

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PÓS-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
FACULDADE DE MEDICINA
MESTRADO EM CLÍNICA MÉDICA E CIÊNCIAS DA SAÚDE
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS**

**FUNÇÕES EXECUTIVAS NA EPILEPSIA DE LOBO TEMPORAL
ASSOCIADA À ESCLEROSE HIPOCAMPAL: IMPACTO DA RESSECÇÃO
SELETIVA DAS ESTRUTURAS MESIAIS TEMPORAIS**

LUCIANA ALVES TISSER

Orientador: Professor Dr. André Palmi

Co- Orientadora: Professora Dra. Mirna Wetters Portuguez

Porto Alegre, fevereiro de 2007

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PÓS-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
FACULDADE DE MEDICINA
MESTRADO EM CLÍNICA MÉDICA E CIÊNCIAS DA SAÚDE
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS**

**FUNÇÕES EXECUTIVAS NA EPILEPSIA DE LOBO TEMPORAL
ASSOCIADA À ESCLEROSE HIPOCAMPAL: IMPACTO DA RESSECÇÃO
SELETIVA DAS ESTRUTURAS MESIAIS TEMPORAIS**

LUCIANA ALVES TISSER

Dissertação de Mestrado apresentada ao curso de Pós-graduação em Medicina e Ciências da Saúde da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde, área de concentração em Neurociências.

Orientador: Professor Dr. André Palmieri

Co-Orientadora: Professora Dra. Mirna Wetters Portuguez

Porto Alegre, fevereiro de 2007

AGRADECIMENTO ESPECIAL

Lucca, agradeço a ti,
mesmo que ainda com uma compreensão
pequena da minha falta ,soubemos juntos
vencer este momento.
Obrigada meu amado filho.

AGRADECIMENTO

A todos os pacientes que participaram deste estudo.

Ao Prof. Dr. André Palmimi, meu orientador, pelo incentivo, apoio e exemplo de conhecimento na área das epilepsias.

À Profa. Dra. Mirna Wetters Portuguez, minha co-orientadora, pela rica convivência incentivadora durante meu crescimento profissional dentro desta universidade, sempre com muita dedicação e carinho.

Ao Dr Jaderson Costa da Costa por disponibilizar e dirigir um serviço de inextinguível qualidade e referência como o serviço de neurologia do HSL-PUCRS.

A todos os integrantes do Serviço de Cirurgia da Epilepsia do HSL-PUCRS.

À equipe de neuropsicologia do HSL-PUCRS, pela amizade e incentivo.

Ao grupo de pesquisa da psicologia da UFRGS, dirigido pela Profa. Dra. Clarissa Trentini pela parceria, carinho e apoio na realização desta pesquisa.

À psicóloga Cinara, pela ajuda e apoio.

À Jacqueline Piccoli pela paciência e profissionalismo na formatação desse trabalho.

À Capes, por financiar a minha pós-graduação.

SUMÁRIO

	LISTA DE ABREVIATURAS.....	ix
	LISTA DE FIGURAS.....	xi
	LISTA DE TABELAS.....	xii
	RESUMO	xiv
	ABSTRACT.....	xvi
1	INTRODUÇÃO	1
1.1	RELEVÂNCIA DO ESTUDO DAS FUNÇÕES EXECUTIVAS.....	1
2	REFERENCIAL TEÓRICO.....	4
2.1	EPILEPSIA.....	4
2.1.1	Epilepsias temporais como tipos mais comuns de epilepsias parciais.....	4
2.1.2	Epilepsias temporais mesiais	5
2.1.3	Epilepsia de lobo temporal associada à esclerose hipocampal (EH)	6
2.1.4	Quadro clínico – eletrográfico da ELT/EH	6
2.1.5	Identificação por RM	7
2.2	FUNÇÕES COGNITIVAS NA EPILEPSIA DE LOBO TEMPORAL ASSOCIADA À EH: MEMÓRIA	8
2.2.1	Tipos de memória	8
2.2.1.1	<i>As memórias conforme sua função.....</i>	8
2.2.1.2	<i>As memórias conforme sua dimensão temporal.....</i>	9
2.2.2	Hipóteses sobre a localização das funções de memória	10
2.2.3	Sistemas encefálicos e memória declarativa	11
2.2.4	Déficits de memória na ELT/EH	15
2.2.5	Modificações nas funções de memória pós-cirurgia de ELT/EH	16
2.3	ASPECTOS CIRÚRGICOS DA EPILEPSIA TEMPORAL MESIAL	16
2.4.1	Neurobiologia das funções executivas	18
2.4.2	Neuroanatomia funcional clássica das funções executivas	19
2.4.3	Avaliação neuropsicológica das funções executivas	20
2.4.4	A questão da conectividade intracerebral	21
2.4.5	Epilepsia de lobo temporal, disfunção frontal secundária e interferência com as funções executivas	22
2.4.6	Transtornos de humor e suas relações com as funções executivas	23
3	OBJETIVOS	24
3.1	OBJETIVOS PRINCIPAIS	24
3.2	OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	24
4	METODOLOGIA	26
4.1	ASPECTOS GERAIS E DELINEAMENTO	26
4.2	PACIENTES E CONTROLES	26
4.3	AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA	27
4.3.1	Teste Wisconsin de Classificação de Cartas (WCST)	28
4.3.1.1	<i>Descrição do teste</i>	28
4.3.1.2	<i>Objetivação dos Resultados</i>	29
4.4	OUTROS TESTES DE FUNÇÃO EXECUTIVA	30
4.5	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	33
4.6	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	33
4.7	VARIÁVEIS EM ESTUDO	33

4.8	OUTRAS VARIÁVEIS	34
4.9	ANÁLISE ESTATÍSTICA	34
5	ÉTICA	36
6	RESULTADOS	37
6.1	ESTUDO 1: PACIENTES COM ELT/EH REFRACTÁRIA COMPARADOS A UM GRUPO CONTROLE	37
	6.1.2 Diferenças entre os grupos estudados	37
	6.1.3 Desempenho nos testes de avaliação de memória nos grupos com ELT/EH e controles	39
	6.1.4 Desempenho nos testes de funções executivas	40
	6.1.5 Correlação entre escores nos testes de memória e a performance no WCST	42
	6.1.6 Correlação entre BDI e BAI versus WCST	45
6.2	ESTUDO 2: COMPARAÇÃO DA PERFORMANCE NEUROPSICOLÓGICA DE PACIENTES COM ELT/EH ANTES E APÓS A RESSECÇÃO UNILATERAL DAS ESTRUTURAS TEMPORAIS MESAIS	45
	6.2.1 Comparação do desempenho nos testes de avaliação de memória no pré e pós-operatórios	45
	6.2.2 Comparação de desempenho nos inventários de depressão e ansiedade em pacientes com ELT/EH no pré e pós-operatórios	47
	6.2.3 Desempenho nos testes de funções executivas dos pacientes com ELT/EH: pós-versus pré-operatório	47
	6.2.4. Comparação estratificada das médias dos resultados do Wisconsin antes e após a cirurgia, de acordo com as variáveis clínicas	49
	6.2.5 Comparação estratificada das médias dos resultados do Wisconsin antes e após a cirurgia, de acordo com as funções de memória	52
7	DISCUSSÃO	54
7.1	CORRELAÇÃO DOS ESCORES DO TESTE WISCONSIN DE CLASSIFICAÇÃO DE CARTAS E DOS TESTES DE MEMÓRIA EM PACIENTES COM ELT/EH	63
8	CONCLUSÕES	65
9	PERSPECTIVAS	67
10	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	68

LISTA DE ABREVIATURAS

AH – Amigdalohipocampectomia Seletiva

CE – Crises Epilépticas

CG – Crises Generalizadas

CP – Crises parciais

CPC – Crises Parciais Complexas

CPS – Crises Parciais Simples

DAE – Droga Antiepiléptica

DM – Dominância Manual

EEG – Eletroencefalograma

EH – Esclerose Hipocampal

ELT – Epilepsia do lobo temporal

ELT/EH – Epilepsia do lobo temporal associada á esclerose Hipocampal

ELTE - Epilepsia do lobo temporal esquerda

ELTD - Epilepsia do lobo temporal direita

EMT - Esclerose Mesial Temporal

EMTD - Esclerose Mesial Temporal Direita

EMTE - Esclerose Mesial Temporal Esquerda

SPECT - Tomografia por Emissão de Fóton Único

LF - Lobo frontal

LT - Lobo Temporal

MLI - Memória Lógica Imediata

MLT - Memória Lógica Tardia

MVI - Memória Visual Imediata

MVT - Memória Visual Tardia

PET - Tomografia por Emissão de Prótons

QI - Quociente Intelectual

RM - Ressonância Magnética Estrutural

RMf – Ressonância Magnética Funcional

TCE – Traumatismo crânio- encefálico

WAIS–III – Escala Wechsler de Inteligência para Adultos

WCST - Teste Wisconsin de Classificação de Cartas

WMS – Escala de Memória Wechsler - Revisada

LISTA DE FIGURAS

Figura	Pg
Figura 1 - Áreas encefálicas associadas com distúrbios da memória declarativa.....	13
Figura 2 - Formação das memórias declarativas.....	14

LISTA DE TABELAS

Tabela	Pg
Tabela 1 - Dados sociodemográficos, QI estimado, intensidade de depressão e ansiedade da amostra estudada (Estudo 1).....	38
Tabela 2 – Características clínicas do grupo pré-cirúrgico com diagnóstico de ELT/EH (Estudo 1)	39
Tabela 3 - Descrição e comparação de desempenho nos testes de avaliação de memória episódica em pacientes com ELT/EH e controles (Estudo 1)	40
Tabela 4 - Descrição e comparação de desempenho nos testes de fluência verbal semântica e fonética e dígitos, em pacientes com ELT/EH e controles (Estudo 1) ...	41
Tabela 5 - Descrição e comparação de desempenho no <i>Stroop Test</i> em pacientes com ELT/EH e controles (Estudo 1)	41
Tabela 6 - Descrição e comparação de desempenho no Wisconsin em pacientes com ELT/EH e controles (Estudo 1)	42
Tabela 7 - Correlação entre escores nos testes de memória <i>versus</i> número de categorias completadas e erros perseverativos (Estudo 1)	43
Tabela 8 - Análise da Variância de WCST – Número de Categorias e Tipos de Memória (Estudo 1)	44
Tabela 9 - Análise da Variância de WCST – Erros Perseverativos e Tipos de Memória (Estudo 1)	44
Tabela 10 - Correlação entre BDI e BAI e escores número de categorias completadas e erros perseverativos do teste Wisconsin de Classificação de Cartas (Estudo 1)	45
Tabela 11 - Comparação do desempenho nos testes de avaliação de memória no pré e pós-operatórios (Estudo 2)	47
Tabela 12 - Descrição e comparação de desempenho no Wisconsin em pacientes com ELT/EH no pós-operatório (Estudo 2)	48
Tabela 13 - Descrição e comparação de desempenho no <i>Stroop Test</i> em pacientes com ELT/EH no pré e pós-operatórios (Estudo 2)	49
Tabela 14 - Descrição e comparação de desempenho nos testes de fluência verbal,	

semântica e fonética e dígitos ordem inversa, em pacientes com ELT/EH no pós-cirúrgico (Estudo 2)	49
Tabela 15 - Comparação estratificada das médias dos resultados do Winscosin antes e após a cirurgia, de acordo com as variáveis de anamnese: resultados significativos (Estudo 2)	51
Tabela 16 - Comparação estratificada das médias dos resultados do Winscosin antes e após a cirurgia, de acordo com os testes de memória: resultados significativos (Estudo 2)	53

RESUMO

Objetivo: Este estudo avaliou a performance de pacientes com epilepsia de lobo temporal associada à esclerose hipocampal (ELT/EH) unilateral em uma bateria de testes neuropsicológicos de funções executivas antes e após a ressecção de estruturas mesiais temporais para controle das crises.

Metodologia: Foram realizados dois estudos. O primeiro comparou a performance dos pacientes com ELT/EH em testes de função executiva, memória, e também quanto aos escores em uma escala de depressão e ansiedade a um grupo controle de pessoas sem doença neurológica ou psiquiátrica, pareado por sexo, idade e escolaridade. No segundo estudo a performance nos mesmos testes e escalas foram comparadas a uma *coorte* de pacientes com ELT/EH, antes e após seis meses após amígdalo-hipocampectomia seletiva unilateral.

Resultados: Dos 25 pacientes com ELT/EH, 64% completaram menos de quatro categorias no WCST, performance esta altamente sugestiva de disfunção executiva. No *Stroop test*, 40% dos pacientes tiveram escores abaixo da média no critério cor-palavra com potencial significância do ponto de vista clínico para disfunção executiva. Em todos os testes de funções executivas o grupo de pacientes com ELT/EH teve um desempenho significativamente inferior ao dos controles, exceto em relação a dígitos ordem inversa. Uma melhora significativa da performance no pós-operatório em comparação com aquelas antes da cirurgia foi observada em diversos sub-escores do WCST, incluindo número total de pareamentos corretos, número total de erros, número de erros perseverativos e número de respostas perseverativas.

Conclusão: Os pacientes com ELT/EH apresentaram déficits nos testes de funções executivas. A performance deste grupo melhorou significativamente em muitos escores do WCST após ressecção seletiva das estruturas mesiais temporais epileptogênicas.

Palavras chave: Epilepsia de lobo temporal, epilepsia de lobo temporal mesial, esclerose hipocampal, cirurgia da epilepsia, funções executivas e disfunções executivas.

ABSTRACT

Purpose: To study the performance of patients with unilateral temporal lobe epilepsy due to hippocampal sclerosis (TLE/HS) in a neuropsychological test battery of executive functions before and after surgical resection of mesial temporal lobe structures to control seizures.

Methods: Two studies were carried out. The first compared performance in a neuropsychological test battery of executive and memory functions, as well as in the scores of scales measuring anxiety and depression, of patients with TLE/HS and of a control group of people without neurological or psychiatric disorders matched for age, gender and level of education. In the second study, the performance and scores in the same batteries and scales were compared within the cohort of TLE/HS patients both before and six months after unilateral selective amygdalo-hippocampectomy.

Results: Sixty-four % of the 25 patients with TLE/HS completed less than four categories in the Wisconsin Card Sorting Test (WCST) and 40% had potentially significant abnormalities in the Stroop test. In all tests of executive function, patients had a significantly poorer performance than the controls, except for digit span in the reverse order. A significant improvement after surgery was observed in many subscores of the WCST, including total number of correct matchings, total number of errors, number of perseverative errors and of perseverative responses.

Conclusions: Patients with unilateral TLE/HS have significant deficits in tests probing executive function when compared to a control group. Performance in this group significantly improves in many subscores of the WCST following selective resection of the epileptogenic mesial temporal structures.

Key words: Temporal lobe epilepsy, mesial temporal lobe epilepsy, hippocampal sclerosis, epilepsy surgery, executive functions and executive dysfunction.

1 INTRODUÇÃO

1.1 RELEVÂNCIA DO ESTUDO DAS FUNÇÕES EXECUTIVAS

As funções executivas são processos cognitivos relacionados à capacidade de organização, antecipação de conseqüências, planejamento, inibição de comportamentos inapropriados, memória de trabalho e flexibilidade mental, requisitos importantes para organizar comportamentos dirigidos a metas e resolver problemas de maneira eficiente^{1,2}. As alterações das funções executivas ocorrem em diversas doenças neurológicas, em sua maioria envolvendo estruturas dos lobos frontais e circuitos frontoestriatais.¹ Além disto, em função de conexões com estruturas frontais, doenças que envolvam outras áreas cerebrais, como o lobo temporal, por exemplo, podem igualmente levar à disfunção executiva.^{3,4} Interferências com as funções executivas têm um impacto negativo muito grande no cotidiano e, assim, é fundamental que se entenda a participação da disfunção executiva na morbidade de pacientes com diversos tipos de doenças neurológicas, em especial naquelas mais prevalentes. Neste contexto, existe um campo de investigação sobre a presença e o impacto de disfunção executiva em indivíduos com diferentes tipos de epilepsia, em particular epilepsia do lobo temporal (ELT).

Do ponto de vista de relevância clínica, o estudo das funções e das disfunções executivas em pacientes com epilepsia acompanha-se de uma série de ingredientes especiais, uma vez que as epilepsias variam em sua idade de início, sua etiologia subjacente, na localização do foco epiléptico, bem como na necessidade específica de diferentes fármacos para seu controle. Assim, o estudo de tais processos cognitivos em sujeitos com epilepsia

abre uma importante perspectiva para o entendimento da anatomia funcional, da interferência da idade, da duração da epilepsia, da frequência e do tipo de crises, do tipo de fármacos e do grau de controle das crises na expressão dos sintomas de disfunção executiva.

