



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

**PERCEPÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA E DO DESEMPENHO  
COGNITIVO APÓS A CIRURGIA DE EPILEPSIA DE LOBO  
TEMPORAL MESIAL**

**DOUTORADO**

**Carla Pauli**

**Florianópolis  
2017**



Carla Pauli

**PERCEPÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA E DO DESEMPENHO  
COGNITIVO APÓS A CIRURGIA DE EPILEPSIA DE LOBO  
TEMPORAL MESIAL**

Tese de Doutorado apresentada à Banca Examinadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito para a obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas.

Orientador: Prof. Dr. Roger Walz.

Área de Concentração: Doenças do Adulto: Investigação de Aspectos Clínicos e Epidemiológicos.

Florianópolis  
2017

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

Pauli, Carla

Percepção da qualidade de vida e do desempenho cognitivo após a cirurgia de epilepsia do lobo temporal mesial / Carla Pauli ; orientador, Roger Walz - Florianópolis, SC, 2017.

126 p.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas-Novo.

Inclui referências


1. Ciências Médicas-Novo. 2. Qualidade de vida. 3. Epilepsia do lobo temporal mesial. 4. Declínio cognitivo. 5. Cirurgia de epilepsia. I. Walz, Roger. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas-Novo. III. Título.

**CARLA PAULI**  
**“PERCEPÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA E DO DESEMPENHO**  
**COGNITIVO APÓS A CIRURGIA DE EPILEPSIA DE LOBO**  
**TEMPORAL MESIAL”**

Esta tese foi submetida ao processo de avaliação pela Banca Examinadora para obtenção do título de:

**DOUTORA EM CIÊNCIAS MÉDICAS**

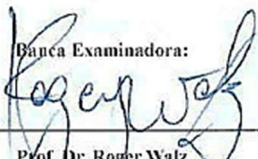
E aprovada em 20 de janeiro de 2017, atendendo as normas da legislação vigente da Universidade Federal de Santa Catarina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Área de Concentração: Investigação Clínica.



---

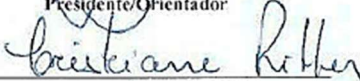
**Prof. Dr. Alexandre Sherlley Casimiro Onofre**  
Coordenador do Programa

Banca Examinadora:




---

**Prof. Dr. Roger Walz**  
Presidente/Orientador



---

**Profa. Dra. Cristiane Ritter**  
Membro



---

**Prof. Dr. Samira da Silva Valvassori**  
Membro



---

**Prof. Dr. Alaceque Lorenzini Erdmann**  
Membro



---

**Dr. Alexandre Ademar Hoeller**  
Membro



---

**Prof. Dr. Felipe Dal Pizzol**  
Membro

Florianópolis, 2017



## AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Maria Salete e Bráulio: obrigada pelo amor, incentivo, carinho e compreensão. Vocês são meu exemplo! Estamos juntos, sempre !

Ao professor Dr. Roger Walz: obrigada pela atenção, apoio, dedicação e ensino dispensados.

Ao Dr. Ricardo Guarnieri: obrigada por sua paciência, interesse e empenho, foram fundamentais.

À professora Dra Katia Lin, incentivadora desde os primeiros estudos.

Aos Professores Pesquisadores do exterior Hans Joachim Markowitsch (Alemanha), Peter Wolf (Dinamarca) e Samuel Wiebe (Canadá) pela colaboração científica.

A todos profissionais da Enfermagem do Hospital Governador Celso Ramos- SES/SC e Hospital Universitário-UFSC que de algum modo contribuíram para a realização deste trabalho.

À FAPESC e CNPq que financiaram nossas pesquisas.

Aos pacientes que possibilitaram a realização deste estudo.

Muito Obrigada!





Jamais considere seus estudos como  
uma obrigação, mas como uma  
oportunidade invejável para aprender a  
conhecer a influência libertadora da  
beleza do reino do espírito, para seu  
próprio prazer pessoal e para proveito  
da comunidade à qual seu futuro  
trabalho pertencer.  
(Albert Einstein)



## RESUMO

**Proposta:** Investigar prospectivamente variáveis preditivas independentes de mudança clinicamente importante (MCI) da qualidade de vida (QV) e do desempenho cognitivo (DC) após a cirurgia de epilepsia do lobo temporal mesial associada à esclerose do hipocampo (ELTM-EH) unilateral

**Métodos:** Análises por regressão logística binária múltipla foram realizadas para identificar as variáveis clínicas, demográficas, radiológicas e eletrofisiológicas independentemente associados à MCI na QV avaliada pelo questionário QOLIE-31 (n = 77) e no DC avaliado por 25 testes neuropsicológicos (n = 48) 1 ano após a lobectomia temporal anterior (LTA).

**Resultados:** Houve melhora significativa no escore total e em todos os subitens da escala QOLIE-31 um ano após a cirurgia (p <0,0001). O modelo final de regressão logística binária mostrou que a ausência de diagnóstico de depressão no pré-operatório e (OR 5,3, IC 95% 1,6 - 16,7; p = 0,007) e controle absoluto das crises epiléticas após a cirurgia (OR ajustado 4,11; IC 95% 1,2-14,5; p = 0,04) foram independentemente associados a MCI na QV. A acurácia do modelo foi 95,2% para prever a melhora na QV e apenas 46,5% para não-melhora na QV. Dentre os 25 testes neuropsicológicos avaliados, somente o declínio no teste de nomeação de Boston (TNB) mostrou-se como uma MCI para os pacientes. Cirurgia realizada no lado esquerdo e idade superior a 40 anos estiveram associados à queda no desempenho do TNB. Uma queda de 8 pontos no TNB após a cirurgia mostrou uma sensibilidade de 92% para percepção de queda cognitiva pelo paciente, porém apenas 50% de especificidade.

**Conclusão:** Ausência de diagnóstico de depressão antes da cirurgia e remissão completa das crises após a cirurgia são variáveis preditivas independentes de MCI na qualidade de vida após a LTA. O TNB é o único teste cognitivo cujo declínio é clinicamente perceptível pelos pacientes após a LTA. Cirurgia realizada no lobo temporal esquerdo e idade mais avançada são variáveis preditivas independentes ao declínio no TNB.

**Palavras-chave:** Qualidade de vida. Declínio Cognitivo. Epilepsia do Lobo Temporal Mesial. Cirurgia de epilepsia. Prognóstico.



## ABSTRACT

**Purpose:** To investigate prospectively the predictive variables of clinically important changes (CIC) of quality of life (QOL) and the concordance between the patient perception of cognitive decline and the neuropsychological tests decline following surgery for mesial temporal lobe epilepsy related to hippocampus sclerosis (MTLE-HS) in Brazilians.

**Methods:** Multiple linear regression analysis to identify variables independently associated with CIC of QOL determined by the QOLIE-31 questionnaire (n = 77) and with CD evaluated by 25 neuropsychological tests (n = 48) one year after the ATL.

**Key findings:** There were a significant improvement in the QOL evaluated by QOLIE-31 ( $p < 0.0001$  for all the subscales). The final binary regression model showed that absence of depression in the pre-surgical evaluation (OR 5.3, IC 95% 1.6 – 16.7,  $p = 0.007$ ) and absence of seizures after surgery (OR 4.11, IC 95% 1.2-14.5,  $p = 0.04$ ) were independently associated with a CIC improvement of QOL after surgery. The accuracy was 95.2% to predict the improvement and 46.5% to predict the non-improvement of QOL (Overall accuracy of 85.6%). Among the 25 cognitive test investigated. Only the Boston Naming Test (BNT) were associated with patient perception of cognitive impairment. Left side surgery and age older than 40 years were independent predictors of BNT decline after ATL. A 8 points reduction in the raw score of BNT after surgery showed 92% of sensitivity for patient perception of cognitive decline and 50% for non-perception of cognitive decline.

**Conclusion:** Absence of pre-surgical depression and complete seizure remission after ATL are independent predictors of QOL improvement after MTLE-HS surgery. The BNT is the only cognitive test impairment perceived by patients after ATL. Left side surgery and older age are independently associated with BNT decline after ATL.

**Key Words:** Quality of Life; Cognitive Decline; mesial Temporal Lobe Epilepsy; Epilepsy Surgery; Prognosis.



## LISTA DE TABELAS E FIGURAS

### Estudo 01

Figura 1: Escores QOLIE-31 antes e após a cirurgia de epilepsia.....	40
Tabela 1: Distribuição dos pacientes de acordo com o nível de mudança nos escores de QV um ano após a LTA.....	41
Tabela 2: Variáveis associadas com a mínima mudança clinicamente significativa na QOLIE-31 um ano após a LTA em MTLE-HS.....	42
Tabela 3: Modelos de regressão linear múltipla mostrando as variáveis independentemente associadas com a MMCS da QOLIE-31 um ano após a LTA em MTLE-HS.....	45

### Estudo 02

Tabela 1: Testes Neuropsicológicos (pré cirúrgico e reteste após ATL) e número de casos que apresentaram um declínio de ao menos 1 desvio padrão da média em cada teste após a LTA.....	52
Figura 1: Distribuição normal de percepção cognitiva após LTA.....	54
Figura 2A e 2B: Alterações nas pontuações objetivas nos testes neuropsicológicos de memória verbal e não verbal e percepção dos pacientes no domínio função cognitiva um ano após a LTA .....	55
Figura3: Curva ROC das mudanças no escore do TNB para a predição da percepção de declínio na função cognitiva descrito pelo paciente um ano após a LTA.....	57
Tabela 2: Variáveis Clínicas e demográficas de acordo com a percepção do paciente quanto a função cognitiva após a LTA.....	58

Tabela 3: Modelo de regressão binária que melhor explica o significativo declínio no TNB após LTA.....61



## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ILAE	- Internacional League Against Epilepsy
ELTM-EH	- Epilepsia do Lobo Temporal Mesial associada à Esclerose do Hipocampo
ELT	- Epilepsia do Lobo temporal
EH	- Esclerose do Hipocampo
IPI	- Insulto precipitante inicial
QV	- Qualidade de Vida
DAEs	- Drogas antiepilépticas
QVRS	- Qualidade de Vida relacionada a saúde
QOLIE	- Quality of life in Epilepsy Inventory
LTA	- Lobectomia Temporal Anterior
MCS	- Mudança clinicamente significativa
CIC	- Clinically important change
MMCS	- Mínima Mudança Clinicamente
RM	- Ressonância Magnética
VEEG	- Vídeo Eletroencefalograma
TP	- Transtornos de personalidade



## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	19
1.1	DEFINIÇÃO DE EPILEPSIA.....	19
1.2	EPIDEMIOLOGIA.....	19
1.3	EPILEPSIA DE LOBO TEMPORAL MESIAL ASSOCIADA À ESCLEROSE DO HIPOCAMPO (ELTM-EH).....	20
1.4	IMPACTO DA EPILEPSIA NA QUALIDADE DE VIDA E INSTRUMENTOS DE MENSURAÇÃO.....	21
1.4.1	<b>Qualidade de vida em pessoas com epilepsia</b> .....	21
1.4.2	<b>Instrumentos de mensuração da qualidade de vida em pessoas com epilepsia</b> .....	22
1.5	ESTUDO 01.....	23
1.5.1	<b>Justificativa Estudo 01</b> .....	23
1.6	ESTUDO 02.....	24
1.6.1	<b>Justificativa Estudo 02</b> .....	24
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	27
2.1	OBJETIVOS DO ESTUDO 1.....	27
2.2	OBJETIVOS ESTUDO 2.....	27
<b>3</b>	<b>METODOLOGIA</b> .....	29
3.1	DELINEAMENTO DOS ESTUDOS.....	29
3.2	PACIENTES.....	29
3.3	A AVALIAÇÃO PSIQUIÁTRICA.....	30
3.4	A AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA.....	31
3.5	A AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA.....	34
3.6	PROCEDIMENTO CIRÚRGICO E ROTINA DE ACOMPANHAMENTO PÓS-OPERATÓRIO.....	35
3.7	ASPECTOS ÉTICOS.....	35
<b>4</b>	<b>ESTUDO 01</b> .....	37
4.1	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	37
4.2	RESULTADOS.....	38
4.3	DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....	46
<b>5</b>	<b>ESTUDO 02</b> .....	49
5.1	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	49
5.2	RESULTADOS.....	49
5.3	DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....	62
<b>6</b>	<b>CONCLUSÕES</b> .....	65
<b>7</b>	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	67

<b>APÊNDICES.....</b>	<b>75</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>117</b>

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 DEFINIÇÃO DE EPILEPSIA

As Epilepsias, segundo a *International League Against Epilepsy (ILAE)*, são distúrbios cerebrais caracterizados por uma predisposição duradoura a gerar crises epiléticas, e por suas consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais. Para o diagnóstico de uma epilepsia é necessário que o paciente tenha crises epiléticas recorrentes (FISHER *et al.*, 2005), definidas pela ocorrência transitória de sinais e sintomas decorrentes de uma atividade neuronal anormal, excessiva e síncrona no cérebro (ENGEL, 1996; KWAN *et al.*, 2010; WALZ *et al.*, 2011). Pacientes que tenham apresentado apenas uma crise epilética, mas cujo contexto clínico e exames complementares sejam fortemente sugestivos de risco de recorrência também são diagnosticados como tendo epilepsia (FISHER *et al.*, 2005). As epilepsias são doenças multifatoriais (BIRD *et al.*, 2001; RISCH; MERIKANGAS, 1996; TODD, 1999), portanto relacionadas à predisposição genética, fatores ambientais como lesões cerebrais congênitas ou adquiridas ou uma combinação dos fatores genéticos e ambientais (WALZ *et al.*, 2011).

## 1.2 EPIDEMIOLOGIA

A prevalência das epilepsias é de 5 a 10 casos em cada 1.000 pessoas em países desenvolvidos, podendo esse número ser maior em países em desenvolvimento (HAUSER, 1998). Embora em grande parte das vezes o prognóstico das epilepsias seja favorável, as epilepsias são a segunda causa de incapacidade mental, particularmente em pacientes jovens (KALE, 1997; MM, 2009), afetando indivíduos de todas as idades, raças e sexos (BANERJEE *et al.*, 2009), com um impacto para a saúde mundial similar ao câncer de mama em mulheres e de pulmão em homens (MURRAY; LOPEZ, 1994; KALE, 1997).

Considerando estatísticas americanas, mesmo com tratamento adequado, em torno de 20 a 30% dos pacientes apresentam alguma forma de epilepsia refratária ao tratamento farmacológico, sendo candidatos à avaliação pré-cirúrgica em centros de referência em cirurgia de epilepsia (ENGEL, 1996; WALZ *et al.*, 2011; KWAN *et al.*, 2010).

### 1.3 EPILEPSIA DE LOBO TEMPORAL MESIAL ASSOCIADA À ESCLEROSE DO HIPOCAMPO (ELTM-EH)

As epilepsias do lobo temporal (ELT) são epilepsias focais cuja zona epileptogênica está localizada em estruturas corticais (neocórtex) ou subcorticais (formação hipocampal, giro parahipocampal e amígdala) do lobo temporal (WALZ *et al.*,2011). As ELT correspondem à maioria dos casos tratados cirurgicamente e correspondem a 70 a 80% dos casos em séries cirúrgicas de diferentes centros de referência no mundo. A maioria dos casos de ELT (em torno de 90%) estão relacionados à esclerose do hipocampo (ENGEL,1996;WALZ *et al.*,2011), a chamada epilepsia de lobo temporal mesial associada à esclerose do hipocampo (ELTM-EH).

Cerca de 80% dos pacientes com ELTM-EH apresentam algum tipo de aura (primeira manifestação perceptível pelo paciente), sendo que a mais frequentemente descrita por esses pacientes é uma sensação visceral, em geral epigástrica, de caráter ascendente (ENGEL,1996;WALZ *et al.*,2011). Outros tipos de aura incluem: aura de medo, sensação de “*de já vu*”, “*jamais vu*”, micropsia, alucinação olfatória e sensação de despersonalização. Caso a crise continue se propagando, o paciente passa a apresentar um grau variável de comprometimento da consciência, e nessa fase, costumam apresentar automatismos do tipo oroalimentares, mastigatórios e gestuais, podendo evoluir para a generalização tônico-clônica secundária (WALZ *et al.*,2011).

Do ponto de vista neuropsicológico, os pacientes com ELTM-EH podem apresentar prejuízos no processamento de memórias do tipo declarativas, sejam elas de caráter verbal e/ou não verbal, além de outras esferas da cognição, como por dificuldades de linguagem (KWAN,2001;SHERMAN *et al.*,2011).

O termo EH vem dos achados macroscópicos de 1825, e posteriormente de estudos microscópicos realizados por Sommer em 1880, onde foram observados atrofia e gliose do tecido hipocampal e significativa perda neuronal. Recentemente a classificação histopatológica da EH vem sofrendo readequações baseado na distribuição da perda neuronal observada nas diferentes sub-regiões do hipocampo. Sabe-se que a perda neuronal severa no hipocampo ocorre em cerca de 90% dos pacientes com história de Insulto Precipitante Inicial (IPI – do inglês: *Initial Precipitating Injury*) (ENGEL,1996;WALZ *et al.*,2011;MATHERN *et al.*,1995) Por definição, o IPI é um episódio que ocorre antes do início da recorrência das crises epiléticas. Esse evento se caracteriza, por um período de perda de consciência cuja duração

excede 30 minutos, ou alteração cognitiva por mais de 4 horas, podendo ser uma crise epiléptica prolongada (associada ou não à febre), traumatismo ou infecção do sistema nervoso central (MATHERN *et al.*, 1995). Embora discutível se as crises epilépticas recorrentes possam contribuir para uma perda neuronal progressiva, acredita-se que esta perda adicional, caso ocorra, seja relativamente pequena. (MAYTAL *et al.*,1989; VERITY *et al.*,1998 ; CAMFIELD,1997; WASTERLAIN,1997).

## 1.4 IMPACTO DA EPILEPSIA NA QUALIDADE DE VIDA E INSTRUMENTOS DE MENSURAÇÃO

### 1.4.1 Qualidade de vida em pessoas com epilepsia

Qualidade de Vida (QV) é a percepção do indivíduo de sua posição na vida, no contexto da cultura e nos sistemas de valores em que vive em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e interesses (OMS,1997).

A QV traduz uma percepção subjetiva de satisfação com a vida, em esferas de importância para o indivíduo. Sociólogos e psicólogos contemporâneos têm definido a QV como um conjunto de aspirações ou expectativas em relação à vida e a possibilidade de concretização dessas aspirações (ANDERSON; BURCKHARDT,1999).

Medidas através de questionários específicos padronizados desenvolvidos para diferentes patologias permitem estabelecer de forma objetiva variações sobre a QV decorrentes de intervenções terapêuticas, ampliando a avaliação baseada exclusivamente na mortalidade ou morbidade física. (ANDERSON; BURCKHARDT, 1999; JACOBSON *et al.*, 1997; KARAIVAZOGLOU *et al.*, 2010; DIAZ *et al.*,2012; DICKENS *et al.*, 2011).

As crises epilépticas interferem na QV do indivíduo em diversas áreas: percepção de estigma, discriminação, rejeição e isolamento social; dificuldades no relacionamento interpessoal, para iniciar e manter relações amorosas; limitações nas atividades diárias, principalmente em relação ao trabalho, educação e direção de veículos; prejuízos cognitivos, seja diretamente pela frequência e intensidade das crises, seja pelos efeitos colaterais das drogas antiepiléticas (DAEs); sentimentos de ansiedade, angústia e desesperança, gerados em decorrência direta da atividade elétrica cerebral e/ou reativos às limitações impostas pela imprevisibilidade das crises (ANDERSON ; BURCKHARDT,1999; SAADI *et al.*,2016; CRAMER *et al.*,1998; PICOT *et al.*, 2004; TORRES

*et al.*, 1999; MAY *et al.*, 2001; BEGHI *et al.*, 2005; DA SILVA *et al.*, 2007; ALEXANDRE *et al.*, 2011; WIEBE *et al.*, 2001; TAYLOR *et al.*, 2011).

#### **1.4.2 Instrumentos de mensuração da qualidade de vida em pessoas com epilepsia**

Nas últimas décadas, o surgimento de inventários para avaliação da QV inaugurou uma nova etapa na avaliação do impacto da cirurgia de epilepsia. Além da objetividade e operacionalidade de conceitos até então considerados “não científicos e impossíveis de mensurar”, o entendimento da doença e dos resultados de um tratamento foram ampliados – o foco passou a ser a percepção do paciente a respeito de sua enfermidade.

O instrumento QOLIE-89 (Quality of Life in Epilepsy Inventory) foi desenvolvido nos Estados Unidos e publicado em 1993 com o objetivo de avaliar a Qualidade de Vida Relacionada à Saúde (QVRS) em pessoas com epilepsia (DEVINSKY *et al.*, 1995). Contém uma parte genérica (SF-36) complementada por questões que avaliam o impacto da epilepsia sendo subdividido em 17 domínios (DEVINSKY *et al.*, 1995).

A versão QOLIE-31 é a mais utilizada mundialmente por ser breve e de fácil avaliação (SAADI *et al.*, 2016; CRAMER *et al.*, 2011). Foi traduzida e adaptada para vários países: França (PICOT *et al.*, 2004), Espanha (TORRES *et al.*, 1999), Alemanha (MAY *et al.*, 2001), Itália (BEGHI *et al.*, 2005) e Brasil (DA SILVA *et al.*, 2007). Seu uso em outros países ,requer adaptações linguísticas, culturais e análise de suas propriedades psicométricas. No QOLIE-31 são avaliados os seguintes domínios: 1) Preocupação com as crises epiléticas, 2) Aspectos emocionais, 3) Vitalidade, 4) Sociabilidade, 5) Efeitos adversos das DAEs, 6) Aspectos cognitivos e 7) QV global. (ANEXO C).



## 1.5 ESTUDO 01- VARIÁVEIS PREDITIVAS DA MELHORA DA QUALIDADE DE VIDA CLINICAMENTE SIGNIFICATIVA APÓS A CIRURGIA DE EPILEPSIA DE LOBO TEMPORAL: UM ESTUDO PROSPECTIVO

### 1.5.1 Justificativa

Em relação a lobectomia temporal anterior (LTA), dois estudos randomizados (WIEBE *et al.*, 2001; ENGEL *et al.*, 2012) e alguns estudos não randomizados (SPENCER *et al.*, 2007; SPENCER; HUH, 2008; JOBST *et al.*, 2015) demonstraram que a LTA é segura e mais efetiva que o tratamento farmacológico em casos de epilepsia refratária. Entretanto, em adultos com epilepsia refratária os efeitos adversos das DAEs e os sintomas depressivos podem ser melhores preditores da QV que a frequência de crises epilépticas (LUONI *et al.*, 2011; PAULI *et al.*, 2012).

Poucos estudos têm investigado variáveis preditivas da QV após a cirurgia de epilepsia utilizando análise multivariada, que é bastante útil para avaliar diferentes desfechos clínicos (JACOBSON *et al.*, 1997; KARAIVAZOGLU *et al.*, 2010; DIAZ *et al.*, 2012; DICKENS *et al.*, 2011; MARTINS *et al.*, 2009) incluindo a QV em pacientes com epilepsia (PAULI *et al.*, 2012) pois permite controlar variáveis causadoras de viés de confusão (TAYLOR *et al.*, 2011; DE FARIA VIEIRA *et al.*, 2015; PAULI *et al.*, 2012). O questionário QOLIE-31 tem sido utilizado para avaliar a QV de pacientes com epilepsia incluindo aqueles com ELTM-EH (SAADI *et al.*, 2016; DA SILVA *et al.*, 2007; DEVINSKY *et al.*, 1995; PAULI *et al.*, 2012). Foi demonstrado previamente que 36% da variação do escore total da QOLIE-31 de pacientes com ELTM-EH candidatos a cirurgia de epilepsia é explicado pela história de algum insulto cerebral na infância (convulsão prolongada com ou sem febre, trauma cerebral, meningite ou insulto hipóxico-isquêmico), história familiar de epilepsia, tempo de doença, idade, idade de início das crises epilépticas e presença de diagnóstico psiquiátrico de Eixo II na avaliação pré-cirúrgica (PAULI *et al.*, 2012).

Vinte e três estudos revisados por Seiam e cols. (SEIAM *et al.*, 2011) e cinco estudos revisados por nós fizeram a análise da QOLIE-31 antes e depois da cirurgia de epilepsia (WIEBE *et al.*, 2001; ENGEL *et al.*, 2012; ALONSO *et al.*, 2015; KEMP *et al.*, 2016; CUNHA; OLIVEIRA, 2010). Estes estudos enfatizam o impacto positivo da cirurgia de epilepsia sobre a QV comparando resultados agrupados não explorando a percepção na QV reportada como sendo significativa pelo

paciente, a chamada mudança clinicamente significativa para o paciente MCS (do inglês CIC “clinically important change”), e quantos pacientes atingem este nível considerado clinicamente significativo. Esta quantidade mínima de mudança (para mais ou para menos) na QV para tornar-se perceptível pelo paciente após a intervenção cirúrgica é conhecida como mínima mudança clinicamente significativa MMCS (do inglês MCIC “minimum clinically important change”) (WIEBE *et al.*, 2002; FIEST *et al.*, 2014). A MMCS permite categorizar os pacientes quanto às mudanças que interessam do ponto de vista clínico (perceptíveis pelo paciente), e exige a determinação dos pontos de corte de mudança nos escores dos questionários de QV que estejam sendo utilizados. Na literatura existe apenas um estudo Canadense usando o conceito de MMCS para determinar os efeitos da cirurgia de epilepsia de lobo temporal e as variáveis preditivas para este tipo de desfecho (FIEST *et al.*, 2014).

