

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE  
TESE DE DOUTORADO**

**ROBERTA DE FIGUEIREDO GOMES**

**PERFORMANCE DE MEMÓRIA AO LONGO DE MAIS DE UMA DÉCADA EM  
PACIENTES LIVRES DE CRISES APÓS A CIRURGIA DE LOBO TEMPORAL  
ASSOCIADA À ESCLEROSE HIPOCAMPAL**

**PORTO ALEGRE  
2016**

---

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE  
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: NEUROCIÊNCIAS**

**Tese de doutorado**

**PERFORMANCE DE MEMÓRIA AO LONGO DE MAIS DE UMA DÉCADA EM  
PACIENTES LIVRES DE CRISES APÓS A CIRURGIA DE LOBO TEMPORAL  
ASSOCIADA À ESCLEROSE HIPOCAMPAL**

**ROBERTA DE FIGUEIREDO GOMES**

**ORIENTADOR: Prof. Dr. André Luis Fernandes Palmini**

**CO-ORIENTADORA: Profa. Dra. Mirna Wetters Portuguez**

**Porto Alegre  
2016**

---

---

**ROBERTA DE FIGUEIREDO GOMES**

**PERFORMANCE DE MEMÓRIA AO LONGO DE MAIS DE UMA DÉCADA EM  
PACIENTES LIVRES DE CRISES APÓS A CIRURGIA DE LOBO TEMPORAL  
ASSOCIADA À ESCLEROSE HIPOCAMPAL**

Tese 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 para a  
obtenção do título de Doutor em Ciências da  
Saúde, área de concentração: Neurociências

**ORIENTADOR: Prof. Dr. André Luis Fernandes Palmini**

**CO-ORIENTADORA: Profa. Dra. Mirna Wetters Portuguez**

**Porto Alegre  
2016**

---

---

## FICHA CATALOGRÁFICA

### Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

G633e Gomes, Roberta de Figueiredo

Performance de memória ao longo de mais de uma década em pacientes livres de crises após a cirurgia de lobo temporal associada à esclerose hipocampal. / Roberta de Figueiredo Gomes. – Porto Alegre, 2016.

186f. gráf. tab. il. Inclui artigo científico submetido à publicação.

Tese (Doutorado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Mestrado em Medicina e Ciências da Saúde. Área de Concentração: Neurociências.

Orientador: Prof. Dr. André Luis Fernandes Palmi

Co-Orientadora: Profa. Dra. Mirna Wetters Portuguez

1. Medicina. 2. Epilepsia de Lobo Temporal. 3. Lobectomia Temporal Anterior. 4. Amigdalohipocampectomia Seletiva. 5. Memória. 6. Estudos de Coortes. I. Palmi, André Luis Fernandes. II. Portuguez, Mirna Wetters. III. Título.

CDD 616.853

**Bibliotecária Responsável: Elisete Sales de Souza - CRB 10/1441**

---

---

*A coisa mais indispensável a um homem  
é reconhecer o uso que deve fazer  
do seu próprio conhecimento.*

*Platão*

---

---

## AGRADECIMENTOS

Ao professor Dr. André Luis Fernandes Palmini, pela amizade, apoio, estímulo e orientação deste estudo.

À professora Dra. Mirna Wetters Portuguez, minha co-orientadora, pela amizade, paciência e dedicação para que eu finalizasse esta etapa tão importante na minha vida. Ainda, agradeço a ela por todos os ensinamentos nos oito anos que estivemos juntas, sempre incentivando meu aprendizado. Minha eterna gratidão e carinho.

Ao neurocirurgião Dr. Eliseu Paglioli Neto, pelos ensinamentos e pelas contribuições na realização deste estudo.

Ao programa de Pós-graduação em Medicina e Ciências da Saúde, pela oportunidade de cursar o doutorado.

Às colegas Valéria Fagundes e Maria Luiza Braghirolli, pela parceria, disponibilidade e auxílio na fase inicial deste estudo.

Às colegas e amigas Adriana Machado Vasques, Ângela Maria de Freitas, Eloisa Elena Ferreira e Daniela Henkel Blauth, pelo apoio, incentivo, carinho e amizade.

À CAPES pela bolsa de doutorado, possibilitando o meu aprimoramento.

À equipe do Programa de Cirurgia da Epilepsia do Hospital São Lucas da PUCRS, em especial ao Yuri Magalhães.

Aos pacientes que realizaram a cirurgia da epilepsia de lobo temporal com a equipe do Programa de Cirurgia da Epilepsia do Hospital São Lucas da PUCRS, pela disponibilidade e atenção, meu eterno agradecimento.

Às estatísticas Msc. Ceres Oliveira e Msc. Luisa Coelho, pelo carinho, incentivo, disponibilidade e pelos ensinamentos de estatística.

À minha família, pelo apoio incansável nesta trajetória, sempre com muita paciência e compreensão, em especial para minha mãe Iolanda Lima Sanchotene e minha amada avó Yvonne Lima Sanchotene (*para sempre*), por todo o amor e por sempre estarem ao meu lado nas horas difíceis.

Ao meu amado marido Hostilio Bastos Ferreira Filho, pelo amor, apoio, parceria, incentivo e paciência durante esta trajetória.

---

---

## RESUMO

**Objetivo:** Descrever a dinâmica de evolução da memória entre o período pré-operatório, os primeiros anos após a cirurgia e no longo prazo, 10 ou mais anos mais tarde, determinando as variáveis que se relacionam com essa trajetória.

**Pacientes e métodos:** Estudamos funções específicas de memória em 54 pacientes com ELT unilateral (34 à esquerda) com EH verificada patologicamente, que estavam livres de crises por 10 ou mais anos após amigdalohipocampectomia seletiva (AHS) ou lobectomia temporal anterior (LTA). Testes neuropsicológicos padronizados foram aplicados antes da cirurgia (P1), de 1 a 4 anos após a cirurgia (P2), e novamente 10 anos ou mais após a cirurgia (P3). A performance foi analisada de acordo com 2 critérios distintos e a regressão logística avaliou variáveis associadas à função de memória em cada ponto no tempo.

**Resultados:** Os pacientes operados no hemisfério direito tiveram uma performance significativamente melhor do que aqueles operados à esquerda em testes de memória e aprendizagem verbal em P2 ( $p=0,002$ ;  $0,002$ ) e P3 ( $p=0,013$ ;  $0,008$ ). Apesar de uma bateria específica para memória verbal, cerca de metade dos pacientes com EH esquerda apresentaram memória verbal e aprendizagem pré-operatória normais. Estes foram associados com piora significativa nos primeiros anos (P2) e, no longo prazo (P3), em comparação com aqueles que já estavam com alteração no pré-operatório ( $p<0,015$  e  $p<0,001$  para a memória verbal;  $p=0,029$  e  $p=0,045$  para a aprendizagem verbal). No entanto 70% e 50% dos pacientes com performance pré-operatória normal, respectivamente, na memória e aprendizagem verbais, sustentaram a função dentro da normalidade nos primeiros anos, embora a maioria tenha piorado no longo prazo. Da mesma forma, cerca de 30% dos pacientes com escores disfuncionais no pré-operatório melhorou significativamente a performance em memória verbal e aprendizagem nos primeiros anos, mas a maioria piorou novamente no longo prazo. Além disso, pacientes com escores normais em P2 pioraram significativamente no longo prazo, comparados com aqueles com escores alterados nos primeiros anos. Curiosamente, 15% dos pacientes com performance alterada voltaram a apresentar uma performance normal da aprendizagem verbal entre os primeiros anos e no longo prazo. Performance de memória visual seguiu a mesma tendência de piora significativa no longo prazo para os pacientes que melhoraram ou sustentaram a performance normal entre P1 e P2. Para os pacientes operados no hemisfério direito, a performance da memória e aprendizagem verbal não diferiram estatisticamente entre os três pontos no tempo, independentemente do estado funcional em P1 e P2. No entanto, apenas uma minoria dos que melhoraram entre P1 e P2 sustentaram esta melhora no longo prazo. Por outro lado, a performance da memória visual foi sustentada no longo prazo para a maioria dos pacientes que melhoraram nos primeiros anos. Risco de declínio de memória verbal tardia ou aprendizagem verbal entre o período pré-operatório (P1) e os primeiros anos do pós-operatório (P2) aumentou significativamente em pacientes com escores pré-operatórios normais, idade mais jovem, cirurgia no hemisfério esquerdo e baixos níveis de escolaridade. Por sua vez, piora funcional entre os primeiros anos do pós-operatório (P2) e no longo prazo (P3) em todos os domínios de memória foi significativamente associada com escores pré-operatórios normais e baixos níveis de escolaridade. Declínio na aprendizagem verbal ou memória visual tardia também foi associado com a cirurgia no hemisfério esquerdo e técnica cirúrgica não seletiva. Escores de depressão e ansiedade não tiveram impacto na função da memória no longo prazo, ao passo que a memória visual preservada associou-se com melhor qualidade de vida.

**Conclusões:** Estes achados lançam uma nova luz sobre a trajetória de funções de memória após a cirurgia para ELT/EH. Especificamente, destacam que, apesar de um hipocampo

---

---

esclerótico, funções de memória são preservadas antes da cirurgia e, muitas vezes permanecem normais ou voltam ao normal nos primeiros anos do pós-operatório, sugerindo reorganização ativa ou plasticidade. No entanto tal função preservada raramente é sustentada no longo prazo, indicando a possibilidade de que a progressão da doença supera a plasticidade ao longo dos anos.

**Palavras-chave:** epilepsia do lobo temporal, esclerose hipocampal, memória verbal, memória visual, trajetória da função de memória, reorganização da função, declínio funcional.

---

---

## ABSTRACT

**Objective:** Describe the dynamics of memory evolution between the preoperative period, the first years after operation and the very long term, 10 or more years later, and to determine variables relate to such trajectory.

**Patients and methods:** We studied material-specific memory function in 54 patients with unilateral TLE (34 left) with pathology-verified HS, who were rendered seizure-free for 10 or more years following selective amygdalohippocampectomy (SAH) or anterior temporal lobectomy (ATL). Standard neuropsychological tests were applied before operation (T1), 1 to 4 years after surgery (T2), and again 10 years or more after operation (T3). Performance was analyzed according to 2 distinct criteria and logistic regression evaluated variables associated with memory function at each point in time.

**Results:** Patients operated in the right hemisphere performed significantly better than those operated on the left in verbal memory and learning tests at T2 ( $p=0,002$ ;  $0,002$ ) and T3 ( $p=0,013$ ;  $0,008$ ). Despite a material-specific battery, around half the patients with left HS have normal preoperative verbal memory and learning. These associated with significant worsening in the first years (T2) and in the long term (T3), compared to those already dysfunctional preoperatively ( $p<0.015$  and  $p<0.001$  for verbal memory;  $p=0.029$  and  $p=0.045$  for verbal learning). However, 70% and 50% of patients with normal preoperative performance respectively in verbal memory and learning sustained normal function in the first years, although the majority worsened in the long term. Likewise, roughly 30% of patients with dysfunctional scores preoperatively significantly improved performance in verbal memory and learning in the first years, but most worsened again in the long term. Furthermore, those with normal scores at T2 worsened significantly more in the long term than those with abnormal scores in the first years. Interestingly, 15% of patients reversed from a dysfunctional to a normal performance in verbal learning between the first years and the long term. Performance in visual memory followed the same trend of significant worsening in the long term for patients who improved or sustained normal performance between T1 and T2. For patients operated in the right hemisphere, performance in verbal memory and learning did not statistically differ between the three time points, irrespective of functional status at T1 and T2. However, only the minority of those who improved between T1 and T2 sustained improvement in the long term. On the other hand, performance in visual memory was sustained in the long term for most patients who improved in the first years. Risk of worsening for delayed verbal memory or verbal learning between preoperative status (T1) and the first postoperative years (T2) was significantly increased by normal preoperative scores, younger age, surgery in the left hemisphere and low schooling levels. On its turn, functional worsening between the first post-operative years (T2) and the long-term (T3) in all memory domains was significantly associated with normal preoperative scores and low schooling levels. Worsening for verbal learning or delayed visual memory was also associated with surgery in the left hemisphere and nonselective surgical technique. Depression and anxiety scores did not impact in memory function in the long term, whereas preserved visual memory associated with better quality of life.

**Conclusions:** These findings shed a new light into the trajectory of memory functions following surgery for TLE/HS. They specifically highlight that despite a sclerotic hippocampus, material-specific memory functions are often preserved before operation and often remain normal or revert to normal in the first few postoperative years, suggesting active reorganization or plasticity. However, normal function is rarely sustained in the long term, indicating the possibility that disease progression surpasses plasticity over the years.

---

---

**Keywords:** temporal lobe epilepsy, hippocampal sclerosis, verbal memory, visual memory, trajectory of memory function, reorganization of function, functional decline.

---

---

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>AHS</b>	Amigdalohipocampectomia Seletiva
<b>BAI</b>	Inventário de Ansiedade Beck
<b>BDI</b>	Inventário de Depressão Beck
<b>CA 1</b>	Corno de Amon 1
<b>CA 2</b>	Corno de Amon 2
<b>CA 4</b>	Corno de Amon 4
<b>CPC</b>	Crises parciais complexas
<b>CPS</b>	Crises parciais simples
<b>DP</b>	Desvio-padrão
<b>EEG</b>	Eletroencefalograma
<b>EH</b>	Esclerose hipocampal
<b>ELT</b>	Epilepsia de lobo temporal
<b>ELT/EH</b>	Epilepsia de lobo temporal associada à esclerose hipocampal
<b>ELTM</b>	Epilepsia de lobo temporal mesial
<b>ELTN</b>	Epilepsia de lobo temporal neocortical
<b>FAE</b>	Fármaco(s) antiepiléptico(s)
<b>fMRI</b>	Ressonância Magnética Funcional
<b>HSL-PUCRS</b>	Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
<b>ILAE</b>	<i>International League Against Epilepsy</i>
<b>LT</b>	Lobo temporal
<b>LTA</b>	Lobectomia Temporal Anterior
<b>OMS</b>	Organização Mundial da Saúde
<b>P1</b>	Período pré-cirúrgico
<b>P2</b>	Período pós-cirúrgico (1 a 4 anos)
<b>P3</b>	Período pós-cirúrgico (10 anos ou mais)
<b>PCE</b>	Programa de cirurgia da epilepsia
<b>PUCRS</b>	Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
<b>QOLIE-31</b>	<i>Quality of Life in Epilepsy Intentory 31</i>
<b>QOLIE-89</b>	<i>Quality of Life in Epilepsy Intentory 89</i>
<b>QQV-65</b>	Questionário de Qualidade de Vida 65
<b>QV</b>	Qualidade de vida
<b>RAVLT</b>	Teste de Aprendizado Auditivo Verbal de Rey
<b>RNM</b>	Ressonância Nuclear Magnética
<b>SPSS</b>	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
<b>TCLE</b>	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
<b>VÍDEO-EEG</b>	Vídeo-eletroencefalograma
<b>WMS-R</b>	Escala de Memória de Wechsler-Revisada

---

---

## LISTA DE FIGURAS

<b>FIGURA 1.</b> Classe de Engel I.....	45
<b>FIGURA 2.</b> Performance da memória verbal tardia nos diferentes pontos da evolução dos 34 pacientes com ELT/EH operados à esquerda.....	63
<b>FIGURA 3.</b> Performance da memória visual tardia nos diferentes pontos da evolução dos 34 pacientes com ELT/EH operados à esquerda.....	68
<b>FIGURA 4.</b> Performance da aprendizagem verbal nos diferentes pontos da evolução dos 34 pacientes com ELT/EH operados à esquerda.....	73
<b>FIGURA 5.</b> Performance da memória verbal tardia nos diferentes pontos da evolução dos 20 pacientes com ELT/EH operados à direita.....	78
<b>FIGURA 6.</b> Performance da memória visual tardia nos diferentes pontos da evolução dos 20 pacientes com ELT/EH operados à direita.....	82
<b>FIGURA 7.</b> Performance da aprendizagem verbal nos diferentes pontos da evolução dos 20 pacientes com ELT/EH operados à direita.....	86
<b>FIGURA 8.</b> Performance das funções de memória nos períodos P1, P2 e P3 (n=54) ...	88

---

---

## LISTA DE TABELAS

<b>TABELA 1.</b> Dados sociodemográficos e clínicos .....	58
<b>TABELA 1.</b> (continuação): Dados sociodemográficos e clínicos .....	59
<b>TABELA 2.</b> Comparação e variação do número de FAE nos períodos P1 e P2-P3 .....	60
<b>TABELA 3.</b> 34 pacientes com ELT/EH operados do hemisfério esquerdo: trajetória da memória verbal tardia .....	64
<b>TABELA 3.</b> (continuação): 34 pacientes com ELT/EH operados do hemisfério esquerdo: trajetória da memória verbal tardia .....	65
<b>TABELA 4.</b> 34 pacientes com ELT/EH operados do hemisfério esquerdo: trajetória da memória visual tardia.....	69
<b>TABELA 4.</b> (continuação): 34 pacientes com ELT/EH operados do hemisfério esquerdo: trajetória da memória visual tardia.....	70
<b>TABELA 5.</b> 34 pacientes com ELT/EH operados do hemisfério esquerdo: trajetória da aprendizagem verbal .....	74
<b>TABELA 5.</b> (continuação): 34 pacientes com ELT/EH operados do hemisfério esquerdo: trajetória da aprendizagem verbal .....	75
<b>TABELA 6.</b> 20 pacientes com ELT/EH operados do hemisfério direito: trajetória da memória verbal tardia .....	79
<b>TABELA 7.</b> 20 pacientes com ELT/EH operados do hemisfério direito: trajetória da memória visual tardia.....	83
<b>TABELA 8.</b> 20 pacientes com ELT/EH operados do hemisfério direito: trajetória da aprendizagem verbal .....	87
<b>TABELA 9.</b> Fatores independentemente associados ao risco de declínio das funções de memória conforme critério 1 .....	90
<b>TABELA 10.</b> Fatores independentemente associados ao risco de declínio das funções de memória conforme critério 2.....	92
<b>TABELA 11.</b> Comparação da performance das funções de memória conforme o hemisfério operado.....	94
<b>TABELA 12.</b> Comparação da performance das funções de memória conforme a técnica cirúrgica .....	95
<b>TABELA 13.</b> Comparação da performance das funções de memória no período P3 em relação ao sexo .....	96