Com base em dados anatômicos, alguns autores comentam que as manifestações de disfunção executiva em pacientes com epilepsia mesial temporal podem decorrer da propagação de descargas epileptogênicas por meio de vias que conectam a região temporal anterior com áreas pré-frontais.³ O papel funcional destas vias tem sido evidenciado em estudos por tomografia por emissão de pósitrons (PET), tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) e ressonância magnética funcional (fMRI).⁵ Tais conexões temporofrontais caracterizam um substrato anatomofuncional que podem levar pessoas com epilepsia do lobo temporal associada à esclerose hipocampal (ELT/EH) a apresentar padrões de disfunção executiva que lembrem as alterações observadas em indivíduos com disfunção ou lesões primárias em lobos frontais. Entretanto, apesar desta possível “base neuroanatômica”, existe ainda uma importante lacuna no entendimento das inter-relações funcionais entre a epilepsia de lobo temporal medial e as funções executivas primariamente relacionadas ao funcionamento dos lobos frontais. Neste sentido, pretende-se estudar as funções executivas em pacientes com ELT/EH, mais especificamente o funcionamento executivo avaliado por testes neuropsicológicos em indivíduos com ELT /EH antes e após a ressecção cirúrgica seletiva das estruturas temporais mesiais.

Acredita-se que a importância desta pesquisa reside na oportunidade de estudar a presença e a gravidade de manifestações que possam impactar diretamente o funcionamento diário em adultos com a forma mais comum de epilepsia (ELT/EH). Ademais, é possível que a

presente investigação venha a expandir o entendimento das alterações cognitivas em pacientes com ELT/EH, geralmente restritas à esfera das alterações de memória episódica.⁶

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 EPILEPSIA

A epilepsia é uma condição causada por distintas patologias, cujo denominador comum é uma alteração no controle da atividade elétrica de uma ou mais regiões do córtex cerebral. Este descontrole elétrico leva a crises (epilépticas) de repetição, cuja expressão clínica dependerá da ou das regiões envolvidas na origem e na propagação das descargas epileptogênicas. Entretanto, é fundamental ter-se em mente que a patologia (tumor, malformação, atrofia, etc...) subjacente ao foco epiléptico leva, também, a uma disfunção dos grupos neuronais por ela envolvidos. Assim, uma região cortical afetada por uma dada patologia expressará sua disfunção tanto por meio de crises epilépticas quanto de anormalidades nas funções normalmente executadas por estas regiões.⁷

2.1.1 Epilepsias temporais como tipos mais comuns de epilepsias parciais

Os lobos temporais são o alvo mais comum de insultos corticais que levam ao desenvolvimento de focos epilépticos. O arcabouço ósseo que envolve as regiões temporais ântero-basais vulnerabiliza estas áreas a lesões cicatriciais pós-traumáticas. Além disto, uma série de tumores de crescimento lento, como os gangliogliomas e os tumores disembríoplasticos neuroepiteliais, têm uma nítida predileção pelos lobos temporais.^{8,9}

Por fim, as estruturas límbicas na profundidade dos lobos temporais apresentam características microanatômicas e bioquímicas que as tornam suscetíveis a insultos

isquêmicos e metabólicos. Nos primeiros anos de vida especialmente, as formações hipocampais são bastante vulneráveis a distintos tipos de insultos cujo denominador comum é a propensão a causar perda celular em sub-regiões hipocampais específicas, caracterizando a entidade patológica conhecida como esclerose temporal mesial ou esclerose hipocampal.^{10,}

11

2.1.2 Epilepsias temporais mesiais

A maior parte das epilepsias temporais apresenta zona epileptogênica nas estruturas mesiais, englobando o hipocampo, a amígdala e o giro para-hipocampal. Como foi visto anteriormente, distintas patologias epileptogênicas podem afetar estas regiões, incluindo cicatrizes pós-traumáticas, tumores de crescimento lento e malformações vasculares. Entretanto, a patologia mais comum nestas regiões, presente em mais de 60% dos pacientes com epilepsia de lobo temporal (ELT),^{5,10,11} é a esclerose hipocampal (ELT/EH), detalhada a seguir. Independentemente da etiologia, porém, pacientes com esta síndrome epiléptica apresentam um quadro clínico homogêneo, caracterizado por crises parciais complexas com auras viscerais ou experienciais¹² seguidas por desconexão do ambiente e movimentos automáticos (automatismos) orofaciais e gestuais.¹⁰ Tais crises são geralmente de difícil controle medicamentoso, e a perspectiva de um tratamento cirúrgico costuma ser freqüentemente considerada.^{10,11}

2.1.3 Epilepsia de lobo temporal associada à esclerose hipocampal (EH)

A ELT/EH é a forma mais comum de epilepsia refratária em adolescentes e adultos.¹³ Estes pacientes apresentam como etiologia de sua epilepsia uma atrofia acompanhada de gliose nas regiões mesiais de um dos lobos temporais.¹⁰ Tais alterações envolvem primariamente o hipocampo, mas também, em certo grau, a amígdala e o córtex entorrinal, e, assim, as denominações esclerose temporal mesial ou esclerose hipocampal (EH) podem ser utilizadas. Um dos mais significativos avanços na epileptologia moderna foi a aplicação da técnica de neuroimagem por ressonância magnética ao estudo da epilepsia de lobo temporal mesial (ELTM). Por intermédio desta técnica é possível se identificar, *in vivo* e com alto grau de acurácia, as alterações patológicas que definem a EH.¹⁴

Ao longo dos últimos anos, a experiência acumulada permitiu um delineamento bastante detalhado dos correlatos clínicos, eletrencefalográficos, anatômicos e neuropsicológicos da ELT/EH. Estes elementos serão revisados brevemente a seguir.

2.1.4 Quadro clínico – eletrográfico da ELT/EH

Os últimos anos trouxeram um maior entendimento da síndrome da ELT/EH. Com o desenvolvimento da identificação *in vivo* da EH por exames de imagem e também com a universalização do uso da videoeletrencefalografia, foi possível delinear o quadro clínico-eletrográfico da ELT/EH.^{15,16,17} A maior parte destes pacientes relata uma história, na infância, de um insulto potencial ao sistema nervoso central, em geral uma convulsão febril

prolongada, mas, ocasionalmente, um quadro de meningite, encefalite, trauma perinatal ou ainda uma infecção sistêmica com febre elevada, mesmo sem convulsões. Após um intervalo livre de crises que pode durar anos ou décadas, o indivíduo passa a apresentar crises parciais complexas, que se iniciam por uma aura visceral ou experiencial e seguem-se por desconexão do ambiente e movimentos automáticos orofaciais ou gestuais. Na maior parte dos casos, as crises terminam por uma distonia da extremidade contralateral ao lobo temporal que deu origem à crise. O eletroencefalograma (EEG) interictal mostra descargas epileptiformes temporais anteriores e basais, acompanhadas por atividade lenta nestas regiões, e apenas raramente apresenta descargas temporais posteriores ou extratemporais. Por fim, as crises ao EEG manifestam-se por uma atividade rítmica focal ou regional, claramente lateralizada para o lobo temporal onde se originam as crises. Assim, a ELT/EH apresenta um quadro clínico-eletrográfico bastante típico e de pronta identificação pela história clínica, pelo EEG, e com confirmação em praticamente todos os casos pela ressonância magnética.^{18,19,10}

2.1.5 Identificação por RM

A redução de volume das estruturas temporais mesiais, redução de sinal em T1, hipersinal em T2 e perda da organização interna do hipocampo são todos achados típicos da EH à ressonância magnética. Estes achados *in vivo* refletem perda neuronal e gliose, principalmente no hipocampo e na amígdala.^{20, 10} Estima-se que por volta de 60 a 70% dos pacientes com esta forma de epilepsia não têm suas crises completamente controladas pela medicação, sendo candidatos cirúrgicos em potencial,¹³ o que torna cruciais os achados da ressonância magnética, os quais, em praticamente todos os casos, confirmam a lesão, demonstrando uma elevada correlação entre os achados de imagem e a histopatologia.^{18,19,10}

2.2 FUNÇÕES COGNITIVAS NA EPILEPSIA DE LOBO TEMPORAL ASSOCIADA À EH: MEMÓRIA

2.2.1 Tipos de memória

A aquisição de novas informações é um processo de aprendizagem, e entende-se por memória a retenção de tais conhecimentos. Mais formalmente, pode-se dizer que memória é a aquisição, a formação, a conservação e a evocação de informações e sua classificação depende da sua função, de seu conteúdo e de sua dimensão temporal.²¹

2.2.1.1 As memórias conforme sua função

De acordo com sua *função*, as memórias são classificadas em memória de trabalho, declarativa ou explícita e procedural ou implícita. A memória de trabalho, também conhecida por operacional, mantém a nível consciente, por segundos ou minutos, informações recentes ou antigas que necessitam ser recordadas naquele momento para a realização de uma tarefa ou a tomada de uma decisão.²² Uma forma prática de entender a memória de trabalho seria como o conjunto de informações que devem ser mantidas *on-line* para a realização de tarefas, solução de problemas, raciocínio e compreensão de contextos. Tais informações não ficam exatamente armazenadas, mas apenas permanecem na consciência, o tempo necessário para que sua utilização no processo de tomada de decisões.^{23,24}

Denominam-se memórias declarativas o registro de eventos, fatos e conhecimentos semânticos, que são informações passíveis de serem trazidas ao plano consciente e, por assim dizer, “declaradas”. As memórias declarativas dividem-se em episódicas e semânticas,²¹ referindo-se, respectivamente, a acontecimentos passados na biografia de um indivíduo e aos conhecimentos gerais do significado das coisas, adquiridos no decorrer da vida, acumulados por processos de aprendizagem.

Por fim, as memórias procedurais, ou de procedimentos, envolvem capacidades e habilidades sensorimotoras adquiridas no decorrer da vida por meio de processos de aprendizagem.²⁵ Estas memórias são necessárias para comportamentos motores “automatizados”, como andar de bicicleta, escovar os dentes e tomar banho, por exemplo. Em outras palavras, “procedimentos” transformados em hábitos pela prática, sem que se consiga declarar como foram adquiridos. A partir de um contexto mais amplo, é possível entender que as memórias declarativas são rapidamente formadas, porém também podem ser esquecidas com rapidez, caso não sejam reforçadas por aspectos afetivos ou repetições. Por outro lado, a formação das memórias procedurais requer repetição e prática durante um certo período, mas têm menos probabilidade de serem esquecidas.²⁶

2.2.1.2 As memórias conforme sua dimensão temporal

A classificação das memórias também pode ser estabelecida pelo “tempo que duram” e, assim, divididas naquelas de curta e longa duração, assim como na memória remota. A memória de curta duração é limitada em sua capacidade de armazenamento, dura de segundos a minutos e é acessível ao processamento consciente. Pode ser constituída tanto de

informações novas quanto antigas, sendo que o determinante de serem de “curta duração” é o fato de as informações ficarem armazenadas por um curto período e, após, desaparecerem, cedendo lugar a novas informações. Já na memória de longa duração, os conteúdos são conservados por um período maior, que pode se estender de horas até uma vida inteira, a partir da combinação entre aprendizagem e consolidação de informações.²⁷ Neste sentido, consolidação de informações é a conversão de memórias de curta duração em memórias de longa duração.²⁸ Quando as memórias de longa duração estendem-se por muitos meses ou anos, são também chamadas de remotas.²¹

2.2.2 Hipóteses sobre a localização das funções de memória

Sabe-se que uma série de processos anatômicos e bioquímicos, que opera em áreas cerebrais específicas, está envolvida na formação das memórias. Por exemplo, a memória de trabalho é processada pelo córtex pré-frontal, a partir de conexões recebidas das diferentes regiões corticais associativas e do sistema límbico. Assim, nestas regiões pré-frontais estabelece-se uma síntese do conteúdo e do significado emocional de cada estímulo que se recebe. Tais informações são fundamentais para o processo de decisões a todo momento, fornecendo, assim, o substrato da memória de trabalho.^{24, 23}

A neuroanatomia das memórias episódicas e semânticas, por outro lado, envolve áreas interconectadas nos lobos temporais, sobremaneira a amígdala, o hipocampo e o córtex entorrinal ou giro para-hipocampal anterior,²¹ Entretanto, apesar de uma neuroanatomia aparentemente distinta, ocorre uma contínua inter-relação entre as áreas responsáveis pela memória de trabalho e pelas memórias declarativas.

As bases neurais das memórias procedurais são complexas, pois o aprendizado e a formação de “memórias sensorimotoras” para diferentes tipos de procedimentos parecem envolver distintas estruturas do encéfalo.²⁶ Todavia, parece consensual que os gânglios da base, em especial o estriado, bem como o cerebelo, são estruturas-chave para a formação destas memórias.²⁶ Uma característica importante é que as procedurais sofrem pouca modulação por emoções ou estados de ânimo, implicando uma menor participação de estruturas mesiais dos lobos temporais.

Um aspecto que ultrapassa questões meramente anatômicas relaciona-se aos determinantes da formação de memórias de curta e longa durações. Aparentemente, elas compartilham as mesmas estruturas anatômicas, mas se formam por mecanismos bioquímicos distintos.²¹ Na memória de curto prazo, as informações são mantidas por minutos, enquanto a de longo prazo permite a conservação e a consolidação das informações, sendo, deste modo, a base do aprendizado.²⁷ Convém ressaltar que as descrições e divisões já feitas servem a um propósito didático sobre os processos de memória. No campo clínico, os diversos tipos de memória estão sobrepostos e interdependentes. Na medida em que as informações se apresentam, as memórias são contínua e concomitantemente construídas, em um processo dinâmico.

2.2.3 Sistemas encefálicos e memória declarativa

O estudo de casos clínicos de amnésia após lesão/ressecção cirúrgica trouxe importantes contribuições acerca dos sistemas encefálicos responsáveis pelo armazenamento de curta duração da informação declarativa. Tais casos, em conjunto, fornecem evidências da

importância do diencéfalo mediano e das estruturas do lobo temporal mesial – em especial do hipocampo – para o estabelecimento de novas memórias declarativas (Figura 1).²⁹

O estudo destes casos também demonstrou que existe um substrato anatômico diferente para a amnésia anterógrada, no qual os eventos ocorridos *após* a lesão/doença não são lembrados, e para a retrógrada, em que os eventos ocorridos *antes* da lesão (no momento ou meses e anos antes) não são lembrados, pois todos os indivíduos apresentavam preservação da memória para eventos prévios à lesão que desencadeou a amnésia. Os déficits evidenciados nos sujeitos estudados consistem na incapacidade de estabelecer novas memórias. Embora certo grau de déficits mnésicos anteriores à lesão possam ocorrer em lesões mais focais, presume-se, a partir do estudo destes casos (lesões focais X déficits na formação de novas memórias), que o armazenamento de longo prazo esteja distribuído em todo o encéfalo. Assim, o hipocampo e as estruturas diencefálicas relacionadas, formam e consolidam memórias declarativas que serão, por fim, armazenadas em outro lugar.²⁹

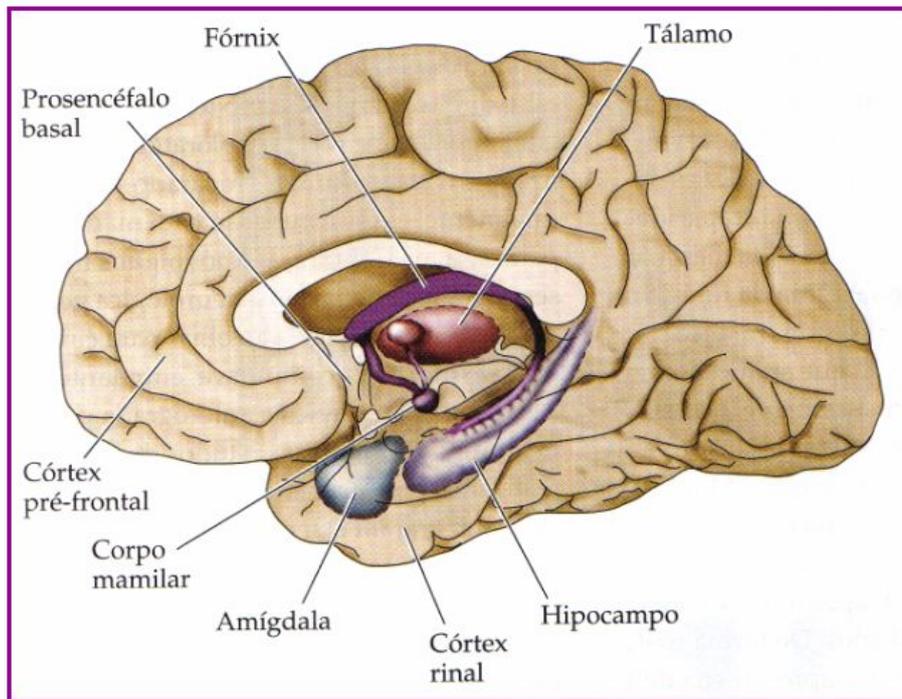


Figura 1 - Áreas encefálicas associadas com distúrbios da memória declarativa.
Fonte: Purves *et al.*, 2005.