## 1.6 ESTUDO 02 - DIFICULDADES DE NOMEAÇÃO SÃO O ÚNICO DECLÍNIO COGNITIVO OBJETIVO SIGNIFICATIVO PARA PACIENTES BRASILEIROS SUBMETIDOS À CIRURGIA DE EPILEPSIA DE LOBO TEMPORAL MESIAL

### 1.6.1 Justificativa Estudo 02

A ELTM-EH é a forma mais comum de epilepsia resistente a fármacos e cirurgicamente remediável (ENGEL, 1996; WIEBE *et al.*, 2001; JOBST *et al.*, 2015; ENGEL *et al.*, 2012). Avanços diagnósticos e terapêuticos para a realização da cirurgia de epilepsia melhoraram significativamente nas últimas décadas. A LTA tornou-se um tratamento seguro e eficaz para o controle das crises em pacientes ELTM-EH fármaco-resistente (ENGEL, 1996; WIEBE *et al.*, 2001; JOBST *et al.*, 2015; ENGEL *et al.*, 2012).

A baixa incidência de sequelas permanentes decorrentes da LTA é amplamente compensada pela melhora da QV comprovada por estudos não randomizados (SPENCER *et al.*, 2007; SPENCER; HUH, 2008; JOBST *et al.*, 2015) e randomizados controlados (WIEBE *et al.*, 2001; ENGEL *et al.*, 2012).

Uma revisão sistemática (HAMID *et al.*, 2014) mostrou que os déficits cognitivos objetivos detectados por testes neuropsicológicos relacionados à memória e linguagem são mais evidentes para cirurgias realizadas no lobo temporal esquerdo, quando comparados ao direito. Redução no quociente de inteligência, funções executivas e atenção são

incomuns após a cirurgia de epilepsia do lobo temporal (HAMID *et al.*, 2014).

A ênfase na avaliação de resultados centrada na percepção do paciente ganhou atenção para estabelecer os níveis de alteração clinicamente relevante da QV percebida pelo paciente após a LTA (FIEST *et al.*, 2014). Uma abordagem semelhante também pode ser aplicada à percepção do paciente de apresentar alterações cognitivas após a cirurgia (MARTIN *et al.*, 2006). Curiosamente, alguns estudos demonstraram que a percepção de alterações da função cognitiva após a LTA correlaciona-se pouco com as mudanças objetivas demonstradas através de testes neuropsicológicos em pacientes americanos e canadenses (MCGLONE, 1994; LINEWEAVER *et al.*, 2004; HUANG *et al.*, 2014; SAWRIE *et al.*, 1999).

Neste trabalho foi investigada a associação entre a percepção subjetiva de declínio da função cognitiva e o declínio objetivo nos testes neuropsicológicos um ano após a LTA em pacientes brasileiros. Determinamos o declínio da pontuação dos testes neuropsicológicos que foram significativos para nossos pacientes e as variáveis preditivas independentes para o declínio observado no teste neuropsicológico.



## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVOS DO ESTUDO 1

Determinar o ponto de corte para a MMCS na QOLIE-31 um ano após a LTA.

Identificar as variáveis preditivas para a ocorrência de MMCS na QOLIE-31 um ano após a LTA.

### 2.2 OBJETIVOS ESTUDO 2

Identificar quais são os testes neuropsicológicos cuja queda de desempenho é perceptível pelos pacientes um ano após a LTA.

Determinar o ponto de corte de redução no escore de cada teste (MMCS de cada teste cognitivo) para que ocorra a percepção desta queda pelos pacientes um ano após a LTA.

Identificar as variáveis preditivas para a ocorrência de MMCS nos testes cognitivos para os quais o paciente percebeu piora no desempenho um ano após a LTA.



### 3 METODOLOGIA

#### 3.1 DELINEAMENTO DOS ESTUDOS

Foram estudos observacionais prospectivos, transversais, em pacientes acompanhados no Centro de Epilepsia de Santa Catarina (CEPESC), Hospital Governador Celso Ramos – Florianópolis, SC – com diagnóstico de ELTM-EH que realizaram avaliação pré-cirúrgica para cirurgia de epilepsia no período entre outubro de 2008 e março de 2014.

#### 3.2 PACIENTES

No estudo um foram incluídos prospectivamente 77 pacientes consecutivos com ELTM-EH refratária submetidos a LTA que realizaram avaliação pré-cirúrgica utilizando o protocolo de pesquisa pré-determinado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa. Os primeiros 48 pacientes também realizaram pós-operatória conforme o protocolo de pesquisa e foram incluídos no segundo estudo. Todas as avaliações pré e pós-cirúrgicas foram realizadas pela mesma equipe (neurologistas, neurofisiologistas, psiquiatras, neuropsicólogos e enfermeiros). A refratariedade ao tratamento farmacológico foi definida pela não resposta ao tratamento com no mínimo dois fármacos anti-epilépticos isolados ou em associação por pelo menos 6 meses (KWAN *et al.*, 2010). Todos os pacientes apresentavam ao menos uma crise epiléptica com perda de consciência ao mês.

Todos os pacientes tinham um histórico médico, semiologia de crises, exame neurológico, psiquiatria e avaliação neuropsicológica, análise de vídeo-EEG, e os achados de RM consistentes com ELTM-EH (GUARNIERI *et al.*, 2009; VELASCO *et al.*, 2011; PAULI *et al.*, 2012). Os pacientes apresentavam crises parciais complexas epigástricas com auras autonômicas, ou psíquica; alentecimento focal e paroxismos epileptiformes na região temporal anterior no eletroencefalograma de rotina; atrofia e aumento de sinal em hipocampo nas sequências T1 e T2 da Ressonância Magnética (RM).

Também foram incluídos pacientes sem aura, com paroxismos epileptiformes bilaterais na região temporal ou sinais sugestivos de esclerose do hipocampo bilateral na RM e cuja avaliação pelo vídeo-eletroencefalograma (VEEG) confirmou crises originadas no lobo temporal. As análises histopatológicas confirmaram a esclerose do hipocampo nos 48 pacientes tratados cirurgicamente.

Foram excluídos pacientes cujas características pusessem em dúvida o diagnóstico da ELTM-EH (GUARNIERI *et al.*, 2009; VELASCO *et al.*, 2011; PAULI *et al.*, 2012) tais como: 1) Presença de lesões extra hipocampais; 2) anormalidades focais motoras ou sensoriais no exame físico; 3) paroxismos epileptiformes interictais focais em regiões extratemporais ou generalizados; 4) comprometimento cognitivo acentuado em testes neuropsicológicos.

As características clínicas e demográficas pré-cirúrgicas analisadas foram sexo, idade, idade de início da epilepsia (crises epilépticas recorrentes), duração da epilepsia em anos, nível de escolaridade em anos, história positiva para um insulto precipitante inicial (IPI), duração da epilepsia até a avaliação pré-cirúrgica, frequência mensal de crises ano anterior à avaliação cognitiva, número de DAEs em uso, lado da anormalidade estrutural na RM (aumento de sinal e diminuição do volume do hipocampo).

As DAEs utilizados foram fenitoína, carbamazepina, fenobarbital ou valproato. Os benzodiazepínicos usados como terapia adjuvante foram clobazam ou clonazepam.

O exame de VEEG realizado com equipamento Bio-logic, Sistem Corp. (EUA) e analisado por neurofisiologista especializado em avaliação pré-cirúrgica para cirurgia de epilepsia. Foram utilizados eletrodos no couro cabeludo na montagem internacional 10/20 do sistema associado a eletrodos temporais posicionados com o sistema 10/10. A análise visual Interictal foi avaliada em uma amostra de sono de 1 hora (05h00min - 07h00min) e de vigília (08h00min – 10h00min) no primeiro, segundo e terceiro dias de monitoramento pelo VEEG. Os pacientes tiveram pelo menos uma crise durante a investigação.

### 3.3 A AVALIAÇÃO PSIQUIÁTRICA

A avaliação psiquiátrica foi realizada por um psiquiatra com experiência em co-morbidades psiquiátricas associadas à epilepsia (GUARNIERI *et al.*, 2009; GUARNIERI *et al.*, 2005) em consulta com duração entre 90 a 120 minutos. As entrevistas eram cegas para a avaliação QOLIE-31. Todos os pacientes foram entrevistados individualmente e depois com um de seus cuidadores. Distúrbios do Eixo I foram diagnosticados de acordo com a Entrevista Clínica Estruturada para o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 4ª edição - DSM-IV - Transtornos do Eixo I, Versão Clínica (SCID I) (FIRST *et al.*, 1996; TAVARES, 1996).



Todos os diagnósticos foram alocados em três grupos principais: 1) Distúrbios depressivos; 2) Transtornos de ansiedade, e 3) Transtornos psicóticos. Além disso, foram consideradas também as três comorbidades psiquiátricas especificamente associadas à epilepsia descritas pela ILAE - Comissão sobre Psicobiologia: 1) transtorno disfórico interictal (TDI); 2) psicose pós-ictal (PPI); 3) e psicose interictal (PII) (KRISHNAMOORTHY *et al.*, 2007). Pacientes com TDI foram alocados no grupo transtornos depressivos. Pacientes com PPI ou PII foram alocados no grupo de transtornos psicóticos.

Transtornos de Personalidade (TP) do Eixo II foram classificados de acordo com o DSM-IV (APA,2000). Consideramos também TP do Eixo II específico da epilepsia, a síndrome de Gastaut-Geschwind (SGG) (KRISHNAMOORTHY *et al.*, 2007), classificada como "outros transtornos de personalidade" no Eixo II do DSM-IV.

Os pacientes foram alocados para os seguintes grupos diagnósticos: diagnósticos de Eixo I atual: 0 = sem diagnóstico; 1 = distúrbios de ansiedade; 2 = distúrbios depressivos. De acordo com o Eixo II, os pacientes foram classificados como: 0 = sem diagnóstico; 1 = traço ou transtorno de transtorno de personalidade.

### 3.4 A AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA

As avaliações neuropsicológicas foram realizadas por um neuropsicólogo com análise cega para todas as variáveis clínicas, neurocirúrgicas e laboratoriais. A bateria de testes neuropsicológicos foi escolhida com base em extensa literatura e experiência do neuropsicólogo. A avaliação neuropsicológica pré-cirúrgica começou entre 9 e 10 horas do segundo dia de hospitalização para a gravação VEEG. A duração do teste variou entre 90-210 minutos com uma média de 120 minutos. As avaliações cognitivas incluem: Fluência categórica e de letras, "Rey Auditory Verbal Learning Test" (RAVLT), "Wechsler Memory Scale III" (WMS-III) sub-testes "Logical Memory First Recall" (LM 1<sup>st</sup>), "Logical Memory I" (LM I), "Logical Memory II" (LM II), "Visual Reproduction I" (VR I), "Visual Reproduction II" (VR II), "Visual Reproduction Recognition" (VR Rec), "Wechsler Adult Intelligence Scale III" (WAIS-III) sub-testes números, semelhanças, vocabulário e cubos, Figura Complexa de Rey-Osterrieth ("ROCF-Copy", "ROCF-Immediate", "ROCF-Delayed") e "Boston Naming Test" (WECHSLER,1997; WECHSLER,2004; LESAK *et al.*, 2004).

Escala de Inteligência Wechsler - WAIS-III

A escala de inteligência mais utilizada, publicada em 1997 em inglês, “Weschler Adult Intelligence Scale” (WAIS – III), em 2004, foi traduzida e adaptada para o português. NASCIMENTO, (2004). 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.

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 sub-testes, 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.

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 copiar a figura da melhor forma possível. Logo após, retira-se a figura e pede-se para que

ele reproduza a figura de memória, sem olhar a figura original. Após 30 minutos, é feita uma recuperação tardia 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 desenhe 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 perseverativos são indicativos de disfunções executivos.

### 3.5 A AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA

A QV dos pacientes foi avaliada durante a internação da avaliação pré-cirúrgica e um ano após a LTA com a utilização da versão brasileira do inventário de medida da QOLIE-31 que mostra uma boa confiabilidade, validade e validade de construto (DA SILVA *et al.*, 2007; PAULI *et al.*, 2012). O QOLIE-31 é um instrumento de QV específico para epilepsia amplamente adotado no mundo (DEVINSKY *et al.*, 1995). É composto por 30 itens divididos em sete domínios chamados subescalas: 1) Medo das crises (5 itens); 2) QV total (2 itens); 3) Bem-estar emocional (5 itens); 4) Energia / Fadiga (4 itens); 5) Funcionamento cognitivo (6 itens); 6) Efeitos de medicação (3 itens), e 7) Função Social (5 itens). Cada domínio obteve um escore médio das respostas. Os escores brutos de cada subescala foram convertidos em um escore de “0 a 100”, com escores mais altos refletem a melhor QV. Os escores foram calculados de acordo com o manual de pontuação da QOLIE-31 (VICKREY, 1993).

### 3.6 PROCEDIMENTO CIRÚRGICO E ROTINA DE ACOMPANHAMENTO PÓS-OPERATÓRIO

A cirurgia de epilepsia foi realizada no CEPESC (n = 53) e Hospital Universitário (n = 24). Não houve diferença significativa na técnica cirúrgica utilizada. A ressecção do lobo temporal inclui os giros temporais médio e inferior estendendo-se até 4 centímetros posteriores do polo temporal, incluindo 2/3 da amígdala, a cabeça e corpo do hipocampo. A rotina de seguimento neurológico e neurocirúrgico e avaliação ocorrência das crises epiléticas após a cirurgia foi feita por dois epileptologistas experientes e pela equipe de neurocirurgia um, três, seis e doze meses após a cirurgia. A importância de manter o tratamento com as DAEs após a cirurgia foi fortemente reforçada a todos os pacientes e seus cuidadores.

### 3.7 ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo foi realizado em conformidade com a Resolução CNS 466/12 e Declaração de Helsinki, e teve aprovação do Comitê de Ética para Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC (Registro Digital UFSC número 365FR30969 e Plataforma Brasil CAAE 09946012.0.0000.0121). Os pacientes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido previamente à sua inclusão no estudo, após clara explicação sobre o mesmo, durante a internação para avaliação pré cirúrgica e tiveram sua identidade mantida em sigilo. Somente os pesquisadores, a equipe de assistência médica e os pacientes tiveram acesso aos seus dados.



## 4 ESTUDO 01

### 4.1 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As estimativas de MMCS podem ser obtidas utilizando métodos distributivos (estatísticos) e relatados por pacientes (clínicos) (BIRD *et al.*, 2001). Como não dispomos uma MMCS centrada na informação do paciente brasileiro, o ponto de corte para o MMCS foi criado baseando-se na distribuição estatística da mudança na QV após a cirurgia na amostra. Foi calculada a diferença entre a pontuação pós menos a pré-cirúrgica da QOLIE-31 e foi considerada uma alteração de 18 pontos como uma mudança clinicamente importante após a LTA nos pacientes. Este valor é equivalente a 1 DP da média QOLIE-31 total pré-cirúrgico em nossos pacientes e corresponde a uma melhora de proporções médias na mudança de QV com base em Wiebe *et al.* (2002). Uma mudança de 18 pontos (equivalente a 1 DP) exclui a chance de acaso com mais de 95% de certeza para nossa amostra de pacientes. Este ponto de corte é semelhante ao anteriormente relatado por Wiebe *et al.* na epilepsia do lobo temporal refratária.

Análises univariadas por regressão logística binária foram realizadas para identificar variáveis clínicas, demográficas, radiológicas, eletrofisiológicas, QOLIE-31 (pré-cirúrgico) e diagnóstico psiquiátrico pré-cirúrgico associados com mudança na QV após a cirurgia baseada no critério pré-estabelecido de 18 pontos de mudança no escore total da QOLIE-31 pré-operatória, considerado como sendo MMCS. Para esta análise as variáveis contínuas foram categorizadas baseando-se na plausibilidade clínica e biológica. A magnitude de associação foi medida através do “Odds Ratio” e o respectivo intervalo de confiança de 95%.

Regressão logística binária múltipla foi usada para identificar variáveis independentemente associadas ao MMCS na QV dos pacientes um ano após a LTA. Para esta análise somente foram incluídas variáveis associadas à mudança na QV com um grau de significância inferior a 0.15. Não houve diferença na mudança na QV de pacientes que permaneceram com auras ou crises com comprometimento da consciência ( $p > 0.8$ ), por isso o controle de crises após a cirurgia foi classificado em 2 categorias em: 1) sem nenhum tipo de crise; 2) com algum tipo de crise (auras, crises parciais complexas com ou sem generalização secundária). Como a depressão foi o único diagnóstico psiquiátrico significativamente associado à mudança na QV após a LTA na análise univariada, para o modelo final de regressão logística os

pacientes foram classificados como tendo ou não depressão na avaliação pré-operatória. A magnitude de associação entre a ocorrência de MMCS e as variáveis independentes foi determinada pelo “Odds Ratio” ajustado e o respectivo intervalo de confiança de 95%. Níveis de significância de  $p < 0.05$  foram considerados estatisticamente significativos. A análise foi feita por software estatístico SPSS 17.0. (Chicago, IL, EUA).

## 4.2 RESULTADOS

Nenhum paciente apresentou psicose, depressão, ansiedade ou transtorno de personalidade que contraindicassem procedimentos cirúrgicos ou pudessem prejudicar o acompanhamento pós-cirúrgico e o tratamento. O apoio familiar foi adequado em todos os casos.

As complicações cirúrgicas transitórias incluíram hemiparesia direita transitória e distúrbio de linguagem em dois pacientes, relacionados ao edema do hemisfério cerebral esquerdo após a cirurgia, com recuperação completa em menos de uma semana. Um paciente apresentou infecção cutânea da ferida cirúrgica, tratada com sucesso com antibióticos. Um paciente apresentou osteomielite craniana após a cirurgia, tratado com sucesso com antibióticos e cranioplastia. Deficiências de campo visual (quadrantectomias) não foram relatados pelos pacientes e não foram testados objetivamente no seguimento. Não foi relatada complicação cirúrgica irreversível. Os fármacos DAEs utilizados em mono ou em politerapia combinada foram fenitoína ( $n = 10$ ), oxcarbazepina ( $n = 10$ ), carbamazepina ( $n = 58$ ), fenobarbital ( $n = 24$ ), lamotrigina ( $n = 8$ ), topiramato ou valproato ( $n = 17$ ). Os benzodiazepínicos utilizados como terapia adjuvante foram clobazam ou clonazepam ( $n = 39$ ).

Um ano após a LTA, 49 pacientes (63,6%) permaneceram completamente livres de crises epiléticas (Classe de Engel 1A), 6 pacientes ( $n = 7,8\%$ ) tiveram somente auras (Classe de Engel 1B); 14 pacientes (18,2%) tiveram até 2 crises epiléticas com comprometimento da consciência e 8 (10,4%) pacientes tiveram mais de 2 crises epiléticas com comprometimento da consciência (Classe de Engel III ou IV). Entre os pacientes com até 2 crises epiléticas com comprometimento da consciência ao longo do ano, 7 tiveram uma única crise nos primeiros 60 dias após a cirurgia (consideradas perioperatórias); 1 paciente teve uma série de 3 crises seguidas no quinto dia após a descontinuação da DAE (Classe de Engel ID) e 6 pacientes apresentaram 2 crises espontâneas após o período perioperatório (Classe de Engel II).



A Figura 1 mostra os escores QOLIE-31 médios pré e pós-operatórios e seus escores de subteste. Houve uma melhoria significativa de todos os domínios médios de QOLI-31 avaliados um ano após a LTA ( $p < 0,0001$ ).

Figura 1 – Escores QOLIE-31 antes e após a cirurgia de epilepsia

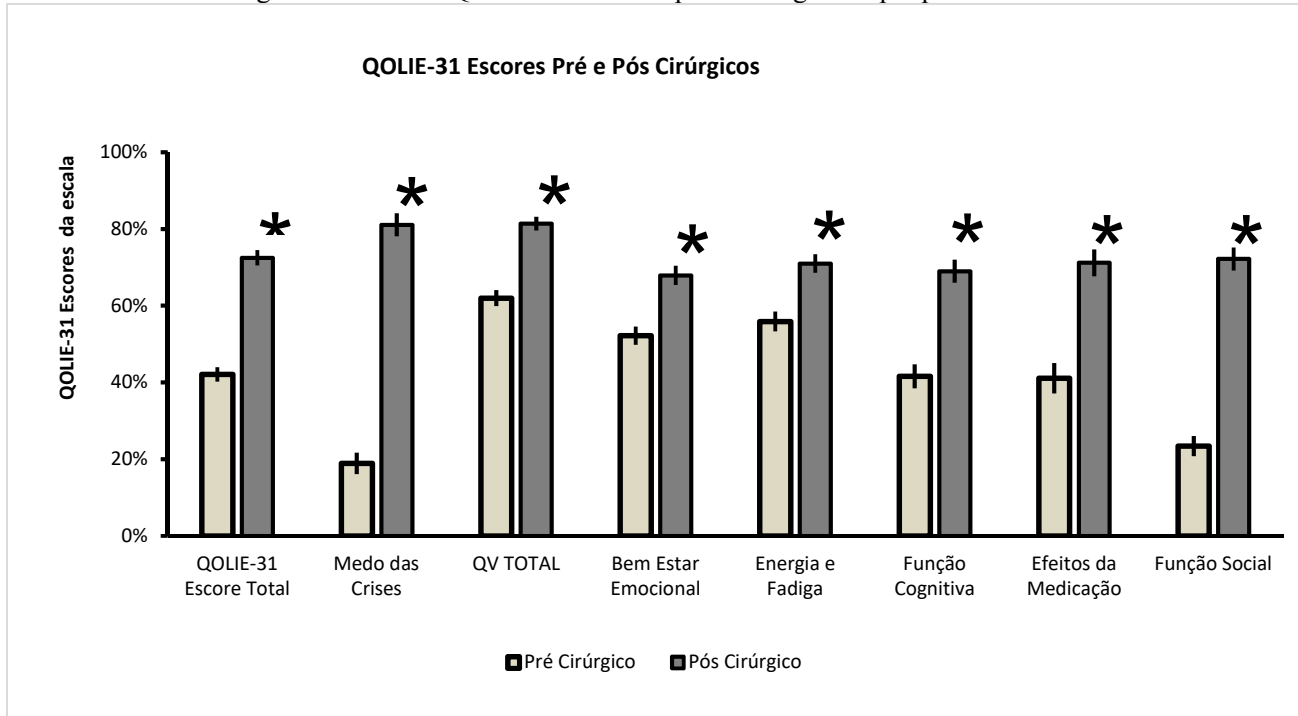


Tabela 1: Distribuição dos pacientes de acordo com o nível de mudança nos escores de QV um ano após a LTA.

Nível de mudança na pontuação da QOLIE-31	Melhoria da QV um ano após a LTA	
	Não, n (%)	Sim, n (%)
MMCS de Fiest e cols. (= 11.8) <sup>a,b</sup>	8 (10.4)	69 (89.6)
Mudança Moderada (= 17.7), equivalente a 1 DP	15 (19.5)	62 (80.5)
Grande Mudança (= 25.5), equivalente a 1.33 DP	32 (41.6)	45 (58.4)

<sup>a</sup> MMCS = Do inglês “mudança mínima clinicamente significativa” na pontuação geral QOLIE-31 um ano após a LTA com base nos achados de Fiest et al.. Nos pacientes 1DP de mudança em relação a média do “overall score” pré-cirúrgico da QOLIE-31 foi de 18 o que equivale a uma mudança de proporção moderada de acordo com os critérios estabelecidos na amostra de pacientes descrita por Fiest et al

<sup>b</sup> Apenas três pacientes da amostra reportaram um declínio na QOLIE-31 “overall score” (resultado negativo) e outros cinco mencionaram melhora na QOLIE-31(resultado positivo) mas não atingiram uma mudança de 11.8 para ser considerada um MMCS baseado nos critérios de Fiest et al ou 1 DP(18) conforme critério adotado para nossos pacientes.

Tabela 2: Variáveis associadas com a MMCS na QOLIE-31 um ano após a LTA em ELTM- EH.

