7.7 (2.6)	9 (1.7)
	p = 0.32	p = 0.97	p = 0.72	p = 0.07	p = 0.46	p = 0.18
Lado da lesão na RNM						
Direito	24.3 (1.4)	25.5 (2.2)	16.4 (0.8)	15.2 (0.8)	10 (0.9)	7.5 (0.7)
Esquerdo	20.7 (1.1)	20.7 (1.3)	13.3 (0.8)	14.5 (0.9)	7.3 (0.5)	6.3 (0.5)
Bilateral ^b	16.6 (2.1)	17.4 (3.4)	12.0 (1.2)	8.1 (1.9)	6.9 (1.4)	4.9 (0.3)
	p = 0.03	p = 0.07	p = 0.009	p = 0.01	p = 0.02	p = 0.12
Tipo de lesão na RNM						
Não-EH	2.9 (3.0)	35 (6.6)	18 (1.8)	17.6 (1.8)	10 (2.4)	8.7 (2.2)
EH	21.7 (0.9)	21.6 (1.1)	14.3 (0.6)	14.1 (0.6)	8.3 (0.5)	6.6 (0.4)
	p = 0.35	p = 0.03	p = 0.08	p = 0.15	p = 0.39	p = 0.14
Concordância entre o lado da zona de início ictal e o da lesão						
Concordante	22.3 (0.9)	23.1 (1.2)	14.9 (0.5)	14.5 (0.6)	8.5 (0.5)	6.8 (0.4)
Discordante	17.7 (2.8)	16.2 (3.0)	11 (2.0)	13 (1.3)	7.6 (1.1)	5.6 (0.7)
	p = 0.17	p = 0.11	p = 0.05	p = 0.50	p = 0.64	p = 0.40

Variáveis	Vocabulário	Cubos	Semelhanças	Completar figuras	Matrizes	Informação
Esquema de tratamento farmacológico^c						
Monoterapia	23.6 (1.5)	24.8 (1.8)	15.4 (0.9)	16.6 (1.0)	9.4 (0.8)	7.6 (0.7)
Dois fármacos	21.1 (1.1)	22.0 (1.8)	14.0 (0.8)	13.3 (0.7)	8.2 (0.7)	6.1 (0.4)
Três ou mais fármacos	19.6 (2.3)	16.3 (2.2)	13.9 (1.2)	10.8 (2.1)	5.8 (0.9)	5.7 (0.8)
	p = 0.24	p = 0.11	p = 40	p = 0.004	p = 0.12	p = 0.11
Uso de benzodiazepínico						
Não	20.9 (1.1)	22.3 (1.8)	13.6 (0.7)	14 (1.0)	8.5 (0.7)	6.3 (0.5)
Sim	23 (1.3)	22.7 (1.5)	15.6 (0.8)	14.7 (0.7)	8.3 (0.7)	7.1 (0.6)
	p = 0.21	p = 0.87	p = 0.06	p = 0.58	p = 0.85	p = 0.26
Dominância manual						
Destro	22(0.9)	22.5 (1.2)	14.6 (0.6)	14.2 (0.6)	8.3 (0.5)	6.6 (0.4)
Não destro	22.2 (2.5)	22.2 (4.7)	14.5 (2.0)	15.6 (1.6)	9.2 (2.2)	7.6 (1.2)
	p = 0.92	p = 0.95	p = 0.97	p = 0.54	p = 0.63	p = 0.47
Idade (anos)						
	r = 0.16	r = 0.28	r = 0.34	r = 0.31	r = 0.43	r = 0.09
	r ² = 0.02	r ² = 0.08	r ² = 0.11	r ² = 0.09	r ² = 0.18	r ² = 0.01
	B = - 0.12	B = - 0.30	B = - 0.16	B = - 0.17	B = - 0.19	B = - 0.03
	p = 0.13	p = 0.005	p = 0.001	p = 0.002	p < 0.0001	p = 0.36

Variáveis	Vocabulário	Cubos	Semelhanças	Completar figuras	Matrizes	Informação
Anos de escolaridade	r = 0.58 r ² = 0.34 B = 1.46 p < 0.0001	r = 0.48 r ² = 0.23 B = 1.66 p < 0.0001	r = 0.67 r ² = 0.45 B = 1.10 p < 0.0001	r = 0.55 r ² = 0.30 B = 0.99 p < 0.0001	r = 0.42 r ² = 0.18 B = 0.63 p < 0.0001	r = 0.46 r ² = 0.21 B = 0.51 p < 0.0001
Tempo de doença (em anos)	r = 0.16 r ² = 0.03 B = - 0.13 p = 0.11	r = 0.22 r ² = 0.05 B = - 0.24 p = 0.03	r = 0.32 r ² = 0.10 B = - 0.16 p = 0.001	r = 0.30 r ² = 0.10 B = - 0.28 p = 0.004	r = 0.36 r ² = 0.13 B = - 0.17 p < 0.0001	r = 0.68 r ² = 0.005 B = - 0.23 p = 0.50
Idade de início da epilepsia (em anos)	r = 0.003 r ² = 0.00 B = 0.003 p = 0.98	r = 0.09 r ² = 0.01 B = - 0.13 p = 0.38	r = 0.03 r ² = 0.03 B = - 0.02 p = 0.74	r = 0.04 r ² = 0.002 B = - 0.03 p = 0.65	r = 0.1 r ² = 0.01 B = - 0.06 p = 0.33	r = 0.04 r ² = 0.001 B = - 0.02 p = 0.71
Frequência mensal das crises epiléticas	r = 0.06 r ² = 0.004 b = 0.07 p = 0.55	r = 0.13 r ² = 0.02 B = -0.20 p = 0.20	r = 0.04 r ² = 0.002 B = 0.03 p = 0.68	r = 0.02 r ² = 0.000 B = -0.02 p = 0.85	r = 0.02 r ² = 0.000 B = 0.02 p = 0.82	r = 0.06 r ² = 0.003 B = -0.03 p = 0.60

Variáveis	Vocabulário	Cubos	Semelhanças	Completar figuras	Matrizes	Informação
Nível sérico de anti-epilépticos (mcg/mL)						
Carbamazepina	r = 0.16 r ² = 0.02 b = -0.36 p = 0.12	r = 0.12 r ² = 0.01 B = -0.36 p = 0.25	r = 0.10 r ² = 0.01 B = -0.14 p = 0.34	r = 0.22 r ² = 0.05 B = -0.36 p = 0.03	r = 0.15 r ² = 0.02 B = -0.20 p = 0.14	r = 0.22 r ² = 0.05 B = -0.22 p = 0.03
Oxcarbazepina	r = 0.06 r ² = 0.004 b = 0.11 p = 0.55	r = 0.07 r ² = 0.005 B = 0.25 p = 0.04	r = 0.09 r ² = 0.01 B = 0.10 p = 0.39	r = 0.12 r ² = 0.01 B = 0.16 p = 0.24	r = 0.05 r ² = 0.002 B = -0.05 p = 0.63	r = 0.19 r ² = 0.4 B = 0.15 p = 0.07
Fenobarbital	r = 0.27 r ² = 0.07 b = - 0.19 p = 0.009	r = 0.26 r ² = 0.007 B = - 0.26 p = 0.01	r = 0.26 r ² = 0.07 B = - 0.12 p = 0.01	r = 0.31 r ² = 0.10 B = - 0.16 p = 0.002	r = 0.09 r ² = 0.009 B = - 0.04 p = 0.37	r = 0.22 r ² = 0.05 B = - 0.07 p = 0.03
Fenitoina	r = 0.07 r ² = 0.005 b = 0.17 p = 0.47	r = 0.000 r ² = 0.000 B = 0.001 p = 1.0	r = 0.04 r ² = 0.001 B = -0.06 p = 0.72	r = 0.13 r ² = 0.02 B = 0.22 p = 0.19	r = 0.09 r ² = 0.008 B = -0.12 p = 0.39	r = 0.05 r ² = 0.003 B = 0.05 p = 0.62

Variáveis	Vocabulário	Cubos	Semelhanças	Completar figuras	Matrizes	Informação
Ácido Valpróico	r = 0.12 r ² = 0.01 b = 0.04 p = 0.25	r = 0.36 r ² = 0.13 B = 0.18 p < 0.0001	r = 0.16 r ² = 0.03 B = 0.04 p = 0.11	r = 0.09 r ² = 0.001 B = 0.02 p = 0.91	r = 0.23 r ² = 0.05 B = 0.05 p = 0.03	r = 0.20 r ² = 0.04 B = 0.03 p = 0.05

Tabela 4: Associações entre as características clínicas, demográficas, neurorradiológicas e eletrofisiológicas dos pacientes com epilepsia do lobo temporal mesial associada à esclerose do hipocampo (ELTM-EH) e o desempenho cognitivo em testes de memória verbal.