Estudos desenvolvidos com indivíduos amnésicos têm mostrado que a formação das memórias declarativas depende da integridade de um subconjunto de circuitos límbicos, particularmente aqueles do hipocampo e suas conexões subcorticais com os corpos mamilares e o tálamo dorsal.²⁹

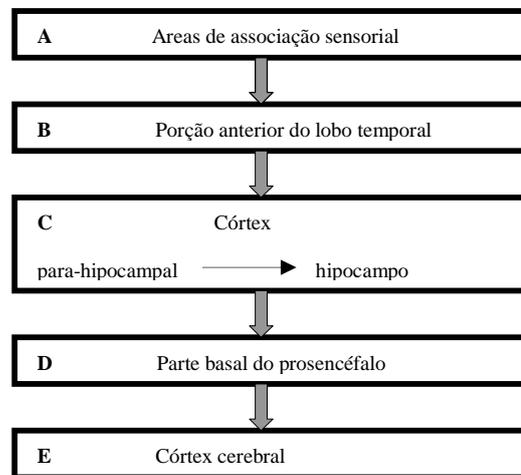


Figura 2 - Formação das memórias declarativas.

Fonte: Adaptada de Lundy-Ekman, 2004.

As áreas de processamento sensoriais do córtex recebem informações sobre os eventos externos e criam representações perceptuais dos estímulos. Então, essas representações são lançadas nas regiões corticais adjacentes, as quais, por sua vez, enviam as representações processadas ao hipocampo. Este se comunica novamente com as regiões adjacentes, que estabelecem contato com o neocórtex. Gradativamente, com o passar dos anos, o hipocampo vai cedendo seu controle sobre a memória ao neocórtex, onde a memória parece se manter.

A Figura 2 apresenta um provável circuito de atividade neural levando ao desenvolvimento da memória declarativa.

Em suma, a memória declarativa ou explícita necessita de um amplo circuito neural. As estruturas envolvidas são as áreas de associação visual e de linguagem no neocórtex temporal, a amígdala e o hipocampo. Quando novas informações ou memórias são adquiridas, além do hipocampo, vão estar incluídos o diencéfalo (hipotálamo-tálamo), o giro do cíngulo e o lobo frontal.

2.2.4 Déficits de memória na ELT/EH

A grande maioria dos pacientes com ELT/EH é avaliada neurologicamente na faixa etária de adultos jovens, e, mesmo assim, via de regra, queixam-se de dificuldades de memória, as quais são qualitativamente semelhantes à de indivíduos muito mais idosos com doença de Alzheimer.^{30,31} Esta não é uma coincidência, mas, sim, uma confirmação do papel relevante das estruturas temporais mesiais na formação de novas memórias.^{26,32} As duas patologias - ELT/EH e a doença de Alzheimer em seus estágios iniciais - acometem prioritariamente as estruturas temporais mesiais, de forma unilateral e apenas lentamente progressiva na primeira e de modo bilateral e mais rapidamente progressiva na segunda. De qualquer forma, as alterações patológicas e elétricas da ELT/EH concentram-se justamente nas estruturas responsáveis pela formação de memórias, geralmente em apenas um hemisfério. Assim, as queixas de dificuldades de memória nestes sujeitos são inerentes à localização da patologia.

O estudo de pacientes com ELT desempenhou importância histórica e factual na conceituação de memórias como tendo um conteúdo predominantemente *verbal* ou *visuo-espacial*.³³ Assim, a avaliação neuropsicológica de tais pacientes mostra que aqueles com ELT/EH no hemisfério não-dominante – em geral o direito – costumam apresentar alterações nas esferas visuo-espaciais da memória, enquanto aqueles com ELT/EH no hemisfério dominante têm alterações nas funções de memória verbal.^{30,31} Tais alterações são detectadas em testes relativamente específicos, alguns dos quais apresentados mais adiante nesta pesquisa.

2.2.5 Modificações nas funções de memória pós-cirurgia de ELT/EH

Estudos apontam correlações entre o risco de declínio do desempenho de memória no período pós-operatório e o estado patológico e funcional das estruturas temporais mesiais epileptogênicas a serem ressecadas em pacientes com ELT/EH e crises refratárias.³⁴ Os efeitos variados demonstrados em inúmeras pesquisas relacionando cirurgia de ELT/EH e alterações de memória não sugerem um consenso em relação aos possíveis déficits ou acréscimos nos escores de memória pós-cirúrgicos.^{6,11,33} Melhoras no desempenho de memória, relacionados à recuperação funcional das estruturas mesiais contralaterais à ressecção foram demonstradas em investigações que compararam funções de memória após lobectomia temporal anterior e amígdalo-hipocampectomia seletiva.^{11,35} Helmstaedter *et al.* (2004)⁶ encontraram significativas perdas de memória verbal e visual em 51% dos pacientes com ELT – D e 60% naqueles com ELT- E em um estudo com pacientes com ELT . Os autores salientam, porém, que podem também ocorrer ganhos cognitivos relacionados às funções de memória e que o resultado funcional muitas vezes depende do controle das crises.

2.3 ASPECTOS CIRÚRGICOS DA EPILEPSIA TEMPORAL MESIAL

Na ELT/EH a maioria dos pacientes apresenta crises refratárias ao tratamento com fármacos antiepilépticos, porém a ressecção das estruturas temporais ântero-mesiais tem uma altíssima chance de controlar as crises.^{10,11} Desta forma, a ELT/EH é a síndrome epiléptica tratada cirurgicamente com maior frequência.^{10,15,36} Ao longo dos últimos anos, ficou claro que a origem das crises nesta entidade localiza-se nas estruturas mesiais, em

particular no hipocampo, na amígdala e no córtex entorrinal,^{15,37,38} e, assim, duas estratégias cirúrgicas são aplicadas hoje para o tratamento desses indivíduos. A lobectomia temporal anterior resseca tanto estruturas mesiais quanto as do neocórtex ântero-lateral. Por outro lado, a amígdalo-hipocampectomia seletiva resseca apenas estruturas mesiais, poupando as regiões neocorticais. No Programa de Cirurgia da Epilepsia do Hospital São Lucas da PUCRS, ao longo dos últimos vários, os cirurgiões têm preferido, sistematicamente, a técnica de ressecção seletiva,^{10,11} procurando poupar o neocórtex temporal para uma maior preservação das funções cognitivas. Ainda é um ponto de discussões até que ponto existem vantagens práticas na aplicação da técnica seletiva, mas, independentemente da técnica cirúrgica utilizada, podem ocorrer interferências positivas ou negativas nas funções executivas após a cirurgia para epilepsia temporal.^{39,40} Existe, assim, a necessidade de aprofundar-se o estudo das funções executivas em pacientes com ELT/EH, tanto antes quanto após a cirurgia.

2.4 FUNÇÕES E DISFUNÇÕES EXECUTIVAS

As funções executivas estão relacionadas ao comportamento humano, incluindo a capacidade para desenvolver planos, obedecer a regras sociais, resolver problemas, adaptar-se a circunstâncias inesperadas e ocupar-se de mais de uma coisa ao mesmo tempo. Segundo a teoria proposta por Barkley (2000),⁴¹ as funções executivas estão envolvidas na auto-regulação do comportamento visando resultados positivos em termos sociais em algum ponto no futuro, além de permitirem flexibilização das condutas conforme o contexto e uma regulação das respostas emocionais.⁴¹ Déficits nessas funções podem prejudicar capacidades essenciais como a de planejar comportamentos visando às suas conseqüências no futuro,

controlar impulsos e modular a expressão emocional em situações estressantes e imprevisíveis. As funções executivas são processadas no córtex pré-frontal, sendo as regiões dorsolaterais responsáveis pelos mecanismos de planejamento e resolução de problemas, enquanto o córtex ventromedial regula funções tais como controlar os impulsos, obedecer a regras sociais, aprender por meio de experiências e interpretar emoções complexas.⁴²

A maturação dos lobos frontais compreende uma multiplicidade de processos inter-relacionados, como a mielinização, o crescimento dendrítico, o crescimento celular, o estabelecimento de rotas sinápticas e a ativação de sistemas neuroquímicos. O desenvolvimento das funções executivas durante a infância e a adolescência acompanha a maturação dos lobos frontais e suas conexões com outras estruturas corticais e subcorticais.⁴³

2.4.1 Neurobiologia das funções executivas

A história das relações entre os lobos frontais e o controle do comportamento remonta o século XIX, marcada pelo caso de Phineas Gage, um operário atingido por uma barra de ferro durante uma explosão. A barra transpassou seu cérebro, entrando pela face esquerda, abaixo da órbita, e saindo pelo topo do crânio. Após o acidente, sua personalidade modificou-se completamente e Phineas Gage transformou-se em uma pessoa impaciente, com baixo limiar à frustração, desrespeitoso com as outras pessoas, incapaz de adequar-se às normas sociais e de planejar o futuro. Não conseguia estabelecer vínculos afetivos e sociais duradouros ou manter-se em empregos. Estas alterações da personalidade têm sido atribuídas às ligações dos lobos frontais com o sistema límbico, em especial com as estruturas que regulam as manifestações autonômicas da vida emocional.⁴⁴ Nesta linha, as observações do

grupo de Damásio (1996)⁴⁴ mostraram que indivíduos com lesões nas porções límbicas dos lobos frontais muitas vezes apresentavam resultados excelentes em tarefas descontextualizadas, como testes de inteligência, por exemplo, mas persistiam com graves dificuldades adaptativas na vida pessoal e cotidiana, principalmente no que se referia ao planejamento de vida e à tomada de decisões pessoais e sociais. A partir de tais observações, Damásio (1996)⁴³ postulou que a dificuldade dessas pessoas, com lesões frontais, estaria relacionada a déficits em um mecanismo de sinalização neural, os chamados "marcadores somáticos", que integram os aspectos afetivo-motivacionais com os cognitivos no processo de tomada de decisões contextualizado para as esferas pessoais e interpessoais.⁴³

2.4.2 Neuroanatomia funcional clássica das funções executivas

Os lobos frontais compreendem aproximadamente um terço do córtex cerebral, tendo apresentado grande expansão ao longo da evolução, *pari pasu* com o desenvolvimento de capacidades cognitivas.²⁵ O orquestramento cognitivo frontal opera através de conexões recíprocas entre as regiões pré-frontais e estruturas límbicas, córtices associativos têmporo-parieto-occipitais e regiões motoras corticais e subcorticais.²⁵ Os lobos frontais podem ser divididos em distintas regiões anatômicas, cada com uma "neuropsicologia específica"⁴⁵: *operculum*, região ventromedial região dorso-lateral pré-frontal e cíngulo. As regiões orbitofrontais são responsáveis pela inibição de ações inapropriadas e impulsivas, coordenando comportamentos que levam a gratificações futuras e duradouras. As regiões dorsolaterais atuam na regulação do comportamento pela capacidade de planejamento, atenção, flexibilidade mental e fluência verbal. O córtex ventro-medial possibilita que o

sujeito obedeça a regras sociais, aprenda com as experiências e consiga interpretar emoções complexas e que, assim, organize a tomada de decisões. As soluções possíveis precisam ser avaliadas pelo indivíduo em termos relativos e flexíveis, levando em conta as conseqüências futuras.⁴⁶

2.4.3 Avaliação neuropsicológica das funções executivas

A avaliação das funções dos lobos frontais (funções executivas) é complexa, tendo em vista a diversidade funcional distribuída pelas amplas áreas anatômicas. Esta avaliação é indicada em pacientes com patologia neurológica, psiquiátrica ou emocional que estejam expressando dificuldades com o andamento prático de seu dia-a-dia. Uma série de testes neuropsicológicos investiga os diversos aspectos das funções executivas, incluindo a flexibilidade mental, a inibição de impulsos e interferências, a memória operacional (de trabalho), bem como as capacidades de atenção e abstração. Os testes mais utilizados incluem o de Seleção de Cartas de Wisconsin (WCST) e o de Stroop, a avaliação da fluência verbal semântica e fonética, entre outros. A *performance* nestes testes, via de regra mostra-se alterada em sujeitos com lesões pré-frontais ou com interferências anatomofuncionais em circuitos que envolvem os lobos frontais.⁴⁷ A perseveração, ou seja, a repetição de comportamentos inadequados, a despeito de um *feed-back* claramente negativo, constitui-se em um dos sintomas mais comuns da síndrome do lobo frontal, bem avaliado pelo WCST, descrito mais adiante.

Sabe-se que as funções de memória estão associadas aos lobos temporais, avaliadas por uma série de testes bem-estandardizados, como a Escala de Memória Wechsler, na qual é

possível avaliar memória verbal e não-verbal.⁴⁸ Pacientes com lesões frontais, pareados por idade e escolaridade, podem apresentar escores normais em testes de inteligência e na Escala de Memória Weschsler.²⁵ Por outro lado, sabe-se que a memória está envolvida com as funções executivas,²⁵ pois estas controlam e integram outras atividades cognitivas, tais como a memória episódica.⁴⁹ Além disto, o adequado funcionamento da memória de trabalho (*working memory*) depende da disponibilização de memórias episódicas específicas a serem utilizadas no processo de tomada de decisões.^{22,23,24}

2.4.4 A questão da conectividade intracerebral

Estudos de neuroimagem funcional têm contribuído para o entendimento das relações anatomofuncionais entre as diversas estruturas cerebrais, incluindo as conexões temporofrontais. Estudos com tomografia por emissão de pósitrons (PET) usando fluoro-deoxiglicose (FDG-PET), apresentaram um hipometabolismo em regiões frontais ipsilaterais a um foco epileptogênico no hipocampo.^{50,51} Um outro estudo envolvendo neuroimagem funcional em pacientes com ELT/EH mostrou que a extensão do hipometabolismo prolonga-se além do lobo temporal, envolvendo, também, estruturas frontais.⁵² Ademais, os dados deste estudo sugerem que o metabolismo nas porções mediais do lobo temporal correlaciona-se com o metabolismo do lobo frontal ipsilateral. Nesta mesma linha, estudos com auxílio de Tomografia por Emissão de Fóton Único (SPECT) ictal em pacientes com ELT/EH apresentam que, concomitantemente à hiperperfusão ictal no lobo temporal, ocorre uma hipoperfusão em estruturas frontais ipsilaterais^{50,53} sugerindo um processo ativo de inibição adjacente ao foco, com possíveis conseqüências funcionais negativas para o funcionamento frontal. Outros autores constataram que descargas epileptiformes originadas na amígdala e no

hipocampo propagam-se para as regiões orbitofrontais e pré-frontais via giro cingular anterior e também pelo fascículo uncinado.⁵⁴ De modo interessante, estudos por fMRI mostram que o giro cingular anterior está envolvido nas funções executivas.⁵⁵ Outras evidências de disfunção frontal em pacientes com ELT/EH incluem lentificação frontal bilateral durante e após crises temporais^{56,50} também as extensas reduções metabólicas e de fluxo sanguíneo nos lobos frontais em pacientes com ELT/EH, tanto no período interictal quanto durante crises parciais complexas.⁵⁰ Esta última investigação sugere que um mecanismo de intensa inibição da atividade frontal opera em pacientes com ELT/EH, estando possivelmente relacionada tanto à contenção da generalização das crises quanto às alterações cognitivas e emocionais presentes em muitos sujeitos. Portanto, um conjunto de evidências aponta para um envolvimento funcional secundário de estruturas frontais em pacientes com ELT/EH.