---

---

<b>TABELA 14.</b> Comparação da performance das funções de memória no período P3 em relação à escolaridade .....	97
<b>TABELA 15.</b> Comparação da performance das funções de memória no período P3 em relação ao uso de FAE .....	97
<b>TABELA 16.</b> Correlação da performance das funções de memória no período P3 com o tempo de duração da epilepsia .....	98
<b>TABELA 17.</b> Avaliação dos níveis de sintomas depressivos e de ansiedade .....	98
<b>TABELA 18.</b> Comparação da performance das funções de memória no período P3 em relação ao Inventário de Depressão Beck (BDI).....	99
<b>TABELA 19.</b> Comparação da performance das funções de memória no período P3 em relação ao Inventário de Ansiedade Beck (BAI) .....	100
<b>TABELA 20.</b> Escores de qualidade de vida .....	100
<b>TABELA 21.</b> Correlação da performance das funções de memória no período P3 com os aspectos de qualidade de vida .....	101
<b>TABELA 22.</b> Comparação da qualidade de vida e seus aspectos no período P3 em relação à atividade profissional remunerada.....	102

---

---

## LISTA DE QUADROS

- QUADRO 1.** Classificação do controle pós-operatório de crises epiléticas de Engel..45
- QUADRO 2.** Cálculo do *Z score* e valores de normalidade e déficit para resultados de memória verbal e visual .....49
- QUADRO 3.** Comparação da memória verbal tardia nos diferentes pontos da evolução dos 34 pacientes com ELT/EH operados à esquerda.....63
- QUADRO 4.** Comparação da memória visual tardia nos diferentes pontos da evolução dos 34 pacientes com ELT/EH operados à esquerda.....68
- QUADRO 5.** Comparação da aprendizagem verbal nos diferentes pontos da evolução dos 34 pacientes com ELT/EH operados à esquerda.....73
- QUADRO 6.** Comparação da memória verbal tardia nos diferentes pontos da evolução dos 20 pacientes com ELT/EH operados à direita .... **Erro! Indicador não definido.**78
- QUADRO 7.** Comparação da memória visual tardia nos diferentes pontos da evolução dos 20 pacientes com ELT/EH operados à direita .....82
- QUADRO 8.** Comparação da aprendizagem verbal nos diferentes pontos da evolução dos 20 pacientes com ELT/EH operados à direita .....86
-

---

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>19</b>
<b>2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....</b>	<b>22</b>
2.1 EPILEPSIA DE LOBO TEMPORAL.....	22
2.2 TRATAMENTO CIRÚRGICO DA EPILEPSIA DE LOBO TEMPORAL .....	23
2.3 AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA E EPILEPSIA .....	26
2.4 MEMÓRIA.....	28
2.4.1 Memória e epilepsia de lobo temporal .....	29
2.5 PLASTICIDADE CEREBRAL.....	31
2.5.1 Fatores preditores associados ao risco de declínio das funções de memória após cirurgia no lobo temporal .....	32
2.6 DEPRESSÃO E ANSIEDADE.....	34
2.7 QUALIDADE DE VIDA E EPILEPSIA .....	36
<b>3 OBJETIVOS .....</b>	<b>40</b>
3.1 OBJETIVO GERAL.....	40
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	40
<b>4 SUJEITOS E MÉTODOS.....</b>	<b>41</b>
4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO .....	41
4.2 TAMANHO AMOSTRAL.....	41
4.3 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA .....	41
4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO .....	42
4.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	43
4.6 AVALIAÇÃO DOS PACIENTES NO PROGRAMA DE CIRURGIA DA EPILEPSIA HSL-PUCRS .....	43
4.7 TÉCNICAS CIRÚRGICAS .....	44
4.8 CONTROLE DE CRISES NO PÓS-OPERATÓRIO .....	44
4.9 FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS .....	46
4.10 PROCEDIMENTOS DE AVALIAÇÃO PÓS-OPERATÓRIA (P3).....	46
4.11 INSTRUMENTOS .....	47
4.11.1 Memória .....	47
4.11.2 Sintomas depressivos e de ansiedade .....	50
4.11.3 Qualidade de vida .....	51

---

---

<b>5 ASPECTOS ÉTICOS</b> .....	<b>54</b>
<b>6 ANÁLISE ESTATÍSTICA</b> .....	<b>55</b>
<b>7 RESULTADOS</b> .....	<b>57</b>
7.1 DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS E CLÍNICOS .....	57
7.1.1 Fármacos antiepilépticos nos períodos pré-cirúrgico e P2-P3 .....	59
7.2 DESEMPENHO DAS FUNÇÕES DE MEMÓRIA .....	60
7.2.1 Trinta e quatro pacientes com esclerose hipocampal no hemisfério esquerdo: trajetória da memória verbal tardia antes e após a cirurgia .....	60
7.2.2 Trinta e quatro pacientes com esclerose hipocampal no hemisfério esquerdo: trajetória da memória visual tardia antes e após a cirurgia.....	66
7.2.3 Trinta e quatro pacientes com esclerose hipocampal no hemisfério esquerdo: trajetória da aprendizagem verbal antes e após a cirurgia .....	71
7.2.4 Vinte pacientes com esclerose hipocampal no hemisfério direito: trajetória da memória verbal tardia antes e após a cirurgia .....	76
7.2.5 Vinte pacientes com esclerose hipocampal no hemisfério direito: trajetória da memória visual tardia antes e após a cirurgia.....	80
7.2.6 Vinte pacientes com esclerose hipocampal no hemisfério direito: trajetória da aprendizagem verbal antes e após a cirurgia .....	84
7.3 VARIAÇÕES INDIVIDUAIS DO DESEMPENHO DAS FUNÇÕES DE MEMÓRIA AO LONGO DE TEMPO .....	88
7.4 FATORES INDEPENDENTEMENTE ASSOCIADOS AO DECLÍNIO DAS FUNÇÕES DE MEMÓRIA .....	89
7.5 DESEMPENHO DAS FUNÇÕES DE MEMÓRIA CONFORME O HEMISFÉRIO OPERADO E TÉCNICA CIRÚRGICA .....	93
7.6 IMPACTO DAS VARIÁVEIS SOCIODEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS NO DESEMPENHO DAS FUNÇÕES DE MEMÓRIA NO PERÍODO P3 .....	96
7.6.1 Sexo (tabela 13) .....	96
7.6.2 Escolaridade (tabela 14) .....	96
7.6.3 Fármacos antiepilépticos .....	97
7.6.4 Duração da epilepsia (tabela 16) .....	98
7.7 SINTOMAS DEPRESSIVOS E DE ANSIEDADE.....	98

---

---

7.8 COMPARAÇÃO ENTRE O DESEMPENHO DAS FUNÇÕES DE MEMÓRIA COM OS NÍVEIS DE SINTOMAS DEPRESSIVOS E DE ANSIEDADE NO PERÍODO P3.....	99
7.9 QUALIDADE DE VIDA (tabela 20) .....	100
7.10 COMPARAÇÃO ENTRE O DESEMPENHO DAS FUNÇÕES DE MEMÓRIA E A QUALIDADE DE VIDA NO PERÍODO P3 (tabela 21).....	101
7.10.1 Qualidade de vida e atividade profissional remunerada.....	101
<b>8 DISCUSSÃO .....</b>	<b>103</b>
8.1 DESEMPENHO DAS FUNÇÕES DE MEMÓRIA .....	105
8.1.1 Trinta e quatro pacientes com esclerose hipocampal no hemisfério esquerdo: trajetória da memória verbal tardia e da aprendizagem verbal antes e após a cirurgia .....	106
8.1.2 Trinta e quatro pacientes com esclerose hipocampal no hemisfério esquerdo: trajetória da memória visual tardia antes e após a cirurgia.....	108
8.1.3 Vinte pacientes com esclerose hipocampal no hemisfério direito: trajetória da memória verbal tardia e da aprendizagem verbal antes e após a cirurgia .....	109
8.1.4 Vinte pacientes com esclerose hipocampal no hemisfério direito: trajetória da memória visual tardia antes e após a cirurgia.....	110
8.2 FATORES INDEPENDENTEMENTE ASSOCIADOS AO DECLÍNIO DAS FUNÇÕES DE MEMÓRIA .....	111
8.3 DESEMPENHO DAS FUNÇÕES DE MEMÓRIA CONFORME O HEMISFÉRIO OPERADO E TÉCNICA CIRÚRGICA .....	115
8.4 IMPACTO DAS VARIÁVEIS SOCIODEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS NO DESEMPENHO DAS FUNÇÕES DE MEMÓRIA NO PERÍODO P3 .....	117
8.4.1 Sexo .....	117
8.4.2 Escolaridade.....	118
8.4.3 Fármacos antiepilépticos .....	118
8.4.4 Duração da epilepsia.....	119
8.5 SINTOMAS DEPRESSIVOS E DE ANSIEDADE.....	120
8.5.1 Comparação entre desempenho das funções de memória com os níveis de sintomas depressivos e de ansiedade no período P3 .....	120
8.6 QUALIDADE DE VIDA .....	121

---

---

8.6.1 Comparação entre o desempenho das funções de memória com a qualidade de vida no período P3.....	122
<b>9 CONCLUSÕES.....</b>	<b>124</b>
<b>10 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>126</b>
<b>11 REFERÊNCIAS .....</b>	<b>127</b>
<b>APÊNDICES .....</b>	<b>141</b>
APÊNDICE A- ARTIGO SUBMETIDO.....	142
APÊNDICE B- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) .....	172
APÊNDICE C- ENTREVISTA.....	173
<b>ANEXOS .....</b>	<b>174</b>
ANEXO A- COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO .....	175
ANEXO B- ESCALA DE MEMÓRIA WECHSLER-REVISADA.....	176
ANEXO C- TESTE DE APRENDIZADO AUDITIVO VERBAL DE REY.....	178
ANEXO D- INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO BECK (BDI).....	179
ANEXO E- INVENTÁRIO DE ANSIEDADE BECK (BAI) .....	181
ANEXO F- QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA (QQV-65).....	182

---

## **1 INTRODUÇÃO**

Epilepsia é uma condição neurológica crônica caracterizada por crises epiléticas espontâneas recorrentes, resultantes de descargas neuronais anormais excessivas (GASTAUT, 1973; ROGAWSKI; PORTER, 1990), que afeta por volta de 50 milhões de pessoas no mundo (WHO, 2001).

Um número extenso de doenças (com etiologias, tratamentos e prognósticos diferentes) pode causar epilepsia, tendo como denominador comum crises epiléticas não provocadas, isto é, que ocorrem na ausência de insulto cerebral agudo de qualquer natureza (ALESSIO et al., 2004; ENGEL, 2001).

Apesar do tratamento clínico adequado, entre um terço e um quarto dos pacientes têm crises epiléticas de difícil controle, frequentemente epilepsia refratária, definida em linhas gerais como controle inadequado das crises, apesar de terapêutica medicamentosa apropriada com fármacos antiepiléticos (FAE) (KWAN et al., 2010; OLIVIER, 1988). Dentre as epilepsias refratárias, aquelas que apresentam crises parciais complexas originadas no lobo temporal são as mais frequentes em adultos (ALESSIO et al., 2004; STASFROM, 2006).

Diferentes etiologias podem afetar os lobos temporais, causando ‘epilepsia de lobo temporal’ (ELT). A etiologia mais prevalente em adultos, e que será o objeto desta tese, é uma alteração com perda seletiva de neurônios em sub-regiões do hipocampo, conhecida como esclerose hipocampal (EH) ou esclerose temporal mesial. Caracteriza-se pela associação entre a presença de crises parciais simples (CPS), com sintomas autonômicos, cognitivos ou viscerais, e crises parciais complexas (CPC), com alteração da consciência. Crises secundariamente generalizadas também podem ocorrer em um número significativo de pacientes (ALESSIO et al., 2004; ILAE, 1989; WIEBE et al., 2001).

Muitas evidências sugerem que, embora causada por uma patologia ‘fixa’ – EH –, a ELT associada à EH (ELT/EH) é uma condição com perda neuronal progressiva e concomitante declínio progressivo do desempenho cognitivo, fundamentalmente em decorrência das crises recorrentes (COAN; CENDES, 2013). Além disso, as funções

---

cognitivas podem ‘flutuar’ conforme a intensidade das crises e os efeitos da medicação (HELMSTAEDTER; ELGER, 2009). A questão de como a cronicidade da epilepsia do lobo temporal – isto é, as crises recorrentes originadas do lobo temporal – afeta as estruturas cerebrais e a cognição ao longo da vida continua a ser um tópico de grande interesse e preocupação (BAXENDALE; THOMPSON; DUNCAN, 2012; BAXENDALE; THOMPSON; SANDER, 2013; DABBS et al., 2012; HELMSTAEDTER; ELGER, 2009; HELMSTAEDTER; REUBER; ELGER, 2002; HERMANN et al., 2006; HERMANN et al., 2007; MANSOURI et al., 2014; SEIDENBERG; PULSIPHER; HERMANN, 2007; SHAH et al., 2015).

Vários estudos demonstram que a epilepsia com início na infância e adolescência apresenta um impacto significativo sobre a cognição e, com o passar dos anos, a refratariedade das crises pode levar a déficits cognitivos significativos na idade adulta (DABBS et al., 2012; HELMSTAEDTER; ELGER, 2009; HELMSTAEDTER; REUBER; ELGER, 2002; HERMANN et al., 2006; HERMANN et al., 2007), sendo os déficits de memória os mais frequentes, principalmente quando o foco epiléptico é bilateral ou localizado no lobo temporal dominante para a linguagem (BLUME, 2003; HELMSTAEDTER, 2013). Entretanto a cronicidade da epilepsia pode ativar processos de compensação funcional e plasticidade, particularmente em pacientes cuja epilepsia iniciou precocemente, sendo esse efeito diminuído com o passar da idade, apesar de a janela de tempo exata para a compensação funcional significativa das diferentes capacidades cognitivas não ser conhecida (ELGER; HELMSTAEDTER; KURTEN, 2004).

Embora a plasticidade seja mais eficaz na infância, uma série de evidências – principalmente decorrentes da análise de pacientes submetidos à cirurgia da epilepsia (ELGER; HELMSTAEDTER; KURTEN, 2004) – sugere que, em menor grau, a compensação e a reorganização funcional ocorrem também em adultos com epilepsia. Entretanto, a exata evolução temporal desta reorganização e seu real impacto sobre a cognição não estão claros (SHERMAN et al., 2011).

O universo da epilepsia é bastante complexo, e o impacto de crises epilépticas recorrentes, que surgem de forma espontânea e desavisada, ultrapassa meramente o risco físico e social. Questões importantes a serem elucidadas dizem respeito ao impacto da epilepsia nas emoções, ao efeito do tratamento com FAE no funcionamento cerebral (especialmente na cognição) e ao quanto o tratamento cirúrgico da epilepsia (remoção de

---

## *Introdução*

---

estruturas claramente patológicas responsáveis por descargas epiléticas e crises recorrentes) pode interferir na cognição. Essas questões são claramente relevantes do ponto de vista clínico (MONTI; MELETTI, 2015), como também são os aspectos que dizem respeito à qualidade de vida, pois as consequências psicológicas e sociais das crises epiléticas e da epilepsia podem ser devastadoras para o paciente (SOUZA, 2001).

Nesta tese, procuramos abordar a questão da progressão das alterações, compensação funcional e plasticidade nos circuitos de memória em pacientes com ELT/EH. Para tal, analisamos a performance das funções de memória de um grupo homogêneo de pacientes, antes e em diferentes pontos após o procedimento cirúrgico.

A motivação para este estudo foi a possibilidade de maior compreensão de como se dá a reorganização e compensação funcional das funções de memória após cirurgias que efetivamente livrem os pacientes de crises recorrentes, eliminando, assim, a variável recorrência de crises na performance pós-operatória em testes de memória. Não há estudos comparando performance das funções de memória verbal e visual em pacientes livres de crises epiléticas, em distintos pontos ao longo do tempo: antes da cirurgia, alguns anos após e muitos anos após. Além disso, não há dados sobre a comparação das performances em cada um dos pontos e sua relação com variáveis epileptológicas, cirúrgicas e emocionais.

Assim o objetivo principal deste estudo foi avaliar a trajetória das funções de memória verbal e visual em pacientes operados para ELT/EH e livres de crises por mais de uma década após a cirurgia. Além disso, o estudo buscou relacionar a performance entre os diversos pontos no tempo, levando em conta variáveis epileptológicas, cirúrgicas e emocionais. Por fim, buscamos definir as probabilidades de que mudanças positivas ou negativas na performance de diversos domínios da memória sustentem-se ao longo tempo.

---

## 2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 2.1 EPILEPSIA DE LOBO TEMPORAL

A epilepsia de lobo temporal (ELT) é uma forma comum de epilepsia focal que se torna refratária ao tratamento medicamentoso, correspondendo a 40% dos casos de epilepsias refratárias em jovens e adultos (ENGEL; SHIELDS, 1997; GASTAUT et al., 1975; WIESER et al., 2001).

Por ser uma epilepsia refratária, o procedimento cirúrgico é frequentemente utilizado, pois apenas 11% dos pacientes apresentam total controle das crises epilépticas com o uso de FAE (SEMAH et al., 1998; WIESER, 2004).

Conforme a localização anatômica do início das crises epilépticas, a ELT pode ser classificada em ELT mesial (ELTM), quando as crises tem origem no hipocampo, uncus ou amígdala; ou ELT neocortical (ELTN), quando as crises originam-se nas superfícies laterais e inferiores do lobo temporal (VELASCO, 2010).

A semiologia ictal consiste frequentemente em uma aura (ou componente parcial simples da crise epiléptica, com pleno conhecimento do paciente) com sensações epigástricas e alterações dismnésticas como *déjà vu* ou *jamais vu*, seguidas por olhar fixo não responsivo, movimentos automáticos (automatismos) oroalimentares, postura distônica da mão contralateral ao lobo temporal epileptogênico e automatismos motores estereotipados da mão ipsilateral (FRENCH et al., 1993; GLOOR, 1990). Disfunção cognitiva e de linguagem pós-ictal podem estar presentes, mais frequentemente quando o hemisfério dominante (esquerdo) é envolvido (ANDRADE-VALENÇA et al., 2006).

O achado anatomopatológico mais frequentemente removido cirurgicamente em pacientes com ELT é a esclerose hipocampal (EH), caracterizando o que denominamos de epilepsia de lobo temporal associada à esclerose hipocampal (ELT/EH) (PAGLIOLI et al., 2004; PAGLIOLI et al., 2006). Essa condição corresponde a 70% das intervenções cirúrgicas nos programas de cirurgia da epilepsia (LEE et al., 1998; HOFMAN et al., 2011).

