



UNIVERSIDADE DO ALGARVE
FACULDADE DE CIÊNCIAS HUMANAS E SOCIAIS

**PERFIL NEUROPSICOLÓGICO EM DOENTES
COM EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL**

Daniela Filipa da Silva Marques

MESTRADO EM NEUROCIÊNCIAS COGNITIVAS

2012



UNIVERSIDADE DO ALGARVE
FACULDADE DE CIÊNCIAS HUMANAS E SOCIAIS

**PERFIL NEUROPSICOLÓGICO EM DOENTES
COM EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL**

Daniela Filipa da Silva Marques

Discente nº32866

Dissertação orientada pela Prof. Doutora Alexandra Reis
(FCHS/UALG) e pelo Doutor José Leonel Góis Horácio
(HEM)

MESTRADO EM NEUROCIÊNCIAS COGNITIVAS

2012

ÍNDICE

RESUMO	1
ABSTRACT	3
INTRODUÇÃO	4
EPILEPSIA	5
EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL.....	7
DÉFICES COGNITIVOS NA EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL	9
OBJETIVOS	13
METODOLOGIA	14
PARTICIPANTES	14
PROCEDIMENTO.....	15
ANÁLISE ESTATÍSTICA	18
RESULTADOS	20
ESTUDO DO PERFIL COGNITIVO DOS DOENTES COM ELT RELATIVAMENTE À NORMA DA POPULAÇÃO PORTUGUESA	20
ESTUDO DAS VARIÁVEIS SÓCIO-DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS, E DO PERFIL COGNITIVO DOS DOENTES COM EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL COMPARATIVAMENTE À POPULAÇÃO COM EPILEPSIA EXTRATEMPORAL	21
O PERFIL NEUROPSICOLÓGICO DOS DOENTES COM EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL	24
DISCUSSÃO	25
PERFIL COGNITIVO DOS DOENTES COM EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL RELATIVAMENTE À NORMA DA POPULAÇÃO PORTUGUESA.....	26
VARIÁVEIS SÓCIO-DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS, E PERFIL COGNITIVO EM DOENTES COM EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL COMPARATIVAMENTE À POPULAÇÃO COM EPILEPSIA EXTRATEMPORAL.....	29
PERFIL NEUROPSICOLÓGICO DOS DOENTES COM EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL.....	33
PONTOS FORTES, LIMITAÇÕES E SUGESTÕES PARA INVESTIGAÇÕES FUTURAS.....	34
BIBLIOGRAFIA	36

AGRADECIMENTOS

Para além do grande esforço próprio, por detrás das nossas realizações pessoais está habitualmente um número muito grande de contribuições, apoios, sugestões, comentários ou críticas vindas de muitas pessoas.

As palavras seguintes irão fazer menção a todas a pessoas que direta ou indiretamente, contribuíram para que a realização deste trabalho fosse possível.

À Dra. Naide Ferreira, pela orientação, crítica, disponibilidade em todos os momentos, apoio, motivação e conforto, paciência e sobretudo pelo seu exemplo profissional que me acompanhará como referência.

Ao Doutor Góis Horácio, pela orientação, pelas correções, sugestões e sábios conselhos.

À Professora Doutora Alexandra Reis, pela orientação, sugestões, disponibilidade e apoio na concretização deste trabalho.

Ao Gonçalo, pelo incansável acompanhamento na execução estatística deste trabalho.

À Silvana, à Catarina G. e à Catarina C., pelas palavras de apoio, conforto, incentivo perante as dificuldades, pelos elogios, pelas críticas... pela sua amizade!

Aos meus chefes Paulo Sabino e João Pita, que sempre me apoiaram, compreenderam as minhas ausências e permitiram que trabalhasse e estudasse ao mesmo tempo, mostrando-se disponíveis sempre que precisei.

Aos meus pais André e Maria, por me apoiarem em todas as alturas da minha vida...

Ao meu irmão gémeo Filipe, pela companhia neste caminho...

Ao Humberto pelo carinho e compreensão...

RESUMO

A epilepsia do lobo temporal (ELT) é o tipo de epilepsia refractária mais comum nos adultos. O compromisso da memória verbal nos doentes com ELT à esquerda é relativamente consensual. No entanto, no que concerne a outras funções como é o caso da atenção, funções executivas, rendimento intelectual e linguagem, o consenso não é tão generalizado. Nesta investigação fomos estudar o perfil neuropsicológico dos défices cognitivos apresentados por doentes com epilepsia do lobo temporal e clarificar o impacto da cronicidade da doença na cognição.