Variáveis	ML 1º evoc	ML I	ML II	PP I	PP II	RAVLT total	RAVLT Ret.	RAVLT Tardia	RAVLT Rec
Sexo									
Masculino	17.8 (1.2)	29.2 (1.9)	14.5 (1.4)	11.3 (1.1)	3.4 (0.4)	36 (1.4)	6.2 (0.4)	5.4 (0.4)	9.8 (0.9)
Feminino	18.8 (1.0)	30.1 (1.5)	15 (1.1)	9.5 (0.9)	2.9 (0.3)	36.7 (1.2)	6 (0.3)	5.2 (0.4)	8.9 (0.5)
	p = 0.54	p = 0.70	p = 0.78	p = 0.22	p = 0.43	p = 0.68	p = 0.66	p = 0.84	p = 0.42
Estado Civil ^a									
Solteiro	17.4 (1.2)	28.3 (1.8)	14.1 (1.4)	10.5 (1.1)	3.1 (0.4)	36 (1.4)	6.3 (0.5)	5.3 (0.5)	10 (1.0)
Casado	19.4 (1.1)	31.5 (1.7)	15.8 (1.3)	10.8 (1.2)	3.4 (0.4)	37.4 (1.2)	6.0 (0.4)	5.3 (0.4)	8.8 (0.5)
Divorciado ou viúvo	17.7 (2.7)	28.6 (4.0)	13.6 (2.5)	7.3 (2.0)	2.4 (0.8)	35.4 (2.7)	6.3 (0.9)	5.6 (1.1)	9.4 (1.1)
	p = 0.50	p = 0.43	p = 0.62	p = 0.31	p = 0.53	p = 0.68	p = 0.86	p = 0.94	0.65
Ocupação laboral com renda									
Trabalhando	20.7 (1.5)	33.0 (2.2)	17.6 (1.6)	11.9 (1.3)	3.5 (0.5)	37.9 (1.6)	6.7 (0.5)	5.7 (0.5)	11.3 (1.3)
Desempregado	16.1 (1.1)	26.3 (1.6)	12.2 (1.2)	8.9 (1.0)	2.8 (0.4)	36 (1.2)	6.2 (0.4)	5.5 (0.4)	9 (0.5)
Recebendo seguro de saúde	18.8 (1.8)	30.7 (2.8)	15.3 (2.3)	8.9 (1.8)	2.7 (0.8)	32 (2.0)	4 (0.7)	3.3 (0.7)	7.5 (0.9)
	p = 0.03	p = 0.04	p = 0.02	p = 0.18	p = 0.44	p = 0.10	p = 0.005	p = 0.02	0.21
História de IPI									
Não	18.4 (1.3)	30.6 (1.9)	16.0 (1.5)	10.3 (1.3)	3.1 (0.5)	36.1 (1.5)	6.3 (0.5)	5.5 (0.6)	9 (0.6)
Sim	17.8 (1.1)	28.6 (1.6)	13.6 (1.2)	10 (0.9)	3.1 (0.3)	36.3 (1.2)	6 (0.3)	5.2 (0.3)	9.2 (0.7)
Desconhece	22.3 (3.1)	34.6 (4.6)	18.7 (3.3)	11.7 (3.4)	3.2 (1.1)	37.9 (4.2)	5.6 (1.1)	5.6 (1.3)	11.1 (1.2)
	p = 0.37	p = 0.40	p = 0.23	p = 0.87	p = 1.00	p = 0.90	p = 0.29	p = 0.87	0.60
História familiar de epilepsia									
Não	17.9 (1.1)	29.0 (1.8)	14.7 (1.3)	9.8 (1.1)	3.3 (0.4)	36.4 (1.4)	6.3 (0.4)	5.4 (0.5)	8.9 (0.5)
Segundo grau ou distante	18.7 (1.3)	30.5 (2.0)	14.5 (1.4)	10.4 (1.3)	2.7 (0.4)	34.9 (1.5)	5.5 (0.5)	4.9 (0.5)	9.8 (1.3)
Primeiro grau	18.6 (2.3)	29.7 (3.6)	14.7 (2.5)	10.0 (1.7)	3.1 (0.7)	37.2 (2.2)	6.4 (0.5)	5.5 (0.7)	8.4 (0.8)
Desconhece	19.2 (3.3)	29.8 (4.9)	17.5 (5.2)	13.3 (3.3)	3.7 (0.9)	42.0 (1.5)	7.2 (0.8)	6.5 (1.1)	12.3 (1.3)
	p = 0.96	p = 0.96	p = 0.90	p = 0.71	p = 0.75	p = 0.34	p = 0.44	p = 0.67	0.37
Lado da lesão na RNM									
Direito	20.5 (1.2)	33.1 (1.8)	18.6 (1.4)	13.3 (1.0)	4.4 (0.4)	39.6 (1.2)	7.4 (0.4)	6.2 (0.4)	9.8 (0.6)
Esquerdo	16.8 (1.1)	27.2 (1.7)	12.2 (1.2)	8.3 (1.0)	2.2 (0.3)	34.0 (1.3)	5.3 (0.4)	4.7 (0.4)	9.2 (0.9)
Bilateral ^b	15.7 (2.2)	26.1 (3.4)	9.1 (1.8)	4.9 (1.9)	1.3 (0.8)	33.3 (2.8)	4.1 (0.8)	4.1 (0.4)	7.0 (0.7)
	p = 0.05	p = 0.04	p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001	p = 0.007	P < 0.0001	p = 0.03	0.40

Variáveis	ML 1º evoc	ML I	ML II	PP I	PP II	RAVLT total	RAVLT Ret.	RAVLT Tardia	RAVLT Rec
Tipo de lesão na RNM									
Não-EH	23.4 (2.7)	38.1 (3.3)	24.6 (2.1)	14.9 (2.4)	4.9 (1.2)	43.3 (2.5)	8.6 (1.0)	8 (1.0)	10.7 (1.3)
EH	17.9 (0.8)	29 (1.2)	14 (0.9)	9.9 (0.7)	3 (0.3)	35.9 (0.9)	5.9 (0.3)	5.1 (0.3)	9.2 (0.5)
	p = 0.08	p = 0.05	p = 0.002	p = 0.07	p = 0.06	p = 0.03	p = 0.01	p = 0.01	0.45
Concordância entre o lado da zona de início ictal e o da lesão									
Concordante	18.5 (0.8)	300 (1.3)	15.1 (0.9)	10.3 (0.7)	3.2 (0.3)	36.6 (0.9)	6.2 (0.3)	5.4 (0.3)	9.4 (0.5)
Discordante	16.1 (2.3)	25.5 (3.6)	11.1 (3.0)	8.8 (3.1)	2.0 (1.0)	33.3 (3.2)	5.2 (1.3)	4.1 (1.1)	8.4 (1.2)
	p = 0.41	p = 0.30	p = 0.23	p = 0.63	p = 0.31	p = 0.31	p = 0.36	p = 0.31	0.51
Esquema de tratamento farmacológico ^c									
Monoterapia	19.3 (1.4)	31.4 (2.0)	16.9 (1.4)	11.9 (1.2)	3.4 (0.4)	37.3 (1.5)	6.3 (0.4)	5.7 (0.5)	9.8 (0.5)
Dois fármacos	17.9 (1.0)	28.9 (1.6)	13.6 (1.3)	9.5 (1.0)	3.0 (0.4)	36.0 (1.3)	6.1 (0.4)	5.1 (0.4)	9.4 (0.9)
Três ou mais fármacos	16.2 (2.0)	26.5 (2.8)	11.7 (2.3)	6.9 (1.5)	2.1 (0.6)	34.4 (1.8)	5.2 (0.7)	4.9 (0.7)	7.2 (1.0)
	p = 0.47	p = 0.41	p = 0.12	p = 0.11	p = 0.40	p = 0.61	p = 0.51	p = 0.56	0.35
Benzodiazepínicos									
Não	18.1 (1.1)	29.2 (1.6)	14.6 (2.3)	9.2 (1.0)	2.8 (0.4)	35.8 (1.1)	5.7 (0.4)	5.1 (0.4)	8.5 (1.5)
Sim	18.6 (1.2)	30.2 (1.8)	15.0 (1.3)	14.4 (1.0)	3.5 (0.4)	37.0 (1.4)	6.5 (0.4)	5.5 (0.5)	10.1 (1.9)
	p = 0.78	p = 0.67	p = 0.86	p = 0.14	p = 0.16	p = 0.54	p = 0.16	p = 0.54	0.11
Dominância manual									
Destro	18.4 (1.8)	29.8 (1.3)	14.9 (1.0)	10.0 (0.7)	3.0 (0.3)	36.5 (0.9)	6.1 (0.3)	5.4 (0.3)	9.5 (0.5)
Não destro	17.4 (1.7)	28.5 (2.5)	13.0 (1.8)	12.5 (2.8)	3.6 (0.8)	34.6 (2.7)	5.9 (0.9)	4.5 (0.6)	7.4 (1.2)
	p = 0.72	p = 0.77	p = 0.56	p = 0.34	p = 0.57	p = 0.57	p = 0.80	p = 0.42	0.25
Idade (anos)									
	r = 0.19	r = 0.19	r = 0.30	r = 0.38	r = 0.30	r = 0.39	r = 0.43	r = 0.47	r = 0.26
	r ² = 0.04	r ² = 0.03	r ² = 0.09	r ² = 0.15	r ² = 0.08	r ² = 0.15	r ² = 0.18	r ² = 0.20	r ² = 0.07
	B = - 0.13	B = - 0.20	B = - 0.24	B = - 0.23	B = - 0.07	B = - 0.31	B = - 0.11	B = 0.38	B = 0.38
	p = 0.06	p = 0.007	p = 0.003	p < 0.0001	p = 0.005	p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001	p = 0.01
Anos de escolaridade									
	r = 0.54	r = 0.59	r = 0.57	r = 0.48	r = 0.39	r = 0.40	r = 0.40	r = 0.47	r = 0.26
	r ² = 0.29	r ² = 0.34	r ² = 0.33	r ² = 0.23	r ² = 0.15	r ² = 0.16	r ² = 0.15	r ² = 0.20	r ² = 0.07
	B = 1.26	B = 0.06	B = 1.53	B = 1.00	B = 0.30	B = 1.06	B = 0.32	B = 0.38	B = 0.38
	p < 0.0001	p = 0.01							
	r = 0.22	r = 0.23	r = 0.31	r = 0.34	r = 0.25	r = 0.31	r = 0.34	r = 0.27	r = 0.24