Variáveis Predictoras	Total n (%)	Melhora na QOL , n (%)		OR Bruto (CI 95%)	“p” Peso
		Não	Sim		
<b>Sexo</b>					
Masculino (n = 34)	34 (44.2)	7 (20.6)	27 (79.4)	1.0	
Feminino (n = 43)	43 (55.8)	8 (18.6)	35 (81.4)	1.13 (0.37 – 3.52)	0.83
<b>Estado Civil</b>					
Solteiro (n = 41)	39 (50.6)	08 (20.5)	31 (79.5)	1.0	
Casado (n = 28)	29 (37.7)	04 (13.8)	25 (86.2)	1.61 (0.43 – 5.98)	0.47
Divorciado (n = 8) <sup>a</sup>	9 (11.7)	03 (33.3)	6 (66.7)	0.52 (0.10 – 2.53)	0.42
<b>Trabalho</b>					
Auxílio Doença	21 (27.3)	04 (19.0)	17 (81.0)	1.0	
Desempregado	14 (18.2)	03 (21.4)	10 (78.6)	0.78 (0.19 – 3.25)	0.74
Do Lar	16 (20.8)	02 (12.5)	14 (87.5)	1.65 (0.26 – 10.35)	0.59
Empregado	26 (33.8)	06 (23.1)	20 (76.9)	0.86 (0.16 – 4.62)	0.86
<b>Lado RM</b>					
Esquerdo	36 (46.8)	10 (27.8)	26 (72.2)	1.0	
Direito	41(53.2)	05 (12.2)	36 (87.8)	2.77 (0.85 – 9.06)	0.09
<b>DAEs</b>					
Monoterapia	16 (20.8)	03 (18.8)	13 (81.3)	1.0	
Duas DAEs	37 (48.1)	09 (24.3)	28 (75.7)	0.72 (0.17 – 3.10)	0.66
Três DAEs	24 (31.2)	03 (12.5)	21 (87.5)	1.61 (0.28 – 9.23)	0.59
<b>Benzodiazepínicos</b>					
Não	38 (49.4)	08 (21.1)	30 (78.9)	1.0	
Sim	39 (50.6)	07 (17.9)	32 (82.1)	1.22 (0.39 – 3.77)	0.73

<b>Variáveis Predictoras</b>	<b>Total</b>	<b>Melhora na QOL , n (%)</b>		<b>OR Bruto</b>	<b>“p”</b>
<b>Diagnóstico Eixo I</b>					
Nenhum	39.0 (50.6)	03 (7.7)	36 (92.3)	1.0	
Depressão	19 (24.7)	08 (42.1)	11 (57.9)	0.11 (0.03 – 0.51)	0.004
Ansiedade	13 (16.9)	03 (23.1)	10 (76.9)	0.28 (0.05 – 1.59)	0.15
Outros diagnosticos <sup>b</sup>	06 (7.8)	01 (16.7)	05 (83.3)	0.42 (0.04 – 4.82)	0.48
<b>Eixo II (transtorno de personalidade/traço) <sup>c</sup></b>					
Não	69 (89.6)	14 (93.3)	55 (88.7)	1.0	
Sim	08 (10.4)	01 (6.7)	07 (11.3)	1.78 (0.20 –15.69)	0.60
<b>Centro Cirúrgico</b>					
CEPESC	53 (68.8)	11 (20.8)	42 (79.2)	1.0	
HU-UFSC	24(31.2)	3 (12.5)	21 (87.5)	1.31 (0.37 – 4.63)	0.67
<b>Idade , média (DP), anos</b>	34.5 (11.2)				
Menos de 25 anos	18.0 (23.4)	02 (11.1)	16 (88.9)	1.0	
Entre 25 e 40 anos	34 (44.2)	09 (26.5)	25 (73.5.)	0.35 (0.07 – 1.82)	0.21
Mais de 40 anos	25 (32.5)	04 (16.0)	21 (84.0)	0.66 (0.11 – 4.04)	0.65
<b>Educação, media (DP), anos</b>	7.7 (3.2)				
Abaixo de 4 anos	17 (22.1)	05 (29.4)	12 (70.6)	1.0	
Entre 4 e 9 anos	34 (44.2)	08 (23.5)	26 (76.5)	1.35 (0.36 – 5.02)	0.65
Mais de 9 anos	26 (33.8)	02 (7.7)	24 (92.3)	5.0 (0.84 – 29.65)	0.08
<b>Tempo de doença, media (DP), anos</b>	23.0 (11.8)				
Menos de 10 anos	12 (15.6)	1 (8.3)	11 (91.7)	1.0	
Entre 10 e 20 anos	23 (29.9)	4 (17.4)	19 (82.6)	0.43 (0.04 – 4.37)	0.48
Mais de 20 anos	42 (54.5)	10 (23.6)	32 (76.2)	0.29 (0.03 – 2.54)	0.26

Variáveis Preditoras	Total	Melhora na QOL , n (%)		OR Bruto	“p”
<b>Idade do início da epilepsia, média</b>	11.6 (0.8)				
Abaixo dos 10 anos	31 (40.3)	8 (25.8)	23 (74.4)	1.0	
Entre 10 e 20 anos	36 (46.8)	06 (16.7)	30 (83.3)	1.75 (0.53 – 5.71)	0.36
Mais de 20 anos	10 (13.0)	01 (10.0)	09 (90.0)	3.13 (0.34 – 28.74)	0.32
<b>Crises/mês, média(SE)</b>	8.4(1.0)				
Menos de 4	17 (22.1)	2 (11.2)	15 (88.2)	1.0	
Entre 4 e 8	36 (46.8)	9 (25.0)	27 (75.0)	0.40 (0.08 – 20.10)	0.40
Mais de 8	24 (31.2)	14 (16.7)	20 (83.3)	0.67 (0.11 – 4.13)	0.66
<b>Controle de crises após a LTA</b>					
Com crises	28 (36.4)	10 (35.7)	18 (64.3)	1.0	
Sem crises	49 (63.6)	05 (10.2)	44 (89.8)	4.88 (1.46 – 16.32)	0.01

Mudanças de  $\pm 1$  DP (equivalente a 18 pontos) da “overall score” QOLIE-31 pré cirúrgica foram consideradas como MMCS na QV.

<sup>a</sup> Um paciente viúvo foi classificado como divorciado;

<sup>b</sup> Outros diagnósticos = Psicose pós ictal (n = 2), Psicose Interictal bem tratada farmacologicamente (n = 2); distímia (n = 2)

<sup>c</sup> Diagnóstico do Eixo II: Não = Ausente e ; Sim = Presente, sendo Transtorno de Personalidade (n = 2) ou traços de transtorno de personalidade (n = 6).

Tabela 3: Modelos de regressão Linear Múltipla mostrando as variáveis independentemente associadas com a MMCS da QOLIE-31 um ano após a LTA em ELTM-EH.

Variáveis Predictoras	Melhora QOL após a LTA n (%)		MODELO 1 <sup>a</sup>	“p”	MODELO 2 <sup>b</sup>	“p”
	Não n = 15 (19.5)	Sim n = 62 (80.5)	OR Ajustado (CI 95%)	peso	OR Ajustado (CI 95%)	peso
<b>Depressão Pré Cirúrgica</b>						
Sim	08 (42.1)	11 (57.9)	1.0		1.0	
Não	07 (12.1)	41 (87.9)	5.27 (1.5 – 18.2)	0.008	4.4 (1.3 – 15.7)	0.02
<b>Lado da Cirurgia</b>						
Esquerdo	10 (27.8)	26 (72.2)	1.0			
Direito	5 (12.2)	36 (87.8)	4.43 (1.3 – 15.7)	0.10	-	-
<b>Controle de crises pós a LTA</b>						
Com Crises	10 (35.7)	18 (64.3)	N.A.	N.A.	1.0	
Sem crises	05 (10.2)	44 (89.8)	N.A.	N.A.	4.1 (1.2 – 14.5)	0.03
<b>Acurácia global do Modelo</b>			83.1%		85.6%	
<b>Acurácia para a não melhora</b>			40 %		46.7%	
<b>Acurácia para a melhora</b>			93.5 %		95.2%	
<b>Área abaixo da curva ROC do modelo para a melhora</b>			0.72		0.73	

A Tabela 1 mostra a proporção de pacientes de acordo com o grau de mudança na pontuação global QOLIE-31 um ano após a LTA. Oitenta e nove por cento atingiram os critérios para MMCS e 80,5% e 58,4% tiveram alterações para melhor consideradas de proporção média e grande nos seus resultados QOLIE-31, respectivamente.

A Tabela 2 mostra os resultados de análises de regressão logística binária univariada para as variáveis preditivas de melhora da QV após a LTA. Houve uma tendência de associação entre melhora da QV e cirurgia do lado direito ( $p = 0,09$ ) e maior nível de escolaridade ( $p = 0,08$ ). Após a cirurgia ( $p = 0,01$ ), observou-se melhora significativa da QV nos pacientes sem diagnóstico de depressão na avaliação pré-cirúrgica ( $p = 0,004$ ) e nos pacientes que se tornaram livres de crises (sem auras ou crises com prejuízo na consciência).

A Tabela 3 mostra as análises de regressão múltipla para as variáveis independentemente associadas com MMCS após a LTA. Entre os determinantes pré-cirúrgicos da melhora da QV, apenas a ausência de depressão pré-cirúrgica permaneceu significativamente associada à melhora da QV (OR ajustado, IC95% 1,6 a 16,7;  $p = 0,007$ ). A cirurgia do lado direito mostrou uma tendência não significativa para a melhora da QV (OR ajustado 2,75; IC 95% 0,8 - 9,6;  $p = 0,10$ ). O modelo 1, incluindo o diagnóstico de depressão e lado da cirurgia, apresenta uma acurácia global de 83,1% para o desfecho da QV (93,5% para melhorar a QV e 40% para a não melhora). O modelo 2 (Tabela 2) mostra que a ausência de depressão pré-cirúrgica (OR ajustado 4,43, IC 95% 1,3-15,7;  $p = 0,02$ ) e ausência de crises epiléticas (OR ajustado 4,1; IC 95% 1,2-14,6;  $p=0,03$ ) após a cirurgia permanecem independentemente associadas ao MMCS de QV, mostrando uma acurácia global de 85,7% (sendo 95,2% para melhora e 46,7% para não melhora na QV).

### 4.3 DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Houve uma melhora significativa em todos os domínios da QV de nossos pacientes um ano após a LTA. Os resultados estão de acordo com vários estudos anteriores controlados e não controlados usando o QOLIE-31 ou outros instrumentos, incluindo o Inventário de QV em Epilepsia-89 (QOLIE-89), o Inventário de Cirurgia de Epilepsia - 55 (ESI 55), Washington, Inventário de Apreensão Psicossocial (WPSI) ou SF-36.(HAMID *et al.*, 2014; SEIAM *et al.*, 2011; CHOU *et al.*, 2015; ALONSO *et al.*, 2015; KEMP *et al.*, 2016; CUNHA; OLIVEIRA,2010; MELDOLESI *et al.*,2007). O presente estudo também replicou um estudo canadense recente mostrando a melhoria da QV após a LTA com base nos



critérios da MMCS (FIEST *et al.*,2014). Utilizando os critérios da MMCS aplicadas no estudo canadense, nenhum dos nossos pacientes piorou a QV e 89,6% deles melhoraram a QV um ano após a LTA. No estudo canadense, 8% piorou e 62% atingiram um MMCS em 6 meses após a cirurgia.

Diagnóstico psiquiátrico pré-cirúrgico bem como dificuldades de natureza psicológica tem sido associados com uma menor QV média após a LTA quando comparados a pacientes sem diagnósticos ou queixas desta natureza (ALONSO *et al.*, 2015; DERRY e MCLACHLAN,1995; MAGANTI *et al.*, 2003; HERMANN *et al.*, 1992). Dentre todas as variáveis investigadas nos pacientes apenas a ausência de depressão na avaliação pré-cirúrgica e um controle completo das crises após a cirurgia permaneceram associados com a MMCS na QV um ano após a LTA. O impacto do tratamento psiquiátrico antes da LTA na QVRS pós-cirúrgica é um ponto importante que merece ser investigado futuramente.

O presente estudo demonstrou que nos pacientes, o lado da cirurgia mostrou uma tendência de associação com uma QV após a LTA, com melhor prognóstico dos casos operados no lobo temporal direito. A tendência de associação entre a lateralidade da cirurgia e qualidade de vida avaliada pelo questionário ESI 55, também foi relatado após LTA em pacientes do Brasil (ALONSO *et al.*, 2015), Portugal (CUNHA; OLIVEIRA,2010) e Alemanha (ELSHARKAWY *et al.*, 2009). Um grande estudo prospectivo multicêntrico, incluindo 325 (87,1%) ressecções do lobo temporal e 48 (12,9%) ressecções extra-temporais, também mostrou tendência ( $p = 0,09$ ) para associação negativa entre a cirurgia realizada no lado esquerdo do cérebro e QV 5 anos após a cirurgia de epilepsia (HAMID *et al.*, 2014). Portanto, pode ser sugerido que a tendência observada de associação entre cirurgia lateral e QV após a LTA seja em grande parte dependente do impacto da cirurgia no desempenho cognitivo, pois sabe-se classicamente que cirurgias realizadas no lobo temporal do hemisfério dominante para a linguagem (esquerdo para aproximadamente 90% das pessoas) estão mais associados a dificuldades cognitivas.

Ausência de auras foi descrita como essencial para continuar a melhoria da QV após os primeiros 2 anos após a cirurgia (SPENCER *et al.*, 2007;ELSHARKAWY *et al.*, 2009; MARKAND *et al.*, 2000) enquanto em um estudo de Langfitt *et al.*,pacientes com ou sem auras apresentaram ganhos similares em QV medidos pelo QOLIE -31 após a cirurgia. Os mesmos autores mostraram que a QV melhora ou permanece estável em pacientes com epilepsia controlada apesar do declínio da memória, mas QV diminui quando crises persistem em associação com

declínio da memória. A presença de transtornos psiquiátricos após a cirurgia de epilepsia também tem sido associada com uma pior QV (SEIAM *et al.*,2011). A gravidade da depressão pós-operatória e ansiedade podem afetar negativamente os ganhos de QV após a cirurgia de epilepsia (HAMID *et al.*,2014). Estudos futuros são necessários para avaliar o impacto do declínio cognitivo e a presença de diagnóstico psiquiátrico depois de LTA como variáveis preditivas de MMCS na QV após a cirurgia em nossos pacientes.

Os pontos fortes do nosso estudo incluem o seu desenho longitudinal prospectivo, a ausência de perdas de seguimento, a análise multivariada e a metodologia aplicada para avaliar as mudanças na QV após a cirurgia de epilepsia. As limitações incluem a falta de um grupo controle e um desenho randomizado controlado, o que não permite excluir o efeito placebo e os fenômenos de mudanças na resposta dos questionários de QV decorrentes de mudanças nas prioridades após a cirurgia (“reprioritization response shift”) (SAJOBI *et al.*,2014) afetando as mudanças longitudinais no QOLIE-31 após a cirurgia. O tempo de seguimento relativamente curto, considerando a melhora da QV pode continuar para mais de 12 meses em pacientes sem crises ou declínio naqueles que mostram recidiva de crises durante o acompanhamento de longo prazo. O tamanho relativamente pequeno da amostra dificulta a identificação de variáveis com um efeito discreto na QV para detectar uma MMCS.

Este estudo replicou em pacientes brasileiros os achados observados em pacientes canadenses que foram submetidos a LTA mostrando que a ausência de depressão pré-cirúrgica e controle de crises completa após a cirurgia são variáveis preditivas independentes para uma melhora clinicamente significativa na QV um ano após a LTA. Identificação de determinantes pré-cirúrgicos para não ocorrer uma MMCS na QV depois da LTA é um desafio e exige estudos futuros.

## 5 ESTUDO 02

### 5.1 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A percepção de mudança na performance cognitiva dos pacientes foi estimada pela determinação da diferença entre os escores sub-escala de função cognitiva obtidos como parte da escala QOLIE-31. A diferença entre o escore na sub-escala de função cognitiva da QOLIE-31 pós-cirúrgica menos a pré-cirúrgica resultou em valores negativos (grupo = declínio cognitivo) ou valores positivos (grupo = não declínio) após a LTA. Foi decidido empiricamente não estabelecer níveis de melhora, uma vez que clinicamente a predição de declínio cognitivo é mais relevante.

Diferenças no escore bruto dos testes cognitivos aplicados após a cirurgia subtraídos do observado no pré-operatório foram usados para analisar de forma objetiva a mudança no desempenho cognitivo em diferentes domínios cognitivos (diferentes testes cognitivos).

Variáveis contínuas foram analisadas pelo teste "t" de Student ou teste "t" pareado. Variáveis categóricas foram analisadas pelo teste qui-quadrado ou pelo teste exato de Fisher. Foi criada uma curva normal de distribuição da percepção de mudança da função cognitiva percebida pelo paciente (percepção do paciente baseada na função cognitiva pós-cirúrgica subtraída da pré-cirúrgica, ambas oriundas da QOLIE-31).

Curvas ROC empíricas foram criadas usando testes neuropsicológicos para prever a percepção do declínio cognitivo pelo paciente após a LTA. A sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivos e negativos nos melhores pontos de corte da curva ROC (com IC 95%) foram determinados para identificar a queda no teste neuropsicológico percebida pelo paciente. Foi feita a análise de regressão logística binária para avaliar o grau de associação entre a percepção de queda do paciente e o declínio neuropsicológico objetivo percebido pelo paciente.

### 5.2 RESULTADOS

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

Em comparação com a avaliação pré-cirúrgica, houve uma melhora significativa ( $p < 0,0001$ ) ( $27,3 \pm 24,2$ ) relatados pelos pacientes sobre a sua percepção da função cognitiva após a cirurgia. Apenas seis pacientes (12,5%) relataram uma percepção de comprometimento da

função cognitiva após LTA (um teste negativo) no domínio da função cognitiva de QOLIE-31 e para a análise foram categorizados como pertencentes ao grupo que referiu Declínio na função cognitiva.

A tabela 1 mostra a comparação do escore bruto médio na avaliação neuropsicológica entre a linha de base e a avaliação de reteste um ano após o LTA e o número de pacientes que mostra um declínio de 1DP no escore bruto médio após a LTA.

A figura 1 mostra a distribuição normal da percepção de mudança na função cognitiva após a LTA (Diferença entre o escore no domínio função cognitiva da QOLIE-31 após a cirurgia subtraído do pré cirúrgico).

As figuras 2A e 2B mostram a média (DP) das pontuações brutas de cada teste cognitivo da avaliação neuropsicológica do grupo Declínio ( $n = 06$ ) e do grupo sem declínio ( $n = 42$ ). Somente o declínio do TNB (Teste de Nomeação de Boston) mostrou concordância com a percepção do declínio cognitivo do paciente. Para todos os outros testes neuropsicológicos, as alterações na pontuação observada (re-teste menos escore basal) não diferiram estatisticamente entre os grupos Declínio e Não-Declínio ( $p > 0,14$ ).

A média (DP) de variação nas pontuações brutas de TNB após LTA foi de  $-7,7$  ( $6,2$ ) no grupo Declínio em comparação com  $0,6$  ( $6,3$ ) do grupo Não-Declínio ( $p = 0,004$ ). A média (SD) da pontuação pré-cirúrgica BNT não diferiu ( $p = 0,68$ ) entre o declínio ( $39,7 \pm 8,3$ ) e a Não-Declínio ( $37,8 \pm 10,5$ ), sugerindo que a diferença na mudança TNB após LTA não estava relacionada a um desequilíbrio na susceptibilidade pré-cirúrgica à regressão à média dos grupos comparados (dados não apresentados). Apenas 3,7% da LTA do lado direito apresentou declínio significativo do TNB (não excedeu o nível de expectativa por acaso), em comparação com 33% dos casos do lado esquerdo (dados não apresentados).

Para todos os outros testes neuropsicológicos, as alterações no escore neuropsicológico de testes cognitivos objetivos observados não diferem estatisticamente entre os pacientes que relatam "declínio" da função cognitiva e "não declínio".

A área da curva ROC (Figura 3) para a mudança na pontuação de como variável preditiva para o paciente estar no grupo não Declínio de percepção da função cognitiva após a LTA foi  $0,83$  (IC 95%;  $0,70$  a  $0,97$ ;  $p = 0,008$ ). A área da curva ROC para a mudança na pontuação do como variável preditiva para o paciente estar no grupo Declínio após a LTA foi de apenas  $0,16$  (IC 95%;  $0,02$ - $0,30$ ;  $p = 0,008$ ). Uma redução de 8 ou mais pontos no escore bruto do TNB mostrou 92% de sensibilidade, mas

apenas 50% de especificidade para a autopercepção do paciente de seu comprometimento cognitivo. A regressão logística binária mostra que uma redução de 8 ou mais pontos na pontuação bruta do TNB foi 7,4 vezes mais associada ao grupo declínio cognitivo do que o grupo não declínio (OR 7,4, IC 95%, 1,2 a 47,1,  $p = 0,03$ ).

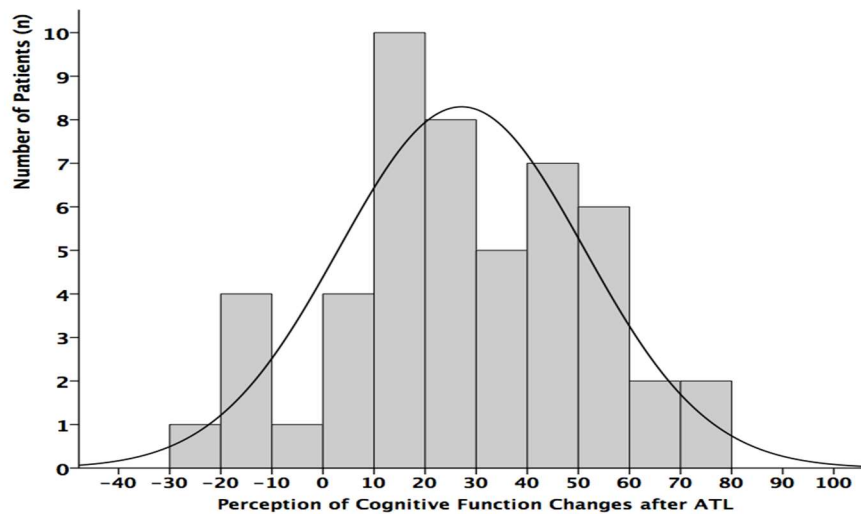
A Tabela 3 mostra os modelos de regressão binária múltipla que melhor explicam um declínio do TNB significativo para os pacientes (uma diminuição de 8 ou mais pontos) após a LTA. Cirurgia do lado esquerdo e idade mais avançada no momento da cirurgia (maior que 40 anos) foram independentemente associadas com um declínio significativo no TNB (acurácia global de 91,7%, com 95% de predição correta de não-comprometimento e 75% de comprometimento no TNB). Foram criados modelos alternativos, incluindo o lado da cirurgia em combinação com a duração da doença, o nível de escolaridade ou resultado do controle das crises epiléticas após a cirurgia.

Tabela 1: Testes Neuropsicológicos (pré cirúrgico e reteste após a LTA) e número de casos que apresentaram um declínio de ao menos 1 DP na média de escore bruto em cada teste após a LTA.

Domínios	Testes	Média (DP)		“p” peso	Declínio de 1 DP n (%)	
		Pré-cirúrgico	Pós-cirúrgico			
Cognitivos	Neuropsicológicos					
	Memória Verbal	RAVLT <sup>b</sup> Total	38.2 (8.5)	34.1 (11.5)	< 0.001	14 (29.1)
		RAVLT <sup>b</sup> Retenção	6.9 (2.6)	5.5 (3.3)	< 0.001	16 (33.3)
		RAVLT <sup>b</sup> Tardio	6.0 (3.1)	5.0 (3.0)	0.05	13 (27.1)
		RAVLT <sup>b</sup> Reconhecimento	10.8 (6.1)	9.0 (3.8)	0.05	04 (8.3)
		WMS-III <sup>a</sup> Memória Lógica 1 <sup>a</sup> Evocação	19.9 (8.6)	17.6 (9.5)	0.01	05 (10.4)
		WMS-III <sup>a</sup> Memória Lógica I	32.2 (13.2)	26.7 (13.0)	< 0.0001	07 (14.6)
		WMS-III <sup>a</sup> Memória Lógica II	17.3 (9.4)	13.08 (9.3)	< 0.001	13 (27.0)
		WMS-III <sup>a</sup> Associação de Pares I	12.1 (6.6)	10.70 (7.7)	0.14	07 (14.6)
		WMS-III <sup>a</sup> Associação de Pares II	3.7 (2.5)	3.4 (2.9)	0.40	07 (14.6)
Memória Não verbal	ROCF <sup>c</sup> Tardia	28.2 (8.3)	12.5 (7.1)	< 0.0001	06 (12.5)	
	WMS-III <sup>a</sup> Reprodução Visual I	65.5 (19.6)	69.7 (18.1)	0.05	03 (6.2)	
	WMS-III <sup>a</sup> reprodução Visual II	28.9 (23.6)	32.4 (18.1)	0.28	06 (12.5)	
Atenção e memória de trabalho	WAIS-III <sup>d</sup> Span de Dígitos	11.8 (2.8)	11.1 (3.6)	0.07	09 (18.8)	
	Função executiva Linguagem	Teste de 5 pontos	21.7 (8.8)	22.8 (9.3)	0.30	05 (9.3)
Teste de Nomeação de Boston		38.0 (10.2)	37.6 (13.0)	0.66	05 (9.3)	
Fluência Categórica		11.1 (2.7)	11.6 (4.4)	0.30	08 (16.6)	
Fluência de Letras		20.0 (8.1)	22.3 (10.2)	0.01	01 (2.1)	
WAIS-III <sup>d</sup> Vocabulário		23.7 (9.3)	21.6 (10.9)	0.07	8 (16.6)	

Domínios	Testes	Média (DP)		“p” peso	Declínio de 1 DP n (%)	
		Pré-cirúrgico	Pós-cirúrgico			
Cognitivos	<b>Neuropsicológicos</b>					
	Visuoespacial, visuopercepção Habilidades motoras	WAIS-III <sup>d</sup> Similaridades	16.1 (5.5)	14.9 (7.0)	0.03	10 (20.8)
		WAIS-III <sup>d</sup> Informação	7.6 (4.6)	7.5 (4.2)	0.52	07 (14.6)
		WAIS-III <sup>d</sup> Desenho de Cubos	26.1 (13.0)	26.9 (13.4)	0.48	02 (4.2)
		WAIS-III <sup>d</sup> Raciocínio de Matrizes	9.6 (5.9)	10.3 (5.6)	0.36	02 (4.2)
		WAIS-III <sup>d</sup> Completar Figuras	16.2 (4.7)	13.7 (6.2)	< 0.0001	11 (22.9)
ROCF <sup>c</sup> Cópia		27.5 (6.6)	28.3 (8.0)	0.52	08 (16.6)	

<sup>a</sup> WMS, Wechsler Memory Scale, <sup>b</sup> RAVLT, Rey Auditory Verbal Learning Test, <sup>c</sup> ROCF, Rey-Osterrieth Complex Figure, <sup>d</sup> WAIS, Wechsler Adult Intelligence Scale.