Para esta investigação analisámos retrospectivamente um grupo de 76 doentes com epilepsia refractária, 48 doentes com epilepsia do lobo temporal (23 com foco à direita e 25 com foco à esquerda) e 28 doentes com epilepsia extratemporal. Aplicámos uma bateria de provas utilizada no âmbito do programa da Cirurgia da Epilepsia do Hospital de Egas Moniz, em Lisboa.

Os resultados mostram que a bateria aplicada apresenta consistência interna no âmbito da avaliação dos doentes com ELT. Encontrámos que os doentes com ELT à direita e à esquerda apresentam um padrão generalizado de défices, sobreponíveis aos apresentados pelos doentes com epilepsia extratemporal, o que pode ser indicador de compromisso noutras áreas cerebrais para além do hipocampo. Um achado que consideramos pertinente foi o facto da memória verbal com interferência (memória a longo termo) não mostrar alterações nos doentes com ELT tanto à direita como à esquerda, sugerindo que esta função não está comprometida na ELT. Os nossos resultados mostram ainda que os doentes com ELT lateralizada à esquerda apresentam maior compromisso cognitivo do que os doentes com lateralização à direita.

Por último, para além do padrão generalizado de défices cognitivos, também conseguimos observar o impacto da doença ao nível das variáveis sócio-demográficas.

Palavras-chave: Epilepsia do lobo temporal, esclerose mesial temporal, epilepsia extratemporal, avaliação neuropsicológica, funcionamento cognitivo.

ABSTRACT

The temporal lobe epilepsy (TLE) is the most common type of refractory epilepsy in adults. There is a consensus as to the commitment of verbal memory in patients with left TLE. With regard to other function, such as attention, executive functions, language, and intellectual performance, the consensus is not as widespread.

In this investigation we study the neuropsychological profile of cognitive deficits experienced by patients and clarify the impact of chronic disease on cognition.

For this study we analyzed retrospectively a group of 76 patients with refractory epilepsy, 48 patients with temporal lobe epilepsy (23 with a focus on the right and 25 with a focus on the left) and 28 patients with extratemporal epilepsy. We applied a battery of tests used within the program of the Epilepsy Surgery, Hospital de Egas Moniz, in Lisbon.

The results show that the battery has internal reliability in the evaluation of patients with TLE. We found that patients with right and left TLE display generalized pattern of cognitive deficits, made by overlapping the extratemporal patients, which is indicative of a compromise in other areas besides the hippocampus. One finding that we consider relevant is that long term memory did not show changes in patients with right and left TLE, suggesting that this function is not compromised in TLE. Our results also show that patients with left lateralized TLE had more cognitive commitment than those patients with lateralization to the right.

Finally, in addition to the generalize pattern of cognitive deficits, we can also observe the impact of the disease at the level of sociodemographic variables.

Keywords: Temporal lobe epilepsy, mesial temporal sclerosis, extratemporal epilepsy, neuropsychological evaluation, cognitive functioning.

INTRODUÇÃO

A epilepsia é uma condição crónica com um grande impacto na qualidade de vida dos doentes, sendo a sua prevalência de 0,5 a 1% em toda a população mundial (Nunes et al., 2011). É uma das doenças neurológicas mais comuns e cerca de 10% da população mundial já teve pelo menos uma crise epilética ao longo de toda a sua vida (Perucca & Tomson, 2011).

O tipo de epilepsia refractária mais comum é a epilepsia do lobo temporal, uma vez que, as estruturas temporais parecem estar particularmente envolvidas no processo epileptogénico (Helmstaedter, Grunwald, Lehnertz, Gleibner, & Elger, 1997). A epilepsia do lobo temporal caracteriza-se sobretudo por dois tipos, a esclerose mesial do lobo temporal e a epilepsia do lobo temporal neocortical. No que respeita às crises epiléticas do lobo temporal mesial, estas envolvem as estruturas do hipocampo, a amígdala, circunvolução parahipocampal e as estruturas mesiais circundantes. Por sua vez, as crises epiléticas do lobo neocortical resultam de lesões epileptogénicas no córtex temporal lateral (Tatum, Kaplan, & Jalon, 2009).