Variáveis	ML 1º evoc	ML I	ML II	PP I	PP II	RAVLT total	RAVLT Ret.	RAVLT Tardia	RAVLT Rec
Tempo de doença (em anos)	$r^2 = 0.05$ B = - 0.16 p = 0.03	$r^2 = 0.05$ B = - 0.25 p = 0.02	$r^2 = 0.09$ B = - 0.25 p = 0.002	$r^2 = 0.12$ B = - 0.22 p = 0.001	$r^2 = 0.06$ B = - 0.006 p = 0.02	$r^2 = 0.10$ B = - 0.26 p = 0.002	$r^2 = 0.12$ B = - 0.09 p = 0.001	$r^2 = 0.07$ B = - 0.007 p = 0.007	$r^2 = 0.06$ B = - 0.11 p = 0.02
Idade de início da epilepsia (anos)	r = 0.01 $r^2 = 0.000$ B = 0.01 p = 0.91	r = 0.04 $r^2 = 0.001$ B = 0.05 p = 0.73	r = 0.54 $r^2 = 0.003$ B = 0.06 p = 0.60	r = 0.25 $r^2 = 0.001$ B = - 0.02 p = 0.82	r = 0.03 $r^2 = 0.001$ B = - 0.01 p = 0.76	r = 0.12 $r^2 = 0.02$ B = - 0.13 p = 0.23	r = 0.12 $r^2 = 0.01$ B = - 0.04 p = 0.25	r = 0.21 $r^2 = 0.04$ B = - 0.07 p = 0.04	r = 0.12 $r^2 = 0.02$ B = - 0.07 p = 0.23
Frequência mensal das crises epiléticas	r = 0.08 $r^2 = 0.006$ B = 0.08 p = 0.34	r = 0.04 $r^2 = 0.002$ B = 0.06 p = 0.70	r = 0.04 $r^2 = 0.001$ B = 0.04 p = 0.72	r = 0.08 $r^2 = 0.006$ B = - 0.008 p = 0.46	r = 0.13 $r^2 = 0.02$ B = - 0.04 p = 0.24	r = 0.007 $r^2 = 0.000$ B = - 0.009 p = 0.94	r = 0.15 $r^2 = 0.02$ B = - 0.06 p = 0.13	r = 0.14 $r^2 = 0.02$ B = - 0.06 p = 0.17	r = 0.10 $r^2 = 0.01$ B = - 0.07 p = 0.33
Nível das DAEs, (mcg/mL)									
Carbamazepina	r = 0.12 $r^2 = 0.001$ B = - 0.26 p = 0.23	r = 0.16 $r^2 = 0.02$ B = - 0.50 p = 0.12	r = 0.15 $r^2 = 0.02$ B = - 0.36 p = 0.15	r = 0.16 $r^2 = 0.02$ B = - 0.30 p = 0.13	r = 0.12 $r^2 = 0.01$ B = - 0.08 p = 0.28	r = 0.01 $r^2 = 0.0000$ B = - 0.03 p = 0.90	r = 0.09 $r^2 = 0.008$ B = - 0.007 p = 0.37	r = 0.13 $r^2 = 0.02$ B = - 0.10 p = 0.20	r = 0.05 $r^2 = 0.002$ B = 0.06 p = 0.65
Oxcarbazepina	r = 0.09 $r^2 = 0.01$ B = - 0.16 p = 0.36	r = 0.73 $r^2 = 0.005$ B = - 0.19 p = 0.47	r = 0.04 $r^2 = 0.002$ B = - 0.08 p = 0.70	r = 0.08 $r^2 = 0.006$ B = 0.13 p = 0.45	r = 0.06 $r^2 = 0.004$ B = 0.03 p = 0.57	r = 0.03 $r^2 = 0.001$ B = 0.05 p = 0.78	r = 0.12 $r^2 = 0.01$ B = 0.07 p = 0.23	r = 0.17 $r^2 = 0.03$ B = 0.11 p = 0.09	r = 0.001 $r^2 = 0.0000$ B = 0.000 p = 1.00
Fenobarbital	r = 0.20 $r^2 = 0.04$ B = - 0.14 p = 0.05	r = 0.22 $r^2 = 0.05$ B = - 0.23 p = 0.03	r = 0.26 $r^2 = 0.07$ B = - 0.20 p = 0.01	r = 0.22 $r^2 = 0.05$ B = - 0.13 p = 0.03	r = 0.17 $r^2 = 0.03$ B = 0.04 p = 0.10	r = 0.10 $r^2 = 0.01$ B = - 0.08 p = 0.32	r = 0.04 $r^2 = 0.002$ B = - 0.01 p = 0.70	r = 0.07 $r^2 = 0.004$ B = - 0.002 p = 0.52	r = 0.07 $r^2 = 0.005$ B = - 0.03 p = 0.48
Difenilhidantoína	r = 0.003 $r^2 = 0.000$ B = 0.006 p = 1.00	r = 0.001 $r^2 = 0.000$ B = - 0.002 p = 1.00	r = 0.02 $r^2 = 0.001$ B = - 0.06 p = 0.80	r = 0.09 $r^2 = 0.008$ B = 0.17 p = 0.40	r = 0.03 $r^2 = 0.001$ B = 0.02 p = 0.76	r = 0.13 $r^2 = 0.02$ B = - 0.31 p = 0.20	r = 0.07 $r^2 = 0.006$ B = - 0.06 p = 0.46	r = 0.06 $r^2 = 0.004$ B = - 0.05 p = 0.53	r = 0.06 $r^2 = 0.003$ B = - 0.08 p = 0.60
	r = 0.17	r = 0.17	r = 0.20	r = 0.07	r = 0.12	r = 0.10	r = 0.06	r = 0.06	r = 0.01

Variáveis	ML 1º evoc	ML I	ML II	PP I	PP II	RAVLT total	RAVLT Ret.	RAVLT Tardia	RAVLT Rec
Ácido Valpróico	$r^2 = 0.03$ B = 0.06 p = 0.09	$r^2 = 0.03$ B = 0.09 p = 0.08	$r^2 = 0.04$ B = 0.07 p = 0.06	$r^2 = 0.004$ B = 0.02 p = 0.53	$r^2 = 0.01$ B = 0.01 p = 0.24	$r^2 = 0.009$ B = 0.04 p = 0.34	$r^2 = 0.004$ B = 0.007 p = 0.53	$r^2 = 0.004$ B = 0.008 p = 0.55	$r^2 = 0.000$ B = 0.003 p = 0.91

Tabela 5: Associações entre as características clínicas, demográficas, neurorradiológicas e eletrofisiológicas dos pacientes com epilepsia do lobo temporal mesial associada à esclerose do hipocampo (ELTM-EH) e o desempenho cognitivo em testes de memória não-verbal.

Variáveis	RV imediata	RV tardio	ROCF cópia	ROCF imediata	ROCF tardio
Sexo					
Masculino	57.7 (2.9)	21.9 (2.6)	25.2 (1.0)	10 (0.8)	10.4 (0.8)
Feminino	64.5 (3.1)	30.8 (3.8)	28.6 (0.8)	14.2 (1.0)	15.5 (1.2)
	p = 0.12	p = 0.05	p = 0.009	p = 0.002	p = 0.001
Estado Civil ^a					
Solteiro	65.2 (3.0)	29.3 (3.2)	28.3 (0.8)	12.7 (1.0)	13.8 (1.3)
Casado	58 (3.4)	21.8 (3.5)	26.2 (1.0)	11.4 (1.1)	12.3 (1.0)
Divorciado ou viúvo	51.7 (7.2)	22.6 (6.1)	23.2 (2.5)	10.2 (1.7)	9.5 (1.3)
	p = 0.12	p = 0.26	p = 0.05	p = 0.50	p = 0.23
Atividade de Trabalho					
Trabalhando	68 (3.5)	33.6 (4.0)	29.1 (0.9)	15 (1.1)	16.4 (1.5)
Não trabalhando	55.1 (3.0)	21.4 (3.0)	25.5 (1.0)	10.2 (1.0)	10.7 (0.9)
Seguro de saúde	62.2 (5.6)	22.4 (6.3)	25.0 (1.4)	11 (1.3)	11.7 (1.5)
	p = 0.02	p = 0.05	p = 0.03	p = 0.008	p = 0.002
História de IPI					
Não	55.5 (4.3)	23.8 (3.9)	26.6 (1.2)	11.4 (1.2)	11.8 (1.2)
Sim	62.3 (2.4)	26.4 (2.7)	26.8 (0.9)	12 (1.9)	12.9 (1.0)
Desconhece	71.1 (6.4)	29.6 (13.4)	26.5 (2.0)	14 (2.0)	15.4 (1.9)
	p = 0.13	p = 0.78	p = 0.98	p = 0.68	p = 0.47

Variáveis	RV imediata	RV tardio	ROCF cópia	ROCF imediata	ROCF tardio
História familiar de epilepsia					
Não	56.6 (3.3)	24.9 (3.3)	25.5 (1.2)	11.1 (1.0)	12 (1.2)
Segundo grau ou distante	65 (3.3)	28.2 (4.1)	27.2 (1.0)	12.6 (1.2)	13.2 (1.2)
Primeiro grau	63.8 (5.0)	24 (4.6)	28.8 (1.2)	12.7 (2.9)	13.8 (1.8)
	p = 0.35	p = 0.90	p = 0.33	p = 0.70	p = 0.83
Lado da lesão					
Direito	65.3 (3.3)	32.4 (3.6)	26.6 (1.1)	12.5 (1.2)	13.9 (1.4)
Esquerdo	38.3 (2.9)	21.4 (2.9)	26.7 (0.9)	11.5 (0.9)	11.9 (0.9)
Bilateral ^b	49.4 (6.5)	15.7 (7.4)	27.7 (1.7)	10.3 (1.7)	10.5 (1.5)
	p = 0.09	p = 0.03	p = 0.91	p = 0.64	p = 0.31
Tipo de lesão na RNM					
Sem-EH	73.7 (9.1)	49.9 (10.3)	31.8 (1.2)	19 (3.7)	20.6 (3.4)
EH	59.7 (2.1)	23.9 (2.2)	26.4 (0.7)	11.3 (0.6)	12.1 (0.7)
	p = 0.08	p = 0.002	p = 0.03	p = 0.003	p = 0.003
Início EEG Ictal e lesão RM					
Concordante	60.9 (2.3)	26.2 (2.4)	26.7 (0.7)	12.1 (0.7)	13 (0.8)
Discordante	59.1 (5.4)	21.9 (7.4)	26.7 (2.9)	9.6 (1.2)	9.4 (1.6)
	p = 0.82	p = 0.60	p = 1.00	p = 0.31	p = 0.18

Variáveis	RV imediata	RV tardio	ROCF cópia	ROCF imediata	ROCF tardio
DAEs^c					
Monoterapia	62.3 (3.4)	30.7 (3.3)	28.5 (0.8)	12.8 (1.0)	14.1 (1.3)
Duas DAEs	60.2 (3.2)	25.1 (3.3)	26.0 (1.0)	11.6 (1.0)	12 (1.0)
Mais que duas DAEs	57.2 (5.3)	9.7 (6.2)	23.6 (2.1)	9.4 (1.8)	14.6 (1.6)
	p = 0.80	p = 0.02	p = 0.05	p = 0.35	p = 0.26
Benzodiazepínicos					
Não	62.6 (3.0)	28.2 (3.1)	27.9 (0.7)	12.1 (1.0)	13 (9)
Sim	58.7 (3.1)	23.3 (3.3)	25.5 (1.1)	11.6 (0.9)	12.4 (1.2)
	p = 0.36	p = 0.28	p = 0.07	p = 0.72	p = 0.69
Dominância manual					
Destro	60.5 (2.2)	26.1 (2.4)	26.7 (0.7)	11.6 (0.7)	12.6 (0.8)
Não destro	63.4 (6.0)	22 (4.7)	27.1 (2.5)	15 (2.6)	13.2 (2.3)
	p = 0.72	p = 0.63	p = 0.86	p = 0.16	p = 0.94
Idade (anos)	r = 0.40 r ² = 0.16 B = 0.73 p < 0.0001	r = 0.32 r ² = 0.10 B = 0.63 p = 0.002	r = 0.49 r ² = 0.24 B = 0.29 p < 0.0001	r = 0.37 r ² = 0.14 B = - 0.22 p < 0.0001	r = 0.40 r ² = 0.16 B = - 0.27 p < 0.0001
Educação (anos)	r = 0.56 r ² = 0.31 B = 3.45 p < 0.0001	r = 0.43 r ² = 0.18 B = 2.81 p < 0.0001	r = 0.48 r ² = 0.23 B = 0.92 p < 0.0001	r = 0.46 r ² = 0.22 B = 0.93 p < 0.0001	r = 0.46 r ² = 0.21 B = 1.02 p < 0.0001