**Média (SD) = 27.3 ( $\pm$  24.2) - range -27.2 to 72.2**

Figura 1- Distribuição da percepção da função cognitiva após LTA



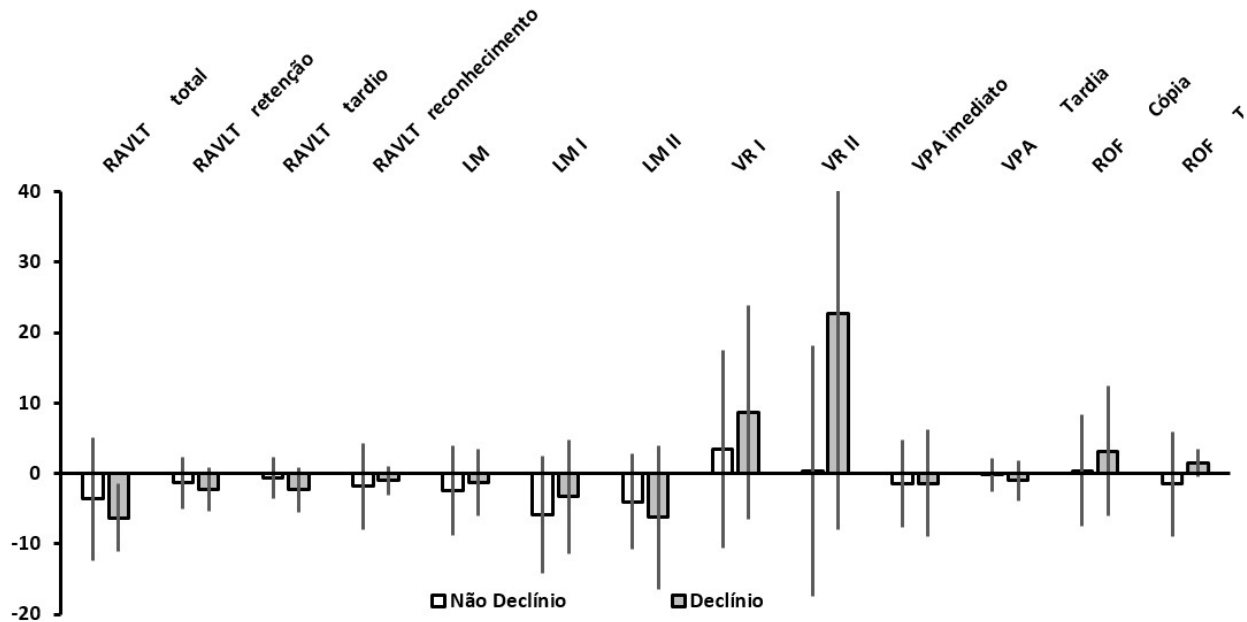


Figura 2A: Alterações nas pontuações objetivas nos testes neuropsicológicos de memória verbal e não verbal de acordo com a percepção de mudança no domínio função cognitiva dos pacientes um ano após a LTA.

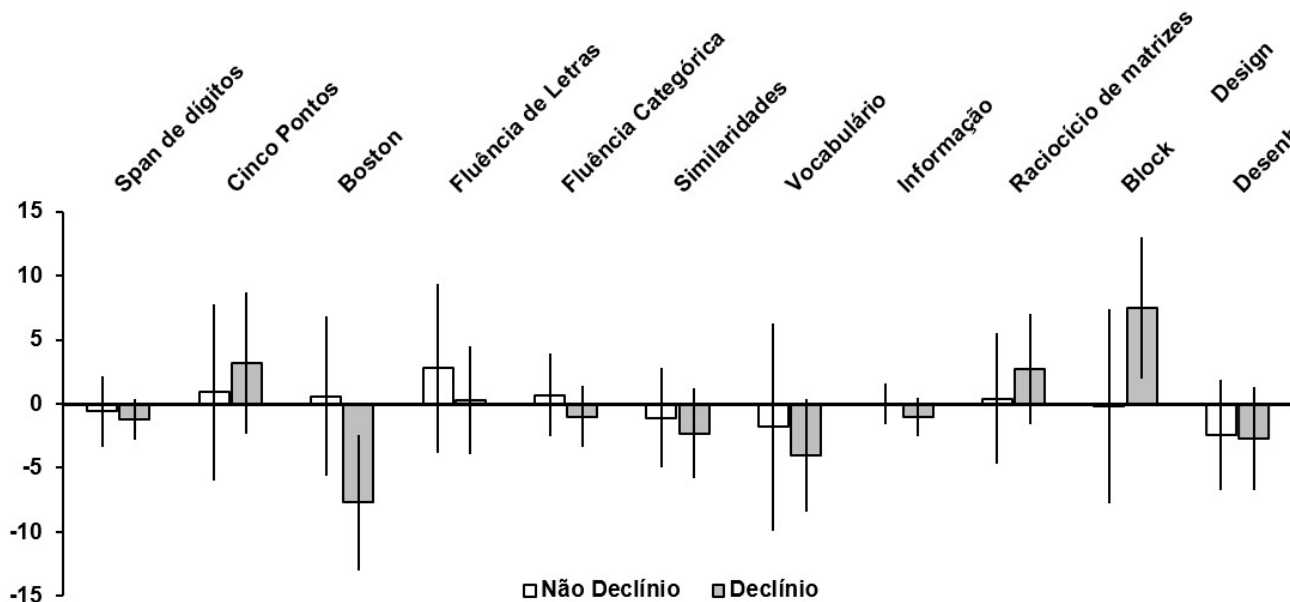


Figura 2B: Alterações nas pontuações objetivas dos testes neuropsicológicos de atenção e memória de trabalho, função executiva, linguagem, visuoespacial, visupercepção e habilidades motoras e percepção do paciente na função cognitiva um ano após a LTA. \* Diferenças significativas com media (DP) mudanças nas pontuações brutas do TNB entre os grupos “Declínio ” e “Não declínio” ( $p = 0.004$ ).

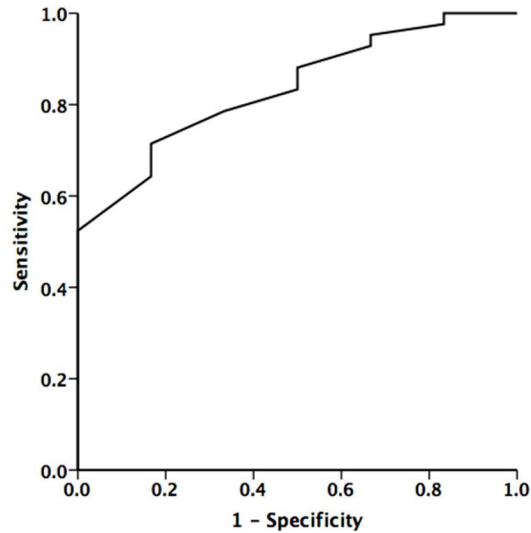


Figura 3: Curva ROC das mudanças no escore do TNB para a predição da percepção de declínio na função cognitiva descrito pelo paciente um ano após a LTA. Dentre os 48 pacientes 6 deles reportaram uma percepção de piora na sua função cognitiva após a LTA. A área da curva ROC foi 0.83 (IC 95% de 0.70 a 0.97,  $p = 0.008$ ).

Tabela 2: Variáveis Clínicas e demográficas de acordo com a percepção do paciente quanto a função cognitiva um ano após a LTA em ELTM-EH.

Características dos pacientes	Pacientes n = 48	Declínio no TNB		“p” peso
		Sim n = 08 (16.7 %)	Não n = 40 (83.3 %)	
<b>Sexo</b>				
Masculino	23 (47.9)	02 (20.0)	21 (52.5)	0.25
Feminino	25 (52.1)	06 (60.0)	19 (47.5)	
<b>Estado Civil</b>				
Divorciado <sup>a</sup>	05 (10.4)	01 (12.5)	04 (10.0)	0.74
Casado	19 (39.6)	04 (50.0)	15 (37.5)	
Solteiro	24 (50.0)	03 (37.5)	21 (52.5)	
<b>Em auxílio doença</b>				
Sim	09 (18.8)	04 (50.0)	05 (12.5)	0.03
Não	39 (81.3)	04 (50)	35 (87.5)	
<b>Lado RM</b>				
Direito	27 (56.3)	01 (12.5)	26 (65.0)	0.01
Esquerdo	21 (43.8)	07 (87.5)	14 (35.0)	
<b>Benzodiazepínicos</b>				
Não	20 (41.7)	04 (50.0)	16 (40.0)	0.70
Sim	28 (58.3)	04 (50.0)	24 (60.0)	
<b>DAEs</b>				

Características dos pacientes	Pacientes n = 48	Declínio no TNB		“p” peso
		Sim n = 08 (16.7 %)	Não n = 40 (83.3 %)	
Monoterapia	10 (20.8)	01 (12.5)	09 (22.5)	0.53
Duas DAEs	22 (45.8)	03 (37.5)	19 (47.5)	
Três DAEs	16 (33.3)	04 (50.0)	12 (30.0)	
<b>Diagnósticos Eixo I <sup>b</sup></b>				
Nenhum	28 (58.3)	04 (50.0)	24 (60.0)	0.55
Depressão	11 (22.9)	03 (37.5)	08 (20.0)	
Ansiedade	09 (18.8)	01 (12.5)	08 (20.0)	
<b>Eixo II (transtorno de personalidade/traço) <sup>c</sup></b>				
Sim	06 (12.5)	01 (12.5)	05 (12.5)	1.0
Não	42 (87.5)	07 (87.5)	35 (87.5)	
<b>Crises após a LTA</b>				
Sem crises	33 (68.8)	03 (37.5)	30 (75.0)	0.09
Com Crises	15 (31.3)	05 (62.5)	10 (25.0)	
<b>Idade , média (DP) - 33.3 (10.7)</b>				
Menos de 40 anos	14 (29.2)	06 (75.0)	08 (20.0)	0.005
40 ou mais anos	34 (70.0)	02 (25.0)	32 (80.0)	
<b>Educação , média (DP) - 8.2 (3.1)</b>				
Menos de 8 anos	21 (42.0)	07 (87.5)	19 (47.5)	0.06
9 ou mais anos	22 (45.8)	01 (12.5)	21 (52.5)	

Características dos pacientes	Pacientes n = 48	Declínio no TNB		“p” peso
		Sim n = 08 (16.7 %)	Não n = 40 (83.3 %)	
<b>Tempo de doença, média (DP) - 21.1 (10.9)</b>				
Menos de 21 anos	21 (43.8)	07 (87.5)	14 (35.0)	0.01
21 years ou mais	27 (56.3)	01 (12.5)	26 (65.0)	
<b>Idade do início da epilepsia, média (DP)- 11.6 (6.9)</b>				
10 anos ou menos	16 (33.3)	03 (37.5)	13 (32.5)	1.0
Mais de 10 anos	32 (66.7)	05 (62.5)	32 (72.7)	
<b>Frequência de Crises, média (DP) - 8.6 (7.9)</b>				
Abaixo de 4	24 (50.0)	04 (50.0)	20 (50.0)	1.0
5 ou mais	24 (50.0)	04 (50.0)	20 (50.0)	

<sup>a</sup>Um paciente viúvo foi classificado como divorciado; <sup>b</sup>Dois pacientes com psicose pós ictal (n = 2) e dois com distímia foram classificados como nenhum diagnóstico, <sup>c</sup>Aos diagnósticos do eixo II foram transtorno de personalidade (n = 2) ou traços de transtorno de personalidade (n = 4); <sup>d</sup>Um paciente tinha auras, e 14 tinham pelo menos uma crise com perda da consciência após a cirurgia.

Tabela 3: Modelo de regressão binária que melhor explica o declínio significativo do TNB após a LTA.

Preditores	Declínio no TNB		OR ajustado (CI 95%)	“p”
	Sim (n = 08)	Não (n = 40)	Declínio no TNB	peso
<b>Modelo 1</b>				
<b>Lado RM</b>				
Direito	01 (12.5)	26 (65.0)	1.0	
Esquerdo	07 (87.5)	14 (35.0)	13.2 (1.25 – 139.5)	0.03
<b>Idade</b>				
Menos de 40 anos	06 (75.0)	08 (20.0)	1.0	
40 ou mais anos	02 (25.0)	32 (80.0)	12.2 (1.7 – 86.4)	0.01
Acurácia global 91.7% (95% de acurácia para prever o não declínio e 75% para o declínio, Nagelkerke R square = 0.48).				
<b>Modelo 2</b>				
<b>Lado RM</b>				
Direito	01 (12.5)	26 (65.0)	1.0	
Esquerdo	07 (87.5)	14 (35.0)	16. (1.6 – 162.1)	0.02
<b>Crises após a LTA</b>				
Sem Crises	03 (37.5)	30 (75.0)	1.0	
Com Crises	05 (62.5)	10 (25.0)	6.5 (1.1 – 41.0)	0.04
Acurácia global 89.6% (95 % de acurácia para prever o não declínio e 62.5 % para o declínio, Nagelkerke R square = 0.38).				

### 5.3 DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Este é o primeiro estudo que correlaciona a percepção subjetiva sobre a função cognitiva e as mudanças neuropsicológicas objetivas após a cirurgia de epilepsia em pacientes não americanos e não canadenses. Foi demonstrado neste estudo que o declínio cognitivo objetivo em pacientes brasileiros submetidos à LTA para ELT refratária ao tratamento com fármacos de maneira geral não corresponde à percepção subjetiva de desempenho cognitivo relatado pelos nossos pacientes. Também foi demonstrado que dos 25 testes cognitivos avaliados, apenas o comprometimento no teste de nomeação Boston se correlaciona com a percepção do declínio cognitivo significativa para o paciente. Em relação ao desempenho de memória, que em geral é considerado mais crítico na ressecção do lobo temporal, os presentes resultados estão de acordo com estudos anteriores que mostraram que a percepção subjetiva de queda de memória após a LTA não estava correlacionada com um declínio objetivo da capacidade de memória avaliada pelos testes neuropsicológicos. (Mc GLONE.,1994; LINEWEAVER et al., 2004; HUANG *et al.*,2014;SAWRIE *et al.*,1999). No que se refere aos processos de memória, como discutido anteriormente por Sawrie *et al.* (1999) a falta de associação entre o declínio neuropsicológico objetivo e percepção subjetiva dos pacientes poderia ser, pelo menos em parte, porque os testes neuropsicológicos não representam a função de memória do ponto de vista ecológico. Esta hipótese mostrou-se inconsistente ao menos para testes de aprendizagem de listas, que segundo Helmstaeedter *et al* (1998) apresentam validade ecológica. O que pode ser sugerido é que os pacientes possivelmente não tenham tanta percepção de um declínio cognitivo justamente por apresentar amnésia anterógrada reduzindo sua percepção da deficiência. Uma avaliação voltada para pessoas próximas do paciente poderia ajudar a detectar se os pacientes apresentam dificuldades de memória percebidas por outras pessoas, mas não pelo próprio paciente. Outro aspecto é o fato de que o paciente apresenta uma melhora significativa em todos os domínios da QV o que de alguma forma pode acarretar ao paciente uma percepção subjetiva de que tudo em sua vida tenha melhorado. De fato, quando perguntados sobre a função cognitiva os pacientes frequentemente relatam uma melhora substancial, ainda que a avaliação neuropsicológica objetiva indique o contrário.

Um estudo canadense prévio não mostrou diferenças nos escores do TNB após a LTA entre os pacientes que relataram ou não a percepção de declínio cognitivo (HUANG *et al.*, 2014). Interessantemente, neste mesmo estudo pacientes que relataram uma percepção de pior



desempenho de memória relataram dificuldade para nomeação, mas curiosamente, a queixa não foi confirmada pelo TNB (HUANG *et al.*,2014). Dois estudos com pacientes americanos investigaram a relação entre a percepção de mudança na memória e a mudança objetiva em testes neuropsicológicos de memória, mas não investigaram testes de linguagem como o TNB. (McGLONE, 1994; LINEWEAVER *et al.*,2004)

Neste estudo foram replicados os achados recentes de BUSCH *et al.* (2016) que investigaram 875 pacientes americanos submetidos a cirurgia de epilepsia (763 cirurgias do lobo temporal) incluídos num estudo multicêntrico que demonstrou que o lado esquerdo e idade mais avançada no momento da cirurgia são variáveis preditivas independentes para o declínio clinicamente significativo no TNB. Também demonstramos que pacientes que apresentaram crises epiléticas após a cirurgia, ainda que numa frequência baixa, estiveram mais associados com declínio significativo do TNB após LTA quando comparados ao grupo que estava totalmente livre de crises no momento da avaliação.

Conforme discutido na metodologia, o domínio da função cognitiva avaliada pelo questionário de qualidade de vida QOLIE-31 foi utilizado para identificar pacientes que tivessem a percepção subjetiva de declínio em seu desempenho cognitivo. A pontuação total das funções cognitivas no QOLIE-31 resulta da pontuação média de 3 perguntas com o mesmo peso sobre memória, 2 sobre concentração e 1 sobre raciocínio e resolução de problemas. Embora o TNB seja um teste de linguagem e os pacientes não tenham sido questionados sobre suas habilidades de linguagem e nomeação, acreditamos que por envolver mecanismos de evocação de memórias armazenadas anteriormente, o declínio no TNB leva os pacientes a interpretarem a dificuldade de nomeação um problema de memória.

Os pontos positivos do presente estudo incluem o seu desenho longitudinal prospectivo, a ausência de perdas no seguimento, a análise multivariada e a metodologia de avaliação na mudança clinicamente relevante do declínio cognitivo centrada na percepção do paciente. Há naturalmente limitações no presente estudo. Não dispomos de padronizações para medir alterações individuais em pacientes brasileiros, como o “reliable change index” (RCI) ou o “standardized regression-based” (SRB) change score para a população brasileira (SHERMAN *et al.*,2011).

No entanto, como a avaliação neuropsicológica objetiva de ambos os grupos de pacientes que referiram percepção subjetiva de declínio e não declínio cognitivo foram realizadas nas mesmas condições antes e após a cirurgia, podemos assumir que o efeito do aprendizado pela

repetição do teste tenha sido o mesmo para ambos os grupos. Além disso, como os escores do teste de TNB dos grupos Declínio e Não Declínio na avaliação pré-cirúrgica foram muito semelhantes ( $p = 0,68$ ), a suscetibilidade para ocorrer o fenômeno de regressão à média nos escores deste teste foi a mesma para os dois grupos investigados. Tais argumentos reduzem consideravelmente a crítica por não termos utilizado o “reliable change index” (RCI) ou o “standardized regression-based” (SRB) change scores neste estudo.

Embora as alterações longitudinais na percepção subjetiva do desempenho cognitivo após a cirurgia possam ser influenciadas ao fenômeno de “reprioritization response shift”, um estudo randomizado e controlado com pacientes canadense mostrou que o domínio da função cognitiva de QOLIE-31 não seja significativamente afetado pela “reprioritization response shift” após a LTA (SAJOBI et al.,2014). O desenho experimental de nosso estudo não permite avaliar a ocorrência do efeito da “reprioritization response shift” sobre a percepção de mudança na função cognitiva avaliada pela QOLIE-31 em nossos pacientes.

Outro ponto a ser considerado é o tempo de seguimento e mudanças que ocorrem ao longo do período de seguimento após a cirurgia. Embora um ano seja um tempo de seguimento clinicamente aceitável e empiricamente utilizado pela comunidade científica e clínica, tanto a percepção subjetiva como as mudanças objetivas na cognição podem continuar ocorrendo por mais de 1 ano após a LTA, limitando as conclusões deste estudo ao período de seguimento pós-operatório realizado. O tamanho de amostra relativamente pequeno dificulta a identificação de variáveis com um efeito discreto sobre as variáveis de desfecho investigadas, e o leitor deve considerar a possibilidade de erro tipo II para alguns dos resultados negativos observados em nossa análise.

A ocorrência de declínio no TNB é a única mudança objetiva na avaliação neuropsicológica perceptível para pacientes brasileiros submetidos a LTA. O lado da cirurgia e idade são variáveis preditivas independentes para a não ocorrência de declínio TNB, porém apresentam uma menor acurácia para a predição do não declínio clinicamente significativa deste teste para os pacientes brasileiros, considerando os achados do recente teste com pacientes americanos (BUSCH et al., 2016). Nossos resultados reforçam a validade externa da queda no TNB como um marcador clinicamente relevante na percepção mudança na função cognitiva do paciente após a LTA. Se replicados em populações de outros países, os resultados passam a ter implicações globais para o manejo cirúrgico de pacientes TLE.

## 6 CONCLUSÕES

A ausência do diagnóstico de depressão na avaliação pré-cirúrgica e a remissão completa das crises após a LTA são variáveis preditivas independentes da melhora clinicamente relevante na QV de pacientes brasileiros com ELTM-EH tratados cirurgicamente. A identificação de variáveis preditivas para a não melhora na QV após a LTA é um desafio científico que merece atenção em investigações futuras.

A ocorrência de declínio no TNB é a única mudança objetiva na avaliação neuropsicológica perceptível para pacientes brasileiros submetidos a LTA. O lado da cirurgia e idade são variáveis preditivas independentes para a não ocorrência de declínio no TNB, porém apresentam uma menor acurácia para a predição do não declínio clinicamente significativo deste teste para os pacientes brasileiros. Os resultados reforçam a validade externa da queda no TNB como um marcador clinicamente relevante na percepção mudança na função cognitiva pelo paciente após a LTA. Se replicados em populações de outros países, os resultados passam a ter implicações globais para o manejo cirúrgico de pacientes ELT.



## 7 REFERÊNCIAS

ALEXANDRE V, Jr., et al. Addressing overtreatment in patients with refractory epilepsy at a tertiary referral centre in Brazil. **Epileptic Disord.** 2011; 13(1):56-60

ALONSO NB., et al. Psychosocial factors associated with in postsurgical prognosis of temporal lobe epilepsy related to hippocampal sclerosis. **Epilepsy Behav** 2015; 53:66–72.

AMERICAN PSYCHIATRY ASSOCIATION. **Diagnostic and statistical manual of mental disorders** 4th edition ed. Washington, D. C.: American Psychiatric Association, 2000.

ANDERSON KL, BURCKHARDT CS. Conceptualization and measurement of quality of life as an outcome variable for health care intervention and research. **Journal of advanced nursing.** 1999; 29:298-306.

BANERJEE PN., et al. The descriptive epidemiology of epilepsy-a review. **Epilepsy research.** 2009; 85(1):31-45.

BEGHI E., et al. Validity and reliability of the Italian version of the Quality-of-Life in Epilepsy Inventory (QOLIE-31). **Seizure.** 2005; 14(7):452-8.

BIRD TD., et al. Genetic association studies: genes in search of diseases. **Neurology.** 2001;57(7):1153-4.

BUSCH RM., et al. Estimating risk of word-finding problems in adults undergoing epilepsy surgery. **Neurology** 2016; 87(22):2363–9.

CAMFIELD PR. Recurrent seizures in the developing brain are not harmful. **Epilepsia.** 1997; 38(6):735-7.

CHOU CC., et al. Long-term health-related quality of life in drug-resistant temporal lobe epilepsy after anterior temporal lobectomy. **Epileptic Disorders** 2015; 17:177–183.

CRAMER JA.,et al. Development and cross-cultural translations of a 31-item quality of life in epilepsy inventory. **Epilepsia**. 1998; 39(1):81-8.

CRAMER JA.,et al. Epilepsy Impact Project G. The influence of comorbid depression on quality of life for people with epilepsy. **Epilepsy & behavior: E&B**. 2003; 4(5):515-21.

CUNHA I, OLIVEIRA J. Quality of life after surgery for temporal lobe epilepsy: A 5-year follow-up. **Epilepsy Behav** 2010; 17: 506–510.

DA SILVA TI.,et al. Validity and reliability of the Portuguese version of the quality of life in epilepsy inventory (QOLIE-31) for Brazil. **Epilepsy & Behavior** 2007; 10(2):234-41.

DE FARIA VIEIRA FC.,et al. How predictable is the erectile function of patients with epilepsy? **Epilepsy & Behav** 2015; 47: 61–65.

DERRY, PA; McLACHLAN R. Causal attributions for seizures: relation to preoperative psychological adjustment and postoperative psychosocial function in temporal lobe epilepsy. **J Epilepsy** 1995; 8:74–82.

DEVINSKY O.,et al. Development of the quality of life in epilepsy inventory. **Epilepsia**. 1995; 36(11):1089-104..

DIAZ AP.,et al. Psychiatric disorders and health-related quality of life after severe traumatic brain injury - a prospective study. Journal of neurotrauma. **J Neurotrauma**. 2012; 29(6):1029-37.

DICKENS C.,et al.. Do Cognitive and Behavioral Factors Mediate the Impact of Depression on Medical Outcomes in People with Coronary Heart Disease? Journal of cardiopulmonary rehabilitation and prevention. **J Cardiopulm Rehabil Prev**. 2011; 31(2):105-10

ELSHARKAWY AE., et al. Long-term outcome and determinants of quality of life after temporal lobe epilepsy surgery in adults. **Epilepsy Res** 2009; 86: 191–199.

ENGEL J, Jr. Surgery for seizures. **N Engl J Med**. 1996; 334(10):647-52.

ENGELI J.,et al. Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy: a randomized trial. **JAMA** 2012; 307:922–930.

FIEST KM.,et al. Epilepsy surgery and meaningful improvements in quality of life: Results from a randomized controlled trial. **Epilepsia** 2014;55:886–892.

FIRST M.,et al. **Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders Clinical Version (SCID-CV)**. Washington, DC: Americam Psychiatric Press, Inc; 1996.

FISHER RS.,et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). **Epilepsia**. 2005; 46(4):470-2.

GUARNIERI R.,et al. Interictal SPECT in patients with mesial temporal lobe epilepsy and psychosis: a case-control study. **Psychiatry Research**. 2005; 138(1):75-84..

GUARNIERI R.,et al. Do psychiatric comorbidities predict post-operative seizure outcome in temporal lobe epilepsy surgery ? **Epilepsy & Behav** 2009; 14: 529-534

HAMID H.,et al. Mood, anxiety, and incomplete seizure control affect quality of life after epilepsy surgery. **Neurology**. 2014; 82(10):887-94.