De acordo com a Liga Portuguesa Contra a Epilepsia – LPCE (2004), em Portugal, cerca de metade dos novos candidatos à cirurgia da epilepsia têm diagnóstico de esclerose mesial do lobo temporal. Perante este cenário, consideramos necessário traçar um perfil dos défices cognitivos que caracterizam esta patologia, previamente à realização da cirurgia.

O papel da neuropsicologia, neste contexto, tem vindo a ser reconhecido devido à sua importância no estabelecimento do funcionamento cognitivo pré-mórbido e na lateralização do foco epilético. Além da informação diagnóstica acessória, a avaliação neuropsicológica permite também prever os riscos dos défices funcionais pós-cirúrgicos (Sawrie et al., 1998). Por conseguinte, pode-se afirmar que o objetivo da avaliação neuropsicológica pré-cirúrgica é lateralizar e localizar a região lesada,

através da avaliação do funcionamento cognitivo (Wisniewski, Wendling, Manning, & Steinhoff, 2012).

Atualmente existem poucos estudos que nos permitam obter com clareza um perfil neuropsicológico dos doentes com epilepsia do lobo temporal. Consequentemente, o objetivo da nossa investigação é, não só determinar o perfil neuropsicológico dos doentes com epilepsia do lobo temporal, mas também clarificar o impacto da cronicidade da doença na cognição.

Epilepsia

Etimologicamente a palavra epilepsia provém da junção das palavras “*epi*” que significa em cima e de “*lesys*” que significa lesão (Martino & Martino, 2007). Outros autores mencionam que a palavra epilepsia provém da expressão “*epilambanein*” que significa sacudida ou ataque (Online Ethimology Dictionary, 2011). No que concerne à definição do conceito epilepsia, esta é definida como um estado em que existe repetição, ou tendência para repetição, de crises epiléticas (Fenwick, 1996; Signoret, 2001; Tatum, Kaplan, & Jallon, 2009; Panayiotopoulos, 2011).

A epilepsia é uma das doenças neurológicas mais prevalentes e é também uma das mais importantes causas de incapacidade e mortalidade. Estima-se que afete aproximadamente 70 milhões de pessoas em todo o mundo (Ngugi et al., 2011). Na literatura encontra-se documentado que o risco de vir a ter epilepsia, desde o nascimento até aos 20 anos é de 1%, chegando aos 3% nos 75 anos, o que significa que aproximadamente 3% da população virá a ter uma crise epilética em pelo menos, algum momento da sua vida (Loddenkemper, 2010). A maioria dos estudos existentes apontam para uma taxa de prevalência entre 30 a 50/100.000 pessoas/ano (Cull & Goldstein, 1997).

Os estudos epidemiológicos realizados em Portugal apontam para uma incidência que varia entre os 11 e 82 novos casos por 100.000 habitantes por ano, e para uma prevalência compreendida entre os 2,7 e 9 casos por mil habitantes. Visto que, numa

grande parte destes doentes, as crises não são controladas com tratamento medicamentoso, torna-se necessário proceder ao tratamento cirúrgico (LPCE, 2004). Existe atualmente um consenso internacional amplo de que o tratamento cirúrgico é eficaz nesta condição neurológica. A lobotomia temporal anterior em doentes com epilepsia do lobo temporal tem prognóstico muito favorável, com uma taxa de sucesso entre 60 a 70% (LPCE, 2004).

Atualmente, a fisiopatologia das crises epiléticas ainda não é compreendida na sua totalidade, devido à diversidade de tipos de crises, bem com das suas causas (Trescher & Lesser, 2004). Sabe-se que uma crise epilética é uma ocorrência transitória de sinais ou sintomas, ou ambos, devido a atividade neuronal anormal ou excessiva. Esta atividade neuronal sincronizada de um grupo de neurónios tem a duração aproximada de 70 milissegundos e difere de uma convulsão (Ducan, Sander, Sisodiya, & Walker, 2006). Neste sentido, Schmitz (2002) refere que as síndromes epiléticas são caracterizadas pela tendência para paroxismos regionais ou pela hiperexcitabilidade generalizada do córtex cerebral.