Variáveis	RV imediata	RV tardio	ROCF cópia	ROCF imediata	ROCF tardio
Duração da doença (anos)	r = 0.23 r ² = 0.05 B = - 0.43 p = 0.03	r = 0.35 r ² = 0.10 B = - 0.61 p = 0.003	r = 0.42 r ² = 0.18 B = - 0.25 p < 0.0001	r = 0.35 r ² = 0.12 B = - 0.22 p < 0.0001	r = 0.37 r ² = 0.01 B = - 0.25 p < 0.0001
Idade de início da epilepsia (anos)	r = 0.25 r ² = 0.06 B = - 0.59 p = 0.02	r = 0.06 r ² = 0.004 B = - 0.15 p = 0.57	r = 0.13 r ² = 0.02 B = - 0.10 p = 0.19	r = 0.10 r ² = 0.10 B = - 0.08 p = 0.32	r = 0.11 r ² = 0.01 B = - 0.9 p = 0.29
Frequência mensal das crises	r = 0.05 r ² = 0.00 B = - 0.13 p = 0.66	r = 0.11 r ² = 0.01 B = - 0.31 p = 0.30	r = 0.05 r ² = 0.002 B = - 0.04 p = 0.65	r = 0.15 r ² = 0.02 B = - 0.13 p = 0.16	r = 0.10 r ² = 0.01 B = - 0.10 p = 0.31
Nível das DAEs, (mcg/mL) Carbamazepina	r = 0.21 r ² = 0.04 B = - 1.10 p = 0.32	r = 0.19 r ² = 0.04 B = - 1.10 p = 0.37	r = 0.23 r ² = 0.05 B = - 0.44 p = 0.23	r = 0.13 r ² = 0.02 B = - 0.27 p = 0.49	r = 0.21 r ² = 0.04 B = - 0.40 p = 0.28

Variáveis	RV imediata	RV tardio	ROCF cópia	ROCF imediata	ROCF tardio
Oxcarbazepina	r = 0.33 r ² = 0.11 B = 1.51 p = 0.10	r = 0.33 r ² = 0.11 B = 1.74 p = 0.10	r = 0.23 r ² = 0.05 B = 0.41 p = 0.22	r = 0.31 r ² = 0.10 B = 0.62 p = 0.09	r = 0.36 r ² = 0.13 B = 0.66 p = 0.05
Fenobarbital	r = 0.10 r ² = 0.01 B = 0.17 p = 0.62	r = 0.21 r ² = 0.04 B = 0.40 p = 0.30	r = 0.16 r ² = 0.03 B = - 0.10 p = 0.40	r = 0.27 r ² = 0.08 B = - 0.18 p = 0.14	r = 0.20 r ² = 0.04 B = - 0.12 p = 0.28
Difenilhidantoína	r = 0.01 r ² = 0.000 B = 0.09 p = 1.00	r = 0.17 r ² = 0.03 B = 1.57 p = 0.41	r = 0.006 r ² = 0.000 B = 0.02 p = 1.00	r = 0.22 r ² = 0.001 B = 0.008 p = 0.90	r = 0.07 r ² = 0.004 B = - 0.22 p = 0.73
Ácido Valpróico	r = 0.10 r ² = 0.01 B = - 0.24 p = 0.63	r = 0.14 r ² = 0.02 B = - 0.40 p = 0.49	r = 0.20 r ² = 0.04 B = 0.09 p = 0.28	r = 0.08 r ² = 0.007 B = 0.04 p = 0.66	r = 0.14 r ² = 0.20 B = 0.06 p = 0.46

Tabela 6: Associações entre as características clínicas, demográficas, neurorradiológicas e eletrofisiológicas dos pacientes com epilepsia do lobo temporal mesial associada à esclerose do hipocampo (ELTM-EH) e o desempenho cognitivo em testes de linguagem, memória de trabalho, e testes de fluência não verbal.

Variáveis	BNT	Fluência letras	Fluência categoria	5 Pontos	Números
Sexo					
Masculino	36.7 (1.6)	19.4 (1.1)	11.4 (0.5)	19.9 (1.7)	11.4 (0.4)
Feminino	33.1 (1.3)	18.8 (1.2)	10.1 (0.6)	18.1 (1.3)	10.7 (0.4)
	p = 0.08	p = 0.71	p = 0.14	p = 0.42	p = 0.30
Estado Civil ^a					
Solteiro	36.4 (1.5)	17.4 (1.2)	10.5 (0.6)	20.6 (1.7)	11.7 (0.4)
Casado	34.6 (1.6)	21.7 (1.3)	11.3 (0.7)	18.5 (1.6)	10.2 (0.4)
Divorciado ou viúvo	28.7 (2.3)	16.0 (1.4)	9.3 (0.8)	12.4 (1.4)	10.5 (0.6)
	p = 0.07	p = 0.02	p = 0.32	p = 0.05	p = 0.03
Atividade de Trabalho					
Trabalhando	39.1 (1.7)	22.0 (1.6)	12.2 (0.8)	22.0 (2.0)	11.0 (0.5)
Não trabalhando	31.9 (1.3)	17.3 (1.0)	9.9 (0.5)	16.6 (1.2)	11.0 (0.5)
Seguro de saúde	32.2 (3.0)	19.0 (1.7)	9.3 (0.7)	15.6 (2.9)	11.0 (0.5)
	p = 0.003	p = 0.04	p = 0.009	p = 0.04	p = 1.00
História de IPI					
Não	33.8 (2.0)	19.5 (1.3)	9.6 (0.5)	17.6 (1.7)	10.9 (0.5)
Sim	35.5 (1.2)	18.9 (1.1)	11.5 (0.6)	19.4 (1.3)	11.2 (0.3)
Desconhece	32.6 (3.2)	17.9 (1.8)	9.9 (1.7)	20.1 (4.8)	10.0 (1.3)
	p = 0.61	p = 0.90	p = 0.08	p = 0.71	p = 0.60

Variáveis	BNT	Fluência letras	Fluência categoria	5 Pontos	Números
História familiar de epilepsia					
Não	33.5 (1.4)	19.2 (1.1)	10.9 (0.5)	17.7 (1.6)	10.9 (0.5)
Segundo grau ou distante	35.6 (1.9)	18.8 (1.2)	10.3 (0.6)	19.4 (1.8)	11.3 (0.5)
Primeiro grau	34.7 (2.9)	16.8 (2.1)	10.4 (1.1)	20.7 (2.5)	10.6 (0.4)
Desconhece	39.7 (4.7)	25.7 (6.6)	12.8 (3.4)	21.0 (5)	11.2 (1.0)
	p = 0.50	p = 0.16	p = 0.58	p = 0.70	p = 0.86
Lado da lesão					
Direito	38.0 (1.6)	19.5 (1.3)	11.3 (0.6)	19.5 (1.5)	11.8 (0.5)
Esquerdo	33.0 (1.4)	19.5 (1.1)	10.5 (0.6)	18.5 (1.6)	10.6 (0.3)
Bilateral ^b	26.3 (1.5)	13.1 (2.4)	8.9 (1.4)	17.4 (3.3)	8.9 (0.7)
	p = 0.003	p = 0.14	p = 0.30	p = 0.84	p = 0.01
Lesão mesial temporal					
Sem-EH	41.6 (3.0)	20.0 (1.7)	10.3 (0.9)	24.1 (3.6)	10.9 (1.1)
EH	34.2 (1.0)	19.0 (0.9)	10.7 (0.4)	18.4 (1.0)	11.0 (0.3)
	p = 0.06	p = 0.75	p = 0.76	p = 0.14	p = 0.88
Início EEG Ictal e lesão RM					
Concordante	35.5 (1.0)	19.4 (0.9)	11.0 (0.4)	19.0 (1.1)	11.0 (0.3)
Discordante	25.0 (1.8)	15.0 (1.1)	8.0 (0.6)	17.2 (4.0)	10.7 (1.4)
	p = 0.006	p = 0.11	p = 0.04	p = 0.70	p = 0.80

Variáveis	BNT	Fluência letras	Fluência categoria	5 Pontos	Números
DAEs (tabela) ^c					
Monoterapia	37.5 (1.6)	22.0 (1.4)	11.7 (0.7)	20.7 (1.7)	11.7 (0.5)
Duas DAEs	33.2 (1.3)	16.8 (1.0)	10.0 (0.5)	18.3 (1.3)	11.2 (0.4)
Mais que duas DAEs	31.6 (3.6)	18.8 (2.6)	10.1 (1.5)	2.9 (3.1)	9.6 (0.6)
	p = 0.08	p = 0.01	p = 0.12	p = 0.13	p = 0.25
Benzodiazepínicos					
Não	34.2 (1.2)	19.0 (1.2)	11.1 (0.6)	18.2 (1.4)	10.8 (0.4)
Sim	35.2 (1.7)	19.1 (1.1)	10.3 (0.5)	19.6 (1.6)	11.1 (0.4)
	p = 0.68	p = 0.92	p = 0.28	p = 0.51	p = 0.78
Dominância manual					
Destro	34.8 (1.1)	19.0 (0.9)	10.7(0.4)	19.9(1.1)	11.0(0.3)
Não destro	34.0 (3.3)	20.1 (2.6)	10.4(1.3)	18.0(3.0)	11.6(1.4)
	p = 0.82	p = 0.70	p = 0.80	p = 0.80	p = 0.54
Idade (anos)	r = 0.41 r ² = 0.18 B = - 0.37 p < 0.0001	r = 0.16 r ² = 0.02 B = - 0.12 p = 0.12	r = 0.25 r ² = 0.07 B = - 0.09 p = 0.01	r = 0.41 r ² = 0.17 B = - 0.36 p < 0.0001	r = 0.26 r ² = 0.07 B = - 0.07 p = 0.01
	r = 0.62	r = 0.37	r = 0.29	r = 0.62	r = 0.23

Variáveis	BNT	Fluência letras	Fluência categoria	5 Pontos	Números
Educação (anos)	$r^2 = 0.39$ B = 1.85 p < 0.0001	$r^2 = 0.14$ B = 0.90 p < 0.0001	$r^2 = 0.08$ B = 0.34 p = 0.004	$r^2 = 0.38$ B = 1.81 p < 0.0001	$r^2 = 0.05$ B = 0.2 p = 0.02
Duração da doença (anos)	r = 0.34 $r^2 = 0.12$ B = - 0.31 p = 0.001	r = 0.19 $r^2 = 0.04$ B = - 0.14 p = 0.06	r = 0.13 $r^2 = 0.02$ B = - 0.05 p = 0.20	r = 0.34 $r^2 = 0.12$ B = - 0.30 p = 0.001	r = 0.25 $r^2 = 0.06$ B = - 0.07 p = 0.01
Idade de início da epilepsia (anos)	r = 0.17 $r^2 = 0.03$ B = - 0.2 p = 0.11	r = 0.03 $r^2 = 0.001$ B = - 0.03 p = 0.79	r = 0.14 $r^2 = 0.02$ B = - 0.06 p = 0.17	r = 0.13 $r^2 = 0.02$ B = - 0.16 p = 0.21	r = 0.001 $r^2 = 0.00$ B = 0.00 p = 1.0
Frequência mensal das crises	r = 0.10 $r^2 = 0.01$ B = - 0.3 p = 0.36	r = 0.005 $r^2 = 0.000$ B = 0.005 p = 0.97	r = 0.05 $r^2 = 0.00$ B = - 0.03 p = 0.66	r = 0.04 $r^2 = 0.002$ B = 0.06 p = 0.70	r = 0.13 $r^2 = 0.02$ B = 0.05 p = 0.21