---

A EH foi observada pela primeira vez em 1825 (BOUCHET; CAZAUVIEILH, 1825) e descrita como a afecção de neurônios em regiões específicas do hipocampo, com preservação de outras regiões. Resumidamente, caracteriza-se pela perda neuronal e gliose seletivas, no subcampo CA1 e no hilo hipocampal (também denominado subcampo CA4), com preservação relativa do subcampo CA2, *subiculum* e giro denteado (BABB, 1987). Mais recentemente, observou-se que alguns pacientes apresentam o quadro histopatológico completo (acometimento de CA1 e CA4), enquanto outros têm apenas envolvimento de CA1 ou de CA4, caracterizando subtipos distintos de uma nova classificação da EH (BLÜMCKE et al., 2013).

O eletroencefalograma (EEG) interictal pode demonstrar anormalidades lentas intermitentes nos lobos temporais, descargas epileptiformes ântero-mesiais unilaterais ou bilaterais independentes (MATHERN et al., 1997). Esta distribuição é compatível com os achados de imagem funcional, que confirmam as estruturas temporais mesiais envolvidas (CENDES et al., 2002).

## 2.2 TRATAMENTO CIRÚRGICO DA EPILEPSIA DE LOBO TEMPORAL

Apesar de um número significativo de pacientes ter a epilepsia controlada com FAE, o restante continua a ter crises epilépticas, o que gera efeitos negativos sobre a qualidade de vida, morbidade e risco de mortalidade (MUELLER; BATEMAN; LAXER, 2014). Nesses casos, a cirurgia é o tratamento de escolha (DUNCAN et al., 2006), com taxas de sucesso de 70% a 90% (HELMSTAEDTER et al., 2004b; PAGLIOLI et al., 2004; PAGLIOLI et al., 2006).

Em um dos poucos e pivotaes estudos randomizados em cirurgias de epilepsia, Wiebe et al. (2001) estudaram 80 pacientes com ELT (40 operados e 40 mantidos com medicação). Houve diferença altamente significativa a favor da cirurgia, pois 58% dos pacientes que realizaram a cirurgia ficaram livres das CPC, enquanto apenas 8% dos pacientes mantidos somente com medicação ficaram livres das mesmas crises. Os autores concluíram que a cirurgia foi mais eficaz do que o tratamento medicamentoso, não somente quanto à melhora do controle das crises, mas também da qualidade de vida, das taxas de emprego e da frequência escolar. Outro estudo longitudinal, que incluiu 147 pacientes submetidos à

---

cirurgia da ELT e 102 pacientes que permaneceram sendo tratados clinicamente, mostrou que, após um período de 10 anos de *follow-up*, a cirurgia proporcionou uma melhoria global em 92% dos pacientes (63% dos pacientes ficaram livres das crises, e 50% tiveram redução das crises) (HELMSTAEDTER et al., 2003).

Atualmente, dois procedimentos cirúrgicos são amplamente utilizados para o tratamento da ELT/EH, um seletivo (amigdalohipocampectomia seletiva [AHS]) e um mais amplo, envolvendo também a ressecção das estruturas temporais neocorticais (lobectomia temporal anterior [LTA]) (PAGLIOLI et al., 2004; PAGLIOLI et al., 2006).

A LTA consiste na ressecção de partes anteriores do lobo temporal, que incluem a amígdala, o hipocampo, o pólo temporal e porções variáveis do neocórtex temporal lateral e basal (DOYLE; SPENCER, 1997; FALCONER; TAYLOR, 1968). Já a AHS é restrita às estruturas mesiais do lobo temporal, ou seja, a amígdala, o hipocampo e o giro parahipocampal, e preserva as partes laterais do neocórtex temporal (NIEMEYER, 1958; PAGLIOLI et al., 2004; PAGLIOLI et al., 2006; WIESER; YASARGIL, 1982).

Por ser uma técnica que preserva o córtex lateral e o ‘temporal *stem*’, a AHS seria potencialmente menos agressiva. Entretanto alguns autores relataram um risco mais elevado de recorrência de crises após a AHS, em comparação com a LTA (CHANG; ENGLLOT; VADERA, 2015). Nosso grupo, porém, mostrou resultados rigorosamente idênticos em termos de controle das crises com as duas técnicas. Aproximadamente 70% dos pacientes que se submeteram ao procedimento cirúrgico ficaram livres das crises no último *follow-up*, e ambas as técnicas foram igualmente associadas com melhora da sobrevida estimada pela classificação de Engel (PAGLIOLI et al., 2006). Estes achados foram recentemente estendidos para um seguimento de até 18 anos (HEMB; PALMINI; PAGLIOLI et al., 2013), confirmando que a remoção do neocórtex além da porção mesial do lobo temporal não leva a um melhor resultado de controle das crises em longo prazo.

Outro estudo com 95 pacientes mostrou que as taxas dos que ficaram livres das crises após a AHS e a LTA foram de 78% e 86%, respectivamente, após um período médio de 7 anos de *follow-up*, demonstrando não haver diferença estatisticamente significativa entre as técnicas cirúrgicas no controle das crises (WENDLING et al., 2013). O estudo de Helmstaedter et al. (2003) também não observou diferença entre a AHS e a LTA no controle das crises.

---

As duas técnicas cirúrgicas são bem estabelecidas e eficazes para o tratamento da ELT/EH. Porém, em alguns pacientes, a LTA tem sido associada a um agravamento das funções cognitivas, especialmente da memória (BOUCHER et al., 2015), da linguagem, e quando a cirurgia envolve o hemisfério esquerdo (SHERMAN et al., 2011). No entanto, resultados de melhora da performance neuropsicológica em pacientes que realizaram a AHS, quando comparados a pacientes que realizaram a LTA, parecem não ser consistentes (CHANG; ENGLLOT; VADERA, 2015). Um estudo com 96 pacientes não encontrou diferença significativa nos resultados dos testes neuropsicológicos entre as duas técnicas cirúrgicas, mas observou melhor preservação da nomeação em pacientes operados no hemisfério esquerdo com AHS do que com LTA (MANSOURI et al., 2014).

No programa de Cirurgia da Epilepsia do Hospital São Lucas da PUCRS (PCE/HSL-PUCRS), nos últimos anos, os cirurgiões têm preferido a técnica de ressecção seletiva (AHS), procurando poupar o neocórtex temporal para maior preservação das funções cognitivas (PAGLIOLI et al., 2004; PAGLIOLI et al., 2006).

A cirurgia da epilepsia é um procedimento seguro quanto ao risco de déficits motores, mas inegavelmente tem um risco de comprometimento de funções cognitivas, especialmente da memória. Estudos demonstram que o procedimento cirúrgico apresenta um risco para declínio da memória verbal, após cirurgia no lobo temporal dominante (esquerdo) e da memória visual, após cirurgia no lobo temporal não dominante (direito), mas algumas inconsistências têm sido relatadas (LEE; YIP; JONES-GOTMAN, 2002; VAZ, 2004). Além disso, o declínio cognitivo está associado à frequência e à gravidade das crises (HELMSTAEDTER et al., 2003). Assim, estimar este risco de declínio após a ressecção cirúrgica auxiliaria na decisão de realizar ou não a cirurgia (SHERMAN et al., 2011) e na antecipação dos cenários cognitivos pós-operatórios.

Curiosamente, embora a cirurgia esteja geralmente associada a alterações neuropsicológicas específicas, existem situações em que o procedimento pode melhorar as funções cognitivas. A base teórica para explicar esse fenômeno baseia-se na possibilidade de que a ressecção de estruturas patologicamente afetadas, que geram crises epiléticas recorrentes, traga menos dano do que a persistência dessas estruturas, mantendo-se o impacto continuamente negativo das crises sobre as estruturas 'sãs', que poderiam compensar as funções de memória (SHERMAN et al., 2011).

---

Em um estudo prospectivo, Paglioli et al. (2006) compararam um grupo de 80 pacientes com ELT/EH que realizaram LTA com 81 que realizaram AHS, após um período de 5 anos de *follow-up*. Da amostra total, 86 pacientes realizaram a avaliação das funções de memória pré e pós-operatória, e os resultados mostraram que dos 50 pacientes que realizaram cirurgia no hemisfério esquerdo, 29% dos que realizaram AHS melhoraram significativamente os escores de memória verbal em mais de 1 desvio-padrão (DP); isso ocorreu com apenas 8% dos que realizaram LTA, havendo associação significativa entre AHS e melhora nos escores de memória verbal pós-operatório em pacientes que operaram o hemisfério esquerdo. Já os pacientes que operaram o hemisfério direito não apresentaram resultados estatisticamente significativos.

### 2.3 AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA E EPILEPSIA

A avaliação neuropsicológica de indivíduos com epilepsias focais refratárias consiste na aplicação de testes específicos para mensuração de resultados e análise qualitativa do desempenho do indivíduo, a fim de relacionar os déficits observados no funcionamento cognitivo com possíveis disfunções cerebrais (LEZAK, 2005).

Esta avaliação visa avaliar as funções corticais superiores em sua totalidade (memória, funções executivas, linguagem...) (HELMSTAEDTER, 2004) e para tal são utilizados testes padronizados a fim de estabelecer o perfil clínico de um paciente e avaliar riscos de déficit pós-cirúrgico (JOKEIT; SCHACHER, 2004; JONES-GOTMAN et al., 2010).

Na epilepsia, déficits cognitivos são frequentes e podem ter efeitos negativos sobre o funcionamento diário do paciente. A etiologia desses déficits geralmente é multifatorial, uma vez que fatores estáticos e dinâmicos podem afetar conjuntamente a cognição (ELGER; HELMSTAEDTER; KURTHEN, 2004). Os fatores estáticos referem-se principalmente às lesões cerebrais congênitas ou adquiridas que causam epilepsia e disfunção cognitiva. Fatores dinâmicos incluem a epilepsia ativa, isto é, crises e descargas epilépticas interictais, o tratamento com FAE e as comorbidades psiquiátricas (WITT; HELMSTAEDTER, 2015).

Está bem estabelecido que a avaliação neuropsicológica deve levar em consideração o subtipo de epilepsia, em particular, sua localização, a etiologia da doença e o tratamento

---

medicamentoso em curso, pois todos esses elementos influenciam nos déficits cognitivos apresentados (HELMSTAEDTER; WITT, 2012). Estas informações auxiliam na avaliação da natureza dos déficits (se são transitórios ou crônicos), estimam a probabilidade de recuperação funcional na reabilitação e apoiam as decisões sobre tratamento medicamentoso e cirúrgico (JOKEIT; SCHACHER, 2004).

A ELT/EH afeta vários domínios do funcionamento cognitivo. Geralmente os déficits de memória são o núcleo de fenótipo cognitivo da ELT/EH, mas pode haver déficits variados que incluem um nível baixo de inteligência global, déficits de aprendizagem verbal, habilidades visuo-espaciais e funções executivas (por exemplo, resolução de problemas) (HELMSTAEDTER; WITT, 2012; HERMANN; SEIDENBERG, 2002; JOKEIT; SCHACHER, 2004). Um estudo prospectivo comparou 46 pacientes com ELT e 65 controles saudáveis, e mostrou que aproximadamente 20-25% dos pacientes com ELT apresentaram vulnerabilidade cognitiva na memória, habilidades motoras, nomeação e funções executivas (HERMANN et al., 2006).

Sendo assim, a neuropsicologia é uma parte importante de qualquer programa de atendimento e cirurgia para indivíduos com epilepsia. Ela ocupa uma posição única entre o diagnóstico e a doença, porque é o único método para entendimento do impacto funcional da epilepsia e seu tratamento. A identificação de pontos fortes e dos déficits cognitivos pela avaliação neuropsicológica contribui para uma série de decisões importantes, tais como a identificação de candidatos para a cirurgia, risco de realizar a cirurgia, benefícios e eficácia de tratamentos e reabilitação (JONES-GOTMAN et al., 2010).

## 2.4 MEMÓRIA

Memória é a aquisição, a formação, a conservação e a evocação de informações. O conjunto de memórias de cada um determina aquilo que se denomina personalidade ou forma de ser (IZQUIERDO, 2011).

---

De acordo com McGaugh (2015), é a nossa capacidade mais importante. A função de memória não nos permite simplesmente refletir sobre o passado, ela permite que nossas experiências passadas possam orientar nosso comportamento futuro, sendo essencial para a nossa sobrevivência.

As memórias são subdivididas de acordo com sua duração, conteúdo e função. Em relação ao tempo que permanecem armazenadas, são classificadas como sendo de curta duração e longa duração. A memória de curta duração retém informações por alguns segundos e minutos (de três a seis horas), ou o tempo necessário para que a memória de longa duração se consolide. A de longa duração retém informações que duram mais de seis horas (BADDELEY; WARRINGTON, 1970; MCGAUGH, 2000); e as memórias de longa duração que persistem por muitos meses ou anos são denominadas memórias remotas. A diferença entre as memórias de curta e longa duração reside não em seu conteúdo cognitivo, que pode ser o mesmo, mas sim nos mecanismos subjacentes a cada uma delas (IZQUIERDO, 2011).

Em relação ao conteúdo, o cérebro memoriza as informações e armazena-as por duas maneiras: sob a forma de memória declarativa (explícita), e memória não declarativa (implícita) (COHEN, 1984; SQUIRE, 1992; SQUIRE; ZOLA-MORGAN, 1991).

A memória declarativa fornece uma maneira de representação do mundo externo. É a memória que recordamos de forma consciente e são lembranças de pessoas, lugares, objetos e eventos (COHEN; SQUIRE, 1980; KANDEL, 2001). Ela tem dois componentes principais: a memória semântica (informações gerais, fatos sobre o mundo) e a memória episódica (eventos pessoais, capacidade de reviver um evento de tempo e lugar específico no seu contexto original) (TULVING, 1983).

O sistema de memória declarativa apoia principalmente a aprendizagem, o armazenamento e a recuperação do conhecimento (SQUIRE, 1992; SQUIRE; STARK; CLARK, 2004). Ela está bem adaptada para o rápido aprendizado de eventos específicos, permitindo que o material seja lembrado, comparado e avaliado. As representações armazenadas são flexíveis e orientam o desempenho em diferentes contextos, e as principais estruturas envolvidas são o hipocampo, o córtex entorrinal, perirrinal e o córtex parahipocampal (SQUIRE; ZOLA-MORGAN, 1991).

A memória não declarativa se expressa por meio do desempenho. São hábitos e preferências inacessíveis à lembrança consciente. São moldados por acontecimentos

---

passados que influenciam o nosso comportamento atual e nossos pensamentos, sendo parte fundamental de quem somos (KANDEL et al., 2000; SCHACTER, 1987; SQUIRE; DEDE, 2015). É uma memória para habilidades motoras, perceptivas e outras formas de memória processual, que envolve diferentes sistemas cerebrais: o cerebelo, o corpo estriado e a amígdala (KANDEL, 2012).

Por fim, a memória de trabalho serve para manter durante alguns segundos, no máximo poucos minutos, a informação necessária para a realização de uma tarefa (BADDELEY, 1992). É uma memória que não deixa traços e não produz arquivos, sendo processada fundamentalmente no córtex pré-frontal e fazendo conexões com a amígdala basolateral e o hipocampo, através do córtex entorrinal. No entanto há controvérsias quanto a ela ser considerada um tipo de memória, por ser vista como um sistema gerenciador central que mantém a informação temporariamente, para eventualmente poder entrar ou não na memória propriamente dita (IZQUIERDO, 2011).

#### 2.4.1 Memória e epilepsia de lobo temporal

Em 1954, o neurocirurgião Scoville descreveu o caso de H.M., um paciente com crises refratárias que, após a ablação bilateral das estruturas temporais mesiais, apresentou uma grave perda de memória recente (SCOVILLE; MILNER, 1957). A partir desse caso, passou-se a entender que as estruturas mesiais dos lobos temporais – especialmente os hipocampos e giros para-hipocampais – são fundamentais para a formação de novas memórias episódicas declarativas. Assim, distúrbios de memória de curta e longa duração são frequentemente associados à ELT/EH. Os prejuízos são comuns principalmente quando o foco epileptogênico é bilateral ou quando se localiza no lobo temporal esquerdo (BLUME, 2003; HELMSTAEDTER, 2013).

A cronicidade das crises epilépticas nas estruturas temporais afeta progressivamente a capacidade de aprendizagem e memória (ELGER, 2002). Com frequência, os pacientes relatam piora significativa da qualidade de vida devido a alterações cognitivas (CORCORAN; THOMPSON, 1992).

Muitas evidências sugerem que pacientes com ELT/EH esquerda costumam apresentar déficits de memória verbal, enquanto que aqueles com ELT/EH direita

---

apresentam déficit de memória não verbal (ELGER, 2002; ELGER; HELMSTAEDTER; KURTHEN, 2004). Contudo, a relação entre o lado da ELT/EH e a função de memória fica mais evidente em pacientes com atrofia do hipocampo esquerdo e outros sinais na ressonância nuclear magnética (RNM), do que naqueles com atrofia do hipocampo direito (ALESSIO et al., 2004). Os principais sintomas de pacientes com ELT/EH afetando o hemisfério esquerdo são dificuldades com memória episódica verbal, reconhecimento de estórias e lista de palavras, devido a lesões estruturais na formação hipocampal (JOKEIT; SCHACHER, 2004). Esses déficits cognitivos estão relacionados, principalmente, à idade de início da epilepsia, à duração da epilepsia (HELMSTAEDTER et al., 2003; HELMSTAEDTER; KURTHEN, 2001), à frequência das crises, ao uso de FAE e suas combinações (politerapia) (ALESSIO et al., 2004).

Embora estes déficits sejam muito comuns na ELT/EH, um pequeno grupo de pacientes não apresenta quaisquer alterações nas funções de memória e aprendizagem verbal. Estima-se que entre um quarto e um quinto dos pacientes apresentam normalidade nos escores de memória pré-cirúrgicos. No entanto, após a ressecção de estruturas temporais funcionalmente intactas, observa-se que a maioria dos pacientes apresentam alterações em um ou mais testes que avaliam a memória, independentemente do hemisfério operado (BAXENDALE; THOMPSON; SANDER, 2013).

Sendo assim, como ocorre nas demais epilepsias focais sintomáticas, o tipo, o grau e o curso do comprometimento das funções de memória em pacientes com ELT/EH será, em grande parte, determinado pelo processo epileptogênico inicial ou pela lesão que está subjacente ao início da epilepsia (HELMSTAEDTER; KOCKELMANN, 2006).