2.4.5 Epilepsia de lobo temporal, disfunção frontal secundária e interferência com as funções executivas

A bateria neuropsicológica administrada em pacientes com ELT em geral avalia diversas funções cognitivas, porém poucos estudos analisam o desempenho executivo de tais pessoas. Um estudo efetivado com indivíduos com ELT demonstrou alteração em 75% dos avaliados pelo *WCST*,⁵⁷ que faz parte da bateria de testes de função executiva. Entretanto, estudos sobre a *performance* de pacientes com ELT em testes de função executiva têm apontado resultados contraditórios. Os estudos encontrados por Corcoran e Upton (1993)⁴ e de Hermann (1988)⁵⁸ mostraram que sujeitos com ELT em hemisfério direito tiveram uma pior *performance* no *WCST*. Segundo estes autores, a lesão hipocampal direita estaria vinculada a dificuldades com a memória operacional (*working memory*, e a um

comprometimento não-verbal no WCST. Por outro lado, em outra pesquisa ³ não foi evidenciada a associação entre EH e desempenho no WCST. Em realidade, alterações neste e em outros testes de funções executivas têm sido muito pouco exploradas em pacientes com ELT, a despeito das evidências aqui mencionadas de que sujeitos com ELT freqüentemente apresentam disfunção secundária em estruturas de lobos frontais.

2.4.6 Transtornos de humor e suas relações com as funções executivas

Dentre o universo de alterações psiquiátricas que podem co-existir com ELT, as mais prevalentes são os transtornos de humor, os quais ocorrem em torno de um terço dos pacientes. ^{59,60} É muito importante levar-se isto em consideração, pois transtornos de humor, *per se*, podem conduzir a alterações cognitivas, incluindo déficit de memória e disfunção executiva. ^{61,62,63} Discordâncias em estudos que investigam as funções executivas em distintas patologias podem se dever à questão metodológica básica de ignorar que a depressão pode levar a alterações em testes de funções executivas. ^{1, 64}

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVOS PRINCIPAIS

Estudo 1: Investigar o desempenho em testes de funções executivas de pacientes com ELT/EH candidatos à cirurgia de epilepsia.

Estudo 2: Comparar a *performance* de pacientes com ELT/EH em testes neuropsicológicos de funções executivas antes e após a ressecção unilateral das estruturas mesiais temporais epileptogênicas

3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Comparar as *performances* quanto à memória verbal e visual em pacientes com ELT/EH, antes e após a ressecção de estruturas temporais mesiais.
- Avaliar o desempenho da memória verbal e visual e correlacionar com as funções executivas, antes e após a ressecção das estruturas mesiais.
- Verificar a relação entre transtorno de humor depressivo e ansiedade e a *performance* quanto a funções executivas em pacientes com ELT/EH

-
- Correlacionar o desempenho das funções executivas com outras variáveis demográficas e clínicas como: sexo, idade, idade de início das crises, frequência das crises, duração da epilepsia, lado da descarga e da esclerose e medicações em uso, no período pré e pós-cirúrgicos.

4. METODOLOGIA

4.1 ASPECTOS GERAIS E DELINEAMENTO

Para a realização do presente estudo, foram realizados dois estudos. O primeiro com um delineamento transversal, comparando pacientes com ELT/EH refratários aos medicamentos antiepilépticos a um grupo controle, pareado por sexo, idade e escolaridade. Mais especificamente, neste primeiro estudo, buscou-se comparar os dois grupos quanto à *performance* em testes de função executiva, memória e também quanto aos escores em uma escala de depressão e ansiedade. Posteriormente, foi levado a efeito um estudo de coorte, com os mesmos pacientes, no qual a *performance* nos mesmos testes e escalas foram comparadas antes e após a realização de amígdalo-hipocampectomia seletiva unilateral; portanto, após a remoção das estruturas temporais mesiais epiletogênicas. Em ambos os estudos, os pacientes e os controles foram incluídos apenas após a obtenção de consentimento livre e esclarecido (Anexo 1) do próprio sujeito ou de seu responsável.

4.2 PACIENTES E CONTROLES

Foram estudados 25 pacientes, sendo 13 do sexo feminino, com idade entre 28 e 48 anos (média= 36,2 – DP= 4,9), consecutivamente internados no Programa de Cirurgia da Epilepsia (PCE) do Hospital São Lucas da PUCRS, em Porto Alegre/RS. Todos receberam um diagnóstico de ELT/EH a partir da apresentação clínica, eletrencefalográfica e de ressonância magnética de crânio.¹⁰ Todos os pacientes realizaram avaliação neurológica de rotina no PCE

e foram descartados transtornos psiquiátricos por meio do MINIPLUS.⁶⁵ A lesão era sempre unilateral e envolvia as estruturas temporais mesiais esquerdas em 15 pacientes. Dois outros pacientes foram excluídos por serem analfabetos e não apresentarem condições para realizar as testagens. Além disto, para a avaliação do impacto da cirurgia nas funções neuropsicológicas, seis pacientes do grupo original de um total de 25 tiveram de ser excluídos, pois preencherem o critério mínimo de seis meses de seguimento pós-operatório. Para compor o grupo controle, foram estudados 22 indivíduos (17 do sexo feminino), com idade entre 20 e 48 anos (média= 32,8, DP= 8,7), sem epilepsia ou qualquer outra patologia neurológica ou psiquiátrica, recrutadas aleatoriamente, porém respeitando-se os pareamentos demográfico e educacional, em uma população de funcionários de um hospital de Porto Alegre.

4.3 AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA

Para a realização da avaliação neuropsicológica, utilizou-se uma bateria com testes neuropsicológicos selecionados, os quais foram aplicados no pré e no pós-operatórios dos pacientes e também no grupo controle. Para a estimação do Quociente de Inteligência (QI), foram aplicados os subtestes *dígitos*, *vocabulário* e cubos da Escala Wechsler de Inteligência para Adultos, revisada (WAIS-III-R). A avaliação das funções executivas foi realizada por meio do (i) Teste Wisconsin de Classificação de Cartas - WCST (Cunha *et al.*, 2005),⁶⁶ (ii) do *Stroop test* (Golden,2002),⁶⁷ (iii) dos testes de fluência verbal fonética (F, A, S) e semântica (categoria animais) , bem como do subteste *dígitos* da WAIS-III. A memória episódica foi avaliada pela Escala de Memória Wechsler-Revisada (WMS-R) e a presença de

sintomas depressivos e de ansiedade foi determinada pelo Inventário de Depressão e Ansiedade de Beck (Cunha, 2001),⁶⁸ assim como para exclusão de outros transtornos psiquiátricos foi utilizado o MINIPLUS.⁶⁵ Muito embora uma série destes testes de funções executivas ainda esteja em processo de validação para uma população brasileira adulta, sua extensa aplicação na clínica permite a inferência de critérios clínicos. O número de categorias completadas inferior a quatro é bem-definido como indicativo de disfunção executiva no WCST para a média de idade de nossa população estudada. Os testes neuropsicológicos não serão exemplificados em anexo, pois os protocolos possuem *copyright*, e muitos são de uso exclusivo dos psicólogos. Por isto optou-se por não colocar nenhum em anexo, e, em contrapartida, proceder a uma descrição bem detalhada dos mesmos.

4.3.1 Teste Wisconsin de Classificação de Cartas (WCST)

4.3.1.1 Descrição do teste

O WCST é constituído por quatro cartas-estímulo e 128 cartas-resposta, que representam figuras de quatro formas (cruzes, círculos, triângulos ou estrelas), quatro cores (vermelho, azul, amarelo ou verde) e quatro quantidades (uma, duas, três ou quatro figuras). Na tarefa, as quatro cartas-estímulo eram colocadas na frente do sujeito, na seguinte ordem da esquerda para a direita: um triângulo vermelho, duas estrelas verdes, três cruzes amarelas e quatro círculos azuis. A seguir, eram entregues ao sujeito as demais 128 cartas e este recebia a instrução de associar cada nova carta com uma das quatro cartas-estímulo com a qual ele imaginava que a mesma combinasse (ou “pareasse”). O examinador dizia ao sujeito se cada

resposta estava certa ou errada e jamais lhe era revelado o princípio correto de combinação ou pareamento. Depois de 10 pareamentos corretos em uma combinação, o examinador mudava a categoria correta para outra. Esta mudança, por definição, não é (e não era) comunicada diretamente ao indivíduo que está sendo examinado. Em realidade, o indivíduo deve inferir que a regra de pareamento modificou-se, uma vez que o pareamento deixou de produzir respostas “corretas” (“certo”) e passou a gerar respostas “incorretas” (“errado”) por parte do examinador. Novamente, por tentativa e erro, o indivíduo deve, então, descobrir que o novo pareamento é agora por outro critério. O examinador segue mantendo o mesmo critério até o indivíduo produzir, consecutivamente, 10 pareamentos corretos, quando o critério volta a se modificar. Os procedimentos são repetidos até completarem-se seis ciclos de 10 pareamentos corretos – ou até acabarem as cartas.

Este teste avalia as capacidades de flexibilidade mental (pela agilidade em identificar as trocas de pareamento) e controle de impulsos (na medida em que o indivíduo deve inibir o impulso de seguir selecionando as cartas, pelo critério anterior) e memória de trabalho na medida em que o indivíduo deve reter *on-line*, qual o critério que está sendo válido a cada instante.

4.3.1.2 *Objetivação dos Resultados*

Para o presente trabalho, foram avaliados e analisados as seguintes variáveis de escore:

(i) o número de categorias completadas corretamente, demonstrando a capacidade de o sujeito em fazer seis seqüências de 10 pareamentos consecutivos completados com êxito, sendo que a cada 10 a estratégia válida era trocada, revelando, então, a capacidade do

indivíduos em aprender com os erros e trocar de estratégia até encontrar a estratégia válida para aquela parte do teste.

(ii) o número total de acertos e (iii) de erros que, como os termos já sugerem, traduzem o total de respostas certas e erradas ao longo da execução da testagem, espelhando a facilidade e/ ou a dificuldade encontrada pelo sujeito para se inserir no contexto de cada parte do teste.

(iv) número de respostas perseverativas, ou seja, respostas em que o sujeito persiste pareando as cartas de forma errônea, perseverando em uma categoria específica, apesar dos repetidos *fee-backs* dados pelo examinador de que a escolha estava errada.

(v) número de erros perseverativos, que traduz a dificuldade do sujeito em mudar de estratégia após ter completado uma categoria exitosa, continuando a combinar com o critério da categoria anterior. A diferença entre respostas e erros perseverativos é que nos *erros* perseverativos o sujeito não consegue abandonar o critério aprendido anteriormente com êxito para completar uma categoria, ou seja, ele estava acertando e termina por errar e continuar cometendo erros independente do *feedback* negativo. Já as respostas perseverativas são independentes dos acertos anteriores, ou seja, o sujeito não começou a errar apenas após uma mudança de critério de combinação.

4.4 OUTROS TESTES DE FUNÇÃO EXECUTIVA

O Teste Stroop (*Stroop test*) mede a capacidade do paciente em inibir comportamentos automáticos em função de uma instrução específica (contexto específico). Por exemplo: a palavra “vermelho” estará escrita com tinta de cor “verde” e o paciente

deverá inibir a tendência natural de ler a palavra “vermelho” (que está escrita) e, em vez disto, deverá dizer “verde”, que é a cor da “tinta” com a qual a palavra vermelho está escrita.

A capacidade de fluência verbal mede a memória operacional e a geração de novos “fatos” (palavras) a partir de uma recombinação de sílabas. Este teste de função executiva incluiu um componente fonético, onde se avaliou a produção de palavras iniciadas pelas letras F, A e S.⁶⁹ Neste teste, para cada letra é dado um tempo limite de 60 segundos, no qual o sujeito deve dizer o máximo de palavras que conseguir. O componente semântico, no qual se avaliou a geração de palavras dentro de uma categoria específica (no caso, nomes de animais), também possui um tempo limite de 60 segundos para a produção de palavras.

Os subtestes dígitos, vocabulário e cubos do WAIS-III (*Escala de Inteligência Wechsler para Adultos – 3ª edição*), avaliaram, respectivamente, memória de trabalho, habilidades mentais gerais, capacidade de análise, síntese e planejamento de coordenadas visuo-espaciais, assim como contribuíram para o cálculo do QI (quociente de inteligência) estimado de cada paciente.⁷⁰

Além disto, com o objetivo de avaliar possíveis interferências de transtorno depressivo e de ansiedade nas funções executivas foram administrados questionários para detectar sua presença e seu nível de gravidade: o Inventário de Depressão de Beck (BDI), o Inventário de Ansiedade de Beck (BAI). O BDI e o BAI são questionários auto-aplicados e validados no Brasil. O BDI é a medida de auto-avaliação de depressão mais usada tanto em pesquisa quanto na clínica. A escala original consiste de 21 itens, incluindo sintomas e atitudes, cuja intensidade varia de 0 a 3. Os itens referem-se à tristeza, pessimismo, sensação de fracasso, falta de satisfação, sensação de culpa, sensação de punição, autodepreciação, auto-acusações, idéias suicidas, crises de choro, irritabilidade, retração social, indecisão, distorção da imagem

corporal, inibição para o trabalho, distúrbio do sono, fadiga, perda de apetite, perda de peso, preocupação somática, diminuição de libido. Já o Inventário de Ansiedade de Beck consiste em 21 itens, incluindo sintomas presentes em de quadros ansiosos.

Com o objetivo de complementar a avaliação, utilizou-se a Escala de Memória-Revisada WMS-R (do inglês *Weschler Memory Scale-Revised*), uma bateria constituída por testes de memória verbal (denominada memória lógica) e visual (chamada de reprodução visual) por evocação ou por reconhecimento. Nos testes de memória lógica I e II é possível verificar a habilidade de reter o conteúdo de duas histórias que são apresentadas oralmente. Cada história foi lida em separado, de maneira pausada, seguida de evocação imediata pelo sujeito, que deveria reproduzir o texto o mais fielmente possível (forma I, memória imediata). Solicitava-se nova evocação das mesmas histórias após 30 minutos (forma II, memória tardia) No teste que avaliou memória visual (reprodução visual), verificava-se a capacidade de retenção do material sob forma de quatro desenhos geométricos impressos em cartões individuais. Apresentava-se um cartão de cada vez, por 10 segundos, para que o sujeito o reproduzisse em seguida (forma I, memória de curto prazo) e depois de 30 minutos (forma II, memória de longo prazo). Para a WMS-R foram computadas quatro medidas de memória, que consistiram da avaliação da memória imediata e tardia, tanto para o teste de memória lógica como para o teste de reprodução visual. Os escores foram considerados de acordo com a idade, conforme tabela do manual do WMS-R e transformadas em desvios padrão.⁷¹ Os pacientes foram orientados previamente sobre a tarefa, de acordo com a padronização da testagem, proposta nos manuais dos instrumentos. Os testes foram administrados em um único encontro, respeitando o tempo do sujeito, nos testes que não exigem limite de tempo. Cada sessão teve duração média de 90 minutos.

A avaliação pós-cirúrgica foi realizada durante seis meses, após o procedimento cirúrgico, no Ambulatório de Epilepsia do Hospital São Lucas da PUCRS.

4.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos pacientes que preencheram os critérios a seguir:

1. Diagnóstico de ELT/EH com crises refratárias, conforme critérios extensamente publicados,¹⁰ com idade a partir de 16 anos.
2. Situação clínica estável, orientados e capazes de manter a atenção o suficiente para efetuarem as tarefas a serem solicitadas.
3. Com tempo mínimo de 6 meses pós-operatório

4.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos da pesquisa os pacientes que:

1. Já haviam sido submetidos à intervenção cirúrgica cerebral.
2. Tinham retardo mental (QI estimado inferior a 69).
3. Apresentavam outras patologias neurológicas e psiquiátricas, exceto transtorno de humor e de ansiedade.
4. Eram analfabetos.

4.7 VARIÁVEIS EM ESTUDO

Estudo 1:

- Resultados dos testes de funções executivas no período pré-cirúrgico.
- Resultados dos testes de memória no período pré-cirúrgico.
- Interferências dos escores de memória nos escores do WCST.

Estudo 2:

- Resultado nos testes de funções executivas no seguimento pós-cirúrgico e sua comparação com os resultados nos mesmos pacientes antes da cirurgia.
- Resultado dos testes de memória no seguimento pós-cirúrgico e sua comparação com os resultados nos mesmos pacientes antes da cirurgia.

4.8 OUTRAS VARIÁVEIS

As variáveis controladas para o estudo da disfunção executiva nos pacientes com epilepsia (e seus controles) foram: a idade de início das crises, a duração da epilepsia, o grau de (uni)lateralização das descargas epileptiformes nos lobos temporais, os fármacos antiepilépticos, grau de controle pós-operatório das crises e os resultados nos testes de memória e nas escalas que avaliaram transtorno de humor e de ansiedade.