Adicionalmente, no que concerne à sintomatologia, a expressão das crises epiléticas é diversificada, dependendo da região do cérebro que está envolvida na descarga anormal. Esta diversidade, e por vezes complexidade, é o reflexo da classificação – classificação das crises epiléticas por um lado, e classificação das epilepsias e das síndromes epiléticas por outro. Deste modo, o estabelecimento de uma classificação é o passo ideal para que se consiga um intercâmbio de ideias e deste resulte o avanço científico, uma vez que a utilização de termos e conceitos comuns facilita a comunicação e o entendimento universal (Baulac, 2007; Salas-Pluig, 2011).

A primeira classificação das crises e das epilepsias foi proposta inicialmente por Henri Gastaut em 1969, contudo, foi sendo necessário efetuar algumas correções bem como proceder novamente à sua atualização. No ano de 2010, a comissão da

Liga Internacional Contra a Epilepsia (ILAE) apresentou novas propostas, tanto para as crises como para as epilepsias (Gomes-Alonso & Bellas-Lamas, 2011). A classificação de 2010 suprime a divisão em focais e generalizadas, por considerá-las inadequadas, apesar de ter mantido essa categorização para as crises epiléticas. Substituiu os três subtipos etiológicos vigentes deste 1989 pelos seguintes: epilepsias genéticas, epilepsias de causa estrutural/metabólica e epilepsias de causa desconhecida (Berg, 2010).

A par das considerações etiológicas, a Comissão de Classificação e Terminologia da ILAE elaborou um novo critério taxonómico: o grau de especificidade síndromica dos distintos tipos de epilepsia (Engel, 2001; 2006).

Muito embora existam diversos tipos de epilepsia, as síndromes epiléticas que afetam o lobo temporal são as mais frequentes, sendo a esclerose mesial a forma de epilepsia do lobo temporal mais comum (Manford, Hart, Sander, & Shorvon, 1992; Elger, 2000).

Epilepsia do Lobo Temporal

A epilepsia do lobo temporal (ELT) é o tipo de epilepsia focal mais frequente nos adultos. Histopatologicamente verifica-se que cerca de 70% dos doentes que apresentam ELT têm esclerose hipocampal. Esta condição é muitas vezes refractária à medicação e, por isso, é frequentemente indicada para intervenção cirúrgica (Jokeit & Schacher, 2004; Kim, Lee, Chung, Koh, Choe, & Lim, 2012). A ELT caracteriza-se por crises espontâneas e progressivas, na maioria dos casos tem um período de latência, ou seja, somente entre 5 a 10 anos após o surgimento da primeira crise se manifesta como patologia refractária (O'Dell, Das, Wallace, Ray, & Banik, 2012).

Na forma clássica, a epilepsia temporal mesial refere-se à esclerose do hipocampo, cuja afeção ocorre na formação hipocampal. No entanto, têm sido descritos casos de ELT sem esclerose hipocampal, com achados patológicos que

afetam outras estruturas mesiais temporais (p.e., amígdala e córtex entorrinal) e pólo temporal, e que se denomina “*epilepsia límbica*” (Engel, 2001; 2006). Quando não existe compromisso das estruturas temporais mesiais designa-se de epilepsia do lobo temporal neocortical e, neste caso, as regiões afetadas são as regiões basais ou laterais (Ryvlin, Kahane, & Arzimanoglou, 2011).

Na sua apresentação típica, a epilepsia temporal mesial com esclerose hipocampal é caracterizada por uma forte associação a crises febris, cujo desenvolvimento progressivo se associa a uma resistência à terapêutica medicamentosa. A distribuição topográfica das anomalias ictais e interictais do eletroencefalograma (EEG) tendem a estar localizadas na região anterior e basal do lobo temporal, e são congruentes com os dados de imagem funcional que confirmam o envolvimento das estruturas temporais mesiais (Helmstaedter, Grunwald, Lehnertz, Gleibner, & Elger, 1997; Cendes, Kahane, Brodie, & Andermann, 2002).

Como foi referido anteriormente, a epilepsia do lobo temporal é refractária ao tratamento farmacológico, mas responde eficazmente à cirurgia, tendo esta uma eficácia comprovada na eliminação das crises na ordem dos 60-70% (Ducan, Sander, Sisodya, & Walker, 2006; Kwant & Leung, 2009). O principal objetivo da cirurgia é eliminar as crises, balançando os défices funcionais que desta podem resultar (Walker & Sander, 2003).