## 2.5 PLASTICIDADE CEREBRAL

A plasticidade cerebral é a capacidade de reorganização estrutural e funcional diante de lesões do tecido nervoso, ou em consequência de sua estimulação (ZILLES, 1992). A função cerebral depende de uma padronização específica de conexões entre populações distintas de neurônios e do estabelecimento de circuitos neurais funcionais. A força dos sinais sinápticos é continuamente modificada por estímulos sensoriais, pela atividade neural

---

relacionada com eventos e experiência, sendo esses processos adaptativos referidos como plasticidade sináptica (LESCH; WAIDER, 2012).

A plasticidade sináptica é a capacidade do sistema nervoso para modificar sua organização. As mudanças moleculares, celulares e nos circuitos neurais, associadas à plasticidade sináptica no córtex adulto, parecem ser reguladas por funções cognitivas e emocionais, tais como percepção, atenção, motivação, aprendizagem associativa, aprendizagem emocional e memória (LESCH; WAIDER, 2012). Logo, estímulos distintos podem alterar a eficácia sináptica, incluindo crises epilépticas recorrentes. Por exemplo, ao longo do tempo, crises recorrentes podem levar a mudanças neuroanatômicas sutis e estratégias compensatórias duradouras que impactam no grau de comprometimento da memória, quando comparados aos déficits associados com lesões agudas (REMINGER et al., 2004).

Por outro lado, a cronicidade da epilepsia pode ativar processos de reorganização e compensação funcional com efetividade surpreendente. Por exemplo, como resultado da plasticidade cerebral, epilepsias focais sintomáticas, originárias ou próximas a áreas eloquentes do hemisfério esquerdo, podem gerar uma reorganização funcional, envolvendo estruturas adjacentes ou até distantes, no mesmo hemisfério ou ainda em áreas corticais contralaterais, a fim de manter as funções cognitivas essenciais (ELGER; HELMSTAEDTER; KURTEN, 2004). Esse processo ocorre, principalmente, em pacientes cuja epilepsia começou precocemente, em que há maior plasticidade e conseqüentemente maior chance de compensação funcional (HELMSTAEDTER; KOCKELMANN, 2006). Porém, existem evidências de que, em menor grau, a reorganização e compensação funcional também ocorrem em adultos com epilepsia (ELGER; HELMSTAEDTER; KURTEN, 2004) e a eficiência desses mecanismos é refletida, principalmente, na capacidade de reserva cognitiva.

#### 2.5.1 Fatores preditores associados ao risco de declínio das funções de memória após cirurgia no lobo temporal

O impacto cognitivo de uma cirurgia cerebral depende de diversos fatores. Na literatura, existe um consenso de que alguns fatores são determinantes para predizer o risco de declínio das funções cognitivas, especialmente da memória, em pacientes com ELT/EH que realizam a ressecção de estruturas temporais.

---

O principal preditor da performance de memória pós-operatória é a funcionalidade do cérebro nas áreas afetadas pela epilepsia que serão ressecadas (CHELUNE, 1995; HELMSTAEDTER, 2013; HELMSTAEDTER; KURTHEN, 2001); e o segundo fator, intimamente ligado à funcionalidade, refere-se a áreas do cérebro e funções que não são afetadas pela epilepsia ou pela cirurgia, a reserva cognitiva (HELMSTAEDTER, 2013; HELMSTAEDTER; KURTHEN, 2001; SEIDENBERG; PULSIPHER; HERMANN, 2007).

A capacidade de reserva cognitiva refere-se à eficiência e à plasticidade do cérebro para neutralizar os efeitos iatrogênicos negativos da cirurgia da epilepsia (HELMSTAEDTER, 1999), e esta reserva cognitiva, juntamente com a integridade funcional das áreas cerebrais que serão ressecadas, são refletidas através do desempenho basal do paciente (isto é, da performance de memória pré-cirúrgica) (ANDERSSON-ROSWALL et al., 2012; BAXENDALE et al., 2006; HELMSTAEDTER, 2004; HELMSTAEDTER et al., 2003; JUTILA et al., 2014). Em linhas gerais, ressecções de regiões cerebrais que retêm função podem mais frequentemente levar à perda funcional e depender intensamente de mecanismos de plasticidade para minimizar este impacto (CHELUNE, 1995). Por outro lado, a preservação de regiões ‘sadias’, funcional e anatomicamente relacionadas, pode acelerar e magnificar estes mecanismos de plasticidade, funcionando como uma verdadeira ‘reserva cognitiva’. No entanto a funcionalidade e a capacidade de reserva cognitiva dependerão muito de um terceiro fator preditor, a idade do paciente no momento do procedimento cirúrgico (HELMSTAEDTER, 2013). Ou seja, quanto maior a idade no momento da cirurgia, maior risco de declínio da memória (ALPHERTS et al., 2006; BAXENDALE et al., 2006; HELMSTAEDTER, 2004; JUTILA et al., 2014).

Outro fator determinante para o resultado cognitivo é o controle das crises epiléticas com o procedimento cirúrgico (HELMSTAEDTER, 2004, 2013; HELMSTAEDTER et al., 2003; HELMSTAEDTER; KURTHEN, 2001; SARWIE et al., 2000). Se as crises estiverem controladas, a função da região cerebral afetada pode provavelmente ser recuperada no pós-operatório (HELMSTAEDTER; KOCKELMANN, 2006).

O quinto fator preditor é realização da cirurgia no hemisfério esquerdo (ALPHERTS et al., 2006; BAXENDALE et al., 2006; HELMSTAEDTER, 2004; JUTILA et al., 2014; RAUSCH et al., 2003). Nestes pacientes, o risco de piora da memória verbal é de

---

aproximadamente 30-44% (SIDHU et al., 2016; SHERMAN et al., 2011). A explicação para isso consiste no fato de que, após a cirurgia, qualquer melhoria das funções cognitivas depende da capacidade de compensação funcional, incluindo a integridade funcional pré-cirúrgica de estruturas do hemisfério esquerdo – especialmente as regiões temporais neocorticais – que contribuem para compensar ou substituir os déficits de memória e são fundamentais nos pacientes em que existe lesão hipocampal esquerda, ou nos quais o hipocampo esquerdo será ressecado para tratamento das crises epiléticas (HELMSTAEDTER; ELGER, 1998).

Portanto, não há dúvidas de que o estado funcional do hipocampo prévio à ressecção é fundamental na predição do desempenho da memória verbal após a cirurgia de ELT/EH. Já o papel da integridade estrutural do hipocampo direito para a mudança do desempenho da memória pós-cirúrgica continua a ser indefinido (HELMSTAEDTER, 2013; WITT et al., 2015). Em outras palavras, a ressecção de um hipocampo esquerdo funcionalmente intacto tem um impacto muito maior do que a ressecção do hipocampo direito, mesmo intacto. Por outro lado, a ressecção de um hipocampo esquerdo, porém já funcionalmente afetado, pode inclusive vir a melhorar as funções de memória verbal, justamente por estimular a plasticidade cortical após esta ressecção. Em seu estudo, Paglioli et al. (2006) mostraram que muitos pacientes com ELT/EH, submetidos à técnica de ressecção seletiva do hipocampo (AHS), melhoraram a performance de memória verbal após o procedimento cirúrgico. Este achado do nosso grupo aponta para a relevância de mecanismos de plasticidade e sugere ser importante preservar estruturas neocorticais temporais para estimular esta plasticidade.

## 2.6 DEPRESSÃO E ANSIEDADE

Transtornos psiquiátricos aparecem com maior frequência em pacientes com epilepsia do que na população em geral (HERMANN; SEIDENBERG; JONES, 2008; KANDRATAVICIUS et al., 2007) e são associados com pior resposta ao tratamento (KANNER, 2012).

A depressão é o transtorno mais comum associado à epilepsia (HELMSTAEDTER, 2004; JOHNSON et al., 2004; KANNER, 2014), principalmente em pacientes com ELT/EH (ALTSHULER et al., 1990; EDEH; TOONE, 1987; TELLEZ-ZENTENO et al., 2007). Em

---

linhas gerais, caracteriza-se por humor deprimido, ou perda de interesse e prazer por todas ou pela maior parte das atividades cotidianas. Além disso, é associada a sintomas que incluem distúrbios de apetite, mudanças de peso corporal, problemas com sono, agitação ou lentidão psicomotora, energia diminuída, sensação de culpa ou inutilidade, dificuldade de concentração (KANDRATAVICIUS et al., 2007), pensamentos sobre suicídio e morte, ou até tentativas de suicídio (KANNER, 2009).

Estudos de prevalência têm sugerido que 1 em cada 5 pacientes com epilepsia pode apresentar depressão em algum momento da vida (EDEH; TOONE, 1987). Em pacientes com crises epilépticas controladas, a prevalência é de 10-20%, e naqueles com epilepsia refratária é de 20-60% (KANNER, 2003; KANNER; PALAC, 2000). Porém, em razão da subnotificação de sintomas depressivos pelos pacientes e familiares, assim como do subdiagnóstico, a prevalência pode ser ainda maior (KANNER, 2003). Por outro lado, a depressão em alguns pacientes também pode ter início anterior à epilepsia, tendo uma relação independente (SCHMITZ, 2005).

No universo da epilepsia, existem importantes processos que contribuem diretamente para a ocorrência de sintomas depressivos. Mais especificamente, mudanças neuroquímicas e neurofisiológicas que ocorrem nas estruturas límbicas no curso da doença, fatores genéticos (história familiar de transtornos de humor) e o potencial iatrogênico de muitos FAE podem causar a depressão ou intensificar seus sintomas (KANNER, 2005; KANNER; PALAC, 2000).

Mesmo quando controladas variáveis como frequência e gravidade das crises epilépticas, a depressão é o fator que causa maior impacto negativo em diversos domínios da qualidade de vida (BORTZ, 2003; KANNER, 2003, 2005, 2009). O tratamento clínico, a possibilidade ou não de realizar a cirurgia e a fase do tratamento (pré/pós-operatório) podem contribuir para o aparecimento ou piora dos sintomas depressivos (WRENCH; WILSON; BLADIN, 2004).

Outro transtorno comum associado à epilepsia é o de ansiedade (KANNER, 2011, 2014). Resumidamente, ansiedade é um sentimento desagradável de temor, caracterizado por tensão ou desconforto causado pela excitabilidade do sistema nervoso autônomo.

A prevalência de sintomas de ansiedade parece maior em pacientes com epilepsia, comparados à população geral e outras doenças crônicas (BEYENBURG et al., 2005).

---

Estima-se que entre 25-52% dos pacientes com epilepsia preencham critérios diagnósticos para transtorno de ansiedade (JOHNSON et al., 2004).

A explicação para a alta prevalência consiste no fato de que uma das manifestações ictais clássicas das crises epiléticas originadas no lobo temporal é o medo. Sintomas de ansiedade interictais também são comuns (BEYENBURG et al., 2005) e podem agravar reações psicológicas negativas, frente à imprevisibilidade das crises epiléticas e da epilepsia (VASQUEZ; DEVINSKY, 2003).

Além dos sintomas clínicos da epilepsia, várias preocupações cotidianas podem gerar ou agravar os sintomas de ansiedade. Medo de acidentes, medo de perder o controle e medo de constrangimento social são comuns (BEYENBURG et al., 2005).

Assim, em razão da alta prevalência destes transtornos nos pacientes com epilepsia, o diagnóstico e o tratamento tornam-se essenciais. Sintomas psiquiátricos impactam negativamente o tratamento da epilepsia em vários níveis, incluindo pior resposta do tratamento com FAE (KANNER, 2014).

Um estudo com 780 pacientes com epilepsia, acompanhados ao longo de 20 anos para investigação de fatores clínicos preditores para falta de resposta aos FAE, mostrou que pacientes com história prévia ou atual de transtorno depressivo apresentaram maior risco de falta de resposta ao tratamento (HITIRIS et al., 2007).

Outro estudo que avaliou as diferenças de gênero e sintomas de depressão e ansiedade em 302 pacientes com epilepsia mostrou que, de um modo geral, as mulheres apresentaram mais sintomas depressivos do que os homens. Além disso, mostrou que a preocupação com a possibilidade de ter crises epiléticas e a preocupação com os efeitos adversos dos FAE foram preditores importantes para sintomas depressivos e ansiosos em ambos os gêneros (GAUS et al., 2015).

Sendo assim, é de extrema importância identificar e tratar precocemente os transtornos psiquiátricos na epilepsia. O reconhecimento destas comorbidades e seus fatores de risco são importantes para um completo plano de tratamento, assim como para melhorar a qualidade de vida do paciente.

## 2.7 QUALIDADE DE VIDA E EPILEPSIA

---

Qualidade de vida (QV) é um conceito multidimensional. Trata-se da perspectiva do indivíduo, que avalia como vê e sente o impacto da doença na sua vida pessoal, familiar e profissional (SOUZA; GUERREIRO, 1996).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), é a percepção do indivíduo sobre sua posição na vida em relação aos próprios objetivos e expectativas, considerando o contexto cultural e sistema de valores nos quais ele vive. Em outras palavras, refere-se ao autoconceito e sua relação com características importantes do ambiente em que vive, que, de maneira complexa, é influenciado pela percepção da saúde física, estado psicológico, relações sociais e crenças (WHO, 1999).

Vários estudos sobre QV estão direcionados para o entendimento da vida de indivíduos acometidos por alguma doença, principalmente as crônicas. De um modo geral, uma doença crônica modifica a maneira como o indivíduo se percebe em diversos domínios da sua vida (por exemplo, social, econômico), incluindo os seus planos para o futuro. Esta modificação da autopercepção é muito influenciada pela autoavaliação subjetiva do que significa estar doente e, portanto, varia de indivíduo para indivíduo (SALGADO; SOUZA, 2003).

Nas epilepsias, o impacto da doença na QV tem sido bem documentado. Muitos estudos sugerem que os pacientes apresentam maiores níveis de insatisfação em diversos domínios da sua vida (BAKER et al., 1997; JACOBY; SNAPE; BAKER, 2009; PULSIPHER et al., 2006).

A repercussão das crises epilépticas afeta cada indivíduo de forma diferente, e apenas quem tem a doença percebe as restrições e limitações do dia a dia. Todas as crises têm um significado dependente da história de vida de cada paciente, determinando assim padrões de respostas em relação à doença (SALGADO; SOUZA, 2001, 2003). Quando são frequentes e graves, acabam limitando o paciente para viver de forma plena (DEVINSKY, 1999). Mais especificamente, geram sentimentos de falta de controle que se estendem para outros aspectos da sua vida, assim como uma expectativa negativa de que as experiências que vive em razão da epilepsia estão além de seu controle (SALGADO; SOUZA, 2003). Até mesmo em pacientes que têm crises breves e raras, os efeitos adversos dos FAE e as consequências psicossociais das crises e da epilepsia são persistentes e devastadoras (DEVINSKY; PENRY, 1993; SOUZA, 2001). Assim, a autopercepção do paciente com epilepsia está

---

intimamente ligada às crises epiléticas, porque, mesmo que esteja livre delas, vai continuar se preocupando em tê-las, o que afeta a QV da mesma forma (SALGADO; SOUZA, 2001).

Ao avaliar a QV de 60 pacientes com epilepsia há mais de 3 anos através do Questionário de Qualidade de Vida 65 (QQV-65), o estudo de Salgado e Souza (2001) mostrou que a percepção do controle de crises estava altamente associada à QV, sendo mais importante que outras variáveis da doença (tipo de crise, frequência, início e duração).

Outras questões importantes a serem elucidadas dizem respeito ao impacto da epilepsia e suas consequências psicológicas e sociais negativas. Medo e vergonha das crises, diminuição da autoestima, dependência, mudança nas atividades cotidianas, discriminação e estigma, dificuldades de interação social, desemprego ou subemprego podem também prejudicar a QV (DEVINSKY; PENRY, 1993; JACOBY; BAKER, 2008). Entre os aspectos que são mais impactados, estão educação, emprego, estado psicológico e relações interpessoais, incluindo a vontade de se casar e ter filhos (JACOBY; SNAPE; BAKER, 2009). Porém, como as avaliações subjetivas controlam o nível de satisfação com a QV, estes aspectos dependem da forma como o paciente julga a situação, da interpretação e das expectativas em relação ao que está vivenciando, o que depende da sua história de vida e das estratégias que utiliza para ajustar-se à sua condição de saúde. Em outras palavras, é o significado afetivo-cognitivo de determinada situação que controla o nível de sentimentos e comportamentos subsequentes (SALGADO; SOUZA, 2003).

Devido a tantas ‘perdas’ que o paciente enfrenta por causa da epilepsia (do emprego, do direito de dirigir, do senso de controle e do *self*), torna-se indiscutível o impacto da doença sobre a QV (JACOBY; BAKER, 2008). Entretanto um número significativo de evidências demonstra que o tratamento cirúrgico em pacientes com epilepsia refratária tem efeitos positivos sobre os aspectos psicossociais e QV, principalmente naqueles que se tornaram livres das crises.

Ao avaliar a QV através do *Quality of Life in Epilepsy Inventory-89* (QOLIE-89), o estudo de Wiebe et al. (2001) mostrou que pacientes com ELT submetidos à cirurgia da epilepsia apresentaram uma melhora da QV em comparação aos que permaneceram sendo tratados clinicamente. Posteriormente, o estudo de Sajobi, Fiest e Wiebe (2014) analisou mais detalhadamente os aspectos de QV (social, emocional, cognitivo, a preocupação com as crises e os efeitos dos FAE) dos mesmos pacientes estudados por Wiebe et al. em 2001 (WIEBE et al., 2001), considerando a versão abreviada do QOLIE-89 (*Quality of Life in*

---

*Epilepsy Inventory-31*; *QOLIE-31*). Os resultados mostraram que os pacientes que realizaram a cirurgia apresentaram maiores mudanças no aspecto social e reduziram a preocupação com as crises após um ano da cirurgia, quando comparados aos que permaneceram somente tratados clinicamente.

Sendo assim, a epilepsia inegavelmente traz consequências psicossociais negativas para o paciente e impacta diversos aspectos da sua vida. A avaliação da QV deve considerar não somente o aspecto físico (saúde geral, frequência de crises e gravidade, efeitos adversos dos FAE, dor, energia e resistência), mas também o impacto da epilepsia nas emoções (bem-estar emocional, autoestima, estigma, ansiedade, depressão e cognição) e no aspecto social (atividades sociais e relacionamentos com familiares e amigos). Todas essas questões são claramente relevantes do ponto de vista clínico, pois refletem a perspectiva em relação ao tratamento e prognóstico pós-cirúrgico (DEVINSKY, 1995, 1999; SAJOBI; FIEST; WIEBE, 2014).