HAUSER W. **Incidence and Prevalence**. In: TA EJ&P, editor. **Epilepsy: A Comprehensive Textbook**. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1998. p. 47-57.

HELMSTAEDTER C.,et al. Ecological validity of list-learning tests and self-reported memory in healthy individuals and those with temporal lobe epilepsy. **J Clin Exp Neuropsychol** 1998; 20:365–375.

HERMANN BP.,et al. Preoperative psychological adjustment and surgical outcome are determinants of psychosocial status after anterior temporal lobectomy. **J Neurol NeurosurgPsychiatry** 1992; 55:491-496.

HUANG CW.,et al. A Subjective memory evaluation before and after temporal lobe epilepsy surgery. **PLoS one**. 2014; 9(4):e93382.

JACOBSON AM.,et al. The effects of psychiatric disorders and symptoms on quality of life in patients with type I and type II diabetes mellitus. **Quality of Life Research**. 1997; 6(1):11-20.

JOBST BC.,et al. Resective Epilepsy Surgery for Drug-Resistant Focal Epilepsy. **JAMA** 2015; 313: 285-293.

JOHNSON EK.,et al. The relative impact of anxiety, depression, and clinical seizure features on health-related quality of life in epilepsy. **Epilepsia**. 2004; 45(5):544-50.

KALE R. Bringing epilepsy out of the shadows. **Bmj**. 1997; 315(7099):2-3.

KARAIVAZOGLOU K.,et al. Fatigue and depressive symptoms associated with chronic viral hepatitis patients. health-related quality of life (HRQOL). **Annals of Hepatology**. 2010; 9(4):419-27.

KEMP S.,et al. Predicting the psychosocial outcome of epilepsy surgery: A longitudinal perspective on the “burden of normality.” **Epilepsy Behav** 2016; 60:149–152.

KRISHNAMOORTHY ES.,et al. The classification of neuropsychiatric disorders in epilepsy: a proposal by the ILAE Commission on Psychobiology of Epilepsy. **Epilepsy & Behavior**. 2007; 10(3):349-53.

KWAN P.,et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. **Epilepsia**.51(6):1069-77.

KWAN P, BRODIE MJ. Neuropsychological effects of epilepsy and antiepileptic drugs. **Lancet**. 2001; 357(9251):216-22.

KWAN P.,et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. **Epilepsia**. 2010; 51(6):1069-77.

LANGFITT JT.,et al. Worsening of quality of life after epilepsy surgery: effect of seizures and memory decline. **Neurology** 2007; 68: 1988–1994.



LEZAK M., et al. (2004). **Neuropsychological assessment**. New York: Oxford.

LINEWEAVER TT., et al. Patient's perceptions of memory functioning before and after surgical intervention to treat medically refractory epilepsy. **Epilepsia**. 2004; 45(12):1604-12.

LUONI C., et al. Determinants of health-related quality of life in pharmaco-resistant epilepsy: results from a large multicenter study of consecutively enrolled patients using validated quantitative assessments. **Epilepsia**. 2011; 52(12):2181-91.

MAGANTI R., et al. Epilepsy surgery outcome among US veterans. **Epilepsy Behav** 2003; 4:723-8.

MARKAND ON., et al. Health-Related Quality of Life Outcome in Medically Refractory Epilepsy Treated with Anterior Temporal Lobectomy. **Epilepsia** 2000; 41:749–759.

MARTIN R., et al. Determining empirically based self-reported cognitive change: Development of reliable change indices and standardized regression-based change norms for the multiple abilities self-report questionnaire in an epilepsy sample. **Epilepsy and Behavior**. 2006; 8(1):239–45.

MARTINS ET. et al. Mortality in Severe Traumatic Brain Injury : A Multivariate Analysis of 748 Brazilian Patients From Florianópolis City. **J Trauma** 2009; 67: 85-90.

MATHERN GW., et al. The clinical-pathogenic mechanisms of hippocampal neuron loss and surgical outcomes in temporal lobe epilepsy. **Brain**. 1995; 118:105-18.

McGLONE J. Memory complaints before and after temporal lobectomy: do they predict memory performance or lesion laterality? **Epilepsia**. 1994; 35(3):529–39.

MAY TW., et al. Psychometric Properties of the German Translation of the QOLIE-31. **Epilepsy & Behavior**. 2001; 2(2):106-14.

MAYTAL J., et al. Low morbidity and mortality of status epilepticus in children. **Pediatrics**. 1989; 83(3):323-31.

MELDOLESI GN., et al. Changes in depression, anxiety, anger, and personality after resective surgery for drug-resistant temporal lobe epilepsy: A 2-year follow-up study. **Epilepsy Res** 2007; 77: 22–30.

MM G. Epilepsia e incapacidade laborativa. **J Epilepsy Clin Neurophysiol**. 2009; 15(3):130-4.

MURRAY CJ, LOPEZ AD. Global and regional cause-of-death patterns in 1990. **Bulletin of the World Health Organization**. 1994; 72(3):447-80.

OMS (Organização Mundial da Saúde). **WHOQOL Measuring quality of life**. Geneva: Division of Mental Health and Prevention of Substance Abuse;1997.

PAULI C., et al. Predictors of quality of life in patients with refractory mesial temporal lobe epilepsy. **Epilepsy & Behav** 2012; 25: 208–213.

PERNEGER TV. What's wrong with Bonferroni adjustments. **Bmj**. 1998; 316(7139):1236-8.

PICOT MC., et al. Psychometric validation of the French version of the quality of life in epilepsy inventory (QOLIE-31): comparison with a generic health-related quality of life questionnaire. **Epileptic disorders: international epilepsy journal with videotape**. 2004; 6(4):275-85.

RISCH N, MERIKANGAS K. The future of genetic studies of complex human diseases. **Science** 1996; 273(5281):1516-7.

SAADI A., et al. Quality of life in epilepsy -31 inventory (QOLIE-31) scores: A global comparison. **Epilepsy Behav**. 2016; 65:13-17

SAJOBI TT., et al. Changes in quality of life after epilepsy surgery: The role of reprioritization response shift. **Epilepsia**. 2014;55:1331–1338

SAWRIE SM., et al. Subjective versus objective memory change after temporal lobe epilepsy surgery. **Neurology**. 1999; 53(7):1511-7

SEIAM A-HR., et al. Determinants of quality of life after epilepsy surgery: Systematic review and evidence summary. **Epilepsy & Behav** 2011; 1:441–445.

SHERMAN EMS., et al. Neuropsychological outcomes after epilepsy surgery: Systematic review and pooled estimates. **Epilepsia** 2011; 52(5):857–69.

SPENCER SS., et al. Health-related quality of life over time since resective epilepsy surgery. **Ann Neurol** 2007; 62: 327–334.

SPENCER S, HUH L. Outcomes of epilepsy surgery in adults and children. **Lancet Neurol** 2008; 7: 525–537.

SOMMER W. Erkrankung des Ammonshorns als aetiologisches Moment der Epilepsie. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**. 1880; 10(3):631-75.

TAVARES M. **Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV: Transtornos do Eixo I Edição para Pacientes (SCID-I/P 2.0)**. Brasília: Universidade de Brasília; 1996.

TAYLOR RS., et al. Predictors of health-related quality of life and costs in adults with epilepsy: a systematic review. **Epilepsia**. 2011; 52(12):2168-80.

TODD JA. Interpretation of results from genetic studies of multifactorial diseases. **Lancet** 1999; 354 Suppl 1:15-6.

TORRES X., et al. The Spanish Version of the Quality-of-Life in Epilepsy Inventory (QOLIE-31): translation, validity, and reliability. **Epilepsia**. 1999; 40(9):1299-304.

VELASCO TR., et al. Utility of ictal single photon emission computed tomography in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal atrophy: a randomized trial. **Neurosurgery**. 2011; 68(2):431-6.

VERITY CM., et al. Long-term intellectual and behavioral outcomes of children with febrile convulsions. **New Engl J Med**. 1998; 338(24):1723-8.

VICKREY BG. A procedure for developing a quality-of-life measure for epilepsy surgery patients. **Epilepsia**. 1993; 34 Suppl 4:S22-7.

WALZ R.,et al. **Bases Biológicas dos Transtornos Psiquiátricos**. Em: Bases Biológicas dos Transtornos Psiquiátricos. 3. Ed. Porto Alegre: ARTMED, 2011.

WASTERLAIN CG. Recurrent seizures in the developing brain are harmful. **Epilepsia**. 1997; 38(6):728-34.

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

WECHSLER, D. **WAIS-III**: Manual para administração e avaliação [WAIS-III: Application and interpretation manual]. São Paulo: Casa do Psicólogo.2004.

WIEBE S.,et al. Effectiveness, Efficiency of Surgery for Temporal Lobe Epilepsy Study G. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. **The New England journal of medicine**. 2001; 345(5):311-8.

WIEBE S., et al. Clinically important change in quality of life in epilepsy. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 2002; 73:116–120.

YAGI K. Epilepsy: comprehensive care, quality of life, and factors preventing people with epilepsy from being employed. **Clinical therapeutics**. 1998; 20 Suppl A: A19-29.

## APÊNDICES

### Artigo 1

#### PREDICTORS OF MEANINGFUL IMPROVEMENT IN QUALITY OF LIFE AFTER TEMPORAL LOBE EPILEPSY SURGERY

Carla Pauli,<sup>1,2</sup> Marcelo Liborio Schwarzbald,<sup>2,3</sup> Alexandre Paim Diaz,<sup>1,2</sup> Maria Emilia Thais Oliveira,<sup>2</sup> Charles Kondageski,<sup>1,2,5</sup> Marcelo Neves Linhares,<sup>1,2,5</sup> Ricardo Guarnieri,<sup>1,3</sup> Bianca de Lemos Zingano,<sup>1,2</sup> Juliana Ben,<sup>2</sup> Jean Costa Nunes,<sup>2,6</sup> Hans Joachim Markowitsch, Peter Wolf,<sup>2,3,8</sup> Samuel Wiebe,<sup>9</sup> Katia Lin,<sup>2,4</sup> Roger Walz<sup>2,4</sup>

1. Centro de Epilepsia de Santa Catarina, Hospital Governador Celso Ramos (HGCR), Florianópolis, SC, Brazil;
2. Centro de Neurociências Aplicadas (CeNAp), Hospital Universitário (HU), Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brazil;
3. Departamento de Clínica Médica, HU-UFSC, Florianópolis, SC, Brazil.
4. Serviço de Neurologia, HU-UFSC, Florianópolis, SC, Brazil;
5. Departamento de Cirurgia, HU-UFSC, Florianópolis, SC, Brazil;
6. Serviço de Patologia, HU, UFSC, Florianópolis, SC, Brazil;
7. Physiological Psychology, University of Bielefeld, Bielefeld, Germany;
8. Danish Epilepsy Centre, Dianalund, Denmark.
9. Department of Clinical Neurosciences, University of Calgary, Canada.

**Corresponding author:** Prof. Dr. Roger Walz, Departamento de Clínica Médica, Hospital Universitário, 3<sup>rd</sup> andar, Universidade Federal de Santa, Trindade, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil, CEP 88.040-970. Email: rogerwalz@hotmail.com.

**Objectives:** To investigate prospectively the independent predictors of a clinically important change (CIC) in quality of life (QOL) after epilepsy surgery for drug resistant mesial-temporal lobe epilepsy related to hippocampus sclerosis (MTLE-HS).

**Methods:** Multiple binary logistic regression analysis was performed to identify the clinical, demographic, radiological, and electrophysiological variables independently associated with CIC in the QOLIE-31 overall score one year after anterior temporal lobectomy (ATL) in 77 consecutive patients with unilateral MTLE-HS.

**Results:** The overall QOLIE-31 score and all its subscales scores increased significantly ( $p < 0.0001$ ) 1-year after ATL. In the final logistic regression model, absence of pre-surgical diagnosis of depression (OR 5.3, CI 95% 1.6 – 16.7,  $p = 0.007$ ) and a postoperative complete seizure control (Adjusted OR 4.11, CI 95% 1.2 – 14.5,  $p = 0.04$ ) were independently associated with improvement equal to or greater than the CIC in QOL after ATL. The model accuracy was 95.2% for improvement and only 46.5% for non-improvement (overall accuracy = 85.6%). The area under the ROC curve for the model was 0.73.

**Significance:** Pre-surgical depression and complete seizure control after surgery were independent predictors for clinically important improvement in QOL one year after ATL. Identification of determinants for non-improvement in the QOL after ATL remains a challenge and deserves further investigation.

**Key Words:** Quality of life; Mesial Temporal Lobe Epilepsy; Epilepsy Surgery; Predictors.

## INTRODUCTION

Epilepsies has been worldwide associated with poor quality of life (QOL).<sup>1-5</sup> Management of epilepsy is directed towards restoring QOL to acceptable levels and good seizure control with low side effects are recognized as positively associated with better QOL.<sup>3</sup> Twenty to thirty percent of patients with epilepsy are refractory to medical treatment, and mesial temporal lobe epilepsy related to hippocampal sclerosis (MTLE-HS) is the most common surgically remediable epilepsy syndrome. Two randomized<sup>6,7</sup> and several non-randomized<sup>8,6-9</sup> studies showed that anterior and mesial temporal lobectomy (LTA) is safe and more effective to control epileptic seizures than additional pharmacological treatments. However, in adults with drug-resistant epilepsies the adverse effects of antiepileptic drugs (AEDs) and depressive symptoms were better predictors of QOL than seizure frequency itself.<sup>3,5</sup>

Few studies have investigated factors that predict QOL after surgery using multivariate analyses, which are useful to identify variables that predict clinical outcome.<sup>5,10-12</sup> Multivariate analysis may be particularly useful to predict QOL in patients with epilepsy,<sup>3-5</sup> as these allow control for confounding variables that may be associated with the final scores of QOL instruments.<sup>4,5</sup> The Quality of Life in Epilepsy Inventory-31 (QOLIE-31) has been validated to measure QOL of PWE including those with drug resistant MTLE-HS.<sup>1,5,13</sup> Previously we demonstrated that up to 36% of the QOLIE-31 overall score variance in drug resistant patients with MTLE-HS candidates for epilepsy surgery are explained by a positive history of initial precipitant injury - IPI (occurrence of non-prolonged febrile convulsion, prolonged seizures with or without fever, brain trauma, cerebral infection, cerebral hypoxia in the infancy), family history of epilepsy, disease duration, age of epilepsy onset, seizure frequency and presence of psychiatric axis-II diagnosis.<sup>5</sup>

Twenty-three studies reviewed by Seiam et al.<sup>14</sup> and five additional studies reviewed by us analyzed QOL before and after epilepsy surgery.<sup>9,15-19</sup> These studies emphasize the positive impact of epilepsy surgery on QOL by comparing QOL grouped data without exploring clinically important change (CIC) for individual patients and how many individuals reach a CIC in QOL. The amount of change in the QOL instruments that a patient considers important is termed minimum clinically important change (MCIC)<sup>20,21</sup>. The MCIC allows for the categorization of individual patients in terms of reaching clinically meaningful changes in specific QOL questionnaires, and requires knowing the thresholds in specific QOL instrument scores that signify an

MCIC. There is only one Canadian study using the MCIC concept to determine the effect of epilepsy surgery on QOL in temporal lobe epilepsy.<sup>21</sup>

Here we investigated prospectively the clinical, demographic, radiological, and electrophysiological variables independently associated with an MCIC in the QOLIE-31 overall score one year after ATL in patients with unilateral MTLE-HS.

## **METHODS**

### *Patients and pre-surgical evaluation*

Informed consent was obtained from all patients. Seventy-seven consecutive adults with refractory MTLE-HS who underwent ATL were enrolled prospectively during their pre-surgical evaluation using a pre-determined research protocol approved by our Research Ethics Committee (registration 365FR30969). The pre-surgical and post-surgical evaluations were done by the same team (neurologists, neurophysiologists, psychiatrists, neuropsychologists and nurses) at the Centro de Epilepsia de Santa Catarina (CEPESC) between October 2008 and March 2014. Refractoriness was defined as failure to respond to at least 2 antiepileptic drugs in adequate trials,<sup>22</sup> and seizures impairing awareness occurring at least once a month in the last 12 months. All patients had complete medical history, seizure semiology, neurological examination, psychiatric and neuropsychological evaluation, interictal and ictal video-EEG analysis, and MRI results consistent with MTLE-HS.<sup>5,23–28</sup> None of included patients underwent VEEG recording with semi-invasive or invasive electrodes.

The clinical picture consisted of complex partial seizures with epigastric, autonomic, or psychic auras; focal slowing, interictal spikes, and sharp waves over the anterior, inferior, and mesial temporal regions on interictal scalp EEG; and hippocampal atrophy on T1 and FLAIR and increased hippocampal signal on T2 MRI and FLAIR sequences. We also included patients without an aura, normal routine EEGs or bilateral interictal spikes who showed typical dyscognitive (partial-complex) seizures and MRI findings. Histopathology was carried out in 48 patients and confirmed hippocampus sclerosis. We excluded patients with extrahippocampal lesions, focal motor or sensory abnormalities on physical examination, bilateral synchronous or extratemporal interictal spikes and impaired neurodevelopment because such features put the diagnosis of MTLE-HS in doubt.<sup>5,23–28</sup>



The pre-surgical clinical and demographic characteristics analyzed were gender, age, age of epilepsy onset, duration of epilepsy, years of education, positive history for an initial precipitating injury, epilepsy duration until the pre-surgical evaluation, monthly frequency of seizures impairing awareness in the year before evaluation for surgery, number of AEDs used at the time of surgery, and side of mesial temporal abnormality.

Video-EEG (VEEG) recording (Bio-logic, System Corp) was performed using scalp electrodes according to the international 10/20 system associated with temporal 10/10 system. Visual interictal analysis was assessed in a one-hour sleep sample (between 5:00 and 7:00 a.m.) and one-hour sample during wakefulness (between 8:00 and 10:00 a.m.) in the first, second and third days of VEEG monitoring. Patients had at least one habitual seizure during VEEG investigation.

Before ATL, all patients were assessed by an experienced psychiatrist with expertise in psychiatric comorbidities associated to epilepsy (RG) as previously described.<sup>5,29,30</sup> The psychiatric interviewers were blinded to the QOLIE-31 scores and lasted about 90 to 120 minutes. All patients were interviewed first alone and thereafter along with the caregiver. Present (current) axis I disorders were diagnosed according to Structured Clinical Interview for Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition – DSM-IV – Axis I Disorders, Clinical Version (SCID I).<sup>31,32</sup> All diagnoses were categorized into three main groups: 1) Depressive disorders; 2) Anxiety disorders; and 3) Others. The latter include post-ictal psychosis, interictal psychosis as described by the ILAE-Commission on Psychobiology, and dysthymia.<sup>33</sup> Axis II Personality Disorders (PD) were classified according to the DSM-IV.<sup>34</sup> We also have considered an epilepsy- specific PD termed Gastaut–Geschwind syndrome (GGS),<sup>33</sup> which was classified as “other personality disorders” into Axis II of DSM-IV. Patients were allocated into the following major diagnostic groups: Axis I: 0 = no diagnosis; 1 = anxiety disorders; 2 = depressive disorders; 3) others. According to Axis II the diagnosis of patients was defined as: 0 = no diagnosis; 1 = personality disorders or personality disorders traits.

#### *Quality of life evaluation and determination of minimum clinically important change*

Quality of life was assessed during the pre-surgical evaluation and one year after surgery using the Brazilian version of QOLIE-31 that shows good reliability, validity, and constructs validity.<sup>1,5</sup> Scores were

determined according to the QOLIE-31 scoring manual.<sup>35</sup>

Estimates of MCIC can be obtained using distributional (statistical) and patient-reported (clinical) methods.<sup>21</sup> Because we did not have a patient-centered clinical estimates of changes we used a distribution-based statistical estimates. We calculated the difference between the post minus pre surgical QOLIE-31 overall score and considered a change of 18 points as a clinically important change (CIC) after ATL in our patients. This value is equivalent of 1 SD from the mean pre surgical QOLIE-31 overall score in our patients and corresponds to a medium improvement of QOL change based on Wiebe et al.<sup>20,21</sup> The 18-point cut off excludes the chance or measurement error in our surgical candidates with more than 95% certainty. This cut off point is similar to the previously reported by Wiebe et al in medically refractory temporal lobe epilepsy.<sup>36</sup>

#### *Surgical procedure and routine post-surgical follow up*

Epilepsy surgery was done at CEPESC (neurosurgeon MNL, n = 53) or University Hospital (neurosurgeon CG, N = 24) as previously described. Both neurosurgeons have applied the same surgical procedures. The temporal lobe resection included the middle and inferior temporal gyri extended up to 4 cm posterior from the temporal pole. After assessing the mesial temporal region, at least 2/3 of the amygdala were resected including its basal and the lateral nucleus. After the amygdala resection, the hippocampus was removed "en bloc". Routine neurologic and neurosurgical follow up and seizure outcome evaluation was done by two experienced epileptologists (RW or KL) and the neurosurgery team one, 3, 6 and 12 months after surgery. Maintenance of AEDs treatment after surgery in the same schedule as before surgery was strongly reinforced to all patients and their caregivers.

#### *Statistical analysis*

Differences between pre and post-surgical QOLIE-31 overall score and its sub-tests scores were analyzed by paired "t" test. Univariate binary logistic regression was used to investigate the presurgical clinical, demographic, radiological, electrophysiological, pre-surgical QOLIE-31 and psychiatric diagnoses associated with QOL improvement in the QOLIE-31 after surgery based on our adopted CIC criteria. For the analysis, the continuous variables were categorized based on the clinical experience and biological plausibility. for analysis. The magnitude of

association between QOL improvement and the independent variables were measured by the crude odds ratio (OR) and respective 95% confidence interval (95%CI).

Multiple binary logistic regression was used to identify the variables independently associated with QOL improvement one year after the ATL. For this analysis only variables showing an association with QOL improvement for a “p” level lower than 0.15 in the univariate analysis were included. Because the QOL does not differ between patients with auras only or those with seizures impairing consciousness ( $p > 0.08$ ), seizure outcome was dichotomized as seizure-free or seizures (auras or seizures with impairing consciousness). Because depression was the only psychiatric diagnosis significantly associated with QOL change after ATL, for the final regression analysis the psychiatric diagnosis was dichotomized according to the presence or absence of depression. The magnitude of association between QOL improvement and the independent variables was measured by the adjusted odds ratio (OR) and the respective 95% CI. A “p” level  $< 0.05$  were considered significant. The statistical analysis was done by software SPSS 17.0 (Chicago, IL, USA).

## RESULTS

No patient showed a psychosis, depression, anxiety or personality disorder that contraindicated surgical procedures or could impair the post-surgical follow-up and treatment. Family support was adequate in all cases.

Transient surgical complications comprised transient right hemiparesis and language disturbance in two patients, related to significant left brain hemisphere edema after surgery, with full recovery in less than one week. One patient had a skin infection of the surgical wound, successfully treated with antibiotics. One patient had skull osteomyelitis after surgery, successfully treated with antibiotics and cranioplasty. Visual field deficits were not reported by patients and not objectively tested in follow up. No irreversible surgical complication was reported. The AEDs used in mono or in combined polytherapy were phenytoin (n = 10), oxcarbazepine (n = 10), carbamazepine (n = 58), phenobarbital (n = 24), lamotrigine (n = 8), topiramate (n = 8) or valproate (n = 17). The benzodiazepines used as adjunctive therapy were clobazam or clonazepam (n = 39).

One year after ATL, 49 patients (63.6%) remained completely seizure free; 6 patients (n = 7.8%) had auras only; 14 patients (18.2%)

had up to 2 seizures impairing awareness and 8 (10.4%) patients had more than 2 seizures impairing awareness (Engel Class III or IV). Among the patients with up to 2 seizures impairing awareness, 7 had a single seizure in the first 60 days after surgery (perioperative seizures); 1 patient had a cluster of 3 three seizures at 5 days after AED discontinuation (Engle Class ID) and 6 patients had 2 spontaneous seizures after the perioperative period (Engel Class II).

Figure 1 shows mean pre and postoperative overall QOLIE-31 scores and its sub-test scores. There was a significant improvement of all the mean QOLI-31 domains evaluated one year after ATL ( $p < 0.0001$ ).

Table 1 shows proportion of patients achieving various levels of change in QOLIE-31 overall score one year after ATL. Eighty-nine percent reach the criteria for MCID and 80.5% and 58.4% had medium and large changes in their QOLIE-31 overall scores, respectively.

Table 2 shows the results of univariate binary logistic regression analyses for predictors of QOL improvement after ATL. There was a trend for association between QOL improvement and right sided surgery ( $p = 0.09$ ) and higher levels of education ( $p = 0.08$ ). A significant QOL improvement was observed in patients without a diagnosis of depression in the pre-surgical evaluation ( $p = 0.004$ ) and among patients that became seizure free (no auras and no seizures impairing awareness) after surgery ( $p = 0.01$ ).

Table 3 shows the multiple regression analyses for the variables independently associated with MCID after ATL. Among the pre-surgical determinants of QOL improvement, only the absence of pre-surgical depression remains significantly associated with QOL improvement (Adjusted OR 5.3, CI 95% 1.6 to 16.7,  $p = 0.007$ ). Surgery on the right side showed a non-significant trend for QOL improvement (Adjusted OR 2.75, CI 95% 0.8 – 9.6,  $p = 0.10$ ). Model 1 including the diagnosis of depression and side of surgery shows an 83.1% overall accuracy (93.5% for no QOL improvement and 40% for improvement). Model 2 (Table 2) shows that absence of pre-surgical depression (Adjusted OR 4.43, CI 95% 1.3 – 15.7,  $p = 0.02$ ) and absence of any seizure type (Adjusted OR 4.1, CI 95% 1.2 – 14.6,  $p = 0.03$ ) after surgery remain independently associated with CIC of QOL, showing an overall accuracy of 85.7% (46.7% for no QOL improvement and 95.2% for improvement).