4.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística, realizada com auxílio do *software* estatístico SPSS, versão 13.0, considerou um nível de significância de $\alpha = 0,05$ e teve procedimentos utilizados que podem ser divididos em duas tipologias básicas:

Estatísticas descritivas: Com o objetivo de sumarizar informações contidas nos dados amostrados, utilizou-se, para o caso das variáveis quantitativas, média, desvio padrão e coeficiente de correlação de Pearson.

Estatísticas inferenciais: Com a finalidade de fazer inferências, ou seja, de julgar a validade de hipóteses estatísticas sobre uma população ou estimar parâmetros a partir da amostra disponível, empregaram-se os seguintes testes: de Kolmogorov-Smirnov, para testar a normalidade de variáveis quantitativas, o T, para comparação de médias de variáveis quantitativas normais, e o T pareado na comparação do antes e depois de uma mesma população, o de Mann-Whitney, para a comparação distribuições para os casos em que a suposição de normalidade das variáveis não fosse atendida, o de significância para o coeficiente de correlação de Pearson para verificar se tal correlação entre variáveis quantitativas era estatisticamente significativa, assim como a análise de variância para detectar a significância de variáveis explicativas.

5 ÉTICA

A pesquisa não apresentou riscos, pois os testes neuropsicológicos foram não-invasivos e faziam parte da avaliação pré-cirúrgica. Aos pacientes ou responsáveis e aos sujeitos controles apresentou-se termo de consentimento informado, esclarecendo-os quanto aos objetivos e às implicações do estudo.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital São Lucas da PUCRS.

6 RESULTADOS

6.1 ESTUDO 1: PACIENTES COM ELT/EH REFRACTÁRIA COMPARADOS A UM GRUPO CONTROLE

6.1.2 Diferenças entre os grupos estudados

Não houve diferenças significativas entre pacientes e controles quanto à média de idade, sexo, escolaridade, QI estimado e escores nas escalas de depressão e ansiedade (Tabela 1).

A Tabela 2 apresenta as características relacionadas ao início e à duração da epilepsia, história médica progressiva, uso de medicamentos, lateralidade da EH e características eletrencefalográficas dos pacientes com ELT/EH. O início das crises ocorreu, em média, aos 10 anos de idade, e a duração média da epilepsia antes da cirurgia foi de 26 anos. Note-se que dos 10 pacientes em que foi possível identificar um insulto prévio ao SNC, oito apresentavam história de convulsões febris. Apesar da detalhada anamnese, nos 15 pacientes restantes não foi possível definir uma história de insulto prévio ao SNC. A EH localizava-se no hemisfério esquerdo em 15 pacientes (60%) e as descargas epileptiformes interictais sempre predominaram no lobo temporal ipsilateral à EH. Além disto, em 60% dos pacientes, mais de 90% das descargas eram unilaterais. Noventa e seis por cento (96%) dos pacientes estavam utilizando carbamazepina ou fenitoína quando da avaliação inicial, alguns em politerapia, conforme descrito na Tabela 2.

Tabela 1 - Dados sociodemográficos, QI estimado, intensidade de depressão e ansiedade da amostra estudada (Estudo 1)

Variáveis	ELT/EH n=25	Controles n=22	p
Idade, μ (DP)	36,2 (4,9)	32,8 (8,7)	0,100
Sexo, (%)			0,072
Masculino	(48,0%)	5 (22,7%)	
Feminino	(52,0%)	17 (77,3%)	
Escolaridade, (%)			0,388
Ensino fundamental incompleto	(60,0%)	10 (45,5%)	
Ensino fundamental completo	(12,0%)	6 (27,3%)	
Ensino médio completo	(28,0%)	6 (27,3%)	
QI Estimado, (%)			0,174
Médio inferior	(16,0%)	0 (.0%)	
Médio	(64,0%)	17 (77,3%)	
Médio superior	(20,0%)	4 (18,2%)	
Superior	(.0%)	1 (4,5%)	
Beck para depressão			0,956
Mínimo, (%)	(63,1%)	(72,7%)	
Leve (%)	(10,5%)	(18,18%)	
Moderado (%)	(26,3%)	(9,1%)	
Beck para ansiedade			0,123
Mínimo,n (%)	(89,4%)	(72,7%)	
Leve (%)	(5,3%)	(13,6%)	
Moderado (%)	(5,3%)	(13,6%)	

Legenda: n: número,

ELT/EH: epilepsia de lobo temporal associada à esclerose hipocampal

Tabela 2 – Características clínicas do grupo pré-cirúrgico com diagnóstico de ELT/EH (Estudo 1)

Características Clínicas	ELT/EH
Idade de início das crises, μ (DP)	10,2 (8,3)
Duração da epilepsia, μ (DP)	25,9(7,7)
Insulto, n (%)	
Sem história de insulto	15 (60,0%)
Convulsões febris	8 (32,0%)
Distocia de parto	1 (4,0%)
T.C.E	1 (4,0%)
Lado da EH, n (%)	
Direito	10 (40,0%)
Esquerdo	15 (60,0%)
Unilateralidade do EEG, n (%)	
100%	5 (20,0%)
>90	14 (56,0%)
70-90%	6 (24,0%)
Frequência das crises	
>4/mês	10 (40,0%)
<4/mês	15 (60,0%)
Fármacos em uso, n (%)	
Carbamazepina ou Fenitoína	24,0(96,0%)
Clobazan	12,0(48,0%)
Fenobarbital	6,0 (24,0%)
Valproato	6,0 (24,0%)

Legenda: μ :média; DP: desvio padrão n: número
 EH: Esclerose hipocampal
 TCE: Traumatismo cranioencefálico

6.1.3 Desempenho nos testes de avaliação de memória nos grupos com ELT/EH e controles

Os escores médios da memória lógica, visual imediata e visual tardia dos pacientes foram significativamente inferiores aos do grupo controle ($p < 0,001$, $p = 0,042$ e $p = 0,027$, respectivamente), embora as médias em si não tenham ultrapassado o ponto de corte de -1 DP, considerado clinicamente relevante. Além disto, não houve diferença entre os pacientes e

os controles quanto aos escores médios do teste de memória lógica imediata ($p= 0,099$) (Tabela 3).

Tabela 3 - Descrição e comparação de desempenho nos testes de avaliação de memória episódica em pacientes com ELT/EH e controles (Estudo 1)

Tipos de Memória	ELT/EH μ (DP)	Controles μ (DP)	<i>P</i>
Memória lógica imediata	-0,7 (1,0)	-0,3 (0,8)	0,099
Memória lógica tardia	-0,9 (0,7)	-0,1 (0,6)	<0,001
Memória visual imediata	0,0 (0,8)	0,4 (0,6)	0,042
Memória visual tardia	-0,4 (1,1)	0,3 (0,9)	0,027

Legenda: m:média ; DP: desvio padrão

6.1.4 Desempenho nos testes de funções executivas

Dos 25 pacientes com ELT/EH, 64% completaram menos de quatro categorias no WCST, *performance* esta altamente sugestiva de disfunção executiva. No *Stroop test*, 40% dos pacientes tiveram escores abaixo da média no critério cor-palavra com potencial significância do ponto de vista clínico para disfunção executiva.

A comparação da *performance* dos dois grupos quanto aos testes de funções executivas mostrou que, exceto no teste de repetição de *dígitos na ordem inversa*, no qual não houve diferenças significativas ($p = 0,458$), nos demais testes o grupo de pacientes com ELT/EH apresentou um desempenho significativamente inferior ao dos controles. As médias dos escores e os níveis de significância para o teste de fluência verbal e para as diferentes partes que constituem os testes de Stroop e o WCST estão detalhados nas tabelas 4, 5 e 6.

Tabela 4 - Descrição e comparação de desempenho nos testes de fluência verbal semântica e fonética e dígitos, em pacientes com ELT/EH e controles (Estudo 1)

Fluência Verbal	ELT/EH μ (DP)	Controle m (DP)	P
FAS	23,9 (11,6)	35,0 (11,2)	0,002
Animais	13,3 (4,0)	16,9 (3,3)	0,002
Dígitos	3,4 (1,7)	3,8 (1,3)	0,458

Legenda: μ:média; DP: desvio padrão

Tabela 5 - Descrição e comparação de desempenho no Stroop Test em pacientes com ELT/EH e controles (Estudo 1)

Escores Stroop	ELT/EH μ (DP)	Controles μ (DP)	P
Palavras	59,8 (14,6)	79,3(11,9)	<0,001
Cor	41,2 (10,7)	56,6 (8,0)	<0,001
Cor-palavra	23,4 (8,3)	31,2 (7,7)	0,002

Legenda: μ:média; DP: desvio padrão

Tabela 6 - Descrição e comparação de desempenho no Wisconsin em pacientes com ELT/EH e controles (Estudo 1)

Variáveis WCST	ELT/EH μ(DP)	Controle μ(DP)	P
Número de categorias	3,1 (2,0)	4,7 (1,6)	0,005
Número total correto	63,8 (14,9)	74,0 (9,3)	0,100
Número total de erros	56,4 (24,0)	37,8 (18,9)	0,005
Número de respostas perseverativas	47,4 (34,4)	20,8 (13,7)	0,001
Número de erros perseverativos	38,2 (25,0)	11,9 (11,7)	0,001

Legenda: μ :média; DP: desvio padrão

6.1.5 Correlação entre escores nos testes de memória e a performance no WCST

O número de categorias completadas no WCST correlacionou-se apenas com o desempenho no teste de memória visual tardia (Tabela 7). Por outro lado, os erros perseverativos correlacionaram-se significativamente com o desempenho nos testes tanto de memória verbal quanto visual. Na Tabela 7, cada coeficiente de correlação indica a relação da variável erros perseverativos com um dos "tipos" de memória, independentemente dos outros.

Tabela 7 - Correlação entre escores nos testes de memória *versus* número de categorias completadas e erros perseverativos (Estudo 1)

Tipos de Memória	No.de categorias completadas		Erros Perseverativos	
	R	P	R	p
Memória lógica imediata	,249	,092	-,290(*)	,048
Memória lógica tardia	,267	,069	-,345(*)	,017
Memória visual imediata	,133	,373	-,319(*)	,029
Memória visual tardia	,411(**)	,004	-,586(**)	,000

Com a finalidade de refinar as correlações entre *performance* nos testes de memória e desempenho nos testes de função executiva, em especial do WCST, foi realizada, adicionalmente, uma análise de variância (ANOVA) considerando como variáveis dependentes os escores de “número de categorias completadas” e “número de erros perseverativos” e como variáveis independentes os quatro “tipos de memória” (visual imediata, visual tardia, lógica imediata e lógica tardia).

A análise das tabelas 8 e 9 mostra que tanto para o “número de categorias” quanto para o de “erros perseverativo”, a memória visual tardia – mas nenhum dos outros tipos de “memória – influenciou os escores no WCST no grupo dos pacientes com ELT/EH. Assim, em um modelo que inclui os escores da memória visual tardia, a ANOVA indica que os outros “tipos” de memória não influenciaram significativamente o desempenho no WCST.

Tabela 8 - Análise da Variância de WCST – Número de Categorias e Tipos de Memória**(Estudo 1)**

Fonte de Variação	Soma de Quadrados	Graus de Liberdade	Quadrado Médio	F	P-Valor
Mem. lóg. imediata	5,37	1	5,37	1,78	0,190
Mem. lóg. tardia	4,45	1	4,45	1,47	0,232
Mem. visual imed.	7,07	1	7,07	2,34	0,134
Mem. visual. tardia	22,18	1	22,18	7,34	0,010
Grupo	20,58	1	20,58	6,81	0,013
Erro	123,93	41	3,02		
Total	183,23	46			

R² Ajustado = 0,241

Teste de Levene (P-Valor) = 0,066

Tabela 9 - Análise da Variância de WCST – Erros Perseverativos e Tipos de Memória (Estudo 1)

Fonte de Variação	Soma de Quadrados	Graus de Liberdade	Quadrado Médio	F	P-Valor
Mem. lóg. imediata	339,31	1	339,31	1,13	0,295
Mem. lóg. tardia	345,71	1	345,71	1,15	0,290
Mem. vis. imediata	200,98	1	200,98	0,67	0,419
Mem. vis. tardia	4067,66	1	4067,66	13,5	0,001
Grupo	1940,71	1	1940,71	6,44	0,015
Erro	12356,57	41	301,38		
Total	22207,96	46			

R² Ajustado = 0,376

Teste de Levene (P-Valor) = 0,199

6.1.6 Correlação entre BDI e BAI versus WCST

Não houve correlação significativa entre transtornos do humor, avaliados por meio do BDI, e ansiedade – avaliada pelo BAI com o número de categorias e de erros perseverativos no WCST (Tabela 9).

Tabela 10 - Correlação entre BDI e BAI e escores número de categorias completadas e erros perseverativos do teste Wisconsin de Classificação de Cartas (Estudo 1)

Variáveis WCST	N CATEGORIAS R (EP)	P	ERROS PERSEVERATIVOS R (EP)	P
BDI	0,5 (0,65)	0,484	10,1 (7,08)	0,161
BAI	0,9 (0,77)	0,246	4,09 (8,60)	0,636

Legenda: BDI: Inventário de Depressão de Beck; BAI: Inventário de Ansiedade de Beck

6.2 ESTUDO 2: COMPARAÇÃO DA PERFORMANCE NEUROPSICOLÓGICA DE PACIENTES COM ELT/EH ANTES E APÓS A RESSECÇÃO UNILATERAL DAS ESTRUTURAS TEMPORAIS MESIAIS

6.2.1 Comparação do desempenho nos testes de avaliação de memória no pré e pós-operatórios

Exceto por uma tendência de melhora na memória lógica imediata ($p = 0,060$), não houve modificações significativas nas funções de memória no pós-operatório (Tabela 11 – Estudo 2).

Tabela 11 - Comparação do desempenho nos testes de avaliação de memória no pré e pós-operatórios (Estudo 2)

Tipos de Memória	Pré-cirúrgico μ (dp)	Pós-cirúrgico m (dp)	<i>P</i>
Memória Lógica Imediata	-0,6 (1,0)	-1,0 (0,9)	0,060
Memória Lógica Tardia	-0,8 (0,7)	-1,0 (0,8)	0,320
Memória Visual Imediata	0 (0,8)	- 0,1 (1,4)	0,497
Memória Visual Tardia	-0,3 (0,9)	-0,9 (1,3)	0,083

Legenda: μ :média; DP: desvio padrão

6.2.2 Comparação de desempenho nos inventários de depressão e ansiedade em pacientes com ELT/EH no pré e pós-operatórios

Não houve diferenças significativas nos inventários BDI ($p = 0,331$) e BAI ($p = 0,187$), no seguimento pós-operatório.

6.2.3 Desempenho nos testes de funções executivas dos pacientes com ELT/EH:pós- versus pré-operatório

Uma melhora significativa da *performance* no pós-operatório em comparação com aquelas antes da cirurgia foi observada em diversos subescores do WCST, incluindo número total de pareamentos corretos ($p = 0,043$), número total de erros ($p = 0,036$), número de erros perseverativos ($p = 0,004$) e número de respostas perseverativas ($p = 0,002$) (Tabela 12 – Estudo 2). Por outro lado, não houve diferença no *Stroop Test* (Tabela 13 – Estudo 2), testes de fluência verbal e dígitos ordem inversa (Tabela 14 – Estudo 2).

Tabela 12 - Descrição e comparação de desempenho no Wisconsin em pacientes com ELT/EH no pós-operatório (Estudo 2)

Variáveis WCST	Pré-cirúrgico μ (dp)	Pós-cirúrgico m (dp)	P
Número de categorias	2,9 (2,0)	3,6 (1,9)	0,125
Número total correto	62,7 (16,2)	69,9 (14,3)	0,043
Número total de erros	58,7 (24,4)	49,9 (21,7)	0,036
Número de respostas perseverativas	49,7 (36,0)	31,0 (17,6)	0,002
Número de erros perseverativos	9,6 (26,0)	26,8 (14,2)	0,004

Legenda: μ : média ; DP: desvio padrão

Tabela 13 - Descrição e comparação de desempenho no Stroop Test em pacientes com ELT/EH no pré e pós-operatórios (Estudo 2)

Variáveis Stroop	Pré-cirúrgico μ (dp)	Pós-cirúrgico m (dp)	<i>P</i>
Palavras	60,9 (14,5)	65,6 (16,9)	0,232
Cor	43,0 (9,3)	45,5 (9,6)	0,312
Cor-palavra	24,4 (7,7)	24,0 (7,5)	0,630

Legenda: μ :média ; DP: desvio padrão

Tabela 14 - Descrição e comparação de desempenho nos testes de fluência verbal, semântica e fonética e dígitos ordem inversa, em pacientes com ELT/EH no pós-cirúrgico (Estudo 2)

	Pré μ (DP)	Pós μ (DP)	<i>P</i>
FAS	26,4 (11,6)	27,9 (9,0)	0,464
Animais	13,5 (4,1)	13,0 (3,8)	0,674
Dígitos	3,6 (1,5)	4,0 (1,2)	0,190

Legenda: μ :média ; DP: desvio padrão

6.2.4. Comparação estratificada das médias dos resultados do Wisconsin antes e após a cirurgia, de acordo com as variáveis clínicas.