---

Em resumo, a ELT/EH causa perda neuronal e declínio cognitivo progressivo, que podem afetar o funcionamento diário do paciente, especialmente no que tange à memória e aprendizado. Devido ao grande número de pacientes que não responde aos FAE, a cirurgia é indicada por ter altas taxas de sucesso. A principal consideração, entretanto, diz respeito ao impacto cognitivo, especialmente mudanças na capacidade de memória episódica.

Em linhas gerais, quando já existe perda funcional significativa prévia à cirurgia, o impacto nas funções de memória é bem menor do que a ressecção de estruturas-chave (isto é, hipocampo) preservadas funcionalmente. Entretanto, mesmo quando já existem alterações funcionais, a literatura sugere potenciais perdas adicionais, que podem, por sua vez, ser atenuadas por mecanismos de plasticidade cerebral, comandados por estruturas corticais funcional e anatomicamente relacionadas. O estudo descrito a seguir explora esses aspectos, avaliando as funções de memória em três momentos distintos: antes da cirurgia, 1 a 4 anos após e, em um terceiro momento, 10 ou mais anos depois. A ideia por trás deste estudo foi definir o impacto cognitivo em médio e longo prazo, conforme o grau de preservação funcional pré-cirúrgico, bem como o papel dos mecanismos de plasticidade de memória ao longo do tempo. Neste sentido, analisamos um conjunto de variáveis epileptológicas, cirúrgicas e emocionais que podem interferir nesses mecanismos e determinar o prognóstico funcional da cirurgia da ELT/EH.

---

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GERAL**

Avaliar a trajetória das funções de memória verbal e visual em pacientes operados para ELT/EH e livres de crises, desde o período pré-cirúrgico (P1), passando pelo médio prazo – 1 a 4 anos após a cirurgia – (P2), chegando ao prognóstico final no longo prazo – 10 anos ou mais após a cirurgia – (P3), e levando em conta variáveis epileptológicas, cirúrgicas e emocionais que se relacionam com esta trajetória.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. relacionar a performance de memória no pré-operatório com a performance nos dois momentos de pós-operatório (médio e longo prazo);
  2. testar as hipóteses de adequação funcional versus reserva funcional como preditores da evolução cognitiva pós-operatória;
  3. verificar a associação de variáveis demográficas, epileptológicas e cirúrgicas na performance de memória ao longo do tempo, antes e após cirurgia;
  4. avaliar o impacto da depressão e ansiedade na performance final (P3) de memória;
  5. avaliar a qualidade de vida e sua relação com a performance de memória e atividade profissional remunerada, 10 anos ou mais após a cirurgia (P3).
-

## 4 SUJEITOS E MÉTODOS

### 4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Foi realizado um estudo de coorte, com coleta de dados retrospectivos e prospectivos de pacientes com ELT/EH.

### 4.2 TAMANHO AMOSTRAL

Com base no estudo de Paglioli et al. (2006), um resultado após a cirurgia apontou que a melhora da performance de memória verbal em mais de 1 DP foi estimada em 21% em comparação ao pré-operatório. Assumindo que a diferença estimada possa ser extrapolada para este estudo e considerando um erro máximo admissível de 13%, um nível mínimo de significância de 5% ( $\alpha=0,05$ ) e um poder amostral de 80% ( $\beta=0,20$ ), o tamanho mínimo de amostra para considerarmos melhora na performance das funções de memória (em torno de 21%) foi estimado em 52 pacientes. Os cálculos foram realizados através do programa *Stata* 8.0.

### 4.3 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Inicialmente foi feita uma pesquisa para selecionar todos os pacientes que realizaram a cirurgia de epilepsia a partir do ano de 1992 até 2004, com diagnóstico de ELT/EH, segundo os critérios da ILAE (*International League Against Epilepsy*) e que continuaram sendo acompanhados pela equipe do Programa de Cirurgia da Epilepsia do Hospital São Lucas da PUCRS (PCE/HSL-PUCRS) após a cirurgia.

O convite para participação da pesquisa foi feito através de contato telefônico realizado pela pesquisadora e autorização prévia do coordenador do Serviço de Neurologia do HSL-PUCRS e Coordenador médico do PCE. Cento e oito pacientes que haviam

---

realizado cirurgia para ELT/EH até 2004 e que tinham sido submetidos a uma avaliação das funções de memória nos primeiros 4 anos após a cirurgia foram identificados e contatados.

Neste primeiro contato, foi descrito para o paciente o desenho do estudo e sua confidencialidade. O paciente era questionado sobre a disponibilidade de vir ao HSL para nova avaliação. Aceito o convite, era agendada a data e o local no HSL-PUCRS para a aplicação dos instrumentos e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice B). Cinquenta e quatro foram incluídos por concordarem em vir ao Laboratório de Neuropsicologia do PCE no HSL para uma nova avaliação. Vinte e três foram excluídos por continuarem apresentando diferentes graus de recorrência de crises, um havia falecido, 12 moravam fora do Estado do Rio Grande do Sul e não puderam vir para realizar a reavaliação (P3), 14 não foram encontrados e 4 não concordaram em participar do estudo.

A aplicação dos instrumentos no período P3 foi realizada individualmente, no Laboratório de Neuropsicologia do PCE no HSL pela pesquisadora em uma única sessão. Os dados dos períodos P1 e P2 dos pacientes que consentiram em participar do estudo foram obtidos através do banco de dados do Laboratório de Neuropsicologia.

#### 4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- idade a partir de 18 anos;
- ter realizado LTA ou AHS como procedimento cirúrgico para ELT/EH;
- ter realizado o procedimento cirúrgico há no mínimo 10 anos;
- estar livre de crises epiléticas incapacitantes após o procedimento cirúrgico (Engel I);
- ter avaliação neuropsicológica pré e pós-operatória (P1 e P2) das funções de memória;
- assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para participação do estudo.

#### 4.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

---

- ter histórico de outra doença do sistema nervoso central, além de ELT/EH;
- continuar apresentando diferentes graus de recorrência de crises epiléticas no pós-operatório;
- pacientes que não conseguiram responder os inventários e o questionário do estudo;
- não ter realizado avaliação neuropsicológica das funções de memória nos primeiros 4 anos após a cirurgia (P2);
- não ter consentido em participar da pesquisa.

#### 4.6 AVALIAÇÃO DOS PACIENTES NO PROGRAMA DE CIRURGIA DA EPILEPSIA HSL-PUCRS

O Programa de Cirurgia da Epilepsia do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PCE/HSL-PUCRS) é centro de referência de impacto nacional e internacional no tratamento cirúrgico de pacientes com epilepsia refratária. Os pacientes são acompanhados no Ambulatório do Serviço de Neurologia e, quando refratários aos FAE, são candidatos à cirurgia. É realizada avaliação pré-operatória, que inclui a avaliação neurológica clínica, neurorradiológica (RNM), neuropsicológica e o vídeo-eletroencefalograma (vídeo-EEG), a fim de localizar com precisão a área cerebral a ser operada e decidir se este paciente será beneficiado ou não com a cirurgia.

O vídeo-EEG prolongado é realizado por meio de eletrodos de escalo/esfenoidal em vigília e sono em todos os pacientes, para registrar descargas interictais e as crises epiléticas habituais. As últimas 24 horas de gravações do vídeo-EEG são analisadas para quantificar as descargas epileptiformes interictais e definir sua uni ou bilateralidade.

Neste estudo, todos os pacientes tinham história e vídeo-EEG típico de ELT/EH com descargas epiléticas exclusivamente temporais anteriores, uni ou bilaterais. Definimos como tendo descargas unilaterais os pacientes cuja distribuição das descargas tinha predominância maior do que 90% de um lado. Pelo menos uma crise eletroclínica foi registrada.

---

#### 4.7 TÉCNICAS CIRÚRGICAS

Os pacientes com ELT/EH avaliados e operados no Programa de Cirurgia da Epilepsia do HSL-PUCRS (PCE/HSL-PUCRS) inicialmente eram submetidos à LTA. Entretanto, a crescente experiência com ressecções seletivas levou a uma progressiva transição para AHS, que aos poucos se tornou o procedimento preferencial. Em muitos casos, a decisão de realizar LTA ou AHS foi feita durante a cirurgia, com base na distribuição das veias temporais superficiais e a orientação do segundo giro temporal. Assim, não houve randomização dos pacientes para uma ou outra técnica cirúrgica.

Na LTA, 3-4 cm do neocórtex temporal anterior foram ressecados, incluindo as estruturas mesiais. A ressecção iniciava com aspiração da amígdala, seguida pela ressecção *en bloc* do hipocampo e do giro para-hipocampal, estendendo-se posteriormente até o nível médio-mesencefálico. A ressecção não variou com o lado da cirurgia. Na AHS, estruturas mesiais foram removidas de acordo com a técnica originalmente descrita por Niemeyer (1958). O acesso ao ventrículo foi obtido através de uma incisão de 1,5-2,5 centímetros no segundo giro temporal, e a excisão da amígdala, hipocampo e giro para-hipocampal procedeu da mesma forma que na LTA. Todos os pacientes foram operados pelo mesmo neurocirurgião (E.P.).

#### 4.8 CONTROLE DE CRISES NO PÓS-OPERATÓRIO

Para avaliar o controle de crises, foi utilizada a classificação de Engel (ENGEL et al., 1993) (Quadro 1). A recorrência foi definida como qualquer crise um mês após a cirurgia.

Foram definidas como bem sucedidas as cirurgias em pacientes classificados como classe de Engel I, ou seja, tiveram as crises epilépticas incapacitantes controladas, sem recidivas, mantendo ou não o uso de FAE.

**QUADRO 1.** Classificação do controle pós-operatório de crises epilépticas de Engel

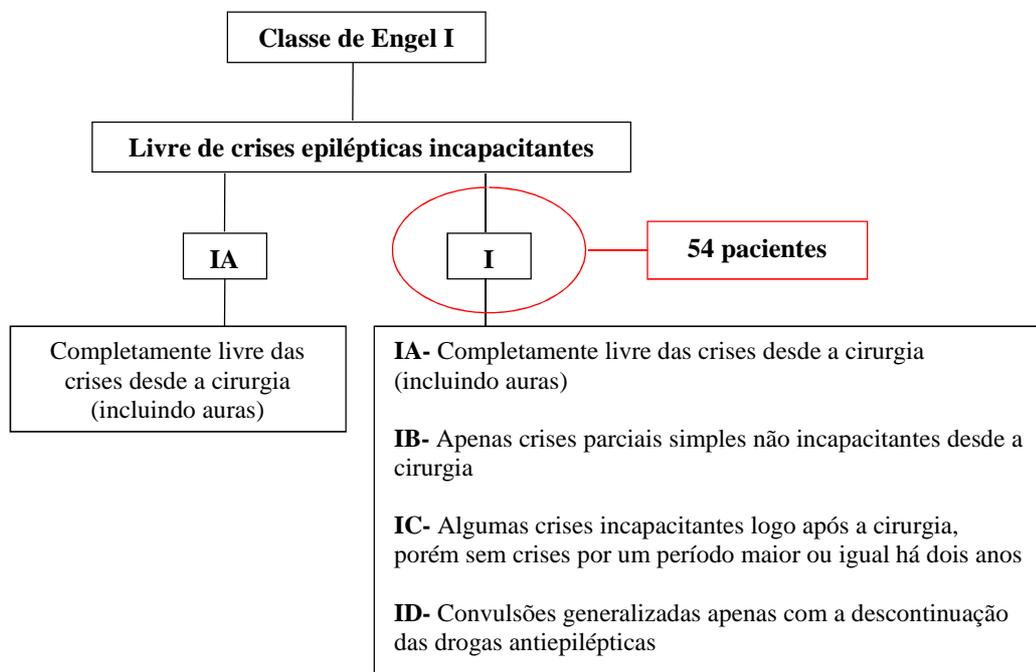
<b>Classe I</b>	<b>Livre de crises epilépticas incapacitantes</b>
<b>A</b>	Completamente livre das crises desde a cirurgia
<b>B</b>	Apenas crises parciais simples não incapacitantes desde a cirurgia
<b>C</b>	

---

<b>D</b>	Algumas crises incapacitantes logo após a cirurgia, porém sem crises por um período maior ou igual há dois anos Convulsões generalizadas apenas com a descontinuação das drogas antiepilépticas
<b>Classe II</b> <b>A</b> <b>B</b> <b>C</b> <b>D</b>	<b>Crises epilépticas incapacitantes muito raras (Quase livre das crises)</b> Inicialmente livre de crises incapacitantes, porém ainda as apresenta raramente Raras crises incapacitantes desde a cirurgia Crises incapacitantes ocasionais desde a cirurgia, porém com raras crises nos últimos dois anos Crises noturnas apenas
<b>Classe III</b> <b>A</b> <b>B</b>	<b>Melhora significativa</b> Redução significativa das crises Intervalo livre de crises prolongado, totalizando um período superior a 50% do seguimento pós-operatório, mas menor que 2 anos
<b>Classe IV</b> <b>A</b> <b>B</b> <b>C</b>	<b>Ausência de melhora significativa</b> Redução na quantidade das crises Sem modificações importantes no controle das crises Piora de quantidade das crises

Fonte: Engel et al. (1993).

Todos os pacientes deste estudo apresentaram classificação de Engel I. Não houve especificação do número de pacientes em cada uma das subclassificações (IA, IB, IC e ID), sendo considerada somente a classe de Engel I geral (livres de crises epilépticas incapacitantes) (Figura 1).



**FIGURA 1.** Classe de Engel I.

Fonte: Autor (2016).

#### 4.9 FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS

Os pacientes foram mantidos em dosagens terapêuticas de seus FAE habituais durante pelo menos 2 anos após a cirurgia. Depois, eles poderiam (1) permanecer com os mesmos FAE nas mesmas doses, (2) ter uma redução maior (mudança para monoterapia ou biterapia, usando menos de 50% das doses pré-operatórias), ou (3) parar completamente os FAE. Após 2 anos livres de crises, os pacientes tiveram a opção de reduzir lentamente – ao longo de alguns anos – os FAE até a interrupção, embora esta tenha sido uma avaliação caso a caso. Assim, no primeiro período pós-operatório das funções de memória (P2), os pacientes estavam com as mesmas doses dos FAE ou iniciando o processo de redução. Para efeitos estatísticos, o tratamento com FAE foi considerado inalterado entre os períodos pré-operatório (P1) e o primeiro período pós-operatório (P2).

Por estar associado a déficits cognitivos durante o uso (THOMPSON et al., 2000; LEE et al., 2003), o Topiramato não foi utilizado nesta série de pacientes.

#### 4.10 PROCEDIMENTOS DE AVALIAÇÃO PÓS-OPERATÓRIA (P3)

Os pacientes foram submetidos a uma entrevista (Apêndice C), que abrangeu as seguintes características sociodemográficas e clínicas: nome, endereço, telefone para contato, escolaridade, profissão, gênero, estado civil, data de nascimento, ocupação atual (atividade profissional remunerada), idade e uso ou não de medicações atuais para epilepsia. A seguir, foram aplicados a Escala de Memória Wechsler-Revisada (WMS-R), que avalia as funções de memória verbal (memória lógica) e visual (reprodução visual) imediata e tardia, e o Teste de Aprendizado Auditivo Verbal de Rey (RAVLT), que avalia a aprendizagem verbal e memória verbal tardia. Para avaliação dos sintomas depressivos e de ansiedade, foram aplicados os Inventários de Depressão Beck (BDI) e de Ansiedade Beck (BAI); e, para avaliação da qualidade de vida, foi aplicado o Questionário de Qualidade de Vida 65 (QQV-65).

---

#### 4.11 INSTRUMENTOS

##### 4.11.1 Memória

##### **4.11.1.1 Escala de Memória Wechsler-Revisada (*Wechsler Memory Scale-Revised* – WMS-R)**

A escala de memória Wechsler (1987) consiste em uma bateria de testes que avalia a memória verbal e visual, por evocação imediata ou tardia. Neste estudo, foram utilizados dois subtestes da bateria, um verbal (memória lógica) e um visual (reprodução visual).

O teste de memória lógica I e II (Anexo B) verifica a habilidade de retenção do conteúdo de duas histórias que são apresentadas oralmente e lidas separadamente de forma pausada, isto é, uma de cada vez. Em seguida, o indivíduo deve evocá-las e reproduzi-las o mais fielmente possível (forma I, memória imediata). Após 30 minutos, solicita-se nova evocação das mesmas histórias (forma II, memória tardia).

O teste que avalia a memória visual (reprodução visual) verifica a capacidade de retenção do material visual que é apresentado sob a forma de quatro desenhos geométricos, impressos em cartões individuais (Anexo B). Os cartões são apresentados um de cada vez, e o indivíduo pode visualizá-los por 10 segundos, reproduzindo-os em uma folha em branco logo em seguida (forma I, memória imediata) e após 30 minutos (forma II, memória tardia).

Os escores brutos foram considerados de acordo com a idade, conforme tabela do manual do WMS-R e transformados em desvios-padrão. Escores  $< -1$  DP são considerados deficitários e escores  $\geq -1$  DP são considerados normais (WECHSLER, 1987).

Neste estudo, optou-se pelo uso da escala WMS-R, por ter sido usada inicialmente nos pacientes que realizaram o procedimento cirúrgico há, no mínimo, 10 anos, procurando assim manter o mesmo padrão na avaliação.

---

#### **4.11.1.2 Teste de Aprendizado Auditivo Verbal de Rey (Rey Auditory Verbal Learning Test – RAVLT)**

O Teste de Aprendizado Auditivo Verbal de Rey (REY, 1964) consiste na avaliação da aprendizagem de memória verbal (Anexo C). É composto por uma lista de 15 palavras não relacionadas, que são lidas oralmente pelo examinador em um intervalo de 1 segundo. O indivíduo deve repeti-las imediatamente após a pronúncia da última palavra da lista. Esta lista é lida cinco vezes, e a cada leitura o indivíduo deve repetir o maior número de palavras que recordou, independentemente da ordem em que foram pronunciadas e ainda repetindo as mesmas palavras que já recordara da vez anterior. Assim, é analisada a capacidade de aprendizagem e de armazenamento de informações, e, para cada palavra pronunciada, dá-se um ponto.

O escore total é obtido através da soma das palavras recordadas nas cinco tentativas. Desse escore total é subtraída a média, considerando-se a idade e o sexo, dividindo-se o resultado pelo seu respectivo desvio-padrão, referido na tabela de correção do teste.

A tradução, adaptação e normatização brasileira do RAVLT para aplicação em adolescentes, adultos e idosos foi feita por Malloy-Diniz et al. (2000), e é um teste bastante utilizado para avaliar aprendizagem de memória.