Variáveis	BNT	Fluência letras	Fluência categoria	5 Pontos	Números
Nível das DAEs, (mcg/mL)					
Oxcarbazepina	r = 0.24 r ² = 0.06 B = 0.56 p = 0.20	r = 0.09 r ² = 0.008 B = - 0.13 p = 0.63	r = 0.03 r ² = 0.001 B = 0.10 p = 0.87	r = 0.02 r ² = 0.000 B = 0.03 P = 0.94	r = 0.12 r ² = 0.01 B = - 0.008 p = 0.54
Carbamazepina	r = 0.19 r ² = 0.04 B = 0.47 p = 0.33	r = 0.13 r ² = 0.02 B = - 0.19 p = 0.49	r = 0.18 r ² = 0.03 B = - 0.17 p = 0.35	r = 0.20 r ² = 0.04 B = - 0.41 p = 0.30	r = 0.02 r ² = 0.000 B = - 0.02 p = 0.91
Fenobarbital	r = 0.06 r ² = 0.004 B = - 0.05 p = 0.75	r = 0.34 r ² = 0.12 B = - 0.15 p = 0.07	r = 0.10 r ² = 0.01 B = 0.03 p = 0.62	r = 0.08 r ² = 0.01 B = 0.05 p = 0.70	r = 0.02 r ² = 0.000 B = 0.004 p = 0.93
Fenitoina	r = 0.18 r ² = 0.03 B = - 0.80 p = 0.33	r = 0.16 r ² = 0.02 B = 0.38 p = 0.41	r = 0.06 r ² = 0.003 B = - 0.90 p = 0.80	r = 0.000 r ² = 0.000 B = 0.001 p = 1.0	r = 0.15 r ² = 0.02 B = - 0.20 p = 0.42
	r = 0.40	r = 0.07	r = 0.22	r = 0.51	r = 0.03

Variáveis	BNT	Fluência letras	Fluência categoria	5 Pontos	Números
Ácido Valpróico	$r^2 = 0.16$ B = 0.23 p = 0.03	$r^2 = 0.01$ B = 0.02 p = 0.71	$r^2 = 0.05$ B = 0.05 p = 0.25	$r^2 = 0.26$ B = 0.24 p = 0.01	$r^2 = 0.001$ B = -0.01 p = 0.90

Tabela 7: Regressões logísticas lineares múltiplas mostrando as variáveis preditivas independentes para o desempenho nos testes cognitivos em pacientes com ELTM-EH refratários ao tratamento farmacológico.

Testes Cognitivos	R	R²	B coeficiente	“p” nível
Vocabulário	0.60	0.36		
Constante			15.3	< 0.0001
Lado da lesão na RNM ^a			- 2.1	0.04
Anos de escolaridade			1.4	< 0.0001
Cubos	0.53	0.26		
Constante			10.6	< 0.0001
Tipo de lesão na RNM ^b			- 10.5	< 0.01
Anos de escolaridade			1.6	< 0.0001
Semelhanças	0.71	0.49		
Constante			14.4	< 0.0001
Lado da lesão na RNM ^a			- 1.3	< 0.05
Concordância entre o lado da zona de início ictal e o da lesão ^c			- 2.7	0.05
Tempo de doença (em anos) ^d			- 1.8	< 0.05
Anos de escolaridade			7.4	< 0.0001
Completar figures	0.64	0.41		
Constante			13.4	< 0.0001
Lado da lesão na RNM ^a			- 1.5	0.05
Nível sérico de Fenobarbital (mcg/mL)			- 0.1	0.02
Nível sérico de Carbamazepina (mcg/mL)			- 0.4	0.01
Anos de escolaridade			0.8	< 0.0001

Matrizes	0.52	0.27		
Constante			10.2	< 0.0001
Lado da lesão na RNM ^a			- 1.5	0.05
Tempo de doença (em anos) ^d			- 0.1	0.002
Anos de escolaridade			0.4	0.006
Informação	0.56	0.32		
Constante			- 0.4	0.81
Gênero masculino ^e			1.9	0.003
Nível sérico de Carbamazepina (mcg/mL)			- 0.2	0.04
Tempo de doença (em anos) ^d			- 0.1	0.05
Anos de escolaridade			0.5	< 0.0001
Memória lógica verbal 1º	0.54	0.29		
Constante			9.0	< 0.0001
Anos de escolaridade			1.3	< 0.0001
Memória lógica I	0.58	0.34		
Constante			14.0	< 0.0001
Anos de escolaridade			2.0	< 0.0001
Memória lógica II	0.66	0.44		
Constante			25.8	< 0.0001
Tipo de lesão na RNM ^b			- 7.4	0.008
Lado da lesão na RNM ^a			- 3.7	0.002
Anos de escolaridade			1.3	< 0.0001

PP I				
Constante	0.64	0.40	16.1	< 0.0001
Lado da lesão na RNM ^a			- 3.9	< 0.0001
Nível sérico de Carbamazepina (mcg/mL)			- 0.3	0.05
Tempo de doença (em anos)			- 0.1	0.01
Anos de escolaridade			0.7	< 0.0001
PP II				
Constante	0.56	0.31	5.1	< 0.0001
Lado da lesão na RNM ^a			- 1.6	< 0.0001
Anos de escolaridade			0.2	0.007
RAVLT				
Constante	0.49	0.24	40.0	< 0.0001
Lado da lesão na RNM ^a			- 3.1	0.02
Tempo de doença (em anos) ^d			- 0.2	0.03
Anos de escolaridade			0.8	0.004
RAVLT Imediata				
Constante	0.58	0.34	9.2	< 0.0001
Lado da lesão na RNM ^a			- 1.5	< 0.0001
Tempo de doença (em anos) ^d			- 0.1	0.004
Frequência mensal das crises epiléticas ^g			- 0.1	0.05
Anos de escolaridade			0.2	0.01
	0.57	0.32		

RAVLT Tardia				
Constante			8.1	< 0.0001
Lado da lesão na RNM ^a			- 0.7	0.05
Tempo de doença (em anos)			- 0.08	0.006
Idade de início das crises recorrentes			- 0.1	0.004
Frequência mensal das crises epiléticas			- 0.1	0.05
Anos de escolaridade			0.3	0.003
RAVLT Rec				
	0.26	0.07		
Constante			6.6	< 0.0001
Anos de escolaridade			0.4	0.01
RV imediata				
	0.59	0.34		
Constante			42.3	< 0.0001
Idade de início das crises recorrentes (em anos) ^d			- 0.5	0.04
Anos de escolaridade			3.3	< 0.0001
RV Tardia				
	0.57	0.33		
Constante			65.5	< 0.0001
Tipo da Lesão na RNM ^b			- 17.5	0.02
Esquema de tratamento farmacológico ^f			- 6.9	0.02
Lado da lesão na RNM ^a			- 6.7	0.03
Anos de escolaridade			2.3	< 0.0001
	0.62	0.38		

ROCF Cópia				
Constante			31.6	< 0.0001
Tempo de doença (em anos)			- 0.1	0.008
Uso de benzodiazepínico ^h			- 3.2	0.004
Esquema de tratamento farmacológico ^f			- 1.6	0.05
Anos de escolaridade			0.8	< 0.0001
ROCF imediata				
	0.54	0.30		
Constante			18.6	< 0.0001
Tipo de lesão na RNM ^b			- 5.1	0.03
Tempo de doença (em anos) ^d			- 0.1	0.05
Idade de início das crises recorrentes			- 0.2	0.03
Esquema de tratamento farmacológico			- 1.6	0.05
Anos de escolaridade			0.8	< 0.0001
ROCF tardia				
	0.55	0.30		
Constante			20.6	< 0.0001
Tipo de lesão na RNM ^b			- 5.5	0.05
Tempo de doença (em anos) ^d			- 0.1	0.02
Anos de escolaridade			0.8	< 0.0001
BNT				
	0.72	0.52		
Constante			43.3	< 0.0001
Lado da lesão na RNM ^a			- 3.0	0.01
Tempo de doença (em anos) ^d			- 0.2	0.01
Concordância entre o lado da zona de início ictal e da lesão			- 9.7	0.001
Anos de escolaridade			1.5	< 0.0001

Fluência letras	0.48	0.23		
Constante			15.7	< 0.0001
<u>Nível sérico de Fenobarbital (mcg/mL)</u>			- 0.2	0.002
Anos de escolaridade			0.8	0.005
Fluência categorias	0.40	0.16		
Constante			14.5	< 0.0001
Concordância entre o lado da zona de início ictal e da lesão ^c			- 3.0	0.02
<i>Ocupação laboral</i> ^g			- 1.0	0.03
Anos de escolaridade			0.2	0.05
Cinco pontos	0.64	0.41		
Constante			10.6	0.001
Tempo de doença (em anos) ^d			- 0.2	0.04
Anos de escolaridade			1.7	0.0001
Digitos	0.37	0.14		
Constante			15.6	< 0.0001
Lado da lesão temporal na RNM ^a			- 1.3	0.004
Tempo de doença ^d			- 0.1	0.02

^a Lado da lesão mesial temporal RNM (Direita = 1, Esquerda = 2, Bilateral = 3);

^b Tipo de lesão na RNM (Não-EMT = 1, EMT = 2);

^c Concordância da zona de início ictal no VEEG e o lado da lesão na RNM (Concordante = 1; Discordante em ao menos 1 crise = 2);

^d Considerou-se o início da doença a idade em que o paciente passou a apresentar crises recorrentes;

^e Gênero (Feminino = 1; Masculino = 2);

^f Esquema de tratamento farmacológico (Monoterapia = 1; Dois fármacos = 2; Três ou mais fármacos = 3);

^g Ocupação laboral com renda (Trabalhando = 1; Desempregado; 3 = Seguro saúde);

^g Estimativa do número de crises com perda comprometimento da consciência no último ano (a maioria sem generalização secundária);

^h Uso de benzodiazepínico como adjuvante para o controle das crises epiléticas (Não usa BDs = 1; Usa BDZ = 2);

5. DISCUSSÃO

Neste estudo demonstramos que as variáveis clínicas, demográficas, radiológicas e eletrofisiológicas rotineiramente investigadas durante a avaliação pré-cirúrgica de pacientes com ELTM-EH refratária são capazes de prever no máximo entre 7 e 52% da variação nos escores dos testes cognitivos aplicados na avaliação neuropsicológica de 100 pacientes com ELTM.