- Pacientes do sexo feminino, com menos de 35 anos de idade quando da cirurgia, idade de início da epilepsia anterior aos 12 anos de idade e com duração de epilepsia menor ou igual a 25 anos, apresentaram melhora significativa na *performance* executiva no pós-operatório, em comparação aos pacientes do sexo masculino, mais velhos quando da operação, com início mais tardio das crises e com maior duração da epilepsia. Uma história de

insulto prévia ao SNC associou-se, no pós-operatório, a menos erros perseverativos. Em relação a lateralização e desempenho no wisconsin no pré e pós operatório encontramos para lado direito nenhuma significância. Já para lateralização à esquerda encontramos significância estatística em resposta perseverativas (0,03) e erros perseverativos (0,03). Os testes estatísticos realizados para averiguar a relação entre frequência das crises e desempenho pré e pos-operatório no wisconsin, demonstraram que em pacientes com 4 crises ou menos por mês não houve nenhuma significância nos escores. Por outro lado pacientes com mais de 4 crises ao mês encontramos significância estatística em respostas perseverativas (0,02) e erros perseverativos (0,04). Por fim, observou-se um padrão interessante no tocante às medicações em uso quanto à diferença no desempenho no WCST entre o pré e o pós-operatórios. Os pacientes que *não usavam* clobazam, fenobarbital e valproato, mas *usavam* apenas carbamazepina ou fenitoína em monoterapia erraram e perseveraram menos na testagem pós-cirúrgica (Tabela 15). Cabe ressaltar que os pacientes seguiram utilizando o mesmo esquema medicamentoso quando avaliados no período pós-operatório.

Tabela 15 - Comparação estratificada das médias dos resultados do Winscosin antes e após a cirurgia, de acordo com as variáveis de anamnese: resultados significativos (Estudo 2)

VARIÁVEL	N CATEGORIAS			TOTAL CORRETOS			N TOTAL ERROS			N RESP. PERSEVERAT.			N ERROS PERSEV..		
	Pré m (dp)	Pós m (dp)	P	Pré m (dp)	Pós m (dp)	P	Pré m (dp)	Pós m (dp)	P	Pré m (dp)	Pós m (dp)	P	Pré m (dp)	Pós m (dp)	P
SEXO															
Masculino (n=8)	4,2 (2,2)	3,9 (2,2)	0,420	72,3 (9,4)	73,0 (9,5)	0,891	40,0 (21,1)	36,2 (20,1)	0,603	28,0 (21,0)	21,5 (14,1)	0,350	23,6 (15,9)	19,0 (11,2)	0,400
Feminino (n=11)	1,9 (1,3)	3,4 (1,8)	0,033	55,6 (16,7)	67,6 (17)	0,020	72,3 (16,7)	60,0 (17,3)	0,018	65,5 (37,0)	38,0 (17,0)	0,003	51,2 (26,2)	32,5 (13,9)	0,004
IDADE															
< 35 (n=12)							67,0 (15,4)	55,7 (17,2)	0,019	57,5 (34,1)	33,4 (20,0)	0,020			
≥ 35 (n=7)							53,9 (27,9)	46,6 (23,9)	0,198	45,1 (37,7)	29,7 (16,8)	0,062			
ESCOLARIDADE															
1º grau incomp. (n=12)	2,7 (1,9)	3,1 (2,0)	0,539							50,5 (35,2)	31,7 (14,4)	0,018	40,0 (25,2)	27,7 (12,3)	0,022
1º grau completo (n=7)	3,3 (2,4)	4,6 (1,4)	0,049							48,4 (40,1)	29,9 (23,3)	0,111	39,0 (29,4)	25,4 (18)	0,119
INSULTO															
Sem insulto (n=12)										36,2 (23,5)	24,2 (13,1)	0,038	29,7 (17,1)	21,2 (11,0)	0,056
Com insulto (n=7)										72,9 (43,5)	42,9 (18,8)	0,037	56,7 (31,0)	36,6 (14,6)	0,039
INICIO DAS CRISES															
< 12 anos (n=11)				61,0 (19,0)	70,8 (14,4)	0,039	61,3 (25,5)	48,4 (21,6)	0,017	61,2 (40,0)	32,2 (21,1)	0,002	48,2 (28,9)	27,3 (16,7)	0,002
≥ 12 anos (n=8)				65,0 (12,3)	68,6 (15,0)	0,532	54,6 (24,0)	52,1 (23,1)	0,700	34,0 (23,5)	29,5 (12,4)	0,445	27,7 (16,7)	26,1 (10,9)	0,672
DURAÇÃO															
≤ 25 anos (n=12)				62,2 (18,5)	71,2 (13,8)	0,040				57,3 (40,5)	32,5 (20,1)	0,008	45,4 (29,2)	27,7 (16)	0,008
> 25 anos (n=7)				63,4 (12,4)	67,6 (15,9)	0,537				36,7 (24)	28,6 (13,1)	0,144	29,7 (17)	25,4 (11,5)	0,195
USA CBZ ou FEN															
Sim (n=18)				62,7 (16,6)	71,2 (13,4)	0,016	58,4 (25,1)	48,2 (20,8)	0,016	49,9 (37,0)	31,1 (18,1)	0,004	39,7 (26,8)	26,8 (14,6)	0,006
Não (n=1)				-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
USA CLOBAZAN															
Sim (n=10)	3,1 (2,3)	3,7 (1,9)	0,489				56,3 (27,4)	52,4 (21,2)	0,585	49,0 (35,1)	33,7 (18,3)	0,069	38,7 (25,6)	28,9 (14,6)	0,112
Não (n=9)	2,7 (1,9)	3,6 (1,9)	0,035				61,4 (22,0)	47,2 (23,1)	0,000	50,6 (39,1)	28,1 (17,3)	0,027	40,7 (28,1)	24,6 (14,3)	0,019
USA FENOBARBITAL															
Sim (n=9)				64,5 (16,0)	61,0 (10,3)	0,715				48,2 (36,1)	24,2 (20,0)	0,079	39,0 (27,4)	21,7 (16,7)	0,078
Não (n=10)				62,2 (16,8)	72,3 (14,5)	0,008				50,1 (37,2)	32,9 (17,2)	0,019	39,8 (26,7)	28,2 (13,8)	0,026
USA VALPROATO															
Sim (n=5)	3,8 (1,6)	3,0 (2,2)	0,477	67,4 (17,4)	62,2 (12,0)	0,491	56,8 (23,5)	57,6 (24,9)	0,944	54,0 (31,5)	33,2 (16,1)	0,099	42,4 (22,8)	29,8 (13,8)	0,162
Não (n=14)	2,6 (2,1)	3,9 (1,8)	0,012	61,0 (16,1)	72,6 (14,4)	0,002	59,4 (25,6)	47,2 (20,7)	0,004	48,2 (38,5)	30,3 (18,6)	0,019	38,6 (27,8)	25,8 (14,7)	0,018

6.2.5 Comparação estratificada das médias dos resultados do Wisconsin antes e após a cirurgia, de acordo com as funções de memória

Esta análise mostrou que ocorreram melhoras no desempenho do Wisconsin no seguimento pós-operatório, qualquer que fosse o cenário de alteração das funções de memória no pré-operatório. Aqueles pacientes com memória lógica imediata (MLI) alterada antes da cirurgia apresentaram um aumento significativo no escore “*número total de pareamentos corretos*” do WCST, ou seja, tiveram mais acertos no teste após a cirurgia. Por outro lado, os que apresentavam MLI normal cometeram menos *erros perseverativos* após a cirurgia. De maneira interessante, apenas os pacientes que tinham déficits nos testes de memória lógica tardia (MLT), no período pré-operatório, apresentaram melhoras significativas no Wisconsin após a cirurgia: acertaram mais, tiveram menor número de erros como um todo e também menos perseverações. Já em relação à memória visual imediata (MVI), os pacientes com desempenho dentro dos padrões da normalidade foram os que demonstraram melhora em subtestes do WCST no seguimento pós-cirúrgico, tendo errado e perseverado menos. Por fim, apenas quatro pacientes apresentaram escores de memória visual tardia (MVT) alterados. Em relação aos s pacientes com desempenho normal, verificou-se melhora nos escores do número total corretos ($p= 0,038$), número total de erros ($p= 0,035$), número de respostas perseverativas ($p= 0,021$) e número de erros perseverativos ($p= 0,020$) (Tabela 16).

Tabela 16 - Comparação estratificada das médias dos resultados do Winscosin antes e após a cirurgia, de acordo com os testes de memória: resultados significativos (Estudo 2)

VARIÁVEL	N CATEGORIAS			N TOTAL CORRETOS			N TOTAL ERROS			N RESP. PERSEVERAT.			N ERROS PERSEV..		
	Pré m (dp)	Pós m (dp)	P	Pré m (dp)	Pós m (dp)	P	Pré m (dp)	Pós m (dp)	P	Pré m (dp)	Pós m (dp)	P	Pré m (dp)	Pós m (dp)	P
MLI Normal (n=12) Alterada (n=7)				63,7 (12,8) 60,9 (21,9)	67,2 (11,4) 74,4 (18,2)	0,434 0,024				43,1(28,8) 61,1(46,1)	29,3(15,2) 34,0(22,0)	0,028 0,055	34,3(21,2) 48,7(32,5)	25,3(12,7) 29,4(17,2)	0,045 0,050
MLT Normal (n=11) Alterada (n=8)				67,7 (13,3) 55,7 (18,0)	70,8 (10,8) 68,6 (18,8)	0,494 0,029	48,9 (24,4) 72,2 (18,0)	43,5 (21,9) 58,7 (19,2)	0,366 0,025	34,3 (24,2) 71,0 (40,1)	25,9 (14,7) 38,1 (19,6)	0,148 0,007	27,7(17,4) 56,0(27,9)	22,7(12,3) 32,5(15,5)	0,240 0,004
MVI Normal (n=16) Alterada (n=3)							55,7 (24,7) 75,0 (18,2)	46,7 (21,0) 67,0 (20,2)	0,049 0,588	45,0 (34,0) 74,7 (43,7)	28,4 (15,5) 45,3 (24,8)	0,016 0,115	19,4(14,0) 57,7(30,7)	21,8(10,9) 37,0(19,1)	0,021 0,095
MVT Normal (n=15) Alterada (n=4)				62,1 (17,5) -	70,2 (12,4) -	0,038 -	38,8 (28,9) -	27,1 (15,1) -	0,035 -	48,8 (39,8) -	31,7 (18,9) -	0,021 -	38,8(28,9) -	27,1(15,1) -	0,020 -

7 DISCUSSÃO

Os estudos aqui apresentados mostram que pacientes com ELT/EH mostram alterações em testes de funções executivas e que, ao menos em parte, esta disfunção executiva melhorou com a ressecção das estruturas temporais mesiais epileptogênicas. Tais achados revestem-se de importância por vários motivos. Em primeiro lugar, estes dados são inéditos em termos de pureza etiológica da ELT e seletividade da ressecção cirúrgica. Embora alguns outros trabalhos revisados tenham analisado as relações entre ELT e funções executivas, este é o primeiro estudo que incluiu pacientes com uma etiologia homogênea de ELT (EH) e no qual todos os pacientes foram submetidos à cirurgia de forma seletiva, poupando estruturas neocorticais temporais.¹⁰ Uma vez que as outras etiologias de ELT envolvem estruturas e circuitos distintos nos lobos temporais, a homogeneidade etiológica da amostra permite considerações mais sólidas sobre o impacto de alterações funcionais e epileptiformes em circuitos límbicos nas funções executivas.

Em segundo lugar, o presente estudo acrescenta evidências neuropsicológicas a um conjunto de outras pesquisas - neurofisiológicas, metabólicas e de fluxo sanguíneo cerebral - que vêm apontando para a presença de alterações em estruturas frontais em indivíduos com ELT/EH. Tomados em conjunto, os dados derivados destes estudos de PET, SPECT e eletrodos intracerebrais, associados aos dados neuropsicológicos desta investigação, sugerem que a ELT/EH é uma doença bem mais difusa do que, simplesmente, uma alteração unilateral em estruturas temporais mesiais. A julgar-se pela dificuldade que muitos destes pacientes têm em encaminhar a sua vida acadêmica, afetiva, social e profissional,⁷² referidos dados neurofisiológicos e de neuroimagem recentemente relatados, associados aos apresentados

aqui, sugerem fortemente que a síndrome de ELT/EH acompanha-se de uma disfunção de estruturas frontais, fornecendo um substrato anatomofuncional para sintomas de disfunção executiva, além de possivelmente associarem-se às taxas elevadas de transtornos de humor que muitos estudos relatam em tais sujeitos.

Por fim, contextualizando-se a melhora pós-operatória em testes de função executiva em pacientes tratados pela autora da presente pesquisa, todos submetidos a uma cirurgia *seletiva* das regiões temporais mesiais, com a *ausência de melhora* relatada na literatura em pacientes similares, porém submetidos à lobectomia temporal anterior, com a ressecção adicional do neocórtex temporal, os dados aqui apresentados podem contribuir para uma indicação mais definida de ressecções seletivas em pacientes com ELT/EH. Em outras palavras, é possível que a preservação das estruturas neocorticais temporais seja relevante para a recuperação, em algum grau, das funções executivas, no pós-operatório da cirurgia da epilepsia do lobo temporal.

Comparados ao grupo controle, os pacientes com ELT/EH apresentaram escores significativamente inferiores nos testes de função executiva, tanto de fluência verbal, quanto de controle inibitório (*Stroop test*), assim como em vários subtestes do WCST. Tal achado é corroborado pela escassa, porém existente, literatura sobre o tema. Em um estudo realizado com pacientes com ELT de diversas etiologias, Drake *et al.* (2000)⁵⁷ mostraram que 75% deles tiveram alterações em subtestes do WCST, particularmente no número de categorias completadas e no número de erros e de respostas perseverativas. Em um outra pesquisa, Giovagnoli *et al.* (2001)⁷³ avaliaram a *performance* no WCST em 112 indivíduos com ELT em comparação a 53 com epilepsia de lobo frontal e mostraram que 42% daqueles com ELT apresentaram déficits no WCST.

Os achados do presente estudo devem ser discutidos a partir de três aspectos principais: (i) a possibilidade de que a disfunção executiva encontrada em testes neuropsicológicos contribua para alterações na qualidade de vida de pacientes com ELT/EH, (ii) o mecanismo subjacente a esta disfunção executiva, ou seja, se ligado puramente à disfunção unilateral das estruturas temporais mesiais ou se relacionado, de forma dinâmica, à ocorrência de descargas epileptiformes e de crises epiléticas recorrentes, e (iii) a questão da possibilidade de prevenção/ redução da morbidade relacionada à ELT/EH com intervenções cirúrgicas mais precoces, possivelmente prevenindo ou revertendo a disfunção executiva associada.

(i) Tradicionalmente, atribuem-se limitações na qualidade de vida de pacientes com ELT/EH às crises refratárias e a todo o estigma e às privações de diversas ordens que disto decorrem (Mikati, 2006).⁷⁴ Entretanto, uma hipótese ainda pouco elaborada, mas que teria suporte nos dados aqui apresentados e em outros da literatura consultada (Kim *et al.*, 2007),⁴⁰ seria que a disfunção executiva presente em um elevado percentual de pacientes com ELT/EH contribui para a redução da qualidade de vida e do funcionamento psicossocial dessas pessoas. Evidências nesta linha foram avançadas pelo grupo de Getz e Herrmann,^{75,76} que mostrou relação direta entre a qualidade de vida em pacientes com ELT/EH e a presença de sintomas negativos, muitos deles nitidamente relacionados à disfunção executiva. Naturalmente, esta é uma hipótese que deve ser testada diretamente, o que não ocorreu no presente estudo. Entretanto, parece nítido pela revisão de literatura feita nesta pesquisa que o tema da disfunção executiva na ELT/EH tem sido bastante negligenciado, o que pode explicar por que o “*link*” entre ELT/EH, disfunção executiva e qualidade de vida não foi ainda diretamente testado. (ii) Uma questão bastante debatida é se a disfunção executiva – ou disfunção

secundária de estruturas frontais – nos pacientes com ELT/EH deve-se simplesmente ao fato de que as estruturas temporais mesiais estão unilateralmente disfuncionadas ou se, dinamicamente, é a ocorrência de descargas epileptiformes e de crises epiléticas recorrentes que levam a esta disfunção frontal. Não há dúvidas de que as extensas conexões anatômicas bidirecionais entre as estruturas temporais mesiais e distintas regiões dos lobos frontais⁵ fornecem um substrato anatômico tanto para a propagação de descargas epileptógenas e de crises quanto para um disfuncionamento sináptico independente dos fenômenos epileptiformes.