#### **4.11.1.3 Z score para resultados de memória verbal e visual**

Para comparação entre os resultados dos testes de memória nos períodos P1, P2 e P3, foi utilizado o *Z score*. Através de um cálculo, é correlacionado o número de desvios-padrão da curva de normalidade (Quadro 2). Os resultados da média da população definem o que é considerado normal e o que é considerado déficit (STRAUSS; SHERMAN; SPREEN, 2006).

---

**QUADRO 2.** Cálculo do *Z score* e valores de normalidade e déficit para resultados de memória verbal e visual

$$Z \text{ score} = \frac{\text{resultado bruto (paciente)} - \text{média da amostra}}{\text{desvio-padrão}}$$

**Z score:** Resultado de memória  
 $\geq -1\text{DP}$ : Normal  
 $< -1\text{DP}$ : Déficit

**Fonte:** Strauss; Sherman; Spreen (2006); Wechsler (1987).

Para análise da trajetória das funções de memória nos períodos P1, P2 e P3, foram considerados dois critérios de avaliação que geraram resultados com importância clínica:

- Critério 1: foram considerados os *Z scores* das pontuações absolutas de cada teste que cruzaram o limiar entre a avaliação pré-operatória (P1) e pós-operatória (P2 e P3).

Neste contexto, existiram três subgrupos:

1. Melhora: os pacientes cujos escores no pré-operatório (P1) foram inferiores a 1 DP abaixo da média ( $< -1 \text{ DP}$ ), mas cujo escore pós-operatório (P2 e P3) melhorou (cruzou o limiar em direção de uma melhor performance:  $\geq -1 \text{ DP}$ );
2. Piora: os pacientes cujos escores no pré-operatório (P1) estavam dentro da normalidade ( $\geq -1 \text{ DP}$ ), mas cujo escore pós-operatório (P2 e P3) cruzou o limiar em direção de uma pior performance ( $< -1 \text{ DP}$ );
3. Não variou: os pacientes cujos escores de memória no pré-operatório (P1) foram maior, pior ou igual a 1 DP acima ou abaixo da média e continuaram a apresentar escores dentro do mesmo limiar no período pós-operatório (P2 e P3).

- Critério 2: foram consideradas alterações significativas na performance das funções de memória (melhora ou piora) quando o *Z score* da pontuação absoluta de cada teste no pós-operatório (P2 e P3) variou mais que um 1 DP negativo ( $-1 \text{ DP}$ ) ou positivo ( $+1 \text{ DP}$ ), entre a avaliação pré-operatória (P1) e pós-operatória (P2 e P3) (CUKIERT et al., 2009; HERMANN; WYLER, 1988).

Neste contexto, existiram três possibilidades:

1. Melhora  $>1 \text{ DP}$ : os pacientes cuja pontuação aumentou mais que 1 DP nos períodos P2 e P3 (melhora da performance);

2. Piora >1 DP: os pacientes cuja pontuação diminuiu mais que 1 DP nos períodos P2 e P3 (piora da performance);
3. Não variou >1 DP: pacientes cuja pontuação não variou mais que 1 DP, independentemente da performance no período P1 ser acima ou abaixo da normalidade (sem alteração da performance).

A performance em P1 foi avaliada apenas pelo critério 1. Quando qualquer um dos 2 critérios indicou melhora ou piora, este foi o resultado considerado nas análises estatísticas. Quando os pacientes já apresentavam alteração significativa de memória em uma das avaliações anteriores (ou seja, < -1 DP), a piora adicional da avaliação subsequente significou que a pontuação piorou em termos absolutos mais que 1 DP (critério 2). ‘Melhora’ e ‘não variação’ foram agrupados como ‘não piora’. Assim, consideramos resultados FAVORÁVEIS quanto ao prognóstico cognitivo, tanto melhora quanto não variação para pior.

#### 4.11.2 Sintomas depressivos e de ansiedade

##### **4.11.2.1 Inventário de Depressão Beck (*Beck Depression Inventory – BDI*)**

Este instrumento foi proposto para medir a intensidade de sintomas comportamentais de depressão (BECK et al., 1961). Constitui-se de um questionário de autorrelato com 21 itens que compreendem o nível de depressão em ordem crescente, cuja intensidade varia de 0 a 3 (Anexo D). Os itens avaliados incluem: tristeza, pessimismo, sensação de fracasso, falta de satisfação, sensação de culpa, sensação de punição, autodepreciação, autoacusações, ideias 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 e diminuição de libido. É o próprio indivíduo que responde os 21 itens, quando escolhe as afirmações que mais se encaixam com o seu perfil, e circulando o número de cada afirmação. A soma dos pontos (0 a 3) classifica a ausência ou a presença de sintomas depressivos (acima de 11 pontos – depressão leve; entre 20 e 35 pontos – depressão moderada; entre 36 e 63 pontos – depressão grave) (CUNHA, 2001).

---

#### **4.11.2.2 Inventário de Ansiedade Beck (*Beck Anxiety Inventory – BAI*)**

Consiste em um questionário de autorrelato com 21 itens e é utilizado para medir a intensidade dos sintomas de ansiedade (BECK; STEER, 1993). Os itens abrangem sintomas comuns de ansiedade, onde o indivíduo responde como se sentiu na última semana, e incluindo o dia da aplicação do questionário (Anexo E). Cada questão tem quatro possíveis respostas: ‘não’; ‘levemente: não incomodou muito’; ‘moderadamente: foi muito desagradável, mas pude suportar’; e ‘gravemente: dificilmente pude suportar’. Os itens avaliados incluem dormência e formigamento, sensação de calor, tremores nas pernas, incapacidade de relaxar, medo de que aconteça o pior, atordoamento ou tontura, palpitação ou aceleração do coração, desequilíbrio, terror, nervosismo, sensação de sufocamento, tremores nas mãos, tremor, medo de perda de controle, dificuldade de respirar, medo da morte, sentimento de estar assustado, indigestão ou desconforto no abdômen, sensação de desmaio, rosto afogueado e suor (não devido ao calor). É o próprio indivíduo que responde os 21 itens, quando escolhe os sintomas que mais se encaixam ou não se encaixam ao que vem sentindo. A soma dos pontos (0 a 3) classifica a ausência ou o nível de sintomas ansiosos (acima de 10 pontos – ansiedade leve; entre 20 e 30 pontos – ansiedade moderada; entre 31 e 63 pontos – ansiedade grave) (CUNHA, 2001).

#### 4.11.3 Qualidade de vida

##### **4.11.3.1 Questionário de Qualidade de Vida 65 (QQV- 65)**

Este questionário constitui-se de duas partes (Anexo F). A primeira compreende os dados do paciente (sexo, idade, idade de início das crises, estado civil, atividade ocupacional/emprego e escolaridade), e a segunda refere-se ao instrumento propriamente dito (SOUZA, 2001).

O QQV-65 é composto por 65 questões que investigam a QV do paciente com epilepsia e avalia os aspectos:

---

## *Sujeitos e Métodos*

---

- percepção de saúde (11 itens) – questões 1 a 11: envolvem a percepção do paciente em relação a sua saúde geral, comparando-a com a situação de um ano atrás nas áreas que poderiam estar mais prejudicadas pela epilepsia (escola, saúde física, emocional, relacionamento social, trabalho, lazer), relacionamento afetivo, vida familiar, trabalho ou estudo, vida social e satisfação com a vida;

- físico (6 itens) – questões 12 a 17: envolvem a sensação de bem-estar físico e os problemas como dano ou dor, isto é, os níveis de interferência e os empecilhos consequentes na realização de tarefas diárias, de autocuidado e dos graus de satisfação com a saúde;

- social (18 itens) – questões 18 a 35: referem-se à satisfação com a vida familiar e fora do círculo familiar, relacionamento afetivo sexual, interações sociais, suporte familiar, sentimento de solidão e rejeição, interferência nas atividades de trabalho, estudo e lazer, satisfação com ocupações diárias e problemas na direção automobilística;

- emocional (12 itens) – questões 36 a 47: referem-se a sentimentos e sensações como interesse, chateação, ânimo, satisfação, tristeza, felicidade, cansaço, orgulho, dependência, calma e tranquilidade;

- locus de controle (6 itens) – questões 48 a 53: envolvem dificuldades na resolução de problemas e no controle sobre a sua vida, sobre a doença e sobre as dificuldades na realização de tarefas com outras pessoas. Refere-se à percepção das pessoas sobre o controle exercido em eventos nos quais se envolve. É a discriminação do indivíduo diante do seu poder de controlar ou não os eventos, segundo a sua percepção;

- autoconceito (8 itens) – questões 54 a 61: envolvem o autoconceito de uma pessoa normal, capaz de ter ambição, preocupações com a possibilidade de crises futuras, com o contato com o público, devido à epilepsia, e com o tempo do tratamento medicamentoso. Ainda valoriza a autopercepção em relação ao número de crises e em relação aos outros;

- cognitivo (4 itens) – questões 61 a 65: refere-se aos déficits de memória, atenção, fala, linguagem e ao grau de interferência no trabalho ou estudo.

Além de avaliar os aspectos separadamente, o QQV-65 pode ainda investigar a QV a partir de um escore total, somando-se todos os itens listados acima.

Algumas questões apresentam a pergunta em forma de negação e recebem o valor invertido para a representação do bem-estar em relação à QV:

---

Aspectos:

- percepção de saúde: questões 4 e 5;
- físicos: questões 13 a 16;
- sociais: questões 21, 25 a 30, 33 e 35;
- emocionais: questões 37, 40, 42, 43, 45 e 46;
- locus de controle: questões 48 a 52;
- autoconceito: questões 57 a 61;
- cognitivos: questões 62 a 65.

O cálculo das questões 'saúde 4 e 5' é realizado a partir da média de seus subitens. Todos os itens são transformados linearmente em escalas de 0-100 pontos, com os maiores valores representando melhor índice de QV e bem-estar.

De acordo com Souza (2001), no Brasil procurou-se considerar as limitações linguísticas identificadas em estudos anteriores como dificuldades na compreensão das questões, na discriminação de diferentes intensidades de respostas e déficits de escolaridade. Através de uma validação semântica, o questionário conseguiu igualar as intensidades das respostas.

Este questionário é utilizado na rotina de atendimento a pacientes portadores de epilepsia no setor de psicologia aplicada à neurologia do Hospital de Clínicas da Universidade de Campinas (UNICAMP). É simples e prático, sendo seu manuseio de fácil compreensão para os pacientes (SOUZA, 2001).

A valorização dos resultados do QQV-65 é feita descritivamente e por comparação, não havendo nível de corte a ser apreciado (SOUZA, 2001). Considerando que o cálculo proposto para este questionário fornece a possibilidade de uma medida escalar, onde zero (0) representa o pior possível e 100, o melhor possível, quanto maior o escore, melhor o nível de bem-estar e, por conseguinte, a QV.

---

## **5 ASPECTOS ÉTICOS**

O presente estudo foi aprovado pelo comitê de Ética da PUCRS, através do Parecer Consubstanciado de número 278.692, em 13 de maio de 2013, disponível na Plataforma Brasil.

A amostra foi composta por pacientes que aceitaram de forma voluntária participar do estudo, assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) em duas vias (Apêndice B). Uma via ficou com o paciente e outra, com a pesquisadora. Ao assinar o TCLE, o paciente expressou a sua aceitação em participar voluntariamente do estudo e lhe foi assegurado o direito de retirada do consentimento em qualquer fase do estudo, sem penalização alguma. Ao participar do estudo, o paciente ficou ciente de que estaria exposto a riscos mínimos, ou seja, a avaliação realizada não o expôs a riscos maiores do que os encontrados em suas atividades diárias. Os pesquisadores se comprometem com a confidencialidade das informações que possam identificar o paciente, protegendo-os de qualquer violação da moral e invasão de privacidade.

---

## 6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis contínuas foram apresentadas pelas medidas de posição (média e mediana) e de dispersão (desvio padrão e amplitude), sendo que, o estudo da distribuição ocorreu pelo teste de *Kolmogorov-Smirnov* ( $p > 0,100$ ). As variáveis categóricas foram apresentadas através das frequências absoluta e relativa.

A comparação das variáveis contínuas entre os dois grupos independentes ocorreu pelos testes *t-Student* (quando a distribuição dos dados apresentou uma distribuição aproximadamente normal) ou pelo teste não paramétrico de *Mann-Whitney*. Para a avaliação do grau de linearidade, foi utilizado o coeficiente de correlação de *Spearman*. Para observação da correlação, utilizou-se a classificação segundo Callegari-Jacques (2003): nula (0,00); fraca (0,00 – 0,30); regular (0,31 – 0,60); forte (0,61 – 0,90); muito forte (0,91 – 1,00); plena/perfeita ( $> 1,00$ ).

Na comparação entre três ou mais grupos independentes, foi utilizada a Análise de Variância (*One-Way*), com comparações múltiplas (*Post hoc*) pelo teste de *Scheffe*.

Quando as comparações ocorreram entre os dados pareados, foi utilizado o teste de *McNemar Bowker*. Para a comparação das alterações individuais na performance das funções de memória entre os períodos pré-cirúrgico (P1), 1 a 4 anos após a cirurgia (P2) e 10 anos ou mais após a cirurgia (P3), foi utilizado o teste de *Cochran*.

O teste exato de *Fisher* foi aplicado para avaliar a associação entre as variáveis categóricas, com o intuito de verificar a relação da medida basal com as variações dos desfechos ao longo do seguimento.

Para identificar os possíveis preditores para risco de declínio das funções de memória nos primeiros anos após o procedimento cirúrgico (P2) e após 10 anos ou mais (P3), conforme os critérios 1 e 2, foram inseridas em um modelo de Regressão de *Poisson* Univariado as seguintes variáveis: duração da epilepsia, distribuição de descargas epileptiformes nos lobos temporais (vídeo-EEG pré-cirúrgico), técnica cirúrgica, hemisfério operado, desempenho basal das funções de memória, sexo, idade de início das crises, escolaridade e idade na cirurgia. Foram mantidas no modelo multivariado apenas as

---

variáveis que apresentaram um valor  $p < 0,20$  na análise univariada e permaneceram no modelo final, apenas as variáveis com  $p < 0,10$ . A medida de associação utilizada foi o risco relativo em conjunto, com o intervalo de 95% de confiança.

Para critérios de decisão, foi adotado o nível de significância de 5% ( $\alpha = 0,05$ ). O programa estatístico utilizado foi o SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences* – SPSS Inc., Chicago, IL, USA, 2011) versão 20.0.

---

## 10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em resumo, mostramos que a performance de memória verbal e visual em pacientes com ELT/EH e livre de crises por mais de 10 anos após a cirurgia, apresenta uma dinâmica interessante. Por um lado, a performance relaciona-se com o status pré-operatório, vídeo-EEG, variáveis demográficas e cirúrgicas. Por outro lado, também é influenciada por mecanismos de plasticidade e reorganização funcional, que tentam manter ou recuperar a função após a ressecção mas, no longo prazo, provavelmente sejam suplantados pela progressão da doença. Mais objetivamente, mostramos que, apesar da preservação ou melhora da memória verbal e não verbal nos primeiros anos após a cirurgia, as funções tendem a declinar no longo prazo. Porém, não fica claro o quanto isso se traduz em queixas subjetivas de memória.

Diferentemente de outros estudos, que comparam os resultados das funções de memória verbal e visual de forma única (misturando pacientes operados à esquerda com operados à direita), nós comparamos a performance dos diferentes domínios da memória, especificando o hemisfério em que foi realizada a cirurgia (esquerdo e direito). Esta análise nos parece um ponto importante a ser considerado na avaliação de pacientes com EH unilateral, pois, de fato, não se pode escolher qual hemisfério operar. No entanto, devemos ter cautela na interpretação dos resultados da performance de memória visual, pois os testes neuropsicológicos que avaliam este domínio não são tão específicos quanto os que avaliam a memória verbal e, muitas vezes, podem misturar conteúdo verbal e visual.

Uma das limitações do nosso estudo foi que não analisamos a relação entre as variáveis demográficas e a performance das funções de memória para cada um dos pontos no tempo. Em segundo lugar, o reduzido tamanho amostral não nos permitiu realizar uma regressão logística das variáveis que predizem o risco pós-operatório de acordo com o hemisfério operado. Por fim, semelhante a outros estudos, não utilizamos um delineamento randomizado controlado, o que pode ter influenciado os resultados da performance das funções de memória.

---

**11 REFERÊNCIAS**

ALESSIO, A.; DAMASCENO, B.P.; CAMARGO, C.H.P.; KOBAYASHI, E.; GUERREIRO, C.A.M.; CENDES, F. Differences in memory performance and other clinical characteristics in patients with mesial temporal lobe epilepsy with and without hippocampal atrophy. *Epilepsy and Behavior*, v.5, n.1, p.22-27, 2004.

ALONSO-VANEGAS, M.A.; CISNEROS-FRANCO, J.M.; CASTILLO-MONTOYA, C.; MARTÍNEZ-ROSAS, A.R.; GÓMEZ-PÉREZ, M.E.; RUBIO-DONNADIEU, F. Self-reported quality of life in pharmacoresistant temporal lobe epilepsy: Correlation with clinical variables and memory evaluation. *Epileptic Disorders*, v.15, n.3, p.263-271, 2013.

ALPHERTS, W.C.J.; VERMEULEN, J.; VAN RIJEN, P.C.; DA SILVA, F.H.; VAN VEELLEN, C.W.M.; DUTCH COLLABORATIVE EPILEPSY SURGERY PROGRAM. Verbal memory decline after temporal lobe epilepsy?: A 6-year multiple assessments follow-up study. *Neurology*, v.67, n.4, p.626-631, 2006.

ALTSHULER, L.L.; DEVINSKY, O.; POST, R.M.; THEODORE, W. Depression, anxiety, and temporal lobe epilepsy. *Archives of Neurology*, v.47, p.284-288, 1990.

ALVIM, M.K.; COAN, A.C.; CAMPOS, B.M.; YASUDA, C.L.; OLIVEIRA, M.C.; MORITA, M.E.; CENDES, F. Progression of gray matter atrophy in seizure-free patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, v.57, n.4, p. 621-629, 2016.

ANDERSSON-ROSWALL, L.; ENGMAN, E.; SAMUELSSON, H.; MALMGREN, K. Cognitive outcome 10 years after temporal lobe epilepsy surgery: A prospective controlled study. *Neurology*, v.74, n.24, p.1977-1985, 2010.