Embora vários estudos prévios tenham identificado variáveis clínicas, demográficas, radiológicas e eletrofisiológicas associadas a testes relacionados aos diferentes domínios cognitivos (Jokeit, Ebner 1999; Jokeit, Schacher 2004), este é o primeiro estudo da literatura investigando os preditivos para vários testes cognitivos. Os resultados mostram uma limitação evidente para as variáveis comumente utilizadas na decisão cirúrgica de pacientes com ELTM predizerem o desempenho cognitivo de nossos pacientes.

A maioria dos estudos envolvendo cognição e epilepsia é realizada em países desenvolvidos. Um aspecto importante é o fato de que a maioria da população mundial vive em países em desenvolvimento em condições sociais bastante peculiares, muitas das vezes adversas, incluindo a baixa escolaridade. É bem conhecida a associação positiva entre a escolaridade e o desempenho cognitivo tanto em indivíduos hígidos como portadores de doenças neurológicas. Recentemente demonstramos esta associação em 14 de 15 testes cognitivos aplicados 12 meses após a alta hospitalar de pacientes vítimas de traumatismo crânio-encefálico grave atendidos no Hospital Governador Celso Ramos (de Oliveira Thais et al. 2012). Achados semelhantes foram observados em amostras de pacientes vítimas de trauma craniano de outras populações (Sumowski et al. 2013). Há um consenso da existência de uma maior reserva cognitiva para tolerar o impacto de lesões cerebrais sobre a cognição. Esta reserva parece aplicar-se não apenas às lesões de natureza estática (como o trauma craniano), mas também em doenças sabidamente degenerativas como no caso do Alzheimer (Ewers et al. 2013) e da Doença de Parkinson (Hindle, Martyr, Clare 2014). Este efeito protetor da escolaridade parece manter-se mesmo quando são considerados pacientes com baixos níveis de escolaridade formal (Farfel et al. 2013). Portanto, o nível de escolaridade forma seja um fator protetor para uma queda no desempenho cognitivo de pacientes neurológicos, e acreditamos que isso se aplique também aos pacientes de nosso estudo.

No caso específico da ELTM é importante ter em mente o fato de que as crises recorrentes iniciem na segunda década de vida, e o abandono da escola frequentemente pode ocorrer mesmo antes do surgimento das crises. Em um estudo recente, ainda não publicado por nosso grupo (Cavallazzi 2012), observamos que dentre os pacientes com ELTM e baixa escolaridade (média de 4 anos), aqueles que abandonaram a escola por não conseguirem aprender, quando adultos apresentaram deficiências cognitivas em um número maior de testes que os pacientes com mesmo nível de escolaridade mas que abandonaram a escola por outros motivos (como por exemplo para trabalhar). A associação se manteve significativa mesmo após a correção para a idade de início das crises epiléticas indicando que no caso dos pacientes com ELTM a baixa escolaridade decorrente da evasão escolar motivada pela incapacidade de aprender possa ser um marcador da existência de algum grau de disfunção cerebral já estabelecida nos pacientes antes de surgirem crises epiléticas. Nestes casos a baixa escolaridade pode ser um marcador da lesão prévia que fez o paciente parar de estudar, e ao mesmo tempo diminuir a reserva cognitiva (como descrito acima para outras doenças neurológicas) após o início das crises recorrentes.

A importância da escolaridade no contexto da reserva neurológica é muito pouco discutida no Brasil, e com o progressivo envelhecimento de nossa população pode tornar-se um fator importante para aumentar os custos diretos e indiretos relacionados não somente com pacientes com epilepsias graves, mas também nas doenças neurodegenerativas. De acordo com o censo escolar de 2007 do Instituto Nacional de Estudos e Pesquisas Educacionais Anísio Teixeira (INEP/MEC) 3,6 milhões de jovens matriculados no Ensino Médio, apenas 1,8 milhão concluem esse grau. Em 2007 a taxa de evasão foi de 13,3% no Ensino Médio (segundo grau) contra 6,7% de 5ª a 8ª série e 3,2% de 1ª a 4ª série (INEP 2007). Somam-se aos problemas relacionados à epilepsia propriamente dita outros obstáculos impeditivos para a manutenção das nossas crianças na escola como, por exemplo, a necessidade de trabalhar para ajudar a família ou mesmo próprio sustento; o ingresso na criminalidade e na violência; o convívio familiar conflituoso e a má qualidade do ensino.

A duração da epilepsia também tem sido associada negativamente ao desempenho cognitivo de pacientes com ELTM (Jokeit, Ebner 1999). Em nossa amostra de pacientes o desempenho cognitivo esteve negativamente associado a 13 dos 25 testes cognitivos avaliados. Alguns estudos chegam a sugerir uma associação entre declínio cognitivo em pacientes com ELTM e a cronicidade da doença. (Helmstaedter et al.

2003) Esta associação foi questionada pelos mesmos autores (Helmstaedter, Elger 2009) ao analisarem o desempenho cognitivo de 1156 pacientes com epilepsia de lobo temporal e 1000 controles hígidos. Neste estudo bastante elegante foi possível observar de forma que a inclinação da curva que correlaciona o desempenho de memória e a idade em que foi avaliada a memória dos pacientes com epilepsia não foi significativamente diferente dos controles. O que se observa é que os pacientes já partem de um desempenho de memória inferior, o qual se mantém inferior ao longo de todas as idades, porém sem acentuação da curva de queda quando comparado aos controles hígidos.

Embora o número de casos de pacientes com epilepsia mesial temporal decorrente de lesões não envolvendo o hipocampo tenha sido pequeno em nossa amostra ($n = 7$), foi suficiente para demonstrar a associação independente entre o tipo de lesão que os pacientes apresentam na região mesial temporal e o desempenho cognitivo. A presença de lesão mesial diferente da esclerose do hipocampo esteve negativamente associada ao desempenho cognitivo em 5 testes neuropsicológicos incluindo os de memória declarativa verbal e não verbal. A hipótese mais plausível para explicar esta associação é que as lesões estruturais nos casos não associados à esclerose do hipocampo se localizam no giro parahipocampal e amígdala o que parece acarretar um impacto menor sobre a fisiologia da consolidação da memória (Helmstaedter, Elger 2009) quando comparada à lesão estrutural do hipocampo propriamente dito como no caso da esclerose do hipocampo. Além disso, embora na maioria dos casos a esclerose do hipocampo seja predominantemente mais evidente em apenas um dos hipocampos, o exame microscópico (Thom et al. 2010) ou volumétrico por ressonância nuclear magnética (Araújo et al. 2006) demonstra que a doença é bilateral, embora na maioria das vezes assimétrica. Além disso, também é possível observar uma perda neuronal em estruturas adjacentes ao hipocampo como a amígdala e o giro-parahipocampal (Malmgren, Thom 2012), o que poderia colaborar ainda mais para as dificuldades cognitivas em especial nos processos de memória (Jerusalinsky et al. 1992; Izquierdo et al. 1993 (1); Izquierdo et al. 1993 (2); Walz et al. 2000; Walz et al. 1999). Além disso, a distribuição das lesões nas diferentes sub-regiões do hipocampo bem como ao longo do seu eixo longitudinal podem apresentar variações consideráveis entre os pacientes com esclerose do hipocampo (Thom et al. 2010). Estas variações justificariam, ao menos em parte, (Poppenk et al. 2013) as diferenças no desempenho cognitivo de pacientes com esclerose mesial temporal que aparentemente apresentam uma relativa semelhança nas

manifestações clínicas e de neuroimagem por ressonância magnética (Castro et al. 2013).

Funções da região prefrontal, incluindo a deficiências na atenção e funções executivas são em geral menos prejudicadas em pacientes com ELTM (Jokeit, Schacher 2004). Dificuldades de linguagem envolvendo nomeação também são comuns, em especial quando o lobo temporal envolvido é o do hemisfério dominante, como observado em nosso estudo, sugerindo uma relação funcional entre as áreas extra-temporais de linguagem e as estruturas do lobo temporal. Classicamente os principais sintomas descritos em pacientes com ELTM são relacionados à memória episódica (Jokeit, Schacher 2004), uma vez que a zona de deficiência funcional relacionada à epilepsia nestes pacientes compreende o hipocampo e suas conexões com o lobo temporal e regiões extra-temporais, sabidamente envolvidas na consolidação e evocação de memórias declarativas (Markowitsch, Staniloiu 2012). Prejuízos nas memórias declarativas do tipo verbal são associados à esclerose mesial temporal localizada no lobo temporal dominante (em geral esquerdo) ao passo que a deficiência de memória para material não verbal tem sido associada à esclerose do hipocampo no hemisfério direito. Em um estudo recente de Castro et al. (2013) mostraram que em uma amostra de pacientes brasileiros com ELTM associada à esclerose do hipocampo que a deficiência para material específico só foi observada em 25% dos pacientes com a lesão unilateral do hipocampo. Nesta mesma amostra 50% dos pacientes apresentavam desempenho normal em testes de memória declarativa (verbal e não verbal) e outros 14% tiveram disfunção em ambos os domínios (verbal e não verbal). A análise sugeriu que embora os padrões de prejuízo da memória verbal e não verbal sejam específicos para o lado do cérebro envolvido, a maioria dos pacientes (85%) não apresenta uma correlação entre diferenças na lateralidade das lesões. Portanto, é de se considerar a possibilidade de mecanismos compensatórios por parte do hemisfério contralateral assim como de outras regiões menos envolvidas pela doença. Neste sentido, em nossos pacientes a ocorrência de lesão bilateral na ressonância, seguida de lesão no lobo temporal esquerdo (em geral hemisfério dominante) estiveram mais associadas ao declínio cognitivo do que lesão à direita em 13 dos 25 testes avaliados. Interessantemente, um estudo recente demonstrou que não existe uma correlação significativa entre perda neuronal nas diferentes sub-regiões do hipocampo e o desempenho na memória declarativa verbal e não verbal. Ouve uma significativa correlação positiva entre a perda neuronal do hemisfério dominante (esquerdo) e o declínio no desempenho da memória verbal.

Já a memória declarativa não verbal não se mostrou associada à contagem neuronal tanto do hipocampo direito como esquerdo (Witt et al. 2013) sugerindo que a perda neuronal e a dicotomia entre os lados direito/esquerdo não sejam o único determinante do desempenho de memória declarativa verbal e não verbal, como foi mostrado pelo estudo brasileiro de Castro et al. (2013).