## **Discussion:**

We found a significant improvement in the QOL of our drug-resistant MTLE-HS patients one year after ATL. The results are in

agreement with several previous controlled and non-controlled studies using the QOLIE-31 or other instruments including the Quality of Life in Epilepsy Inventory-89 (QOLIE-89), Epilepsy Surgery Inventory-55 (ESI 55), Washington, Psychosocial Seizure Inventory (WPSI) or Short-Form Health Survey (SF-36).<sup>8,9,14-17,19,37,38</sup> We also replicate a recent Canadian study showing the improvement of QOL after ATL based on the CIC criteria established for their patients.<sup>21</sup> Using the minimal CIC criteria applied in the Canadian study, none of our patients worsened and 89.6% of them improved in QOL scores one year after ATL. In the Canadian study, 8% worsened and 62% achieved the MCID 6 months after surgery.

Pre-surgical psychiatric diagnosis or impaired psychological function has been reported to be associated with lower mean QOL after ATL by other authors.<sup>16,39-41</sup> In our patients, among all the investigated variables, after the multiple regression analysis the absence of depression on the pre-surgical evaluation and a complete seizure control after surgery remain associated with CIC improvement in the QOL one year after the ATL. The impact of psychiatric treatment before ATL on the post-surgical HRQOL is an important point that deserves to be investigated.

In our patients, the side of surgery showed a trend for association with a QOL after ATL, with better prognosis after right sided surgery. A trend for association between the laterality of surgery and QOL evaluated by the ESI 55 questionnaire was also reported after ATL in Brazilian,<sup>16</sup> Portuguese<sup>37</sup> and German<sup>42</sup> patients. A large prospective, multicentric study<sup>43</sup> including 325 (87.1%) temporal lobe resections and 48 (12.9%) extra-temporal resections also showed a trend ( $p = 0.09$ ) for negative association between surgery performed in the left side of the brain and QOL up to 5 years after the epilepsy surgery. We believe the observed trend of association between side surgery and QOL after ATL is more dependent on the impact of surgery on cognitive performance, but this remains to be demonstrated.

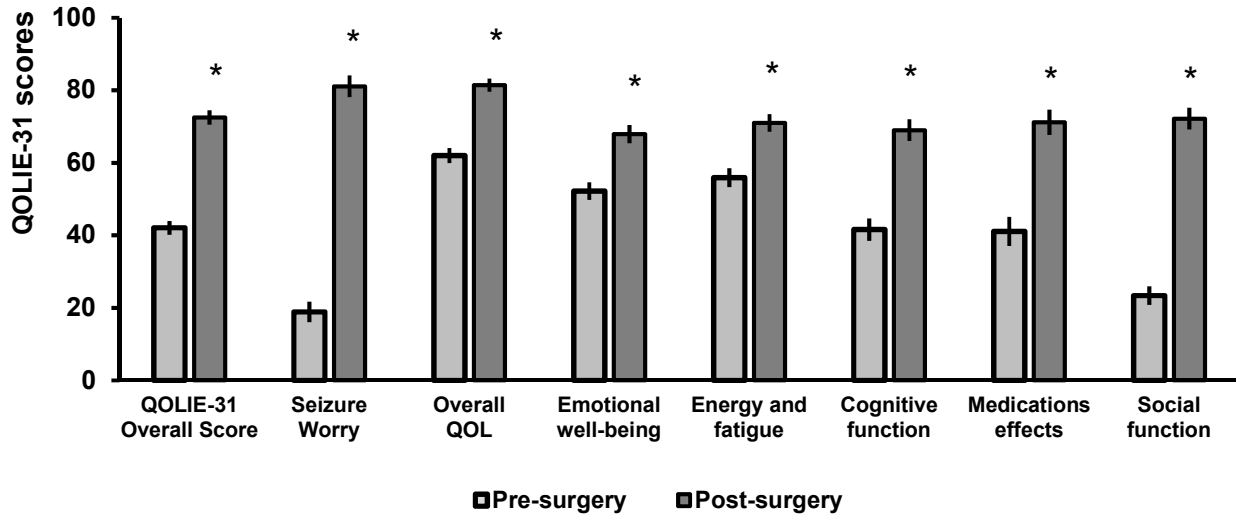
Freedom of auras has been found to be essential for continuing improvement of QOL after the first 2 years after surgery,<sup>6,42,44</sup> while in a study of Langfitt et al., patients with or without auras showed similar gains in QOL measured by QOLIE-31 after surgery.<sup>45</sup> The same authors showed that QOL improves or remains stable in seizure-free patients despite memory decline, but QOL declines when persistent seizures are accompanied by memory decline. The presence of psychiatric disorders after the epilepsy surgery also has been associated with poor QOL.<sup>14</sup> The severity of post-operative depression and anxiety affects negatively the QOL gains after epilepsy surgery.<sup>12</sup> The power of cognitive decline and presence of psychiatric diagnosis after ATL to predict a CIC in QOL

after surgery deserves further investigation.

The strengths of our study include its prospective longitudinal design, the absence of cases missing for follow up, the multivariate analysis and the methodology applied to evaluate the QOL changes after the epilepsy surgery. There are, of course, also limitations. The lack of a control group and a randomized controlled design does not permit exclude the placebo effect and the response shift phenomena<sup>46</sup> affecting the longitudinal changes in QOLIE-31 after surgery. The relatively short time of follow-up, considering the QOL improvement may continue for more after 12 months in seizure free patients or decline in those showing seizure relapse during long-term follow up. The relatively small sample size hinders the identification of variables with a discreet effect on QOL to detect a CIC.

This study replicated in Brazilian patients the previous findings observed in Canadian patients who underwent ATL showing that absence of pre-surgical depression and complete seizure control after surgery were independent predictors for a CIC improvement in QOL one year after ATL. Identification of pre-surgical determinants for no CIC improvement in the QOL after ATL remains a challenge and deserves further investigations.

### QOLIE-31 scores before and after the MTLE epilepsy surgery



**Figure 1.** QOLIE-31 scores before and one year after the epilepsy surgery of patients with drug-resistant MTLE-HS. Results are expressed in mean and standard errors. \* There were significant enhancement in scores of all QOLIE-31 sub-domains for a “p” < 0.00001 (paired-samples “t” test).

Table 1: Percentage of patients achieving various levels of change in QOL scores one year after ATL.

Amount of Change in the QOLIE-31 score	QOL improvement one year after ATL	
	No, n (%)	Yes, n (%)
MCIC (= 11.8) <sup>a,b</sup>	8 (10.4)	69 (89.6)
Medium change (= 17.7), equivalent to 1 SD	15 (19.5)	62 (80.5)
Large change (= 25.5), equivalent of 1.33 SD	32 (41.6)	45 (58.4)

<sup>a</sup> MCIC = Minimum clinically important change in the QOLIE-31 overall score one year after the ATL reported by Fiest et al.<sup>21</sup>

In our patients the SD from the pre-surgical mean QOLIE-31 overall score was 18, an equivalent of medium change in the level of QOL based on Fiest et al. criteria.<sup>21</sup>

<sup>b</sup> Three patients worsened and 5 improved in QOLIE-31 overall score after surgery but did not reach the  $\pm 11.8$  cut off of to be considered a MCIC.



Table 2: Variables associated with CIC QOLIE-31 one year after ATL in MTLE-HS.

Predictive variables	All cases n (%)	QOL improvement, n (%)		Crude OR (CI 95%)	“p” level
		No	Yes		
<b>Sex</b>					
Male (n = 34)	34 (44.2)	7 (20.6)	27 (79.4)	1.0	0.83
Female (n = 43)	43 (55.8)	8 (18.6)	35 (81.4)	1.13 (0.37 – 3.52)	
<b>Marital Status</b>					
Single (n = 41)	39 (50.6)	08 (20.5)	31 (79.5)	1.0	0.47
Married (n = 28)	29 (37.7)	04 (13.8)	25 (86.2)	1.61 (0.43 – 5.98)	
Divorced (n = 8) <sup>a</sup>	9 (11.7)	03 (33.3)	6 (66.7)	0.52 (0.10 – 2.53)	0.42
<b>Work activity</b>					
Health Insurance	21 (27.3)	04 (19.0)	17 (81.0)	1.0	0.74
Unemployed	14 (18.2)	03 (21.4)	10 (78.6)	0.78 (0.19 – 3.25)	
Housewife	16 (20.8)	02 (12.5)	14 (87.5)	1.65 (0.26 – 10.35)	0.59
Employed	26 (33.8)	06 (23.1)	20 (76.9)	0.86 (0.16 – 4.62)	0.86
<b>MRI Side</b>					
Left	36 (46.8)	10 (27.8)	26 (72.2)	1.0	0.09
Right	41(53.2)	05 (12.2)	36 (87.8)	2.77 (0.85 – 9.06)	
<b>AEDs</b>					
Monotherapy	16 (20.8)	03 (18.8)	13 (81.3)	1.0	0.66
Two AEDs	37 (48.1)	09 (24.3)	28 (75.7)	0.72 (0.17 – 3.10)	
Three AEDs	24 (31.2)	03 (12.5)	21 (87.5)	1.61 (0.28 – 9.23)	0.59

Predictive variables	All cases	QOL improvement, n (%)		Crude OR	"p"
<b>Benzodiazepines</b>					
No	38 (49.4)	08 (21.1)	30 (78.9)	1.0	
Yes	39 (50.6)	07 (17.9)	32 (82.1)	1.22 (0.39 – 3.77)	0.73
<b>Axis I Diagnosis</b>					
None	39.0 (50.6)	03 (7.7)	36 (92.3)	1.0	
Depressão	19 (24.7)	08 (42.1)	11 (57.9)	0.11 (0.03 – 0.51)	0.004
Anxiety	13 (16.9)	03 (23.1)	10 (76.9)	0.28 (0.05 – 1.59)	0.15
Other diagnosis <sup>b</sup>	06 (7.8)	01 (16.7)	05 (83.3)	0.42 (0.04 – 4.82)	0.48
<b>Axis II (personality disorder/trait)<sup>c</sup></b>					
No	69 (89.6)	14 (93.3)	55 (88.7)	1.0	
Yes	08 (10.4)	01 (6.7)	07 (11.3)	1.78 (0.20 – 15.69)	0.60
<b>Surgical Center</b>					
CEPESC	53 (68.8)	11 (20.8)	42 (79.2)	1.0	
HU-UFSC	24(31.2)	3 (12.5)	21 (87.5)	1.31 (0.37 – 4.63)	0.67
<b>Age, mean (SD), years</b>					
Less than 25 years	18.0 (23.4)	02 (11.1)	16 (88.9)	1.0	
Between 25 and 40 years	34 (44.2)	09 (26.5)	25 (73.5)	0.35 (0.07 – 1.82)	0.21
More than 40 years	25 (32.5)	04 (16.0)	21 (84.0)	0.66 (0.11 – 4.04)	0.65
<b>Education, mean (SD), years</b>					
Up to 4 years	17 (22.1)	05 (29.4)	12 (70.6)	1.0	
Between 4 and 9 years	34 (44.2)	08 (23.5)	26 (76.5)	1.35 (0.36 – 5.02)	0.65
More than 9 year	26 (33.8)	02 (7.7)	24 (92.3)	5.0 (0.84 – 29.65)	0.08

Predictive variables	All cases	QOL improvement, n		Crude OR	“p”
		(%)			
<b>Disease duration, mean (SD), years</b>	23.0 (11.8)				
Up to 10 years	12 (15.6)	1 (8.3)	11 (91.7)	1.0	
Between 10 and 20 years	23 (29.9)	4 (17.4)	19 (82.6)	0.43 (0.04 – 4.37)	0.48
More than 20 years	42 (54.5)	10 (23.6)	32 (76.2)	0.29 (0.03 – 2.54)	0.26
<b>Age of epilepsy onset, mean (SE)</b>	11.6 (0.8)				
Up to 10 years	31 (40.3)	8 (25.8)	23 (74.4)	1.0	
Between 10 and 20 years	36 (46.8)	06 (16.7)	30 (83.3)	1.75 (0.53 – 5.71)	0.36
More than 20 years	10 (13.0)	01 (10.0)	09 (90.0)	3.13 (0.34 – 28.74)	0.32
<b>Seizures/month, mean (SE)</b>	8.4(1.0)				
Less than 4	17 (22.1)	2 (11.2)	15 (88.2)	1.0	
Between 4 and 8	36 (46.8)	9 (25.0)	27 (75.0)	0.40 (0.08 – 20.10)	0.40
More than 8	24 (31.2)	14 (16.7)	20 (83.3)	0.67 (0.11 – 4.13)	0.66
<b>Seizure control after ATL</b>					
Seizures	28 (36.4)	10 (35.7)	18 (64.3)	1.0	
Seizure-free	49 (63.6)	05 (10.2)	44 (89.8)	4.88 (1.46 – 16.32)	0.01

Changes of  $\pm 1$  SD (equivalent of 18 points) of the pre-surgical QOLIE-31 overall score were considered a CID of QOL improvement.

<sup>a</sup> One widower patient was classified as a divorced;

<sup>b</sup> Other diagnosis = Post-ictal psychosis (n = 2), pharmacologically well treated inter-ictal psychosis (n = 2); dysthymia (n = 2)

<sup>c</sup> Axis II diagnosis: No = Absence of personality disorder and; yes = Personality disorder (n = 2) or personality disorder traits (n = 6).

Table 3: Multiple binary logistic regression models showing the variables independently associated with QOL improvement based on MCID difference in the QOLIE-31 one year after ATL in MTL-HS.

Predictive variables	QOL Improvement after ATL, n (%)		MODEL 1 <sup>a</sup>	“p”	MODEL 2 <sup>b</sup>	“p”
	No n = 15 (19.5)	Yes n = 62 (80.5)	Adjusted OR (CI 95%)	level	Adjusted OR (CI 95%)	level
<b>Pre-surgical depression</b>						
Yes	08 (42.1)	11 (57.9)	1.0		1.0	
No	07 (12.1)	41 (87.9)	5.27 (1.5 – 18.2)	0.008	4.4 (1.3 – 15.7)	0.02
<b>Side of surgery</b>						
Left	10 (27.8)	26 (72.2)	1.0			
Right	5 (12.2)	36 (87.8)	4.43 (1.3 – 15.7)	0.10	-	-
<b>Seizure control after ATL</b>						
Seizures	10 (35.7)	18 (64.3)	N.A.	N.A.	1.0	
Seizure-free	05 (10.2)	44 (89.8)	N.A.	N.A.	4.1 (1.2 – 14.5)	0.03
<b>Overall model Accuracy</b>			83.1%		85.6%	
<b>Accuracy for no improvement</b>			40 %		46.7%	
<b>Accuracy for improvement</b>			93.5 %		95.2%	
<b>Area under the ROC curve for improvement</b>			0.72		0.73	

**Acknowledgments:** This work was supported by PRONEX Program (Programa de Núcleos de Excelência - NENASC Project) of FAPESC-CNPq-MS, Santa Catarina Brazil (Grant 56802/2010). Prof. Dr. Hans J. Markowitsch (Process 406929/2013-0) and Prof. Dr. Peter Wolf (Process 88881.030478/2013-01) are Special Visitor Researcher (PVE) supported by The Science Without Borders Program Project from MEC/MCTI/CAPES/CNPq/FAPs.

## REFERENCES

1. da Silva TI, Ciconelli RM, Alonso NB, et al. Validity and reliability of the Portuguese version of the quality of life in epilepsy inventory (QOLIE-31) for Brazil. *Epilepsy Behav* 2007; 10: 234–241.
2. Johnson EK, Jones JE, Seidenberg M, Hermann BP. The Relative Impact of Anxiety, Depression, and Clinical Seizure Features on Health-related Quality of Life in Epilepsy. *Epilepsia* 2004; 45: 544–550.
3. Luoni C, Bisulli F, Canevini MP, et al. Determinants of health-related quality of life in pharmaco-resistant epilepsy: Results from a large multicenter study of consecutively enrolled patients using validated quantitative assessments. *Epilepsia* 2011; 52: 2181–2191.
4. Taylor RS, Sander JW, Taylor RJ, Baker GA. Predictors of health-related quality of life and costs in adults with epilepsy: A systematic review. *Epilepsia* 2011; 52: 2168–2180.
5. Pauli C, Thais ME de O, Claudino LS, et al. Predictors of quality of life in patients with refractory mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2012; 25: 208–213.
6. Spencer SS, Berg AT, Vickrey BG, et al. Health-related quality of life over time since resective epilepsy surgery. *Ann Neurol* 2007; 62: 327–334.
7. Spencer S, Huh L. Outcomes of epilepsy surgery in adults and children. *Lancet Neurol* 2008; 7: 525–537.
8. Jobst BC, Cascino GD, R K, et al. Resective Epilepsy Surgery for Drug-Resistant Focal Epilepsy. *JAMA* 2015; 313: 285–293.
9. Hamid H, Blackmon K, Cong X, et al. Mood, anxiety, and incomplete seizure control affect quality of life after epilepsy surgery. *Neurology* 2014; 82: 887–894.
10. de Faria Vieira FC, Ronsoni MF, Hohl A, et al. How predictable is the erectile function of patients with epilepsy? *Epilepsy Behav* 2015; 47: 61–65.
11. Martins ET, Linhares MN, Sousa DS, et al. Mortality in Severe Traumatic Brain Injury: A Multivariate Analysis of 748 Brazilian

Patients From Florianópolis City. *J Trauma* 2009; 67: 85–90.

12. Guarnieri R, Walz R, Hallak JE, Coimbra E, de Almeida E, Cescato MP, Velasco TR, Alexandre V Jr, Terra VC, Carlotti CG Jr, Assirati JA Jr, Sakamoto AC. Do psychiatric comorbidities predict post-operative seizure outcome in temporal lobe epilepsy surgery? *Epilepsy Behav* 2009; 14: 529-534
13. Devinsky O, Vickrey BG, Cramer J, et al. Development of the Quality of Life in Epilepsy Inventory. *Epilepsia* 1995; 36: 1089–1104.
14. Seiam A-HR, Dhaliwal H, Wiebe S. Determinants of quality of life after epilepsy surgery: Systematic review and evidence summary. *Epilepsy Behav* 2011; 21: 441–445.
15. Chou C-C, Shih Y-H, Yen D-J, Kwan S-Y, Yu H-Y. Long-term health-related quality of life in drug-resistant temporal lobe epilepsy after anterior temporal lobectomy. *Epileptic Disorders* 2015; 17: 177–183.
16. Alonso NB, Mazetto L, de Araújo Filho GM, Vidal-Dourado M, Yacubian EMT, Centeno RS. Psychosocial factors associated with in postsurgical prognosis of temporal lobe epilepsy related to hippocampal sclerosis. *Epilepsy Behav* 2015; 53: 66–72.
17. Kemp S, Garlovsky J, Reynders H, Caswell H, Baker G, Shah E. Predicting the psychosocial outcome of epilepsy surgery: A longitudinal perspective on the “burden of normality.” *Epilepsy Behav* 2016; 60: 149–152.
18. Engel J, McDermott MP, Wiebe S, et al. Early Surgical Therapy for Drug-Resistant Temporal Lobe Epilepsy. *JAMA* 2012; 307: 922-930
19. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M, et al. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med* 2001; 345: 311-318
20. Wiebe S, Matijevec S, Eliasziw M, Derry PA. Clinically important change in quality of life in epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 116–120.
21. Fiest KM, Sajobi TT, Wiebe S. Epilepsy surgery and meaningful improvements in quality of life: Results from a randomized controlled trial. *Epilepsia* 2014; 55: 886–892.
22. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010; 51: 1069-1077.
23. Nunes JC, Zakon DB, Claudino LS, et al. Hippocampal sclerosis and ipsilateral headache among mesial temporal lobe epilepsy patients. *Seizure* 2011; 20: 480–4.
24. Nunes JC, Zakon DB, Claudino LS, et al. Headache among mesial

- temporal lobe epilepsy patients: A case-control study. *J Neurol Sci* 2011; 306: 20–23.
25. Araújo D, Santos AC, Velasco TR, et al. Volumetric evidence of bilateral damage in unilateral mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47: 1354–1359.
26. Terra-Bustamante VC, Coimbra ER, Rezek KO, et al. Cognitive performance of patients with mesial temporal lobe epilepsy and incidental calcified neurocysticercosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 1080–1083.
27. de Lemos Zingano B, Guarnieri R, Diaz AP, et al. Validation of diagnostic tests for depressive disorder in drug-resistant mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2015; 50: 61–66.
28. Velasco TR, Wichert-Ana L, Mathern GW, et al. Utility of Ictal Single Photon Emission Computed Tomography in Mesial Temporal Lobe Epilepsy With Hippocampal Atrophy: A Randomized Trial. *Neurosurgery* 2011; 68: 431–6.43.
29. Guarnieri R, Wichert-Ana L, Hallak JEC, et al. Interictal SPECT in patients with mesial temporal lobe epilepsy and psychosis: a case-control study. *Psychiatry Res* 2005; 138: 75–84.
30. Guarnieri R, Walz R, Hallak JEC, et al. Do psychiatric comorbidities predict postoperative seizure outcome in temporal lobe epilepsy surgery? *Epilepsy Behav* 2009; 14: 529–34.
31. First M, Spitzer R, Gibbon M WJ. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders Clinical Version (SCID-CV). Washington, DC: American Psychiatric Press, Inc.; 1996.
32. M. T. Entrevista Clínica Estruturada para DSM-IV: Transtornos do Eixo I. Edição para Pacientes (SCID-I/P 2.0). Brasília: Universidade de Brasília; 1996.
33. Krishnamoorthy ES, Trimble MR, Blumer D. The classification of neuropsychiatric disorders in epilepsy: A proposal by the ILAE Commission on Psychobiology of Epilepsy. *Epilepsy Behav* 2007; 10: 349–53.
34. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th edition. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
35. Vickrey, Barbara G.; Perrine, Kenneth R.; Hays, Ron D.; Hermann, Bruce P.; Cramer, Joyce, A.; Meador, Kimford, J.; Devinsky O. Quality of life in epilepsy QOLIE-31 (version 1.0). Santa Monica, California: RAND; 1993.
36. Wiebe S, Eliasziw M, Matijevic S. Changes in quality of life in epilepsy: how large must they be to be real? *Epilepsia* 2001; 42: 113–118.

37. Cunha I, Oliveira J. Quality of life after surgery for temporal lobe epilepsy: A 5-year follow-up. *Epilepsy Behav* 2010; 17: 506–510.
38. Meldolesi GN, Di Gennaro G, Quarato PP, et al. Changes in depression, anxiety, anger, and personality after resective surgery for drug-resistant temporal lobe epilepsy: A 2-year follow-up study. *Epilepsy Res* 2007; 77: 22–30.
39. Derry, PA; McLachlan R. Causal attributions for seizures: relation to preoperative psychological adjustment and postoperative psychosocial function in temporal lobe epilepsy. *J Epilepsy* 1995; 8: 74–82.
40. Maganti R, Rutecki P, Bell B, et al. Epilepsy surgery outcome among US veterans. *Epilepsy Behav* 2003; 4: 723–8.
41. Hermann BP, Wyler AR, Somes G. Preoperative psychological adjustment and surgical outcome are determinants of psychosocial status after anterior temporal lobectomy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 491–496.
42. Elsharkawy AE, May T, Thorbecke R, et al. Long-term outcome and determinants of quality of life after temporal lobe epilepsy surgery in adults. *Epilepsy Res* 2009; 86: 191–199.
43. Hamid H, Blackmon K, Cong X, Dziura J, Atlas LY, Vickrey BG, Berg AT, Bazil CW, Langfitt JT, Walczak TS, Sperling MR, Shinnar S, Devinsky O. Mood, anxiety, and incomplete seizure control affect quality of life after epilepsy surgery. *Neurology* 2014; 82(10):887-94.
44. Markand ON, Salanova V, Whelihan E, Emsley CL. Health-Related Quality of Life Outcome in Medically Refractory Epilepsy Treated with Anterior Temporal Lobectomy. *Epilepsia* 2000; 41: 749–759.
45. Langfitt JT, Westerveld M, Hamberger MJ, et al. Worsening of quality of life after epilepsy surgery: effect of seizures and memory decline. *Neurology* 2007; 68: 1988–1994.
46. Sajobi TT, Fiest KM, Wiebe S. Changes in quality of life after epilepsy surgery: The role of reprioritization response shift. *Epilepsia* 2014; 55: 1331–1338.



## Artigo 2

### WORD-FINDING PROBLEMS IS THE ONLY ONE OBJECTIVE COGNITIVE DECLINE MEANINGFUL TO BRAZILIAN PATIENTS AFTER MESIAL TEMPORAL LOBE EPILEPSY SURGERY

Carla Pauli,<sup>1,2</sup> Marcelo Liborio Schwarzbald,<sup>2,3</sup> Alexandre Paim Diaz,<sup>1-3</sup> Maria Emilia Rodrigues de Oliveira Thais,<sup>2</sup> Juliana Ben,<sup>1</sup> Marcelo Neves Linhares,<sup>1,2,5,6</sup> Jean Costa Nunes,<sup>7</sup> Hans Joachim Markowitsch,<sup>8</sup> Peter Wolf,<sup>2,4,6</sup> Katia Lin,<sup>2,4,6</sup> Roger Walz<sup>2,4,6</sup>

- 1.Serviço de Neurocirurgia, Hospital Governador Celso Ramos (HGCR), Florianópolis, SC, Brazil;
- 2.Centro de Neurociências Aplicadas (CeNAP), Hospital Universitário (HU), Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brazil;
- 3.Serviço de Psiquiatria, Departamento de Clínica Médica, HU-UFSC, Florianópolis, SC, Brazil;
- 4.Serviço de Neurologia, Departamento de Clínica Médica, HU-UFSC, Florianópolis, SC, Brazil;
- 5.Departamento de Cirurgia, Serviço de Neurocirurgia, HU-UFSC, Florianópolis, SC, Brazil;
- 6.Centro de Epilepsia de Santa Catarina (CEPESC), HU, UFSC, Florianópolis, SC, Brazil;
- 7.Laboratório de Neuropatologia, Serviço de Patologia, HU, UFSC, Florianópolis, SC, Brazil;
- 8.Physiological Psychology, University of Bielefeld, Bielefeld, Germany;

**Corresponding author:** Prof. Dr. Roger Walz, Departamento de Clínica Médica, Hospital Universitário, 3<sup>rd</sup> andar, Universidade Federal de Santa Catarina, Trindade, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil, CEP 88.040-970.