ANDERSSON-ROSWALL, L.; MALMGREN, K.; SAMUELSSON, H. Verbal memory decline is less frequent at 10 years than at 2 years after temporal lobe surgery for epilepsy. *Epilepsy and Behavior*, v.24, n.4, p.462-467, 2012.

ANDRADE-VALENÇA, L.P.A.; VALENÇA, M.M.; VELASCO, T.R.; LEITE, J.P. Epilepsia do lobo temporal mesial associada à esclerose hipocampal. *Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology*, v.12, n.1, p.31-36, 2006.

BABB, T.L.B. Pathological findings in epilepsy. In: ENGEL, J.J. (Ed.). *Surgical treatment of the epilepsy*. New York: Raven Press. p.511-4, 1987.

BADDELEY, A.D.; WARRINGTON, E.K. Amnesia and the distinction between long- and short-term memory. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, v.9, n.2, p.176-189, 1970.

---

- BADDELEY, A. Working memory. *Science*, v.255, n.5044, p.556-559, 1992.
- BAKER, G.A.; JACOBY, A.; BUCK, D.; STALGIS, C.; MONNET, D. Quality of life of people with epilepsy: A European study. *Epilepsia*, v.38, n.3, p.353-362, 1997.
- BARNETT, A.J.; PARK, M.T.; PIPITONE, J.; CHAKRAVARTY, M.M.; MCANDREWS, MP. Functional and structural correlates of memory in patients with mesial temporal lobe epilepsy. *Frontiers in Neurology*, v.6, p.103, 2015.
- BAXENDALE, S.; THOMPSON, P.; HARKNESS, W.; DUNCAN, J. Predicting memory decline following epilepsy surgery: A multivariate approach. *Epilepsia*, v.47, n.11, p.1887-1894, 2006.
- BAXENDALE, S. The impact of epilepsy surgery on cognition and behavior. *Epilepsy and Behavior*, v.12, n.4, p.592-599, 2008.
- BAXENDALE, S.; THOMPSON, P.J.; DUNCAN, J.S. Neuropsychological function in patients who have had epilepsy surgery: A long-term follow-up. *Epilepsy and Behavior*, v.23, n.1, p.24-29, 2012.
- BAXENDALE, S.; THOMPSON, P.J.; SANDER, J.W. Neuropsychological outcomes in epilepsy surgery patients with unilateral hippocampal sclerosis and good preoperative memory function. *Epilepsia*, v.54, n.9, p.131-134, 2013.
- BECK, A.T.; WARD, C.H.; MENDELSON, M; MOCK, J.; ERBAUGH, J. An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*, v.4, n.6, p.561-71, 1961.
- BECK, A.T.; STEER, R.A. Beck anxiety inventory: manual. San Antonio, TX: Psychological Corporation, 1993.
- BEYERNBURG, S.; MITCHELL, A.J.; SCHMIDT, D.; ELGER, C.E.; REUBER, M. Anxiety in patients with epilepsy: Systematic review and suggestions for clinical management. *Epilepsy and Behavior*, v.7, p.161-171, 2005.
- BOUCHER, O.; DAGENAIS, E.; BOUTHILLIER, A.; NGUYEN, D.K.; ROULEAU, I. Different effects of anterior temporal lobectomy and selective amygdalohippocampectomy on verbal memory performance of patients with epilepsy. *Epilepsy and Behavior*, v.52, p.230-235, 2015.
- BOUCHET, C. CAZAUVIEILH, C.A. De l'épilepsie considéré dans ses rapports avec l'aliénation mentale: Recherches sur la nature et le siège de ces deux maladies. *Archives of General Medicine*, v.9, p.510-542, 1825.
- BONELLI, S.B.; POWELL, R.H.W.; YOGARAJAH, M.; SAMSON, R.S.; SYMMS, M.R.; THOMPSON, P.J.; KOEPP, M.J.; DUNCAN, J.S. Imaging memory in temporal lobe epilepsy: Predicting the effects of temporal lobe resection. *Brain*, v.133, p.1186-1199, 2010.
-

*Referências*

---

- BORTZ, J.J. Neuropsychiatric and memory issues in epilepsy. *Mayo Clinic Proceedings*, v.78, n.6, p.781-787, 2003.
- BLUME, W.T. Diagnosis and management of epilepsy. *CMAJ*, v.168, n.4, p.441-448, 2003.
- BLÜMCKE, I.; THOM, M.; ARONICA, E.; ARMSTRONG, D.D.; BARTOLOMEI, F.; BERNASCONI, N.; BIEN, C.G.; CENDES, F.; CORAS, R.; CROSS, J.H.; JAQUES, T.S.; KAHANE, P.; MATHERN, G.W.; MIYATA, H.; MOSHÉ, S.L.; OZ, B.; ÖZKARA, Ç.; PERUCCA, E.; SISODIYA, S.; WIEBE, S.; SPREAFICO, R. International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: A task force report from the ILAE commission on diagnostic methods. *Epilepsia*, v.54, n.7, p.1315-1329, 2013.
- CALLEGARI-JACQUES, S.M. *Bioestatística: princípios e aplicações*. Porto Alegre: Artmed, 2003. 264p.
- CENDES, F.; KAHANE, P.; BRODIE, M.; ANDERMANN, F. The mesiotemporal lobe syndrome. In: ROGER, J.; BUREAU, M.; DRAVER, C.; TASSINARI, P.; WOLF, P. (Ed.). *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 3.ed. London: John Libbey and Co, 2002. p.513-530.
- COAN, A.C.; CENDES, F. Epilepsy as progressive disorders: What is the evidence that can guide our clinical decisions and how can neuroimaging help? *Epilepsy and Behavior*, v.23, n.3, p.313-321, 2013.
- COHEN, N.J.; SQUIRE, L.R. Preserved learning and retention of pattern-analyzing skill in amnesia: Dissociation of knowing how and knowing that. *Science*, v.210, n.4466, p.207-10, 1980.
- COHEN, N.J. Preserved learning capacity in amnesia: evidence for multiple memory systems. In: SQUIRE, L.R.; BUTTERS, N. (Ed.). *The neuropsychology of memory*. New York: Guilford Press; 1984. p.83-103.
- CORCORAN, R.; THOMPSON, P. Memory failure in epilepsy: Retrospective reports and prospective recordings. *Seizure*, v.1, p.37-42, 1992.
- CUNHA, J.A. *Manual da versão em português das Escalas Beck*. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2001. 171p.
- CUKIERT, A.; CUKIERT, C.M.; ARGENTONI, M.; BAISE-ZUNG, C.; FORSTER, R.; MELLO, V.A.; BURATTINI, J.A.; MARIANI, P.P. Outcome after corticoamygdalohippocampectomy in patients with refractory temporal lobe epilepsy and mesial temporal sclerosis without preoperative ictal recording. *Epilepsia*, v.50, n.6, p.1371-1376, 2009.
- CHANG, E.F.; ENGLLOT, D.J.; VADERA, S. Minimally invasive surgical approaches for temporal lobe epilepsy. *Epilepsy and Behavior*, v. 23, n.47, p.24-33, 2015.
-

*Referências*

---

CHELUNE, G.J. Hippocampal adequacy versus functional reserve: Predicting memory functions following temporal lobectomy. *Archives of Clinical Neuropsychology*, v.10, n.5, p.413-432, 1995.

DABBS, K.; BECKER, T.; JONES, J.; RUTECKI, P.; SEIDENBERG, M.; HERMANN, B. Brain structure and aging in chronic temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, v.53, n.6, p.1033-1042, 2012.

DEVINSKY, O.; PENRY, J.K. Quality of life in epilepsy: The clinician's view. *Epilepsia*, v.34, n.S4, p.S4-S7, 1993.

DEVINSKY, O. Outcome research in neurology: Incorporating health-related quality of life. *Annals of Neurology*, v.37, n.2, p.141-142, 1995.

\_\_\_\_\_. Patients with refractory seizures. *The New England Journal of Medicine*, v.340, p.1565-1570, 1999.

DOYLE, W.K.; SPENCER, D.D. Anterior temporal resections. In: ENGEL, J.J.; PEDLEY, T.A. (Ed.). *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Lippincott-Raven, Philadelphia; 1997, p.1807-1818.

DUNCAN, J.S.; SANDER, J.W.; SISODIYA, S.M.; WALKER, M.C. Adult epilepsy. *Lancet*, v.367, p.1087-1100, 2006.

EDEH, J.; TOONE, B. Relationship between interictal psychopathology and the type of epilepsy. Results of a survey in general practice. *The British Journal of Psychiatry*, v.151, p.95-101, 1987.

ENGEL J.J.; VAN NESS, P.C.; RASMUSSEN, T. Outcome with respect to epileptic seizures. In: ENGEL, J.J. (Ed). *Surgical treatment of the epilepsies*. New York: Raven Press, 1993. p.609-621.

ENGEL, J.J.; SHIELDS, W.D. Surgically remediable syndromes. In: ENGEL, J.J.; PEDDLEY, T.A. (Ed.). *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997. p.1687-1696.

ENGEL, J. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: Report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia*, v.42, n.6, p.796-803, 2001.

ELGER, C.E. Epilepsy: Disease and model to study human brain function. *Brain Pathology*, v.12, n.12, p.193-198, 2002.

ELGER, C.E.; HELMSTAEDTER, C.; KURTHEN, M. Chronic epilepsy and cognition. *The Lancet. Neurology*, v.3, p.663-672, 2004.

FALCONER, M.A.; TAYLOR, D.C. Surgical treatment of drug-resistant epilepsy due to mesial temporal sclerosis. Etiology and significance. *Archives of Neurology*, v.19, p.353-361, 1968.

---

*Referências*

---

- FRENCH, J.A.; WILLIAMSON, P.D.; THADANI, V.M.; DARCEY, T.M.; MATTSON, R.H.; SPENCER, S.S; SPENDER, D.D. Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: Results of history and physical examination. *Annals of Neurology*, v.34, p.774-780, 1993.
- FRISK, V.; MILNER, B. The role of the left hippocampal region in the acquisition and retention of story content. *Neuropsychologia*, v.28, n.4, p.349-359, 1990.
- GASTAUT, H. Letter: 'Epileptic seizures'. *Developmental Medicine and Child Neurology*, v.15, n.5, p.688-689, 1973.
- GASTAUT, H.; GASTAUT, J.L.; GONÇALVES E SILVA, G.E.; FERNANDEZ SANCHEZ, G. R. Relative frequency of different types of epilepsy: A study employing the classification of the international league against epilepsy. *Epilepsia*, v.16, p.457-461, 1975.
- GAUS, V.; KIEP, H.; HOLTKAMP, S.; BURKERT, S.; KENDEL, F. Gender differences in depression, but not in anxiety in people with epilepsy. *Seizure*, v.32, p.37-42, 2015.
- GLOOR, P. Experiential phenomena of temporal lobe epilepsy: Facts and hypotheses. *Brain*, v.113, p.1673-1694, 1990.
- GRAMMALDO, L.G.; DI GENNARO, G.; GIAMPÀ, T.; DE RISI, M.; MELDOLESI, G.N.; MASCIA, A.; SPARANO, A.; ESPOSITO, V.; QUARATO, P.P.; PICARDI, A. Memory outcome 2 years after anterior temporal lobectomy in patients with drug-resistant epilepsy. *Seizure*, v.18, n.2, p.139-144, 2009.
- HELMSTAEDTER, C.; ELGER, C.E. Functional plasticity after left anterior temporal lobectomy: Reconstitution and compensation of verbal memory functions. *Epilepsia*, v.39, n.4, p.399-406, 1998.
- HELMSTAEDTER, C. Prediction of memory reserve capacity. *Advances in Neurology*, v.81, p.271-279, 1999.
- HELMSTAEDTER, C.; KURTHEN, M. Memory and epilepsy: Characteristics, course, and influence of drugs and surgery. *Current Opinion in Neurology*, v.14, n.2, p.211-216, 2001.
- HELMSTAEDTER, C. Effects of chronic epilepsy on declarative memory systems. *Progress in Brain Research*, v.135, p.439-453, 2002.
- HELMSTAEDTER, C.; REUBER, M.; ELGER, C.C. Interaction of cognitive aging and memory deficits related to epilepsy surgery. *Annals of Neurology*, v.52, p.89-94, 2002.
- HELMSTAEDTER, C.; KURTHEN, M.; LUX, S.; REUBER, M.; ELGER, C.E. Chronic epilepsy and cognition: A longitudinal study in temporal lobe epilepsy. *Annals of Neurology*, v.54, p.425-432, 2003.
- HELMSTAEDTER, C. Neuropsychological aspects of epilepsy surgery. *Epilepsy and Behavior*, v.5, n.S1, p.S45-S55, 2004.
-

*Referências*

---

- HELMSTAEDTER, C.; BROSCHE, T.; KURTHEN, M.; ELGER, C.E. The impact of sex and language dominance on material-specific memory before and after left temporal lobe surgery. *Brain*, v.127, p.1518-1525, 2004a.
- HELMSTAEDTER, C.; VAN ROOST, D.; CLUSMANN, H.; URBACH, H.; ELGER, C.E.; SCHRAMM, J. Collateral brain damage, a potential source of cognitive impairment after selective surgery for control of mesial temporal lobe epilepsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, v.75, p.323-326, 2004b.
- HELMSTAEDTER, C.; KOCKELMANN, E. Cognitive outcomes in patients with chronic temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, v.47, n.S2, p.96-98, 2006.
- HELMSTAEDTER, C.; ELGER, C.E. Chronic temporal lobe epilepsy: A neurodevelopmental or progressively dementing disease? *Brain*, v.132, n.10, p.2822-2830, 2009.
- HELMSTAEDTER, C.; WITT, J.A. Multifactorial etiology of interictal behavior in frontal and temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, v.53, n.10, p.1765-1773, 2012.
- HELMSTAEDTER, C. Cognitive outcomes of different surgical approaches in temporal lobe epilepsy. *Epileptic Disorders*, v.15, n.3, p.221-239, 2013.
- HEMB, M.; PALMINI, A.; PAGLIOLI, E.; PAGLIOLI, E.B.; DA COSTA, J.C.; AZAMBUJA, N.; PORTUGUEZ, M.; VIUNISKI, V.; BOOIJ, L.; NUNES, M.L. An 18-year follow-up of seizure outcome after surgery for temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, v.84, p.800-805, 2013.
- HERMANN, B.; WYLER, A. Neuropsychological outcome of anterior temporal lobectomy. *Journal of Epilepsy*, v.1, p.35-45, 1988.
- HERMANN, B.; SEIDENBERG, M. Neuropsychology and temporal lobe epilepsy. *CNS Spectrums*, v.7, p.343-348, 2002.
- HERMANN, B.; SEIDENBERG, M.; DOW, C.; JONES, J.; RUTECKI, P.; BHATTACHARYA, A.; BELL, B. Cognitive prognosis in chronic temporal lobe epilepsy. *Annals of Neurology*, v.60, p.80-87, 2006.
- HERMANN, B.; SEIDENBERG, M.; LEE, E.J.; CHAN, F.; RUTECKI, P. Cognitive phenotypes in temporal lobe epilepsy. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, v.13, n.12-20, 2007.
- HERMANN, B.; SEIDENBERG, M.; JONES, J. The neurobehavioural comorbidities of epilepsy: Can a natural history be developed? *The Lancet. Neurology*, v.7, p.151-160, 2008.
- HITIRIS, N.; MOHANRAJ, R.; NORRIE, J.; SILLS, G.J.; BRODIE, M.J. Predictors of pharmacoresistant epilepsy. *Epilepsy Research*, v.75, n.2-3, p.192-196, 2007.
-

- HOFMAN, P.A.; FITT, G.; MITCHELL, L.A.; JACKSON, G.D. Hippocampal sclerosis and a second focal lesion – how often is it ipsilateral? *Epilepsia*, v.52, n.4, p.718-721, 2011.
- ILAE. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on classification and terminology of the international league against epilepsy. *Epilepsia*, v.30, n.4, p.389-399, 1989.
- IZQUIERDO, I. Memória. 2.ed. Porto Alegre: Artmed, 2011. 133p.
- JACOBY, A.; BAKER, G.A. Quality-of-life trajectories in epilepsy: A review of the literature. *Epilepsy and Behavior*, v.12, n.4, p.557-571, 2008.
- JACOBY, A.; SNAPE, D.; BAKER, G.A. Determinants of quality of life in people with epilepsy. *Neurologic Clinics*, v. 27, n.4, p.843-863, 2009.
- JANSZKY, J.; SCHULZ, R.; JANSZKY, I.; EBNER, A. Medial temporal lobe epilepsy: Gender differences. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, v.75, n.5, p.773-775, 2004.
- JOHNSON, E.K.; JONES, J.E.; SEIDENBERG, M.; HERMANN, B.P. The relative impact of anxiety, depression, and clinical seizure features on health related quality of life in epilepsy. *Epilepsia*, v.45, p.544-550, 2004.
- JONES-GOTMAN, M.; SMITH, M.L.; RISSE, G.L.; WESTERVELD, M.; SWANSON, S.J.; GIOVAGNOLI, A.R.; LEE, T.; MADER-JOQUIM, M.J.; PIAZZINI, A. The contribution of neuropsychology to diagnostic assessment in epilepsy. *Epilepsy and Behavior*, v.18, p.3-12, 2010.
- JOKEIT, H.; SCHACHER, M. Neuropsychological aspects of type of epilepsy and etiological factors in adults. *Epilepsy and Behavior*, v.5, p.14-20, 2004.
- JUTILA, L.; AIKIA, M.; IMMONEN, A.; MERVAALA, E.; ALAFUZOFF, I.; KALVIAINEN, R. Long-term memory performance after surgical treatment of unilateral temporal lobe epilepsy (TLE). *Epilepsy Research*, v.108, n.7.p.1228-1237, 2014.
- KANDEL, E.R.; SCHWARTZ, J.H.; JESSEL, T.M. Principles of neural science. 4th. New York: McGraw-Hill, Health Professions Division, 2000. xli, 1414 p. ISBN 0838577016 (acid-free paper).
- KANDEL, E.R. The molecular biology of memory storage: A dialogue between genes and synapses. *Science*, v.294, n.5544, p.1030-1038, 2001.
- \_\_\_\_\_. The molecular biology of memory: cAMP, PKA, CRE, CREB-1, CREB-2, and CPEB. *Molecular Brain*, v.14, p.5-14, 2012.
- KANNER, A.M.; PALAC, S. Depression in epilepsy: A common but often unrecognized comorbid malady. *Epilepsy and Behavior*, v.1, n.1, p.37-51, 2000.
-