Ainda com relação às dificuldades de memória os estudos tanto em pacientes com epilepsia como em outras doenças envolvem testes de memória realizados em curtos intervalos, em geral 30 minutos após a sessão de treino (Helmstaedter et al. 2003; Helmstaedter, Elger 2009; de Oliveira Thais et al. 2012; Ewers et al. 2013; Hindle, Martyr, Clare 2014). Estudos recentes mostram que o prejuízo na memória pode tornar-se mais evidente quando se amplia o intervalo entre a apresentação do que vai ser memorizado (aquisição da memória) e o reteste (evocação da memória) para períodos maiores (horas, dias ou semanas), ao que se denominou de esquecimento acelerado de longo prazo, do inglês *accelerated long-term forgetting* (Fitzgerald et al. 2013 (1); Fitzgerald et al. 2013 (2)). Esta forma de avaliação vem ganhando interesse científico e clínico, pois parece ter mais correlação com as dificuldades do dia a dia apresentadas pelos pacientes do que uma avaliação de memória declarativa com intervalo de treino e teste curto como vinha sendo realizada até o momento.

Não identificamos na literatura nenhum estudo que tenha investigado a associação entre o desempenho cognitivo e a relação entre os padrões de início e propagação das crises com o lado da lesão epileptogênica. Em nosso estudo 2 testes relacionados à linguagem (Teste de nomeação de Boston e Fluência para categorias) estiveram associados à discórdância entre a propagação da crise e o lado da lesão, sugerindo que o desempenho deste tipo de tarefa cognitiva possa ser influenciada negativamente pelo envolvimento precoce da região temporal contralateral à lesão epileptogênica durante a crise epiléptica.

Interessantemente tanto o tratamento com politerapia a o nível sérico circulante dos fármacos não se mostraram associados ao desempenho de um grande número de testes cognitivos. A associação foi observada em apenas 5 dos 25 testes cognitivos e quando estavam relacionados ao desempenho da memória, afetaram significativamente a retenção, mas não a aquisição das novas informações. Achados semelhantes foram observados em pacientes com ELTM na Suíça (Jokeit, Kramer, Ebner 2005). A pouca ocorrência de associação entre o esquema de tratamento farmacológico e o desempenho nos vários testes cognitivos investigados poderia indicar que os fármacos utilizados para

o tratamento das crises epilépticas bem como o nível circulante dos mesmos teria pouco efeito sobre o desempenho cognitivo dos pacientes. Entretanto, a outra possibilidade a ser considerada é que os pacientes de nossa amostra são refratários ao tratamento farmacológico e o nível sérico do fármaco utilizado em monoterapia ou ao menos de um dos fármacos utilizados em politerapia é elevado, não sendo possível observar variações significativas (níveis baixos, intermediários e elevados) que permitissem observar relação com o desempenho em mais testes cognitivos. O mesmo raciocínio se aplica à baixa incidência de associação entre a frequência mensal das crises epilépticas e o desempenho em testes cognitivos (apenas 2). Acreditamos que a inclusão de pacientes que estejam usando doses menores de fármacos em monoterapia, e com uma frequência menor de crises permitiria identificar de forma mais clara o impacto negativo destas variáveis sobre o desempenho cognitivo dos pacientes.

A ocupação laboral e o gênero do paciente estiveram independentemente associados respectivamente apenas à fluência categórica e teste de informações e a nenhum outro teste avaliado. Considerando a baixa plausibilidade biológica e clínica, a possibilidade de serem associações espúrias devido a outras variáveis não controladas ou mesmo devido ao acaso (múltiplas comparações) deve ser considerada.

6. CONCLUSÕES

Com relação ao desempenho cognitivo de pacientes com ELTM refratária ao tratamento farmacológico conclui-se que:

O nível de escolaridade está positivamente associado ao desempenho cognitivo em 24 dos 25 testes cognitivos avaliados. Esta associação pode corresponder ao efeito positivo da educação formal sobre a reserva cognitiva de pacientes com doenças neurológicas, incluindo a epilepsia;

A localização da lesão epileptogênica está negativamente associada de forma independente ao desempenho de 13 testes cognitivos, sendo este pior nos casos de lesão bilateral e lesão à esquerda, quando comparados com a lesão à direita. Os achados sugerem que lesões bilaterais possam estar associadas a uma menor reserva cognitiva, e quando unilateral, o envolvimento do lobo temporal dominante tem um impacto negativo maior que o não-dominante;

Em pacientes com ELTM refratária, a presença de esclerose mesial temporal tem um impacto negativo superior ao das lesões mesiais que não comprometem anatomicamente o hipocampo;

A duração da epilepsia está negativamente associada de forma independente ao desempenho em 13 dos 25 testes cognitivos;

Outras variáveis independentemente associadas a um pior desempenho cognitivo em um número menor de testes cognitivos (3 a 5) foram: a discordância entre o registro ictal de superfície e o lado da lesão, idade de início das crises epiléticas recorrentes, tratamento com politerapia, níveis séricos elevados de fármacos anti-epiléticos, frequência mensal das crises epiléticas. O gênero masculino e o fato de não estar trabalhando estiveram associados de forma independente a apenas 1 teste cognitivo;

O grau associação entre as variáveis mantidas nos modelos de regressão linear e os respectivos testes cognitivos (coeficiente "r") foi moderadamente forte em apenas 7 dos 25 testes cognitivos investigados.

As variáveis investigadas foram capazes de prever 7 a 52% da variação nos escores dos testes cognitivos dos pacientes.

Agradecimentos: Este trabalho foi financiado pelo Programa Catarinense de Pesquisa e Formação de Recursos Humanos em Educação especial do Programa de Apoio à Educação Especial – PROESP/2009 e pelo Projeto NENASC do Programa de Apoio a Centros de Excelência (PRONEX), FAPESC/CNPq.

REFERÊNCIAS

- ARAÚJO, D., SANTOS, A. C., VELASCO, T. R., WICHERT-ANA, L., TERRA-BUSTAMANTE, V. C., ALEXANDRE, V. JR., CARLOTTI, C. G. JR., ASSIRATI, J. A. JR., MACHADO, H. R., WALZ, R., LEITE, J. P., SAKAMOTO, A. C. (2006). "Volumetric evidence of bilateral damage in unilateral mesial temporal lobe epilepsy." **Epilepsia**. 47(8):1354-9.
- BEGLEY, C. E., M. FAMULARI, J. F. ANNEGERS, D. R. LAIRSON, T. F. REYNOLDS, S. COAN, S. DUBINSKY, M. E. NEWMARK, C. LEIBSON, E. L. SO AND W. A. ROCCA (2000). "The cost of epilepsy in the United States: an estimate from population-based clinical and survey data." **Epilepsia** 41(3): 342-351.
- BERG, A. T. (2011). "Epilepsy, cognition, and behavior: The clinical picture." **Epilepsia** 52 Suppl 1: 7-12.
- BERG, A. T., S. F. BERKOVIC, M. J. BRODIE, J. BUCHHALTER, J. H. CROSS, W. VAN EMDE BOAS, J. ENGEL, J. FRENCH, T. A. GLAUSER, G. W. MATHERN, S. L. MOSHE, D. NORDLI, P. PLOUIN AND I. E. SCHEFFER (2010). "Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009." **Epilepsia** 51(4): 676-685.
- BERTOLUCCI, P. H., BRUCKI, S. M., CAMPACCI, S. R., JULIANO, Y. (1994). "The Mini-Mental State Examination in a general population: impacy of educational status." **Arq. Neuropsiquiatr.** 52 (1): 1-7.
- BESAG, F. M. (2006). "Cognitive and behavioral outcomes of epileptic syndromes: implications for education and clinical practice." **Epilepsia** 47 Suppl 2: 119-125.
- BLAIR, R. D. (2012). "Temporal lobe epilepsy semiology." **Epilepsy Res Treat** 2012: 751510.
- BRASIL. Instituto Nacional de Estudos e Pesquisas Educacionais Anísio Teixeira – INEP. **Censo Escolar de 2008**. Brasília, 2007.
- BUSTAMANTE, V. C. T. AND A. C. SAKAMOTO (1999). **Epilepsias do lobo temporal: características clínicas e semiologia crítica ao vídeo-EEG. Vídeo-Eletroencefalografia: fundamentos e aplicação na investigação das epilepsias**. São Paulo, Lemos Editorial: 73-81.

CASCINO, G. D. (2008). "Neuroimaging in epilepsy: diagnostic strategies in partial epilepsy." **Semin Neurol** 28(4): 523-532.

CASTRO, L. H. M. AND C. C. ADDA (2012). "Distúrbios cognitivos nas Epilepsias." *Neuropsicologia clínica*. E. C. Miotto, M. C. Souza de Lucia and M. Scaff. São Paulo., Roca.

CASTRO, L. H., SILVA, L. C., ADDA, C. C., BANASKIWITZ, N. H., XAVIER, A. B., JORGE, C. L., VALERIO, R. M., NITRINI, R. (2013). "Low prevalence but high specificity of material-specific memory impairment in epilepsy associated with hippocampal sclerosis." **Epilepsia**. 54(10):1735-42.

Cavallazzi, G.G. (2012). "Os motivos da baixa escolaridade são fatores preditores do desempenho cognitivo de pacientes adultos com epilepsia do lobo temporal mesial fármacorresistente?" 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

Chayasirisobhon, S. (2009). "The mechanisms of medically refractory temporal lobe epilepsy." *Acta Neurol Taiwan* 18(3): 155-160.

de Oliveira Thais, M. E. Cavallazzi, G. Formolo D. A., de Castro L.D., Schmoeller, R. Guarnieri R., Schwarbold, M. L., Diaz, A. P., Hohl, A., Prediger, R. D., Mader, M. J., Linhares, M. N., Staniloiu, A., Markowistch, H. J., Walz, R. (2012). "Limited predictive power of hospitalization variables for long-term cognitive prognosis in adult patients with severe traumatic brain injury". *J Neuropsychol* 8(1): 125-39.

dos Santos, E. B., S. Tudesco Ide, L. O. Caboclo and E. M. Yacubian (2011). "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* 69(5): 778-784.

Eadie, M. J. (1992). "XIXth century pre-Jacksonian concepts of epileptogenesis." *Clin Exp Neurol* 29: 26-31.

Elger, C. E. and D. Schmidt (2008). "Modern management of epilepsy: a practical approach." *Epilepsy Behav* 12(4): 501-539.

Ewers, M., Insel, P. S., Stern, Y., Weiner, M. W. (2013). "Cognitive reserve associated with FDG-PET in preclinical Alzheimer disease." *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). Neurology* 80(13): 1194-201.

Farfel, J. M., Nitrini, R., Suemoto, C.K., Grinberg, L.T., Ferretti, R.E., Leite, R.E., Tampellini, E., Lima, L., Farias, D. S., Neves, R. C., Rodriguez, R. D., Menezes, P. R., Fregni, F., Bennett, D. A., Pasqualucci, C.A., Jacob Filho, W. (2013) "Very low levels of education and cognitive reserve: a clinicopathologic study Brazilian Aging Brain Study Group." *Neurology* 81(7): 650-7.

Fernandes, J. G., M. I. Schmidt, T. L. Monte, S. Tozzi and J. W. A. S. Sander (1992). "Prevalence of Epilepsy." *Epilepsia* 33.