Email: rogerwalz@hotmail.com.

**Objective:** To investigate if subjective perception of cognitive decline correlates with objective cognitive decline in neuropsychological tests following and to determine the predictors of meaningful neuropsychological test impairment to Brazilian patients submitted to mesial temporal lobe epilepsy (MTLE) surgery.

**Methods:** Forty-eight adult patients with MTLE (27 right HS and 23 male) were classified as reporting (Decline group, n = 08) or not (No-Decline group, n = 40) a cognitive function decline based on the changes in their scores of the cognitive function domain of QOLIE-31 questionnaire applied before and one year after the ATL. Objective cognitive changes determined by the difference between the baseline pre-surgical raw scores of neuropsychological tests were compared between the Decline and No-Decline groups. Sensitivity, specificity, and predictive values at the best cutoff points of the ROC curve were determined for the neuropsychological tests significantly associated with cognitive decline reported by patients.

**Results:** Among the 25 cognitive tests analyzed only baseline-retest difference in the Boston Naming Test (BNT) showed a concordance with the cognitive decline reported by patients. A reduction of more than 7 points in the raw score of BNT after surgery shows 88% of sensitivity and 50% specificity for meaningful cognitive function decline to the patient. Left side surgery and age older than 40 years were more associated with a meaningful BNT decline reported by patients (overall accuracy of 91.7%, being 95% prediction for no impairment and 75% for impairment).

**Conclusion:** Similar to Americans patients, the BNT decline is the only meaningful neuropsychological test impairment to Brazilian patients who underwent ATL for MTLE. Side of surgery and age are good predictors for no decline in the BNT (95%), but shows a lower accuracy to predict its decline (75%). Our findings reinforce the external validation for the BNT as a patient centered measurement of cognitive outcome with implications for the surgical management of MTLE patients.

**Key words:** Mesial temporal lobe epilepsy surgery; prognosis; cognition.

## Introduction

Mesial temporal lobe epilepsy (MTLE-HS) is the most common form of surgically remediable drug-resistant epilepsy.<sup>1-4</sup> Diagnostic and therapeutic advances in epilepsy surgery improved significantly in the last decades and anterior temporal lobectomy (ATL) become a safe and effective treatment for seizure control in drug-resistant MTLE patient.<sup>1-4</sup>

The small incidence of major sequelae related to ATL is largely counterbalanced by the improvement of the quality of life (QOL) reported by non-randomized<sup>4-6</sup> and randomized-controlled studies.<sup>2,7</sup> A systematic review<sup>8</sup> showed that objective cognitive deficits detected by

neuropsychological tests particularly with regard to verbal memory and language has been well documented for left side and less frequent for right side ATL. IQ, executive function and attention decline are uncommon after temporal lobe epilepsy surgery.<sup>8</sup>

Emphasis on patient centered outcome has gained attention to determine a clinically important change for individual patient quality of life after ATL<sup>9</sup> and similar approach also can be applied to patient perception of cognitive changes after surgery.<sup>10</sup> Interestingly, few studies demonstrated that the perception of cognitive function changes after ATL shows poor correlation with the objective changes demonstrated by the neuropsychological tests in Americans and Canadians patients.<sup>11-13</sup>

Here we investigated the association between the subjective perception of cognitive function decline and the objective decline in the neuropsychological tests one year after ATL in Brazilians patients. We determine the neuropsychological tests score decline that were meaningful to our patients and the independent predictors for the neuropsychological test decline.

## ***Methods***

### *Patients and pre-surgical evaluation*

Forty-eight consecutive adult patients with refractory MTLE-HS who underwent ATL were enrolled prospectively during their pre-surgical evaluation using a pre-determined research protocol approved by our Research Ethics Committee (registration 365FR30969). Informed consent was obtained from all patients. The pre-surgical and post-surgical evaluations were done by the same team (neurologists, neurophysiologists, psychiatrists, neuropsychologists and nurses) at the Centro de Epilepsia de Santa Catarina (CEPESC) between October 2008 and November 2013. Refractoriness was defined as failure to respond to at least 2 antiepileptic drugs in adequate trials, and seizures impairing awareness occurring at least once a month in the last 12 months. All patients had complete medical history, seizure semiology, neurological examination, psychiatric and neuropsychological evaluation, interictal and ictal video-EEG analysis, and MRI results consistent with MTLE-HS (see below).<sup>14-20</sup> None of included patients underwent VEEG recording with semi-invasive or invasive electrodes.

The clinical picture consisted of typical dyscognitive seizures associated or not with epigastric, autonomic, or psychic auras. The EEG showed focal unilateral or bilateral interictal slowing, spikes, and sharp

waves over the anterior, and mesial temporal regions on interictal scalp EEG. Hippocampal atrophy was observed by visual inspection of MRI (1.5 Tesla) on T1 and FLAIR and increased hippocampal signal on T2 MRI and FLAIR sequences. Histopathology performed in 40 patients confirmed hippocampus sclerosis. Exclusion criteria were features that put the diagnosis of MTLE-HS in doubt: i) extrahippocampal lesions; ii) focal motor or sensory abnormalities on physical examination; iii) bilateral synchronous or extratemporal interictal spikes or; iv) impaired neurodevelopment because. The pre-surgical clinical and demographic variables analyzed were gender, age, age of epilepsy onset, duration of epilepsy, years of education, positive history, epilepsy duration until the surgery, monthly frequency of seizures impairing awareness, number and type of AEDs used at the time of surgery, and side of hippocampal sclerosis.

Video-EEG (VEEG) recording (Bio-logic, System Corp) with scalp electrodes according to the international 10/20 system associated with temporal 10/10 system. Visual interictal analysis was assessed in a one-hour sleep sample (between 5:00 and 7:00 a.m.) and one-hour sample during wakefulness (between 8:00 and 10:00 a.m.) in the first, second and third days of VEEG monitoring. Patients had at least one habitual seizure during VEEG investigation, and the electrographic findings were suggestive of ictal zone onset localized in the temporal lobe.

Pre-surgical diagnosis of psychiatric comorbidities associated to epilepsy were done by a psychiatrist with expertise in epilepsy as previously described.<sup>18,19,21</sup> Axis I disorders were diagnosed according to Structured Clinical Interview for Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition – DSM-IV – Axis I Disorders, Clinical Version (SCID I). All diagnoses were categorized into three main groups: 1) Depressive disorders; 2) Anxiety disorders; and 3) Others. The latter include post-ictal psychosis, interictal psychosis as described by the ILAE-Commission on Psychobiology, and dysthymia. Axis II Personality Disorders (PD) were classified according to the DSM-IV. We also have considered an epilepsy-specific PD termed Gastaut–Geschwind syndrome (GGS), which was classified as “other personality disorders” into Axis II of DSM-IV. Patients were allocated into the following major diagnostic groups: Axis I: 0 = no diagnosis; 1 = anxiety disorders; 2 = depressive disorders; 3) others. According to Axis II the diagnosis of patients was defined as: 0 = no diagnosis; 1 = personality disorders or personality disorders traits.

The neuropsychological assessments were done by a neuropsychologist blinded for all clinical, neurosurgical and laboratory

variables. The neuropsychological test battery showed in the Table 1.<sup>22,23</sup> Pre-surgical neuropsychological assessments started between 9 and 10 am on the second day of hospitalization for VEEG recording. The test duration ranged between 90-210 minutes with an average of 120 minutes. The cognitive assessments include: Letters and Category Fluency, Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT-Total, RAVLT-Retention, RAVLT-Delayed and RAVLT-Recognized), Wechsler Memory Scale III (VMS-III) subtests Logical Memory First Recall (LM 1st), Logical Memory I (LM I), Logical Memory II (LM II), Wechsler Adult Intelligence Scale III (WAIS-III) subtests Vocabulary, Similarities, Information, Block Design, Digit Span, Matrix Reasoning and Picture Completion, Rey-Osterrieth Complex Figure (ROCF-Copy, ROCF-Immediate, ROCF-Delayed) and Boston Naming test (BNT).

Quality of life was assessed in the first day of VEEG recording using the Brazilian version of QOLIE-31 that shows good reliability, validity, and constructs validity.<sup>19,24,25</sup> Scores were determined according to the QOLIE-31 scoring manual.<sup>19,26</sup>

### *Surgical procedure and post-surgical follow up*

Epilepsy surgery was done by the same neurosurgeon as previously described.<sup>15,27</sup> The temporal lobe resection included the middle and inferior temporal gyri extended up to 4 cm posterior from the temporal pole. After assessing the mesial temporal region, at least 2/3 of the amygdala were resected including its basal and the lateral nucleus. After the amygdala resection, the hippocampus was removed "en bloc". Routine follow up and seizure outcome evaluation was done by two experienced epileptologists (RW or KL) one, 3, 6 and 12 months after surgery. After surgery AEDs treatment remain in the same schedule as before surgery and treatment adherence was strongly reinforced to all patients and their caregivers.

Twelve to fourteen months after surgery all patients underwent the same neuropsychological and quality of life evaluation applied in the pre-surgical workup. These evaluations were done at the outpatient epilepsy clinic by the same neuropsychologist, blinded for all clinical, neurosurgical and laboratory variables including the seizure control after surgery.

### *Patients perception of cognitive changes after the ATL*

The patient perception about their cognitive function before and one year after the ATL were determined through the sub-scale of cognitive function domain of the QOLIE-31 questionnaire that ask about their difficulties to reasoning and solving problems (Question 12), difficulties or troubles with memory (Questions 15, 16 and 26), concentrating problems (Question 17 and 18). The final score of cognitive function reported by the patients results from the average of the sum of the scores of the 6 questions, and range from 0 to 100, being 0 the worst and 100 the best cognitive function reported by the patient.<sup>19,24,26</sup> The self-perception of changes in the cognitive function after ATL was calculated by the difference between post minus pre-surgical score of the cognitive function domain of the QOLIE-31, and the difference ranges from negative (Decline group) to positive results (No-Decline group).

Objective changes in the cognitive performance after ATL were calculated by the difference between baseline (pre-surgical) and retest (post-surgical) scores of the cognitive and were termed baseline-retest difference. The amount of baseline-retest difference in the neuropsychological tests after surgery range from negative to positive results and corresponds to an objective impairment or improvement in the cognitive performance. Because neuropsychological evaluation of both Decline and no-Decline groups were done in the same conditions at the baseline and retest sessions we assumed the effect of practice were the same for both groups. Comparisons among the mean baseline scores in the cognitive tests between Decline and no-Decline groups were done to control the susceptibility to regression to the mean in the neuropsychological retest of both investigated groups.

### *Statistical Analysis*

Continuous variables were analyzed by Student “t” test or paired-samples “t” test, and categorical variables were analyzed by chi-square of Fisher’s exact test or binary regression.

Because we have not empirically based techniques for measuring individual changes in Brazilian patients like reliable change indices (RCI)<sup>8</sup> or standardized regression-based (SRB)<sup>8</sup> we considered a decline of 1 SD from the baseline (pre-surgical) an indicative of objective neuropsychological test decline. We compared the distribution of objective cognitive decline and subjective cognitive decline by Fisher exact test.

Among all the neuropsychological tests investigated we identify those showing a significant mean baseline-retest difference between Decline and no-Decline in the cognitive function. Empirical ROC curves were generated using the neuropsychological test as a predictor of the patient perception of cognitive decline after ATL. Sensitivity, specificity, and positive and negative predictive values at the best cutoff points of the ROC curve (with 95% CI) were used to identify the neuropsychological deficit as being meaningful for the patient. The cutoff point of the neuropsychological deficit was used to categorize patients as having or not a meaningful objective neuropsychological decline after ATL.

Univariate and multivariate binary regressions were performed to identify the independent clinical and demographic predictor variables for the occurrence of a meaningful decline in the neuropsychological test performance after ATL. Variables showing a “p” level of significance  $< 0.15$  in the univariate binary regressions were included in the multiple regressions. The magnitude of association between the occurrence of a meaningful neuropsychological test decline and the predictors was determined by crude and adjusted odds ratio (OR) and the respective 95% CI. A “p” level  $< 0.05$  were considered significant for the final model of multiple binary regression variables. The statistical analysis was done by software SPSS 17.0 (Chicago, IL, USA).

### *Results*

Clinical, demographic and radiological characteristics of patients are presented in table 2.

In comparison with the pre-surgical evaluation, there was a significant ( $p < 0.0001$ ) improvement ( $27.3 \pm 24.2$ ) reported by patients about their perception of cognitive function after surgery. Only six patients (12.5%) reported a perception of cognitive function impairment after ATL (a negative re-test minus baseline result) in the cognitive function domain of QOLIE-31 and for the analysis proposed they were categorized as been in the Decline group.

The table 1 shows the comparison of mean raw score in the neuropsychological between base-line and retest evaluation one year after the ATL and the number of patients who shows a decline of 1SD in the mean raw score after the ATL.

The figure 1A and 1B shows the mean (SD) of retest minus baseline raw scores of each cognitive test of the neuropsychology evaluation of Decline group ( $n = 06$ ) and the no decline group ( $n = 42$ ). Only the BNT decline showed a concordance with the patient perception

of cognitive decline. For all the other neuropsychological tests the observed score changes (re-test minus baseline score) did not differ statistically between Decline and No-Decline groups ( $p > 0.14$ ).

The mean (SD) of change in the BNT raw scores after ATL was -7.7 (6.2) in the Decline group in comparison to 0.6 (6.3) of the No-Decline group ( $p = 0.004$ ). The mean (SD) of the pre-surgical BNT score did not differ ( $p = 0.68$ ) between the Decline ( $39.7 \pm 8.3$ ) and the no-Decline ( $37.8 \pm 10.5$ ) groups suggesting the difference in the BNT change after ATL was not related to an imbalance in the pre-surgical susceptibility to the regression to the mean of the compared groups (data not shown). Only 3.7% of right side ATL had a significant BNT decline (not exceeded the level of expectancy by chance), in comparison to 33% of the left side cases (data not shown).

The ROC curve area for the BNT score changes as a predictor for a patient to be in the No-Decline group after ATL was 0.83 (Asymptotic 95% CI, 0.70 to 0.97,  $p = 0.008$ ). The ROC curve area for the BNT score changes as a predictor of the patient self-perception of Decline after ATL was only 0.16 (Asymptotic 95% CI, 0.02 to 0.30,  $p = 0.008$ ). A reduction of 8 or more points in the raw score of BNT shows 92 % of sensitivity but only 50% specificity for the patient self-perception of their cognitive impairment. The binary logistic regression shows that a reduction of 8 or more points in the raw score of BNT were 7.4 times more associated with cognitive decline than no decline group (OR 7.4, CI 95%, 1.2 to 47.1,  $p = 0.03$ ).

The Table 3 shows the final multiple binary regression models that better explain a BNT decline meaningful to the patients (a decrease of 8 or more points) after the ATL. Left side surgery and older age were independently associated with a meaningful decline in the BNT (Overall accuracy 91.7%, with 95% correct prediction of no-impairment and 75% of impairment). Alternative models including the side of surgery in combination with disease duration, level of education or seizure outcome after surgery were created (see table 3).

## Discussion

This is the first report instance correlating the subjective perception about cognitive function and objective neuropsychological changes after epilepsy surgery in non-American and non-Canadian patients. We demonstrated the objective cognitive decline in Brazilian patients who underwent the ATL for drug resistant TLE are not in



agreement with their perception of cognitive performance. We showed that among the 25 analyzed cognitive tests, only an impairment in the BNT correlates with the patient perception of cognitive decline. Concerning the memory performance that are the most critical considering the temporal lobe resection, our findings are in agreement with previous studies showing that subjective perception of memory decline after ATL were not related to an objective memory decline evaluated by the neuropsychological tests.<sup>11-13,28</sup>

Concerning the memory processes, as previously discussed by Sawrie et al. (1999)<sup>29</sup> the lack of association between the objective neuropsychological deficit and subjective perception of patients could be at least in part because the neuropsychological tests does not represent the memory function by ecological point of view. This hypothesis was rejected at least for list-learning tests by Helmstaedter who demonstrated their ecological validity.<sup>30</sup>

One previous Canadian study showed no differences in the BNT scores after the ATL between patients self-reporting cognitive decline or no cognitive decline.<sup>13</sup> In the same study patients who reported a worse self-evaluation their memory performance also perceived more word difficulty but, interestingly, their complaint was not confirmed by the BNT.<sup>13</sup> The two studies with American patients did not investigate language tests, including the BNT.<sup>11,12</sup>

We replicated a recent finding of Busch et al.<sup>31</sup> who investigated 875 patients who underwent epilepsy surgery (763 temporal lobe resections) and showed that left side and older age were independent predictors of meaningful BNT decline. We also showed that patients remaining with seizures (even low frequency) were more associated with meaningful BNT decline after ATL.

As discussed in the methodology, the cognitive domain of QOLIE-31 questionnaire was used to identify patients reporting a subjective decline in their cognitive performance. The total score of cognitive functions results from the mean score of 3 questions with the same weight about memory, 2 about concentration and 1 about reasoning and solving problems. Although the BNT is a language test and none question was objectively done about language abilities we believe because the BNT involves retrieval mechanisms of previously storage memories, the patients to interpret their word finding difficulty as a memory problem.

The strengths of our study include its prospective longitudinal design, the absence of cases missing for follow up, the multivariate analysis and the methodology of patient centered measurement of

cognitive decline after the epilepsy surgery. There are, of course, also limitations. We did not use empirically based techniques for measuring individual changes in Brazilian patients like reliable change indices (RCI) or standardized regression-based (SRB).<sup>8</sup> However, because the objective neuropsychological evaluation of both Decline and No-Decline groups were done in the same conditions at the baseline and retest sessions we assumed the effect of practice were the same for both groups. In addition, because the baseline scores of BNT between of Decline and No-Decline groups did not differed significantly ( $p = 0.68$ ), the susceptibility to regression to the mean in the BNT retest were the same for both investigated groups. Although longitudinal changes in subjective perception of cognitive performance after surgery could be related to the response shift phenomena in our patients, the cognitive function domain of QOLIE-31 applied to our patients are not susceptible to response shift phenomena in Canadian patients who underwent ATL as demonstrated by a randomized controlled study.<sup>32</sup> The relatively short time of follow-up, considering that cognitive changes may continue for more after 12 months in seizure free patients and for those showing seizure relapse during long-term follow up. The relatively small sample size hinders the identification of more variables with a discreet effect on end-point variables investigated.

The BNT decline is the only meaningful neuropsychological test impairment to Brazilian patients who underwent ATL for MTLE. Side of surgery and age are good predictors for no decline in the BNT but shows a lower accuracy to predict its decline. Our findings reinforce the external validation for the BNT as a patient centered measurement of cognitive outcome after the ATL. If replicated in other populations, the present findings will have worldwide implications for the surgical management of TLE patients.

**Table 1:** Neuropsychological tests (baseline and retest after ATL) and number of cases showing at least a decline of 1 SD in the mean raw score after ATL.

Cognitive Domain	Neuropsychological Test	Mean (SD)		“p” level	Objective Decline of 1 SD, n (%)
		Baseline	Post-surgery		
Memory					
Verbal memory	RAVLT <sup>b</sup> Total	38.2 (8.5)	34.1 (11.5)	< 0.001	14 (29.1)
	RAVLT <sup>b</sup> Retention	6.9 (2.6)	5.5 (3.3)	< 0.001	16 (33.3)
	RAVLT <sup>b</sup> Delayed	6.0 (3.1)	5.0 (3.0)	0.05	13 (27.1)
	RAVLT <sup>b</sup> Recognition	10.8 (6.1)	9.0 (3.8)	0.05	04 (8.3)
	WMS-III <sup>a</sup> Logical Memory 1st Recall	19.9 (8.6)	17.6 (9.5)	0.01	05 (10.4)
	WMS-III <sup>a</sup> Logical Memory	32.2 (13.2)	26.7 (13.0)	< 0.0001	07 (14.6)
	WMS-III <sup>a</sup> Logical Memory II	17.3 (9.4)	13.08 (9.3)	< 0.001	13 (27.0)
	WMS-III <sup>a</sup> Paired Associates I	12.1 (6.6)	10.70 (7.7)	0.14	07 (14.6)
	WMS-III <sup>a</sup> Paired Associates II	3.7 (2.5)	3.4 (2.9)	0.40	07 (14.6)
	Nonverbal memory	ROCF <sup>c</sup> Delayed	28.2 (8.3)	12.5 (7.1)	< 0.0001
WMS-III <sup>a</sup> Visual Reproduction I		65.5 (19.6)	69.7 (18.1)	0.05	03 (6.2)
WMS-III <sup>a</sup> Visual Reproduction II		28.9 (23.6)	32.4 (18.1)	0.28	06 (12.5)
Attention and working memory Executive Function	WAIS-III <sup>d</sup> Digit Span	11.8 (2.8)	11.1 (3.6)	0.07	09 (18.8)
	Five-Point Test	21.7 (8.8)	22.8 (9.3)	0.30	05 (9.3)
Language	Boston Naming Test	38.0 (10.2)	37.6 (13.0)	0.66	05 (9.3)
	Category Fluency	11.1 (2.7)	11.6 (4.4)	0.30	08 (16.6)
	Letters Fluency	20.0 (8.1)	22.3 (10.2)	0.01	01 (2.1)

Cognitive Domain	Neuropsychological Test	Mean (SD)		“p” level	Objective Decline of 1 SD, n (%)
		Baseline	Post-surgery		
Memory	WAIS-III <sup>d</sup> Vocabulary	23.7 (9.3)	21.6 (10.9)	0.07	8 (16.6)
	WAIS-III <sup>d</sup> Similarities	16.1 (5.5)	14.9 (7.0)	0.03	10 (20.8)
	WAIS-III <sup>d</sup> Information	7.6 (4.6)	7.5 (4.2)	0.52	07 (14.6)
Visuospatial, visuoperceptual and motor skills	WAIS-III <sup>d</sup> Block Design	26.1 (13.0)	26.9 (13.4)	0.48	02 (4.2)
	WAIS-III <sup>d</sup> Matrix Reasoning	9.6 (5.9)	10.3 (5.6)	0.36	02 (4.2)
	WAIS-III <sup>d</sup> Picture Completion	16.2 (4.7)	13.7 (6.2)	< 0.0001	11 (22.9)
	ROCF <sup>c</sup> Copy	27.5 (6.6)	28.3 (8.0)	0.52	08 (16.6)

<sup>a</sup> WMS, Wechsler Memory Scale, <sup>b</sup> RAVLT, Rey Auditory Verbal Learning Test, <sup>c</sup> ROCF, Rey-Osterrieth Complex Figure; <sup>d</sup> WAIS, Wechsler Adult Intelligence Scale.

Figure 1A

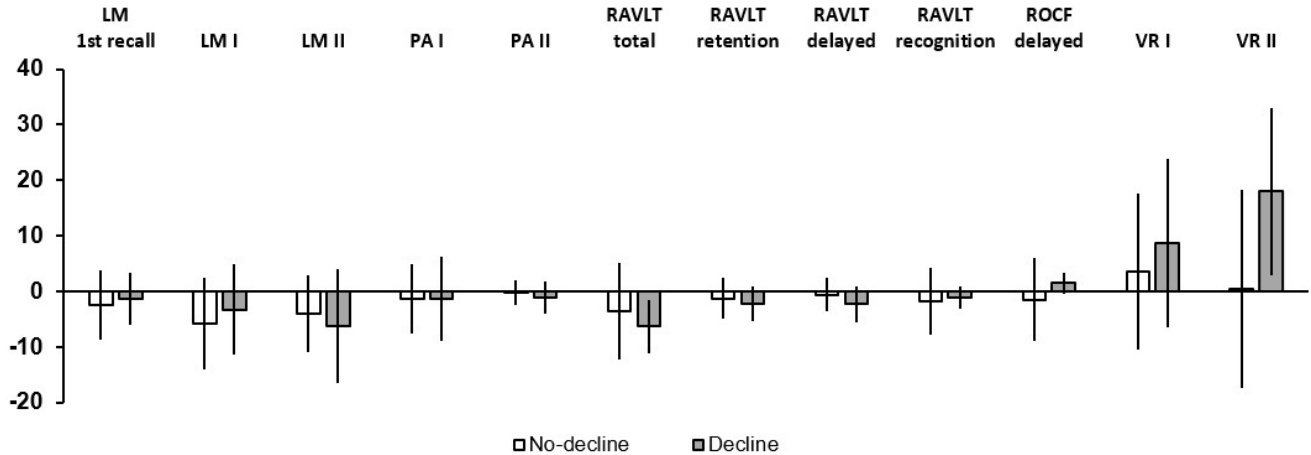


Figure 1A: Objective changes of attention and working memory, executive function, language, visuospatial, visuosperceptual and motor skills neuropsychological tests score and patient perception of cognitive function one year the after ATL. \* Significant differences of mean (SD) changes in the raw scores of Boston Naming Test between the “Decline” and “No decline” groups ( $p = 0.004$ ).