## Referências

---

- KANNER, A.M. Depression in epilepsy: Prevalence, clinical semiology, pathogenic mechanisms, and treatment. *Biological Psychiatry*, v.54, n.3, 1, p.388-398, 2003.
- \_\_\_\_\_. Depression in epilepsy: A neurobiologic perspective. *Epilepsy Currents*, v.5, n.1, p.21-27, 2005.
- \_\_\_\_\_. Suicidality and epilepsy: A complex relationship that remains misunderstood and underestimated. *Epilepsy Currents*, v.9, n.3, p.63-66, 2009.
- \_\_\_\_\_. Anxiety disorders in epilepsy: The forgotten psychiatric comorbidity. *Epilepsy Currents*, v.11, p.90-91, 2011.
- \_\_\_\_\_. Can neurobiological pathogenic mechanisms of depression facilitate the development of seizure disorders? *The Lancet. Neurology*, v.11, p.1093-1102, 2012.
- \_\_\_\_\_. Is it time to train neurologists in the management of mood and anxiety disorders? *Epilepsy and Behavior*, v.34, p.139-143, 2014.
- \_\_\_\_\_. Management of psychiatric and neurological comorbidities in epilepsy. *Nature Reviews Neurology*, v.12, p.106-116, 2016.
- KANDRATAVICIUS, L., HALLAK, J.E.C.; LEITE, J.P. Psicose e depressão na epilepsia do lobo temporal. *Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology*, v.13, n.4, p.163-167, 2007.
- KHALIL, A.F.; IWASAKI, M.; NISHIO, Y.; JIN, K.; NAKASATO, N.; TOMINAGA, T. Verbal dominant memory impairment and low risk for post-operative memory worsening in both left and right temporal lobe epilepsy associated with hippocampal sclerosis. *Neurologia Medico-Chirurgica*, p.1-8, 2016.
- KWAN, P.; ARZIMANOGLU, A.; BERG, A.T.; BRODIE, M.J.; HAUSER, W.A.; MATHERN, G.; MOSHÉ, S.L.; PERUCCA, E.; WIEBE, S. FRENCH, J. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*, v.51, n.6, p.1069-1077, 2010.
- LEE, D.H.; GAO, F.Q.; ROGERS, J.M.; GULKA, I.; MACKENZIE, I.R.; PARRENT, A.G.; KUBU, C.S.; MUNOZ, D.G.; MCLACHLAN, R.S.; BLUME, W.T.; GIRVIN, J.P. MR in temporal lobe epilepsy: Analysis with pathologic confirmation. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, v.19, n.1, p.19-27, 1998.
- LEE, T.M.C.; YIP, J.T.H.; JONES-GOTMAN, M. Memory deficits after resection from left or right anterior temporal lobe in humans: A meta-analytic review. *Epilepsia*, v.43, n.3, p.283-291, 2002.
- LEE, S.; SZIKLAS, V.; ANDERMANN, F.; FARNHAM, S.; RISSE, G.; GUSTAFSON, M.; GATES, J.; PENOVICH, P.; AL-ASMI, A.; DUBEAU, F.; JONES-GOTMAN, M. The effects of adjunctive topiramate on cognitive function in patients with epilepsy. *Epilepsia*, v.44, n.3, p.339-347, 2003.
-

## *Referências*

---

- LESCH, K.P.; WAIDER, J. Serotonin in the modulation of neural plasticity and networks: Implications for neurodevelopmental disorders. *Neuron*, v.76, n.1, p.175-191, 2012.
- LESPINET, V.; BRESSON, C.; N'KAOUA, B.; ROUGIER, A.; CLAVERIE, B. Effect of age of onset of temporal lobe epilepsy on the severity and the nature of preoperative memory deficits. *Neuropsychologia*, v.40, n.9, p.1591-1600, 2002.
- LEZAK, M.D. *Neuropsychological assessment*. New York: Oxford University Press, 2005.
- LI, M.; LU, S.; WANG, G.; ZHONG, N. The effects of gender differences in patients with depression on their emotional working memory and emotional experience. *Behavioural Neurology*, v.2015, 2015.
- LORING, D.W.; MURRO, A.M.; MEADOR, K.J.; LEE, G.P.; GRATTON, C.A.; NICHOLS, M.E.; GALLAGHER, B.B.; KING, D.W.; SMITH, J.R. Wada memory testing and hippocampal volume measurements in the evaluation for temporal lobectomy. *Neurology*, v.43, n.9, p.1789-1793, 1993.
- MALLOY-DINIZ, L.F.; DA CRUZ, M.F.; TORRES, V.; COSENZA, R. O Teste de aprendizagem auditivo-verbal de Rey: Normas para uma população brasileira. *Revista Brasileira de Neurologia*, v.36, n.3, p.79-83, 2000.
- MANSOURI A.; FALLAH A.; MCANDREWS M.P.; COHN, M.; MAYOR, D.; ANDRADE, D.; CARLEN, P.; DEL CAMPO, J.M.; TAI, P.; WENNERBERG, R.A.; VALIANTE, T.A. Neurocognitive and seizure outcomes of selective amygdalohippocampectomy versus anterior temporal lobectomy for mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research and Treatment*, v.2014, p.1-8, 2014.
- MATHERN, G.W.; KUHLMAN, P.A.; MENDOZA, D.; PRETORIUS, J.K. Human fascia dentata anatomy and hippocampal neuron densities differ depending on the epileptic syndrome and age at first seizure. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, v.56, n.2, p.199-212, 1997.
- MONTI, G.; MELETTI, S. Emotion recognition in temporal lobe epilepsy: A systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Review*, v.19, n.55, p.280-293, 2015.
- MUELLER, S.G.; BATERMAN, L.M.; LAXER, K.D. Evidence for brainstem network disruption in temporal lobe epilepsy and sudden unexplained death in epilepsy. *NeuroImage: Clinical*, v.5, p.208-216, 2014.
- MCGAUGH, J.L. Memory – A century of consolidation. *Science*, v.287, n.5451, p.248-251, 2000.
- \_\_\_\_\_. Consolidating memories. *Annual Review of Psychology*, v.3, n.66, p.1-24, 2015.
- NIEMEYER, P. The transventricular amygdala-hippocampectomy in temporal lobe epilepsy. In: BALDWIN, M.; BAILEY, P. (Ed.). *Temporal lobe epilepsy*. Charles C Thomas, Springfield, MA, 1958. p.461-482.
-

- 
- OLIVIER, A. Risk and benefit in the surgery of epilepsy: Complications and positive results on seizure tenency and intellectual function. *Acta Neurologica Scandinavica*, v.78, n.S117, p.114-121, 1988.
- OQUENDO, M.A.; TURRET, J.; GRUNEBAUM, M.F.; BURKE, A.K.; POH, E.; STEVENSON, E.; MANN, J.J.; GALFALVY, H. Sex differences in clinical predictors of depression: A prospective study. *Journal of Affective Disorders*, v.150, n.3, p.1179-1183, 2013.
- PAGLIOLI, E.; PALMINI, A.; PAGLIOLI, E.; DA COSTA, J.C.; PORTUGUEZ, M.W.; MARTINEZ, J.V.; CALCAGNOTTO, M.E.; HOEFEL, J.R.; RAUPP, S.; BARBOSA-COUTINHO, L. Survival analysis of the surgical outcome of temporal lobe epilepsy due to hippocampal sclerosis. *Epilepsia*, v.45, p.1383-1391, 2004.
- PAGLIOLI, E.; PALMINI, A.; PORTUGUEZ, M.W.; PAGLIOLI, E.; DA COSTA, J.C.; AZAMBUJA, N.; MARTINEZ, J.V.; CALCAGNOTTO, M.E.; HOEFEL, J.R. Seizure and memory outcome followine temporal lobe surgery: Selective compared with nonselective approaches for hippocampal sclerosis. *Journal of Neurosurgery*, v.104, n.1, p.70-78, 2006.
- PULSIPHER, D.T.; SEIDENBERG, M.; JONES, J.; HERMANN, B. Quality of life and comorbid medical and psychiatric conditions in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy and Behavior*, v.9, n.3, p.510-514, 2006.
- RAUSCH, R.; KRAEMER, S.; PIETRAS, C.J.; LE, M.; VICKREY, B.G.; PASSARO, E.A. Early and late cognitive changes following temporal lobe surgery for epilepsy. *Neurology*, v.60, n.6, p.951-959, 2003.
- REMINGER, S.L.; KASZNIAK, A.W.; LABINER, D.M.; LITTRELL, L.D.; DAVID, B.T.; RYAN, L.; HERRING, A.M.; KAEMINGK, K.L. Bilateral hippocampal volume predicts verbal memory function in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy and Behavior*, v.5, n.5, p.687-695, 2004.
- REY, A. *L'examen clinique en psychologie*. Paris: Presses Universitaires de France, 1964.
- ROGAWSKI, M.A.; PORTER, R.J. Antiepileptic drugs: Pharmacological mechanisms and clinical efficacy with consideration of promising developmental stage compounds. *Pharmacological Reviews*, v.42, n.3, p.223-286, 1990.
- SAJOBI, T.T.; FIEST, K.M.; WIEBE, S. Changes in quality of life after epilepsy surgery: The role of reprioritization response shift. *Epilepsia*, v.55, n.9, p.1331-1338, 2014.
- SALGADO, P.C.B.; SOUZA, E.A.P. Qualidade de vida em epilepsia e percepção de controle de crises. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v.59, n.3A, p.357-340, 2001.
- \_\_\_\_\_. Impacto da epilepsia no trabalho: Avaliação da qualidade de vida. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v.60, n.2B, p.442-445, 2002.
- \_\_\_\_\_. Variáveis psicológicas envolvidas na qualidade de vida de portadores de epilepsia. *Estudo Psicologia*, v.8, n.1, p.165-168, 2003.
-

SANTANA, M.T.C.G.; JACKOWSKI, A.P.; BRITTO, F.S.; SANDIM, G.B.; CABOCLO, L.O.S.F.; CENTENO, R.S.; CARRETE JR., H.; YACUBIAN, E.M.T. Gender and hemispheric differences in temporal lobe epilepsy: A VBM study. *Seizure*, v.23, n.4, p.274-279, 2014.

SAWRIE, S.M.; MARTIN, R.C.; FAUGHT, R.E.; MATON, B.; HUGG, J.W.; KUZNIECKY, R.I. Nonlinear trends in hippocampal metabolic function and verbal memory: Evidence of cognitive reserve in temporal lobe epilepsy? *Epilepsy and Behavior*, v.1, p.106-111, 2000.

SEIDENBERG, M.; PULSIPHER, D.T.; HERMANN, B. Cognitive progression in epilepsy. *Neuropsychology Review*, v.17, n.4., p.445-454, 2007.

SEMAH, F.; PICOT, M.C.; ADAM, C.; BROGLIN, D.; ARZIMANOGLU, A.; BAZIN, B.; CAVALCANTI, D.; BAULAC, M. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology*, v.51, p.1256-1262, 1998.

SIDHU, M.K.; STRETTON, J.; WINTSON, G.P.; MCEVOY, A.W.; SYMMS, M.; THOMPSON, P.J.; KOEPP, M.J.; DUNCAN, J.S. Memory network plasticity after temporal lobe resection: A longitudinal functional imaging study. *Brain*, v.139, n.2, p.415-430, 2016.

SOUZA, E.A.P.; GUERREIRO, M.M. Qualidade de vida. In: GUERREIRO C.A.M.; GUERREIRO, M.M. (Ed). *Epilepsia*. São Paulo: Lemos, 1996. p.191-199.

SOUZA, E.A.P. Questionário de qualidade de vida na epilepsia: Resultados preliminares. *Arquivos de Neuro-psiquiatria*, v.59, n.3A, p.541-544, 2001.

SCOVILLE, W.B.; MILNER, B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, v.20, n.1, p.11-21, 1957.

SCHACTER, D.L. Implicit memory: History and current status. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory and Cognition*, v.13, n.3, p.501-508, 1987.

SCHMITZ, B. Depression and mania in patients with epilepsy. *Epilepsia*, v.46, S4, p.45-49, 2005.

SHAH, U.; DESAI, A.; RAVAT, S.; MUZUMDAR, D.; GODGE, Y.; SAWANT, N.; JAIN, M.; JAIN, N. Memory outcomes in mesial temporal lobe epilepsy surgery. *International Journal of Surgery*, p.1-6, 2015.

SHERMAN, E.M.S.; WIEBE, S.; FAY-MCCLYMONT, T.B.; TELLEZ-ZENTENO, J.; METCALFE, A.; HERNANDEZ-RONQUILLO, L.; HADER, W.J.; JETTE, N. Neuropsychological outcomes after epilepsy surgery: Systematic review and pooled estimates. *Epilepsia*, v.52, n.5, p.857-869, 2011.

SMITH, M.L.; MILNER, B. The role of the right hippocampus in the recall of spatial location. *Neuropsychologia*, v.19, n.6, p.781-793, 1981.

---

*Referências*

---

SQUIRE, L.R.; ZOLA-MORGAN, S. The medial temporal lobe memory system. *Science*, v.253, n.5026, p.1380-1386, 1991.

SQUIRE, L.R. Declarative and nondeclarative memory: Multiple brain systems supporting learning and memory. *Journal of Cognitive Neuroscience*, v.99, p.195-231, 1992.

SQUIRE, L.R.; STARK, C.E.L.; CLARK, R.E. The medial temporal lobe. *Annual Review of Neuroscience*, v.27, p.279-306, 2004.

SQUIRE, L.R.; DEDE, A.J. Conscious and unconscious memory systems. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, v.7, n.3, a021667, 2015.

STASFROM, C.E. Epilepsy: A review of selected clinical syndromes and advances in basic science. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, v.26, p.983-1004, 2006.

ST-LAURENT, M.; MCCORMICK, C. COHN, M.; MISIC, B.; GIANNOYLIS, I.; MCANDREWS, M.P. Using multivariate data reduction to predict postsurgery memory decline in patients with mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy and Behavior*, v.31, p.220-227, 2014.

STRAUSS, E.; SHERMAN, E.M.S.; SPREEN, O. A compendium of neuropsychological tests: administration, norms and commentary. New York: Oxford University Press, 2006. p.3-32.

TANRIVERDI, T.; POULIN, N.; OLIVIER, A. Life 12 years after temporal lobe epilepsy surgery: A long-term, prospective clinical study. *Seizure*, v.17, n.4, p.339-349, 2008.

TELLEZ-ZENTENO, J.F.; PATTEN, S.B.; JETTÉ, N.; WILLIAMS, J.; WIEBE, S. Psychiatric comorbidity in epilepsy: A population-based analysis. *Epilepsia*, v.48, n.12, p.2336-2344, 2007.

TULVING, E. *Elements of episodic memory*. Oxford University Press, Cambridge, MA, 1983.

THOMPSON, P.J.; BAXENDALE, S.A.; DUNCAN, J.S.; SANDER, J.W. Effects of topiramate on cognitive function. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, v.69, n.5, p.636-641, 2000.

THOMPSON, P.J.; BAXENDALE, S.A.; MCEVOY, A.W.; DUNCAN, J.S. Cognitive outcomes of temporal lobe epilepsy surgery in older patients. *Seizure*, v.29, p.41-45, 2015.

VASQUEZ, B.; DEVINSKY, O. Epilepsy and anxiety. *Epilepsy and Behavior*, v.4, p.S20-S25, 2003.

VAZ, S.A. Nonverbal memory functioning following right anterior temporal lobectomy: A meta-analytic review. *Seizure*, v.13, n.7, p.446-452, 2004.

---

*Referências*

---

VELASCO, T.R. Surgical treatment of refractory temporal lobe epilepsy in the treatment of epilepsy: principles & practice. In: WYLLIE, E. (Ed.). Lippincott Williams & Wilkins, 2010. p.908-922.

WECHSLER, D. Wechsler memory scale-revised. San Antonio: The Psychological Corporation, 1987.

WENDLING, A.; HIRSCH, E.; WISNIEWSKI, I.; DAVANTURE, C.; OFER, I.; ZENTNER, J.; BILIC, S.; SCHOLLY, J.; STAACK, A.M.; VALENTI, M.P.; SCHULZE-BONHAGE, A.; KEHRLI, P.; STEINHOFF, B.J. Selective amygdalohippocampectomy versus standard temporal lobectomy in patients with mesial temporal lobe epilepsy and unilateral hippocampal sclerosis. *Epilepsy Research*, v.104, n.1-2, p.94-104, 2013.

WIEBE, S.; BLUME, W.T.; GIRVIN, J.P.; ELIASZIW, M. A randomized controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *The New England Journal of Medicine*, v.345, p.311-318, 2001.

WIESER, H.G.; YASARGIL, M.G. Selective amygdalohippocampectomy as a surgical treatment of mesiobasal limbic epilepsy. *Surgical Neurology*, v.17, p.445-457, 1982.

WIESER, H.G.; BLUME, W.T.; FISH, D.; GOLDENSOHN, E.; HUFNAGEL, A.; KING, D.; SPERLING, M.R.; LÜDERS, H.; PEDLEY, T.A. Proposal of a new classification of outcome with respect to epileptic seizures following epilepsy surgery. *Epilepsia*, v.42, p.282-286, 2001.

WIESER, H.G. ILAE Commission Report. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia*, v.45, n.6, p.695-714, 2004.

WITT, J.A. CORAS, R.; SCHRAMM, J.; BECKER, A.J.; ELGER, C.E.; BLÜMCKE, I.; HELMSTAEDTER, C. Relevance of hippocampal integrity for memory outcome after surgical treatment of mesial temporal lobe epilepsy. *Journal of Neurology*, v.262, n.10, p.2214-2224, 2015.

WITT, J.A.; ELGER, C.E.; HELMSTAEDTER, C. Adverse cognitive effects of antiepileptic pharmacotherapy: Each additional drug matters. *European Neuropsychopharmacology*, v.25, n.11, p.1954-1959, 2015.

WITT, J.A.; HELMSTAEDTER, C. Cognition in the early stages of adult epilepsy. *Seizure*, v.26, p.65-68, 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. The global burden of mental and neurological problems. Fact Sheet 217. Geneva: WHO, 1999.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Epilepsy: etiology, epidemiology and prognosis. Fact Sheet 165. Geneva: WHO, 2001.

WRENCH, J.; WILSON, S.J.; BLADIN, P.F. Mood disturbance before and after seizure surgery: A comparison of temporal and extratemporal resections. *Epilepsia*, v.45, n.5, p.534-543, 2004.

---

*Referências*

---

ZILLES, K. Neuronal plasticity as an adaptative property of the central nervous system. *Annals of Anatomy – Anatomischer Anzeiger*, v.174, n.5, p.383-391, 1992.

---