Fernandes, M. J. S. (2013). "Epilepsia do lobo temporal: mecanismos e perspectivas." *Estudos avançados* 77: 85-96.

Fitzgerald, Z., Thayer, Z., Mohamed, A., Miller, L. A. (2013). "Examining factors related to accelerated long-term forgetting in epilepsy using ambulatory EEG monitoring." *Epilepsia*, 54(5): 819–827. (1)

Fitzgerald, Z. Mohamed, A., Ricci, M., Thayer, Z., Miller L. (2013). "Accelerated long-term forgetting: A newly identified memory impairment in epilepsy." *Journal of Clinical Neuroscience* 20: 1486–1491.

French, J. A. (2007). "Refractory epilepsy: clinical overview." *Epilepsia* 48 Suppl 1: 3-7.

Fuentes, D., Brakha, T.A., Góis, J. O., Rzezak, P. (2008). "Avaliação Neuropsicológica aplicada às epilepsias". Fuentes, D., Malloy-Diniz, L. F., Camargo, C. H. P., Cosenza, R. M. e col. *Neuropsicologia: teoria e prática*. Porto Alegre: Artmed. 312-23

Helmstaedter, C., Kurthen, M., Lux, S., Reuber, M., Elger, C. E. (2003). "Chronic Epilepsy and Cognition: A Longitudinal Study in Temporal Lobe Epilepsy." *Ann Neurol* 54:425–432.

Helmstaedter, C., Elger, C. E. (2009) "Chronic temporal lobe epilepsy: a neurodevelopmental or progressively dementing disease?" *Brain*: 132: 2822–2830.

- Hermann, B. P., Seidenberg, M., Dow, C., Jones, J., Rutecki, P., Bhattacharva, A., Bell, B. (2006). "Cognitive prognosis in chronic temporal lobe epilepsy". *Ann Neurol* 60(1): 80-7.
- Hindle, J.V., Martyr, A., Clare, L. (2014). "Cognitive reserve in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis." *Parkinsonism Relat Disord.* 20(1):1-7.
- Hong, Z., B. Qu, X. T. Wu, T. H. Yang, Q. Zhang and D. Zhou (2009). "Economic burden of epilepsy in a developing country: a retrospective cost analysis in China." *Epilepsia* 50(10): 2192-2198.
- ILAE. (2003). "Diagnosis clinical neuropsychology: cognitive function in epilepsy." *Epilepsia.* 44: 29-30.
- Izquierdo, I., Bianchin, M., Silva, M.B., Zanatta, M. S., Walz, R., Ruschel, A. C., Da Silva, R. C., Paczko, N., Medina, J. H. (1993). "CNQX infused into rat hippocampus or amygdala disrupts the expression of memory of two different tasks." *Behav Neural Biol.* 59(1): 1-4. (1)
- Izquierdo, I., Medina, J. H., Bianchin, M., Walz, R., Zanatta, M. S., Da Silva, R. C., Bueno e Silva, M., Ruschel, A. C., Paczko, N. (1993). "Memory processing by the limbic system: role of specific neurotransmitter systems." *Behav Brain Res.* 58(1-2): 91-8. (2)
- Jerusalinsky, D., Ferreira, M.B., Walz, R., Da Silva, R.C., Bianchin, M., Ruschel, A.C., Zanatta, M.S., Medina, J. H., Izquierdo, I. (1992). "Amnesia by post-training infusion of glutamate receptor antagonists into the amygdala, hippocampus, and entorhinal cortex." *Behav Neural Biol.* 58(1): 76-80.
- Jokeit, H., Ebner, A. (1999). "Long term effects of refractory temporal lobe epilepsy on cognitive abilities: a cross sectional study." *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 67: 44-50.
- Jokeit, H., Schacher, M. (2004). "Neuropsychological aspects of type of epilepsy and etiological factors in adults." *Epilepsy & Behavior* 5: 14-20.
- Jokeit, H., Kramer, G., Ebner, A. (2005). "Do antiepileptic drugs accelerate forgetting?" *Epilepsy & Behavior* 6: 430-432.
- Kwan, P. and M. J. Brodie (2000). "Early identification of refractory epilepsy." *N Engl J Med* 342(5): 314-319.

Lezak, M., D. Howieson and D. Loring (2004). *Neuropsychological assessment*. New York, Oxford.

Malloy-Dinniz, L. F., Paula, J. J., Loshiavo-Alvares, F. Q., Fuentes, D., Leita, W. B. (2010). "Exame das funções executivas." Malloy-Dinniz, L. F., Fuentes, D., Mattos, P., Abreu, N. e col. *Avaliação Neuropsicológica*. Artmed: Porto Alegre. 94-113.

Malmgren, K., Thom, M. (2012). "Hippocampal sclerosis: origins and imaging." *Epilepsia*. 53 Suppl 4:19-33

Mansur, L., Radanovic, M., Araújo, G. C., Taquemori, L. Y., Greco, L. L. (2006). "Teste de nomeação de Boston: desempenho de uma população de São Paulo." *Pró-Fono Revista de Atualização Científica* 18: 13-20.

Marino Junior, R., A. Cukiert and E. Pinho (1986). "[Epidemiological aspects of epilepsy in Sao Paulo: a prevalence study]." *Arq Neuropsiquiatr* 44(3): 243-254.

Markowitsch, H.J., Staniloiu, A. (2012). "Amnesic disorders." *Lancet*. 380(9851):1429-40

Mitrushina, M., K. B. Boone, J. Razani and L. F. D'Elia (2005). *Normative data for neuropsychological assessment.*, Oxford University Press.

Ngugi, A. K., S. M. Kariuki, C. Bottomley, I. Kleinschmidt, J. W. Sander and C. R. Newton (2011). "Incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis." *Neurology* 77(10): 1005-1012.

Noffs, M. H. S., Magila, M. C., dos Santos, A. R., Marques, C. M. (2002). "Avaliação Neuropsicológica de pessoas com epilepsia. Visão crítica dos testes empregados na população brasileira." *Rev. Neurociências* 10(2): 83-93.

Parente, M. A. M. P., Scherer L. C., Zimmermann N., Fonseca, R. P. (2009). "Evidências do papel da escolaridade na organização cerebral." *Rev. Neuropsicol. Latinoamericana* 1 (1): 72-80.

Pauli, C, Thais, M. E., Claudino, L. S., Bicalho, M. A., Bastos, A. C., Guarnieri, R., Nunes, J. C., Lin, K., Linhares, M. N., Walz R. (2012) "Predictors of quality of life in patients with refractory mesial temporal lobe epilepsy." *Epilepsy Behav* 25(2): 208-213.

- Pearce, J. M. (1998). "Early accounts of epilepsy: a synopsis." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64(5): 679, 682.
- Poppenk J, Evensmoen HR, Moscovitch M, Nadel L. (2013). "Long-axis specialization of the human hippocampus." *Trends Cogn Sci.* 17(5): 230-40.
- Preux, P. M. and M. Druet-Cabanac (2005). "Epidemiology and aetiology of epilepsy in sub-Saharan Africa." *Lancet Neurol* 4(1): 21-31.
- Sander, J. W. A. S. and M. Sillanpaa (1998). Natural history and prognosis. A Comprehensive textbook. J. Engel and T. A. Pedley. Philadelphia, Lippincott-Raven: 69-86.
- Stern, J. M. (2009). "Overview of evaluation and treatment guidelines for epilepsy." *Curr Treat Options Neurol* 11 (4): 273-84.
- Strauss, D. J., S. M. Day, R. M. Shavelle and Y. W. Wu (2003). "Remote symptomatic epilepsy: does seizure severity increase mortality?" *Neurology* 60(3): 395-399.
- Sumowski, J. F., Chiaravalloti, N., Krch, D., Paxton, J., Deluca, J. (2013). "Education attenuates the negative impact of traumatic brain injury on cognitive status." *Arch Phys Med Rehabil.* 94(12): 2562-4.
- Temkin, O. (1971). *The falling sickness. A history of epilepsy from the Greeks to the beginnings of modern neurology.* Baltimore, Johns Hopkins Press.
- Thom, M., Mathern, G. W., Cross, J. H., Bertram, E. H. (2010). "Mesial temporal lobe epilepsy: How do we improve surgical outcome?" *Ann Neurol.* 68(4): 424-34.
- Thurman, D. J., E. Beghi, C. E. Begley, A. T. Berg, J. R. Buchhalter, D. Ding, D. C. Hesdorffer, W. A. Hauser, L. Kazis, R. Kobau, B. Kroner, D. Labiner, K. Liow, G. Logroscino, M. T. Medina, C. R. Newton, K. Parko, A. Paschal, P. M. Preux, J. W. Sander, A. Selassie, W. Theodore, T. Tomson and S. Wiebe (2011). "Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy." *Epilepsia* 52 Suppl 7: 2-26.
- Walz, R., Roesler, R., Quevedo, J., Sant'Anna, M.K., Madruga, M., Rodrigues, C., Gottfried, C., Medina, J.H., Izquierdo, I. (2000) "Time-dependent impairment of inhibitory avoidance retention in rats by posttraining infusion of a mitogen-activated protein kinase inhibitor into cortical and limbic structures." *Neurobiol Learn Mem.* 73(1):11-20.

Walz, R., Roesler, R., Barros, D. M., de Souza, M. M., Rodrigues, C., Sant'Anna, M. K., Quevedo, J., Choi, H. K., Neto, W. P., DeDavid e Silva, T. L., Medina, J. H., Izquierdo, I. (1999). "Effects of post-training infusions of a mitogen-activated protein kinase kinase inhibitor into the hippocampus or entorhinal cortex on short- and long-term retention of inhibitory avoidance." *Behav Pharmacol.* 10(8):723-30.

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

Wechsler D. (2004). WAIS-III: Manual para administração e avaliação. São Paulo: Casa do Psicólogo. 274

Wilson, J. V. and E. H. Reynolds (1990). "Texts and documents. Translation and analysis of a cuneiform text forming part of a Babylonian treatise on epilepsy." *Med Hist* 34(2): 185-198.

Winckler, M. I. B., Melo, J. F. V. (2006). "Aprendizagem e epilepsia." Rotta, N. T., Ohlweiler, L., Riesgo, R. S. *Transtorno da Aprendizagem: Abordagem Neurobiológica e Multidisciplinar.* São Paulo: Artmed. 397 - 408.

Witt, J. A., Coras, R., Schramm, J., Becker, A.J., Elger, C.E., Blümcke, I., Helmstaedter, C. (2013) "The overall pathological status of the left hippocampus determines preoperative verbal memory performance in left mesial temporal lobe epilepsy". *Hippocampus.* 24(3).

WORLD HEALTH ORGANIZATION. (2012). "Epilepsy." Retrieved 12.10.2013, 2013, from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/index.html>.