Figure 1B

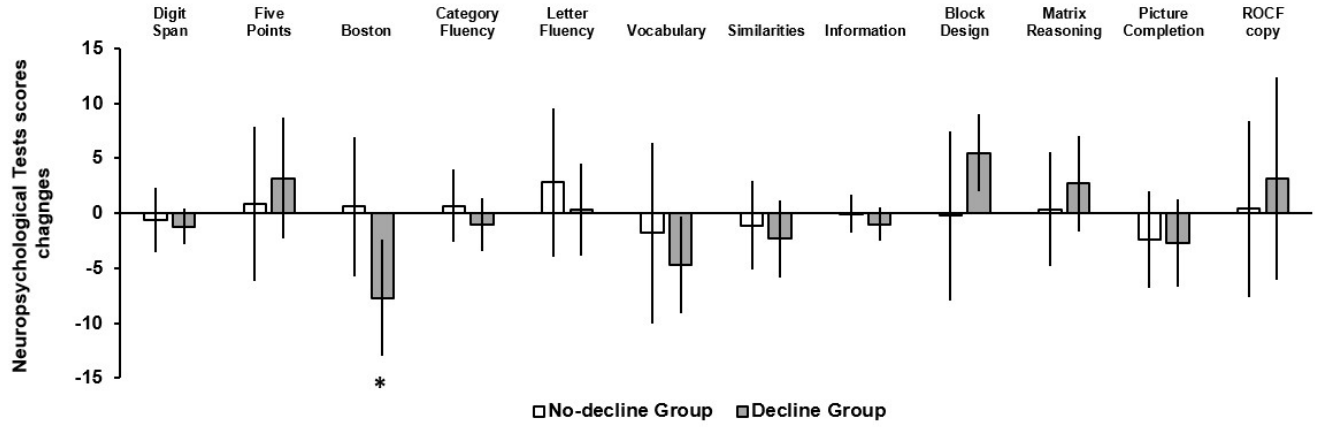
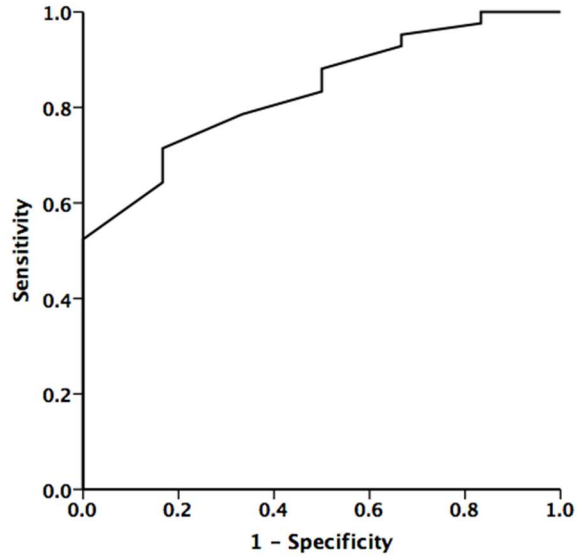


Figure 1B: Objective changes of verbal and non-verbal memory neuropsychological tests score and patient perception of cognitive function one year the after ATL.

**Figure 2**



**Figure 2:** ROC curve of Changes in Boston Naming test to predict the patient perception of Cognitive Function Decline one year after the ATL (Decline group). Among the 48 patients 6 reported a cognitive function decline. The ROC area was 0.83 (Asymptotic 95% CI, 0.70 to 0.97,  $p = 0.008$ ).

Table 2: Clinical and demographic variables according to patient perception of cognitive function one year after ATL in MTLE-HS.

Patients Characteristics	All Patients n = 48	Declínio no TNB		“p” level
		Sim n = 08 (16.7 %)	Não n = 40 (83.3 %)	
<b>Gender</b>				
Male	23 (47.9)	02 (20.0)	21 (52.5)	0.25
Female	25 (52.1)	06 (60.0)	19 (47.5)	
<b>Marital Status</b>				
Divorced <sup>a</sup>	05 (10.4)	01 (12.5)	04 (10.0)	0.74
Married	19 (39.6)	04 (50.0)	15 (37.5)	
Single	24 (50.0)	03 (37.5)	21 (52.5)	
<b>Under health insurance</b>				
Yes	09 (18.8)	04 (50.0)	05 (12.5)	0.03
No	39 (81.3)	04 (50)	35 (87.5)	
<b>MRI Side</b>				
Right	27 (56.3)	01 (12.5)	26 (65.0)	0.01
Left	21 (43.8)	07 (87.5)	14 (35.0)	
<b>Benzodiazepines</b>				
No	20 (41.7)	04 (50.0)	16 (40.0)	0.70
Yes	28 (58.3)	04 (50.0)	24 (60.0)	



Patients Characteristics	All Patients n = 48	Declínio no TNB		“p” level
		Sim n = 08 (16.7 %)	Não n = 40 (83.3 %)	
<b>AEDs</b>				
Monotherapy	10 (20.8)	01 (12.5)	09 (22.5)	0.53
Two AEDs	22 (45.8)	03 (37.5)	19 (47.5)	
Three AEDs	16 (33.3)	04 (50.0)	12 (30.0)	
<b>Axis I Diagnosis <sup>b</sup></b>				
None	28 (58.3)	04 (50.0)	24 (60.0)	0.55
Depression	11 (22.9)	03 (37.5)	08 (20.0)	
Anxiety	09 (18.8)	01 (12.5)	08 (20.0)	
<b>Axis II (personality disorder/trait) <sup>c</sup></b>				
Yes	06 (12.5)	01 (12.5)	05 (12.5)	1.0
No	42 (87.5)	07 (87.5)	35 (87.5)	
<b>Seizure after surgery</b>				
None	33 (68.8)	03 (37.5)	30 (75.0)	0.09
Seizures <sup>d</sup>	15 (31.3)	05 (62.5)	10 (25.0)	
<b>Age, mean (SD)</b>				
More than 40 years	14 (29.2)	06 (75.0)	08 (20.0)	0.005
40 or less years	34 (70.0)	02 (25.0)	32 (80.0)	
<b>Education, mean (SD)</b>				
Up to 8 years	21 (42.0)	07 (87.5)	19 (47.5)	0.06
9 or more years	22 (45.8)	01 (12.5)	21 (52.5)	

Patients Characteristics	All Patients n = 48	Declínio no TNB		“p” level
		Sim n = 08 (16.7 %)	Não n = 40 (83.3 %)	
<b>Disease duration, mean (SD)</b>	21.1 (10.9)			
More than 21 years	21 (43.8)	07 (87.5)	14 (35.0)	
21 years or less	27 (56.3)	01 (12.5)	26 (65.0)	0.01
<b>Age of epilepsy onset, mean (SD)</b>	11.6 (6.9)			
10 years or less	16 (33.3)	03 (37.5)	13 (32.5)	
More than 10 years	32 (66.7)	05 (62.5)	32 (72.7)	1.0
<b>Seizures frequency, mean (SD)</b>	8.6 (7.9)			
Up to 4	24 (50.0)	04 (50.0)	20 (50.0)	
5 or more	24 (50.0)	04 (50.0)	20 (50.0)	1.0

<sup>a</sup>One widower patient was classified as been divorced; <sup>b</sup>Two patients with post-ictal psychosis (n = 2) and two with dysthymia were classified as none diagnosis; <sup>c</sup>Axis II diagnosis were personality disorder (n = 2) or personality disorder traits (n = 4); <sup>d</sup>One patients had auras, and 14 had at least one seizures impairing awareness after surgery

Table 3: Binary regression models that better explain the meaningful decline of Boston Naming Impairment one year after ATL.

Predictors	Boston Naming Test Impairment		Adjusted OR (CI 95%) for Boston Naming Impairment	“p” level
	Yes (n = 08)	No (n = 40)		
<b>Model 1</b>				
<b>MRI Side</b>				
Right	01 (12.5)	26 (65.0)	1.0	0.03
Left	07 (87.5)	14 (35.0)	13.2 (1.25 – 139.5)	
<b>Age</b>				
40 or less years	02 (25.0)	32 (80.0)	1.0	0.01
More than 40 years	06 (75.0)	08 (20.0)	12.2 (1.7 – 86.4)	
Overall accuracy 91.7% (95% correct prediction for no impairment and 75% for impairment, Nagelkerke R square = 0.48).				
<b>Model 2</b>				
<b>MRI Side</b>				
Right	01 (12.5)	26 (65.0)	1.0	0.02
Left	07 (87.5)	14 (35.0)	16. (1.6 – 162.1)	
<b>Seizure after surgery</b>				
None	03 (37.5)	30 (75.0)	1.0	0.04
Seizures <sup>d</sup>	05 (62.5)	10 (25.0)	6.5 (1.1 – 41.0)	
Overall accuracy 89.6% (95 % correct prediction for no impairment and 62.5 % for impairment, Nagelkerke R square = 0.38).				

**Acknowledgments:** This work was supported by PRONEX Program (Programa de Núcleos de Excelência - NENASC Project) of FAPESC-CNPq-MS, Santa Catarina Brazil (Grant 56802/2010). Prof. Dr. Hans J. Markowitsch (Process 406929/2013-0) and Prof. Dr. Peter Wolf (Process 88881.030478/2013-01) are Special Visitor Researcher (PVE) supported by The Science Without Borders Program Project from MEC/MCTI/CAPES/CNPq/FAPs.

### References:

1. Engel JJ. Surgery for Seizures. *N Engl J Med.* 1996; 7;334(10):647-52.
2. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M, Effectiveness and Efficiency of Surgery for Temporal Lobe Epilepsy Study Group. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med.* 2001; 345(5):311–8.
3. Engel J, McDermott MP, Wiebe S, et al. Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy: a randomized trial. *JAMA.* 2012; 307(9):922–30.
4. Jobst BC, Cascino GD, R K, et al. Resective Epilepsy Surgery for Drug-Resistant Focal Epilepsy. *JAMA.* 2015; 313(3):285.
5. Hamid H, Blackmon K, Cong X, et al. Mood, anxiety, and incomplete seizure control affect quality of life after epilepsy surgery. *Neurology.* 2014; 82(10):887–94.
6. Seiam A-HR, Dhaliwal H, Wiebe S. Determinants of quality of life after epilepsy surgery: Systematic review and evidence summary. *Epilepsy & Behavior* 2011; 21(4):441–5.
7. Engel J, McDermott MP, Wiebe S, et al. Early Surgical Therapy for Drug-Resistant Temporal Lobe Epilepsy. *JAMA.* 2012; 307(9):922.
8. Sherman EMS, Wiebe S, Fay-Mcclymont TB, et al. Neuropsychological outcomes after epilepsy surgery: Systematic review and pooled estimates. *Epilepsia* 2011; 52(5):857–69.
9. Fiest KM, Sajobi TT, Wiebe S. Epilepsy surgery and meaningful improvements in quality of life: Results from a randomized controlled trial. *Epilepsia.* 2014; 55(6):886–92.
10. Martin R, Griffith HR, Sawrie S, Knowlton R, Faught E. Determining empirically based self-reported cognitive change: Development of reliable change indices and standardized regression-based change norms for the multiple abilities self-report questionnaire in an epilepsy sample. *Epilepsy and Behavior.* 2006; 8(1):239–45.
11. McGlone J. Memory complaints before and after temporal lobectomy: do they predict memory performance or lesion laterality?

Epilepsia 1994; 35(3):529–39.

12. Lineweaver TT, Naugle RI, Cafaro AM, Bingaman W, Luders HO. Patients' perceptions of memory functioning before and after surgical intervention to treat medically refractory epilepsy. *Epilepsia* 2004; 45(12):1604–12.

13. Huang C-W, Hayman-Abello B, Hayman-Abello S, Derry P, McLachlan RS. Subjective memory evaluation before and after temporal lobe epilepsy surgery. *PloS one*. 2014; 9(4):e93382.

14. Nunes JC, Zakon DB, Claudino LS, et al. Hippocampal sclerosis and ipsilateral headache among mesial temporal lobe epilepsy patients. *Seizure*. 2011; 20(6):480–4.

15. Ronsoni MF, Remor AP, Lopes MW, et al. Mitochondrial Respiration Chain Enzymatic Activities in the Human Brain: Methodological Implications for Tissue Sampling and Storage. *Neurochemical Research* 2016; 41(4):880–91.

16. Araujo D, Santos ACAC, Velasco TR, et al. Volumetric evidence of bilateral damage in unilateral mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2006; 47(8):1354–9.

17. Terra-Bustamante VC, Coimbra ER, Rezek KO, et al. Cognitive performance of patients with mesial temporal lobe epilepsy and incidental calcified neurocysticercosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005; 76(8):1080–3.

18. de Lemos Zingano B, Guarnieri R, Diaz AP, et al. Validation of diagnostic tests for depressive disorder in drug-resistant mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2015; 50:61–6.

19. Pauli C, Thais ME de O, Claudino LS, et al. Predictors of quality of life in patients with refractory mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2012; 25(2):208–13.

20. Velasco TR, Wichert-Ana L, Mathern GW, et al. Utility of Ictal Single Photon Emission Computed Tomography in Mesial Temporal Lobe Epilepsy With Hippocampal Atrophy: A Randomized Trial. *Neurosurgery*. 2011; 68(2):431–6.

21. Guarnieri R, Walz R, Hallak JEC, et al. Do psychiatric comorbidities predict postoperative seizure outcome in temporal lobe epilepsy surgery? *Epilepsy & Behavior* 2009; 14(3):529–34.

22. Wechsler D. Wechsler Memory Scale- (Third Ed.). The Psychological Corporation. 1997.

23. Lezak MD, Howieson DB, Loring DW, Hannay HJ, Fischer JS. *Neuropsychological assessment* (4th ed.). 2004.

24. da Silva TI, Ciconelli RM, Alonso NB, et al. Validity and reliability of the Portuguese version of the quality of life in epilepsy inventory

- (QOLIE-31) for Brazil. *Epilepsy & Behavior* 2007; 10(2):234–41.
25. Devinsky O, Vickrey BG, Cramer J, et al. Development of the Quality of Life in Epilepsy Inventory. *Epilepsia*. 1995; 36(11):1089–104.
26. Vickrey, Barbara G.; Perrine, Kenneth R.; Hays, Ron D.; Hermann, Bruce P.; Cramer, Joyce, A.; Meador, Kimford, J.; Devinsky O. Quality of life in epilepsy QOLIE-31 (version 1.0). Santa Monica, California: RAND; 1993.
27. Lopes MW, Leal RB, Guarnieri R, et al. A single high dose of dexamethasone affects the phosphorylation state of glutamate AMPA receptors in the human limbic system. *Transl Psychiatry*. 2016; 6(12):e986.
28. Sawrie SM, Martin RC, Kuzniecky R, Faught E, Morawetz R, Jamil F, Viikinsalo M, Gilliam F.. Subjective versus objective memory change after temporal lobe epilepsy surgery. *Neurology*. 1999; 53(7):1511-7)
29. Sawrie SM, Martin RC, Kuzniecky R, Faught E, Morawetz R, Jamil F, Viikinsalo M, Gilliam F.. Subjective versus objective memory change after temporal lobe epilepsy surgery. *Neurology*. 1999; 53(7):1511-7)
30. Helmstaedter C, Hauff M, Elger CE. Ecological validity of list-learning tests and self-reported memory in healthy individuals and those with temporal lobe epilepsy. *J Clin Exp Neuropsychol* 1998; 20:365–375.
31. Busch RM, Floden DP, Prayson B, et al. Estimating risk of word-finding problems in adults undergoing epilepsy surgery. *Neurology* 2016; 87(22):2363–9.
32. Sajobi TT, Fiest KM, Wiebe S. Changes in quality of life after epilepsy surgery: The role of reprioritization response shift. *Epilepsia* 2014; 55:1331–1338.

## ANEXOS

### PARECER CEP

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA - UFSC

#### **PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**Pesquisador:** Roger Walz

**Título da Pesquisa:** MARCADORES DE POTENCIAÇÃO SINÁPTICA E MECANISMOS DE TRANSDUÇÃO DE SINAL NA EPILEPSIA DE LOBO TEMPORAL ASSOCIADA À ESCLEROSE DO HIPOCAMPO

**Instituição Proponente:** Universidade Federal de Santa Catarina

**Versão:** 2

**CAAE:** 09946012.0.0000.0121

**Área Temática:**

#### **DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Número do Parecer:** 242.999

**Data da Relatoria:** 08/04/2013

#### **DADOS DO PARECER**

O projeto MARCADORES DE POTENCIAÇÃO SINÁPTICA E MECANISMOS DE TRANSDUÇÃO DE SINAL NA EPILEPSIA DE LOBO TEMPORAL ASSOCIADA À ESCLEROSE DO HIPOCAMPO tem como objetivo estudar mecanismos neuroquímicos envolvidos com a potenciação sináptica e vias de transdução de sinal no tecido obtido durante as cirurgias de epilepsia. São sujeitos da pesquisa 80 pacientes com ELT-EH consecutivos submetidos à lobectomia temporal anterior-mesial para tratamento de epilepsia de difícil controle no Centro de Cirurgia de Epilepsia do Estado de Santa Catarina (CEPESC) no Hospital Governador Celso Ramos.

#### **Apresentação do Projeto:**

##### **Objetivo Geral:**

Estudar os marcadores de potenciação e despotenciação sináptica e mecanismos de transdução de sinal associados à epilepsia de lobo temporal associada à esclerose do hipocampo (ELTM-EH).

**Objetivos específicos do estudo em pacientes:**

- Determinar os níveis de fosforilação da Ser831 e defosforilação da Ser845 do carbono terminal da subunidade GluR1 do receptor AMPA no hipocampo e córtex de pacientes portadores de ELT-EH tratados cirurgicamente;

- Quantificar através de imunodeteção os níveis de PKA, MAPK, CamKII e PKC totais e ativadas no hipocampo e córtex de pacientes portadores de ELT-EH tratados cirurgicamente;

- Avaliar a expressão de PKA, MAPK, CamKII e PKC totais e ativadas nas diferentes sub-regiões do hipocampo e neocórtex de pacientes portadores de ELT-EH tratados cirurgicamente;

- Correlacionar os achados dos itens 1, 2 e 3 com variáveis demográficas, clínicas, eletrofisiológicas, neuroimagem estrutural, neuroimagem funcional, aspectos neuropsicológicos, psiquiátricos e resposta ao tratamento cirúrgico de pacientes com ELTM-EH.

**Patrocinador Principal:** Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética da UFSC em 30 de novembro de 2009. O pesquisador responsável solicita a "a prorrogação do projeto" por um período de três anos a partir de novembro de 2012. Ele declara que "Na primeira etapa do projeto foram obtidas as amostras biológicas de tecido cerebral dos pacientes submetidos à cirurgia de epilepsia". A prorrogação do projeto visa a realização da "fase de análise bioquímica das amostras biológicas conforme a metodologia prevista no projeto" e "também permitirá a inclusão de casos adicionais com intuito de aumentar a amostra de pacientes". Registra -se que "não serão realizadas modificações nos objetivos e metodologia do projeto apresentado originalmente". Solicita-se a prorrogação por um período de 3 anos a partir de novembro de 2012, mês em que expirou a validade do projeto. Foram anexados na Plataforma Brasil os seguintes documentos: Cronograma reformulado; TCLE;

Declaração do Pesquisador responsável; Folha de Rosto da CONEP; Certificado de aprovação do projeto emitido pelo Comitê de Ética de Pesquisa em Seres Humanos da UFSC. De acordo com o pesquisador responsável, a prorrogação visa a realização de etapas de análise já previstas no projeto de pesquisa aprovado pelo Comitê de Ética.



**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

**Recomendações:** Recomenda-se a aprovação da emenda pelo Comitê de Ética.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

**Situação do Parecer:** Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:** Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

FLORIANOPOLIS, 10 de Abril de 2013

**Assinador por: Andréa Ferreira Delgado  
(Coordenador)**

**E-mail:** cep@reitoria.ufsc.br

**Endereço:** Campus Universitário Reitor João David Ferreira Lima

**Bairro:** Trindade

**CEP:** 88.040-900

**Telefone:** (48)3721-9206

**UF: SC Município:** FLORIANOPOLIS

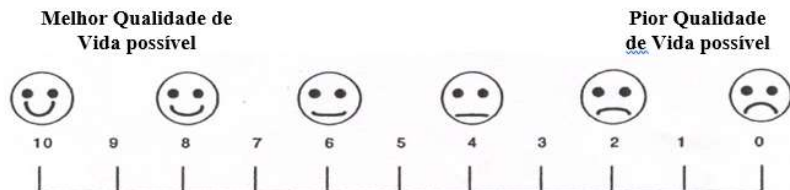
**Fax:** (48)3721-9696

## QUESTIONÁRIO QOLIE-31

### QOLIE – 31 (Quality of Life in Epilepsy Inventory)

Estas questões são sobre sua saúde e atividades do dia-a-dia. Responda cada questão circulando a resposta que mais se aproxime da forma como está sua saúde. Caso não esteja seguro da resposta, responda da forma mais honesta possível.

1. Em geral, como você classificaria sua **Qualidade de Vida**? Circule um número na escala que varia de 0 a 10, onde 0 corresponde a **Pior Qualidade de Vida** possível e 10 a **Melhor Qualidade de Vida** Possível.



As questões seguintes são sobre **como você tem se sentido e como as coisas têm sido para você nas últimas 4 semanas**. Para cada questão indique a resposta que mais se aproxime de **como tem se sentido**. Circule um número na escala que varia de 1 (todo tempo) a 6 (nunca). **Com que frequência, nas últimas 4 semanas, você:**

	Todo Tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
2. Sentiu-se cheio de disposição, de ânimo?	1	2	3	4	5	6
3. Sentiu-se muito nervoso?	1	2	3	4	5	6
4. Sentiu-se tão triste que nada o animava?	1	2	3	4	5	6
5. Sentiu-se calmo ou tranqüilo?	1	2	3	4	5	6
6. Sentiu-se cheio de energia?	1	2	3	4	5	6
7. Sentiu-se desanimado ou abatido?	1	2	3	4	5	6
8. Sentiu-se esgotado?	1	2	3	4	5	6
9. Sentiu-se feliz?	1	2	3	4	5	6
10. Sentiu-se cansado?	1	2	3	4	5	6
11. Preocupa-se em ter outra crise?	1	2	3	4	5	6
12. Teve dificuldade de raciocinar e resolver problemas ( como fazer planos, tomar decisões, aprender coisas novas )?	1	2	3	4	5	6
13. Você diminuiu suas atividades sociais, como visitar amigos ou parentes próximos por problemas com a sua saúde?	1	2	3	4	5	6

14. Como tem sido sua **Qualidade de Vida nas últimas 4 semanas**, ou seja, **como as coisas têm sido para você?** Circule na escala um número que varia de 1 (excelente) a 5 (péssima).



15. Nas últimas 4 semanas, você teve **problemas com sua memória**, ou seja problemas para lembrar das coisas? Circule um número na escala que varia de 1 (Bastante Problema) a 4 (Nenhum Problema).

Sim, bastante problema	Sim, algum problema	Sim, só um pouco de problema	Não, nenhum problema
1	2	3	4

16. Nas últimas 4 semanas, você teve **problemas com sua memória** ( ou seja, lembrar-se das coisas que as pessoas disseram ) no seu trabalho ou atividades diárias?

Todo Tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
1	2	3	4	5	6

As perguntas seguintes estão relacionadas a **problemas de concentração**.

Nas últimas 4 semanas, com que frequência você teve problemas para concentrar-se (ou seja, manter-se pensando em uma determinada atividade) e o quanto esses problemas interferiram no seu dia-a-dia.

	Todo Tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
17. Problemas para concentrar-se durante uma leitura.	1	2	3	4	5	6
18. Problemas para manter sua atenção em alguma atividade por algum tempo?	1	2	3	4	5	6

As questões seguintes relacionam-se com **problemas que a epilepsia ou a medicação** podem ter causado em certas atividades, nas últimas 4 semanas.

	Sim, bastante	Sim, moderadamente	Sim, só um pouco	Sim, às vezes	Não, nenhum
19. No lazer.	1	2	3	4	5
20. Na direção de veículos.	1	2	3	4	5

As perguntas seguintes estão relacionadas em **como você tem se sentido em relação às suas crises**.

	Sim, bastante	Sim, moderadamente	Sim, só um pouco	Sim, Às vezes	Não, nenhum
21. Você tem medo de ter outra crise nas próximas 4 semanas?	1	2	3	4	5
22. Você se preocupa em machucar-se durante uma crise?	1	2	3	4	5
23. Preocupa-se em se envergonhar ou ter problemas sociais devido a crise?	1	2	3	4	5
24. Você se preocupa pelos efeitos colaterais que a medicação possa lhe causar se tomada por um longo período, ou seja, que ela possa fazer mal para seu organismo?	1	2	3	4	5

Indique o quanto os seguintes problemas abaixo o incomodam. Circule um número na escala que varia de 1 (Não Incomoda) a 5 (Incomoda Extremamente).

	Sim, incomoda extremamente	Sim, incomoda bastante	Sim, incomoda só um pouco	Sim, incomoda às vezes	Não incomoda
25. As crises epilépticas	5	4	3	2	1
26. Problemas de Memória, ou seja, dificuldade para lembrar das coisas.	5	4	3	2	1
27. Dificuldade no trabalho.	5	4	3	2	1
28. Dificuldades sociais, ou seja, sentir-se impedido de se relacionar com outras pessoas ou fazer atividades fora de casa.	5	4	3	2	1
29. Efeitos colaterais da medicação no organismo?	5	4	3	2	1
30. Efeitos colaterais da medicação no raciocínio, para pensar, para se concentrar?	5	4	3	2	1

31. Quanto você acha que sua saúde está boa ou ruim? No termômetro abaixo a **melhor saúde possível** corresponde a **100** e a **pior saúde possível** corresponde a **0**. Circule um número na escala que melhor indica **como você se sente em relação a sua saúde**. Ao responder, **considere a epilepsia** como sendo parte da sua saúde.