Do ponto de vista funcional, sabe-se que as estruturas temporais mesiais contribuem com componentes de memória episódica e de relevância emocional dos estímulos constantemente recebidos por nós. Dentro de uma visão mais ampla de memória de trabalho (*working memory*) que incorpora também informações previamente memorizadas pelo indivíduo que devem ser trazidas à tona para a tomada de decisões específicas,^{22,12} o disfuncionamento hipocampal, mesmo unilateral, pode interferir com as funções executivas. O mesmo se pode dizer de alterações na amígdala, que, interferindo com a capacidade de “calibragem emocional” dos estímulos, podem afetar processos de tomada de decisões característicos das funções executivas. Assim, teoricamente, alterações em estruturas temporais mesiais relacionadas à memória episódica e ao processamento emocional dos estímulos – respectivamente, hipocampo e amígdala – poderiam levar à disfunção executiva e explicar parte dos achados do presente estudo, em especial a disfunção executiva encontrada em testes neuropsicológicos nos pacientes com ELT/EH em comparação com os controles (Estudo 1), independentemente da presença / propagação de anormalidades epileptiformes interictais e ictais.

Efetivamente, esta hipótese de que a pura e simples disfunção temporal mesial – que acompanha a ELT/EH – pudesse estar associada à disfunção executiva nestes pacientes teve o suporte da correlação positiva entre os escores nos testes de memória visual tardia e a *performance* no WCST no pré-operatório, particularmente influenciando o número de categorias completadas e o número de erros perseverativos, as duas variáveis de maior relevância neste teste. Ou seja, alterações na memória visual tardia estão correlacionadas com os escores no WCST, sugerindo uma interferência de uma função sobre a outra. A análise estatística realizada no presente estudo mostrou que os escores nos testes dos outros “tipos” de memória (verbal e visual imediata), embora individualmente correlacionados com a *performance* em subtestes de função executiva, não sustentam esta correlação em um modelo que inclui a memória visual tardia. Este resultado é interessante, pois Corcoran e Upton (1993)⁴ e Hermann (1988)⁵⁸ mostraram que pacientes com ELT em hemisfério direito apresentaram uma pior *performance* no WCST. Segundo esses autores, a lesão hipocampal direita influenciaria negativamente os mecanismos não-verbais de *working memory*, levando a um comprometimento no teste. Por outro lado, no estudo de Hermann e Seidemberg (1995)³ também em pacientes com ELT mesial não foi encontrada uma associação entre esclerose hipocampal e desempenho no WCST. Entretanto, independentemente da discussão sobre a existência e a magnitude de um impacto da disfunção de estruturas mesiais temporais sobre a função executiva em indivíduos com ELT, a melhora da *performance* observada no pós-operatório dos pacientes tratados pela autora desta pesquisa em vários subtestes do WCST fornece uma robusta evidência para a precedência da influência das alterações epileptiformes na gênese da disfunção frontal (executiva) em tais pacientes. Após a ressecção seletiva das estruturas mesiais temporais, os pacientes erraram menos e acertaram mais pareamentos no

WCST, além de apresentarem um número significativamente menor de respostas e erros do tipo perseverativo em comparação ao seu desempenho antes do procedimento cirúrgico. Se apenas a disfunção *per se* das estruturas mesiais fosse responsável pela disfunção executiva, não haveria razão para a melhora após a ressecção das estruturas disfuncionadas. Os resultados apresentados são ainda mais significativos quando contextualizados para a ausência de melhora nas funções executivas que se segue à ressecção conjunta das estruturas mesiais e *neocorticais* do lobo temporal em pacientes com ELT, conforme encontrado em vários estudos revisados mais adiante.^{39,40} Em outras palavras, este efeito de recuperação de funções executivas após cirurgia para epilepsia em pacientes com ELT/EH possivelmente foi descoberto apenas em função da combinação das características únicas deste estudo: a análise de uma amostra homogênea de pacientes em termos etiológicos, submetidos a uma ressecção homogeneamente seletiva, poupando o neocórtex temporal e testados cautelosamente antes e algum tempo após a cirurgia. Pensando em termos de funções executivas, o desempenho dos pacientes que a autora do estudo ora relatoriado avaliou no WSCT após a cirurgia apontou para uma melhora em capacidades como flexibilidade mental e adaptação ao contexto, o que possivelmente tenha impacto clínico. Estes resultados alinham-se àqueles obtidos nos estudos de PET, SPECT e eletrodos intracerebrais em pacientes com ELT/EH e que mostram uma relação clara entre descargas epileptiformes e crises epiléticas de origem no lobo temporal com disfunção elétrica, metabólica e de fluxo sanguíneo cerebral nos lobos frontais. Em um estudo que avaliou pacientes com ELT/EH, por meio de PET interictal e SPECT interictal e ictal, Nelissen *et al.* (2006)⁵⁰ mostraram uma diminuição no metabolismo cerebral da glicose de 10 a 25% comparado aos sujeitos controles. No período interictal, e contrariamente ao esperado, as principais regiões hipometabólicas não eram o lobo temporal ipsilateral, mas,

sim, o frontal ipsilateral. Além disto, durante as crises, o SPECT mostrou uma extensa hipoperfusão, afetando ambos os lobos frontais, com predomínio no lobo frontal ipsilateral. Em outras palavras, o lobo temporal ipsilateral mostrou hiperperfusão ictal máxima, porém um hipometabolismo interictal relativamente leve comparado com o grau de hipometabolismo que afeta os lobos frontais. Tomados em conjunto, os dados deste estudo, mostrando o extenso e predominante hipometabolismo interictal nos lobos frontais em pacientes com ELT/EH, complementados por uma extensa hipoperfusão ictal bifrontal, sugerem um processo dinâmico de significativa inibição do funcionamento dos lobos frontais em pacientes com ELT/EH, o qual poderia representar um mecanismo de defesa contra a propagação e a generalização das descargas. O “preço a ser pago” por esta proteção, por outro lado, poderia ser os déficits funcionais observados em pacientes com ELT/EH (Nelissen N., 2006).⁵⁰ Em outro estudo recente, Takaya *et al.* (2006)⁷⁷ estudaram as funções cognitivas e o metabolismo cerebral interictal de glicose em 21 pacientes com ELT mesial, comparando os 11 pacientes com crises freqüentes com os 10 com crises raras. Os resultados mostraram que os pacientes com crises freqüentes tiveram mais déficits cognitivos, associados a um hipometabolismo nos córtices pré-frontais, mais uma vez apontando para a relação entre crises freqüentes de lobo temporal e hipofuncionamento do córtex pré-frontal.

A literatura sobre a comparação do desempenho em testes de função executiva entre os períodos pré e pós-cirúrgicos de pacientes com ELT é ainda bastante restrita. Kim *et al.* (2007)⁴⁰ avaliaram o papel do hipocampo para a disfunção executiva em 85 pacientes com ELT/EH, comparados a um grupo controle com 34 sujeitos com ELT neocortical e encontraram que 56% dos indivíduos com ELT/EH apresentavam déficits de desempenho no WCST, com o déficit considerado grave em 30% dos pacientes. Analisando-se os grupos como um todo,

nenhuma variável correlacionou-se com o desempenho no teste após a cirurgia, excetuando-se uma relação inversa entre as *performances* no pré e no pós-operatório. Os autores notaram que os pacientes com melhores habilidades executivas pré-operatórias tenderam a deteriorar, enquanto aqueles com habilidades mais pobres melhoraram quanto às funções executivas após a cirurgia. Os resultados deste estudo são importantes e fornecem suporte adicional aos dados e às hipóteses aqui apresentadas. Em primeiro lugar, mostram que um percentual importante de pacientes com ELT/EH apresentam disfunção executiva e que esta pode ser melhorada com a ressecção das estruturas mesiais. Em segundo lugar, o fato de os autores não terem encontrado diferenças quanto ao desempenho no WCST entre os grupos mesial e neocortical sugere serem elementos ligados à epileptogenicidade temporal - e não apenas à pura e simples presença de disfunção hipocampal - que levam à disfunção frontal em pacientes com ELT. Por outro lado, Martin *et al.* (2000)³⁹ avaliaram 174 pacientes com ELT submetidos à lobectomia temporal anterior e não encontraram modificações significativas na *performance* entre o pós e o pré-operatório, independentemente do lado operado ou do grau de controle das crises, exceto na capacidade de fluência verbal daqueles indivíduos cujas crises foram completamente controladas. Em outro estudo com 72 pacientes submetidos à lobectomia temporal anterior, o mesmo grupo,⁷⁸ também não encontrou melhoras na *performance* do WCST no pós-operatório, mesmo naqueles pacientes livres de crises e independentemente de variáveis como a presença de EH bilateral, ou do tipo de e localização das lesões no lobo temporal. A clara divergência entre os resultados destes estudos de Martin *et al.* com os dados aqui apresentados deste estudo e aqueles recém-publicados de Kim *et al.* (2007)⁴⁰ sugere que a *ressecção adicional do neocórtex temporal*, procedimento realizado nos pacientes estudados por Martin *et al.*, impediu uma melhora das funções cognitivas. Muito embora esta hipótese ainda deva

ser testada diretamente, sua confirmação favorecerá ainda mais a indicação para cirurgias seletivas na ELT/EH, mostrando que não apenas funções de memória,¹¹ mas também funções executivas possam ser beneficiadas com a preservação do neocórtex temporal. (iii) Por fim, os resultados obtidos no presente estudo abrem um outro canal de discussão a respeito do tema sempre recorrente das vantagens potenciais de intervenções cirúrgicas mais precoces em pacientes com ELT refratárias ao tratamento medicamentoso. Muito embora conclusões definitivas aguardem estudos randomizados quanto ao *timing* da cirurgia, o achado de que pacientes com uma menor duração da epilepsia (Tabela 15) apresentaram maior recuperação nos testes de função executiva no pós-operatório sugerem que intervenções mais precoces podem levar a um melhor prognóstico quanto ao funcionamento executivo. Apesar de esta literatura também seja um tanto controversa, a demonstração objetiva de que a melhora nas funções executivas no pós-operatório correlaciona-se com cirurgias mais precoces que daria um suporte importante para a corrente que defende as vantagens da cirurgia mais precoce. Este aspecto reveste-se de uma relevância adicional na medida em que dados recentes⁷⁹ mostram ser possível identificarem-se precocemente pacientes com epilepsias parciais refratárias.

7.1 CORRELAÇÃO DOS ESCORES DO TESTE WISCONSIN DE CLASSIFICAÇÃO DE CARTAS E DOS TESTES DE MEMÓRIA EM PACIENTES COM ELT/EH

O WCST envolve diferentes funções cognitivas, tornando difícil singulaizar as razões de maus desempenhos. As interferências das capacidades de memória no teste são inegáveis, uma vez que o sujeito deve lembrar-se dos critérios de combinação que os levam aos acertos. Os dados quanto à participação da memória de trabalho no desempenho no WCST tem sido algo divergentes. No presente estudo, apesar de não se ter correlacionado os resultados da memória de trabalho diretamente com o WCST, não se encontraram diferenças entre o pré e o pós-operatórios quanto ao desempenho da memória de trabalho o que faz pensar em não ser um item relevante para a melhora dos pacientes estudados, uma vez que, independentemente disto, os mesmos tiveram melhoras significativas no WCST no período pós-operatório. Estudos com PET encontraram ativação do córtex pré-frontal dorsolateral no WCST, sugerindo uma participação da memória de trabalho durante o teste ⁸⁰ embora autores como Stratta *et al.* (1997) ⁸¹ não tenham verificado correlações significativas entre *performance* no WCST e memória de trabalho. Estudos de neuroimagem funcional que se propuseram a analisar aspectos de codificação (formação de novos traços de memória) têm encontrado como áreas mais freqüentemente ativadas, em sujeitos normais, o córtex pré-frontal, o cerebelo e as áreas temporais mediais. ^{82,83}

Costa (2006) ⁸⁴ ao estudar a memória visual por ressonância magnética funcional, evidenciou ativação no lobo frontal (ativação no giro frontal inferior). A “área funcional” associada ao giro frontal inferior é denominada de córtex associativo pré-frontal, o qual se

conecta extensamente com as áreas de associação sensorial nos lobos parietal, occipital e temporal e com as áreas límbicas, associada a emoções, cognição, aprendizado e memória.⁸⁵ Há convergência dos achados do presente estudo com o da literatura referida^{84,86} quanto à participação do lobo frontal nos processos de memória visual. Quando se correlaciona memória, tanto verbal quanto visual, com os resultados no WCST, verifica-se que o número de categorias completadas estabeleceu correlação com o desempenho no teste de memória visual tardia e que os erros perseverativos estavam correlacionados significativamente com o desempenho em todos os tipos de memória, tanto verbal quanto visual, imediata ou tardia. A ANOVA também indicou que os outros "tipos" de memória, excluindo a memória visual tardia, não influenciaram significativamente o desempenho no WCST. Um ponto curioso, levando em consideração tais dados, é que, apesar de não ocorrerem melhoras significativas nas capacidades de memória nos pacientes deste estudo, após a cirurgia, tiveram desempenho significativamente superior no WCST após amigdaló-hipocampectomia, qualquer que fosse o cenário de alteração das funções de memória no pré-operatório. Estes dados são intrigantes, pois este tipo de memória influencia significativamente o desempenho do WCST, como mostram os dados deste estudo, em especial quanto à memória visual,⁸⁴ sugerindo que outros fatores, além das funções de memória – ou seja, "hipocampal"- explique ou, ao menos, contribua para a disfunção executiva na ELT/EH. Entram em cena, neste ponto, as alterações epileptogênicas originadas nas regiões temporais mesiais e seu impacto sobre o metabolismo, fluxo sanguíneo⁵⁰ e, como aqui mostrado, funcionamento neuropsicológico dos lobos frontais.

8. CONCLUSÕES

A partir dos resultados obtidos deste estudo, pode-se concluir que:

1. Os pacientes com ELT/EH apresentaram déficits nos testes de funções executivas.
2. Os pacientes tiveram melhoras significativas em relação a tendências à perseveração no WCST, quando comparado ao pré e pós-operatórios.
3. O desempenho de memória verbal e visual, tanto imediata quanto tardia, não se modificou no grupo pós-cirúrgico.
4. A presença de transtornos de humor, controlados por meio do BDI e do BAI, não interferiram nos resultados do WCST nos dois períodos de avaliação.
5. A memória visual tardia determinou interferência nos resultados no Teste Wisconsin de Classificação de Cartas.
6. O desempenho nas funções executivas correlacionados com as variáveis demográficas e clínicas no período pré e pós-operatórios demonstraram que: pacientes do sexo feminino, com menos de 35 anos de idade quando da cirurgia, idade de início da epilepsia anterior aos 12 anos de idade e com duração de epilepsia menor ou igual a 25 anos, tiveram melhoras significativas na *performance* executiva no pós-operatório. Em relação à lateralidade da

ELT/EH, não houve diferenças. Por fim, observou-se um padrão interessante no tocante às medicações em uso quanto à diferença no desempenho no WCST entre o pré e o pós-operatórios. Os pacientes que *não usavam* clobazam, fenobarbital e valproato e, portanto, utilizavam apenas carbamazepina ou fenitoína em monoterapia erraram menos e perseveraram menos na testagem pós-cirúrgica.

9 PERSPECTIVAS

Este estudo demonstrou a necessidade da continuidade de investigação sobre o assunto, a fim de esclarecer alguns aspectos levantados, com ênfase na investigação de fatores relacionados a mudanças nas funções executivas após a cirurgia para tratamento da ELT. A linha de pesquisa mostrou-se promissora no sentido de que novos trabalhos podem dar continuidade à temática abordada, na medida que existem poucos estudos elucidados na literatura.

Pretende-se continuar com esta linha de pesquisa com o objetivo de:

- Incluir em futuros estudos um maior número de pacientes visando estabelecer uma associação mais clara entre as interferências das funções de memória nas funções executivas.
- Incluir em futuros estudo exames de PET relacionados às correlações de memória e funções executivas em pacientes com ELT/EH nos períodos pré e pós-operatórios.

10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1 Soprano AM. Evaluación de las funciones ejecutivas en el niño. *Revista de neurologia*. 2003;37:44-50.

2 Lezak M. *Neuropsychological Assessment*. 3ed. New York: Oxford University Press; 1995.

3 Hermann B, Seidenberg M. Executive system dysfunction in temporal lobe epilepsy: effects of neocortical versus hippocampal pathology. *Journal Clinical Experimental Neuropsychology*. 1995;17:809-19.

4 Corcoran R, Upton D. A role for the Hippocampus in card sorting? *Cortex*. 1993;29:293-304.

5 Gloor P. *The temporal Lobe and Limbic System*. New York: Oxford University Press; 1997.

6 Helmstaedter C. Neuropsychological aspects of epilepsy surgery. *Epilepsy & Behavior*. 2004;5:S45-S55.

7 Motamedi G, Meador K. Epilepsy and cognition. *Epilepsy & Behavior*. 2003;4:S25- S38.

8 Radhakrishnan A, Abraham M, Radhakrishnan VV, Sarma SP, Radhakrishnan K. Medically refractory epilepsy associated with temporal lobe ganglioglioma: characteristics and postoperative outcome. *Clin Neurol Neurosurg*. 2006;108:648-54.

9 Eriksson SH, Nordborg C, Rydenhag B, Malmgren K. Parenchymal lesions in pharmaco-resistant temporal lobe epilepsy: dual and multiple pathology. *Acta Neurol Scand*. 2005;112:151-6.

10 Paglioli E, Palmi A, Paglioli E, da Costa JC, Portuguese M, Martinez JV, Calcagnotto ME, Hoefel JR, Raupp S, Barbosa-Coutinho L. Survival Analysis of the surgical outcome of temporal lobe epilepsy due to hippocampal sclerosis. *Epilepsia*. 2004;45:1383-91.

11 Paglioli E, Palmini A, Portuguez M, Paglioli E, da Costa JC, Azambuja N, Martinez JV, Calcagnotto ME, Hoefel JR. Seizure and memory outcome followine temporal lobe surgery: selective compared with nonselective approaches for hippocampal sclerosis. *J Neurosurg.* 2006;104:70-8.

12 Palmini A, Gloor P. The localizing value of auras in partial seizures: a prospective and retrospective study. *Neurology.* 1992;42:801-808.

13 Semah F, Picot MC, Adam MD. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence ? *Neurology.* 1998;51:1256-1262.

14 Yacubian EMT. Epilepsias refratárias em adultos. In: Costa JC. et al. *Fundamentos Neurobiológicos das Epilepsias: Aspectos Clínicos e Cirúrgicos.* Vol 2. São Paulo: Lemos Edutorial, 1998. p.

15 Engel JJr. Surgery for seizures. *N Engl J Med.* 1996;334:647-52.

16 French JA, Williamson P, Thadani VM, Darcey TM, Mattson RH, Spencer SS, Spencer DD. Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: I. Results of history and physical examination. *Ann Neurol.* 1993;34:774-80.

17 Williamson PD, French JA, Thadani VM, Kim JH, Novelly RA, Spencer SS, Spencer DD, Mattson RH. Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: II. Interictal and ictal scalp electroencephalography, neuropsychological testing, neuroimaging, surgical results and pathology. *Ann Neurol.* 1993;34:781-7.

-
- 18 Cendes F. Febrile seizures and mesial temporal sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2004;17:161-4.
- 19 Cendes F, Li LM, Watson C, Andermann F, Dubeau F, Arnold DL. Is ictal recording mandatory in temporal lobe epilepsy? Not when the interictal electroencephalogram and hippocampal atrophy coincide. *Arch Neurol*. 2000;57:497-500.
- 20 Rocha JA, Maia AC. Neuroimagem da epilepsia refratária do lobo temporal. In: Cukiert A. *Tratamento Clínico e Cirúrgico das Epilepsias de Difícil Controle*. São Paulo: Lemos Editorial; 2002. p.
- 21 Izquierdo I. *Memória*. Porto Alegre: Artmed; 2002.
- 22 Baddeley A. The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends Cogn Sci*. 2000;4:417-23.
- 23 Palmini A, Haase VG. 'To do or not to do'? The neurobiology of decision-making in everyday life: I: Getting the basics. *Dementia & Neuropsychologia*. 2007, in press.
- 24 Fuster JM. Human neuropsychology and the frontal lobes. In: JMF, editor. *The Prefrontal Cortex: Anatomy, Physiology, and Neuropsychology of the Frontal Lobe*. New York: Lippincott-Raven; 1997. p. 150-184.
- 25 Gazzaniga MS, Ivry RB, Mangun GR. As Funções Executivas e os Lobos Frontais. In: Rosat RM. *Neurociência Cognitiva*. 2 ed. São Paulo: Artmed; 2006. p.
- 26 Bear MF, Connors BW, Paradiso M. *Neurociências: desvendando o sistema nervoso*. 2 ed. Porto Alegre: Artmed; 2002.

27 Magila MC. Epilepsia. In Andrade VM, Santos FH, Bueno OF. Neuropsicologia Hoje. São Paulo: Artes Médicas; 2004. p

28 Gil R. Neuropsicologia. São Paulo: Editora Santos; 2002.

29 Purves D, Augustine G, Fitzpatrick D, Katz L, Lamantia A, Mcnamara J, Williams S. Neurosciências. 2 ed. Porto Alegre: Artmed; 2005.

30 Akanuma N, Koutroumanidis M, Adachi N, Alarcon G, Binnie CD. Presurgical assessment of memory-related brain structures: the Wada test and functional neuroimaging. Seizure. 2003;12:346-58.

31 Richardson MP, Strange BA, Thompson PJ, Baxendale SA, Duncan JS, Dolan RJ. Pre-operative verbal memory fMRI predicts post-operative memory decline after left temporal lobe resection. Brain. 2004;127:2419-26.

32 Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. Principles of Neural Science. USA: McGraw-Hill; 2000.

33 Milner B. Disorders of learning and memory afther temporal lobe lesions in man. Clin Neurosurg. 1975;19:421-46.

34 Helmstaeder C L, Elger CE, Hunfnagel A, Zenter J, Scramm J. Different Effects of Left Anterior Temporal Lobectomy, Selective Amygdalohippocampectomy, and Temporal Cortical Lesionectomy on Verbal learning, Memory and Recognition. J Epilepsy. 1996;9: 39-45.

35 Azambuja LS. Funções de memória após lobectomia temporal anterior e amigdalohipocampectomia seletiva: um estudo comparativo. [Dissertação de Mestrado]. Porto Alegre: Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, 2005.

36 Engel JJr, Shewmon DA. Overview: Who should be considered a surgical candidate? In: Engel JJr., editor. *Surgical Treatment of the epilepsies*. 2 ed. New York: Raven Press; 1993. p. 23-34.

37 Wyler AR, Hermann BP, Somes G. Extent of medial temporal resection on outcome from anterior temporal lobectomy: a randomized, prospective study. *Neurosurgery*. 1995;37:982-90.

38 Yasargil MG, Teddy PJ, Roth P. Selective amygdalo-hippocampectomy. *Operative anatomy and surgical technique*. *Adv Techn Stand Neurosurg*. 1985;12:92-123.

39 Martin RC, Sarwrie SM, Edwards R, Roth DL, Faught E, Kuzniecky RI et al. Investigation os executive function change following anterior temporal lobectomy: selective normalization of verbal fluency. *Neuropsychology*. 2000;14:501-8.

40 Kim CH, Lee AS, Yoo HJ, Kang JK, Lee JK. Executive performance on the wisconsin card sorting test in temporal lobe epilepsy. *Eur Neurol*. 2007;57:39-46. Epub 2006 Nov.

41 Barkley RA. Genetics of Childhood Disorders: XVII. ADHD, Part 1: The Executive Functions and ADHD. *JAACAP*. 2000;39:8.

42 Capilla A, Romero C, Maestu F, Campo P, Fernandez S, Gonzalez-Marques J et al. Emergence and brain development of executive functions. *Acta Spanish Psychiatry*. 2004;32:377-86.

-
- 43 Nagy Z, Westerberg H, Klingbert T. Maturation of white matter is association with the development cognitive functions during childhood. *J. Cognitive Neuroscience*. 2004;16:1227-33.
- 44 Damasio A. *O erro de Descartes. Emoção, razão e o cérebro humano*. São Paulo: Companhia das Letras; 1996.
- 45 Tranel D, Neuropsychological assessment. *Psychiatr Clin North Am*. 1992 Jun;15(2):283-99.
- 46 Devinsky O, Morrell MJ, Vogt BA. Contributions of anterior cingulate cortex to behavior. *Brain*. 1995;118:279-306.
- 47 Milner B. Effects of different brain lesions on card sorting. *Arch Neurol*. 1963;9:90-100.
- 48 Hermann BP, Seidenberg M, Schoenfeld J, Davis MD. Neuropsychological Characteristics of the Syndrome of Mesial Temporal Lobe Epilepsy. *Arch Neuro*. 1997;54:369-76.
- 49 Fossati P, Coyette F, Ergis AM, Allilaire JF. Influence of age and executive functioning on verbal memory of inpatients with depression. *J Affect Disord*. 2002 Apr;68(2-3):261-71.
- 50 Nelissen N, Van Paesschen W, Baete K, Van Laere K, Palmieri A, Van Billoen H, Dupont P. Correlations of interictal FDG-PET metabolism and ictal SPECT perfusion changes in human temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Neuroimage*. 2006 Aug 15; 32(2):684-95.
- 51 Savic I, Altshuler L, Baxter L, Engel JJr. Pattern of interictal hypometabolism in PET scans with fludeoxyglucose F 18 reflects prior seizure types in patients with mesial temporal lobe seizures. *Arch Neurol*. 1997 Feb;54(2):129-36.

52 Duarte PS, Zhuang H, King D, Alavi A. Brain hypometabolism in patients with mesial-temporal sclerosis demonstrated by FDG-PET. *Arq Neuropsiquiatr.* 2000;58(3B):869-76.

53 Van Paesschen W, Dupont P, Van Driel G, Van Billoen H, Maes A. SPECT perfusion changes during complex partial seizures in patients with hippocampal sclerosis. *Brain.* 2003 May;126(Pt 5):1103-11.

54 Lieb JP, Dasheiff RM, Engel JJr. Role of the frontal lobes in the propagation of mesial temporal lobe seizures. *Epilepsia.* 1991;32:822-37.

55 Huettel SA, Misiurek J, Jurkowski AJ, McCarthy G. Dynamic and strategic aspects of executive processing *Brain Res.* 2004 Mar 12;1000(1-2):78-84.

56 Blumenfeld H, Rivera M, McNally KA, Davis K, Spencer D, Spencer SS. Ictal neocortical slowing in temporal lobe epilepsy. *Neurology.* 2004;63:1015-21.

57 Drake M, Allegri RF, Thomson A. Alteracion cognitiva ejecutiva de tipo prefrontal en pacientes con epilepsia del lobulo temporal mesial. *Medicina.* 2000;60:453-6.

58 Hermann BP, Wyler AR, Ritchie ET. Wisconsin Card Sorting Test performance in patients with complex partial seizures of temporal lobe origin. *Journal Clinical Experimental Neuropsychology.* 1988;10:467-76.

59 Jacoby A, Baker GA, Steen N, Potts P, Chadwick DW. The clinical course of epilepsy and its psychosocial correlates: findings from a U.K. Community study. *Epilepsia.* 1996 Feb;37(2):148-61.

60 Altshuler LL, Devinsky O, Post RM, Theodore W. Depression, anxiety, and temporal lobe epilepsy. Laterality of focus and symptoms. *Arch Neurol.* 1990 Mar;47(3):284-8.

61 Beblo T, Herrmann M. Neuropsychological deficits in depressive disorders. *Fortscr Neurol Psychiatr.* 2000;68:1-11.

62 Degl'Innocenti A, Agren H, Backman L. Executive deficits in a major depression. *Acta Psychiatr Scand.* 1998;97:182-8.

63 Frodl T, Schaub A, Banac S, Charypar M, Jager M, Kummler P, et al. Reduced hippocampal volume correlates with executive dysfunctioning in major depression. *J Psychiatry Neurosci.* 2006 Sep;31(5):316-23.

64 Stordal KI, Lundervold AJ, Egeland J, Mykletun A, Asbjørnsen A, Landro NI, et al. Impairment across executive functions in recurrent major depression. *Nord Journal Psychiatry.* 2004;58:41-7.

65 Sheehan D, Lecrubeier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E et al. The Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): The Development and Validation of a Structured Diagnostic Psychiatric Interview for DSM- IV and CID-10. *J Clin Psychiatry.* 1998; 59(suppl 20):22-33.

66 Cunha JA, Trentini CM, Argimon IL, Oliveira MS, Werlang BG, Prieb RG. *Wisconsin de Classificação de Cartas. Manual revisado e ampliado. Adaptação e Padronização Brasileira.* São Paulo: Casa do Psicólogo; 2005.

67 Golden CJ, Shawna M. *Stroop Color and Word Test. A Manual for Clinical and Experimental Uses.* Florida: Stoelting; 2002.

68 Cunha JA. *Manual da versão em português das Escalas Beck.* São Paulo: Casa do Psicólogo; 2001.

69 Tombaugh, TN, Kozak J, Rees, L. Normative data for the controlled oral word association test. Personal communication; 1996.

70 Wechsler D. Teste de inteligência para adultos WAIS-III. Adaptação e Padronização Brasileira. São Paulo: Casa do Psicólogo;2005.

71 Wescheler D. Weschler Memory Scale-revised. San Antonio: The Psychological Corporation; 1987.

72 Dupont S, Tanguy ML, Clemenceau S, Adam C, Hazemann P, Balac M. Long-term prognosis and psychosocial outcomes afther surgery for MTLE. *Epilepsia*. 2006; 47:2115-24.

73 Giovagnoli AR. Relation of sorting impairment to hippocampal damage in temporal lobe epilepsy. *Neuropsychologia*. 2001; 39:140-50.

74 Mikati MA, Comair YG, Rahi A. Normalization of quality of life trhee years afther temporal lobectomy: a controlled study. *Epilepsia*. 2006; 47:928-33.

75 Getz K, Hermann BP, Bell B, Dow C, Jones J, Woodard A. Negative symptoms in temporal lobe epilepsy. *Am J Psychiatry*. 2002; 59:644-51.

76 Getz K, Hermann B, Seidenberg M, Bell B, Dow C, Jones J et al. Negative symptoms and psychosocial status in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*. 2003; 53:240-4.

77 Takaya S, Hanakawa T, Hashikawa K, Ikeda A, Sawamoto N, Naganne T, et al. Prefontral Hypofunction in patients with intractable mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 2006; 67:1674-6.

78 Martin RC, Sawrie SM, Gilliam FG, Palmer CA, Faught E. Winsconsin card Sorting performance in patients with temporal lobe epilepsy: clinical and neuroanatomical correlates. *Epilepsia*. 2000;41:1626-32.

79 Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med.* 2000; 342:314-9.

80 Berman KF, Ostrem JL, Randolph C, Gold J, Goldberg TE, Coppola R, et al. Physiological activation of a cortical network during performance of the Wisconsin Card Sorting Test: a positron emission tomography study. *Neuropsychologia.* 1995; 33:1027-46.

81 Stratta P, Daneluzzo E, Prosperini P, Bustini M, Mattei P, Russi A. Is Wisconsin Card Sorting Test performance related to “working memory” capacity? *Schizophr Res.* 1997; 27:11-9.

82 Cabeza R, Nyberg L. Neural bases of learning and memory: functional neuroimaging evidence. *Current Opinion in Neurology.* 2000; 13:415-21.

83 Golby AJ, Poldrack RA, Brewer JB, Spencer D, Desmond JE, Aron AP, et al. Material-specific lateralization in the medial temporal lobe and prefrontal cortex during memory encoding. *Brain.* 2001; 124:1841-54.

84 Costa DI. Avaliação da memória visual, em indivíduos saudáveis, pela ressonância magnética funcional. [Dissertação de Mestrado]. Porto Alegre: Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, 2006.

85 Martin JH. *Neuroanatomia: texto e Atlas.* 2ed. Rio de Janeiro: Artmed; 1998.

86 Branco DM, Suarez RO, Whalen S, O’Shea JP, Nelson AP, da Costa JC, et al. Functional MRI of memory in the hippocampus: Laterality indices may be more meaningful if calculated from whole voxel distributions. *Neuroimage.* 2006; 32:592-602.