Bengzon e colaboradores (1968) demonstraram a existência de uma associação entre a disfunção no funcionamento do lobo temporal (identificada através da avaliação neuropsicológica) e a eficácia da cirurgia na epilepsia. Posteriormente, Dondrill e colegas (1968), encontraram que o controlo das crises no período pós-operatório é passível de ser previsto, através da análise conjunta da avaliação neuropsicológica e do EEG. Mais recentemente, Sawrie e colaboradores (1998), encontraram que os resultados pós-cirúrgicos, a nível cognitivo, poderão ser antecipados através da avaliação de domínios cognitivos múltiplos.

De acordo com Noffs e colegas (2002), as informações atualmente disponíveis sugerem que os doentes que apresentam alterações estruturais como esclerose mesial temporal (EMT) e crises refractárias ao tratamento podem apresentar mais complicações cognitivas, psíquicas e sociais. Os mesmos autores sugerem ainda que, quanto maior é a frequência das crises, maior é a probabilidade de compromisso do funcionamento intelectual.

Neste contexto, a avaliação neuropsicológica reveste-se de uma importância crucial, permitindo assim estudar as relações entre as descargas paroxísticas e/ou lesões cerebrais localizadas e as funções cognitivas, possibilitando a comparação com base qualitativa e quantitativa entre os períodos pré e pós-operatório (Rausch, 2006; Dondrill, 2006). A identificação de pontos fortes e fracos do funcionamento cognitivo contribui para a tomada de decisões cirúrgicas importantes, nomeadamente ao nível da identificação dos candidatos à cirurgia, dos potenciais riscos, dos benefícios, da eficácia do tratamento e reabilitação (Baeta, 2003; Jones-Gotman et al., 2010).

No que concerne ao protocolo de avaliação neuropsicológica utilizado pelos diversos centros de cirurgia, este é variável, devido ao grande número de testes existentes para avaliar a mesma função (Stroup & Sherman, 2006).

Défices cognitivos na Epilepsia do Lobo Temporal

Os défices cognitivos na epilepsia do lobo temporal são complexos e variados, no entanto a memória aparece documentada como a função cognitiva mais afetada (Oyegbile et al., 2004; Lee & Clason, 2008). Os doentes com epilepsia do lobo temporal apresentam défices de memória mais acentuados que os doentes cujo foco epilético não se localiza no lobo temporal (Glowinski, 1973; Bornstein, Pakalnis, Drake, & Suga, 1988). Na literatura é frequente a referência à forte associação entre os défices de memória verbal e a localização do foco epilético à esquerda, no entanto esta associação é descrita como pouco robusta para os défices de memória não-

verbal e localização do foco epilético à direita (Delaney, Rosen, Mattson, & Novelly, 1980; Hermann, Wyler, Richey, & Rea, 1987; Kim, Kim, Yi, & Son, 2003).

Também, Moore e Baker (2002) sugerem que os doentes com epilepsia do lobo temporal lateralizada à esquerda apresentam uma diminuição mais generalizada no seu funcionamento cognitivo do que aqueles em que a patologia tem lateralização à direita.

Oyegbile e colaboradores (2004) procuraram caracterizar o grau de morbilidade existente nos principais domínios cognitivos em doentes com epilepsia do lobo temporal crónica, comparativamente a indivíduos saudáveis com características sócio-demográficas semelhantes, e confirmaram que a ELT crónica tem um efeito negativo generalizado no funcionamento cognitivo, sendo a memória a função cognitiva mais afetada. Os autores, numa tentativa de compreender quais os fatores que atuavam como moderadores nesta associação entre a duração da epilepsia e a morbilidade cognitiva sugeriram que, efeitos de uma possível reserva cerebral poderiam funcionar como moderadores, ou seja, níveis mais baixos de reserva cerebral estariam associados a piores desempenhos cognitivos. No entanto, a dificuldade no controlo das crises parece ter igualmente um impacto generalizado no funcionamento cognitivo (Oyegbile et al., 2004; Hermann & Seidenberg, 2007). Mais recentemente, Vingerhoes (2006) analisou vários estudos sobre os efeitos da cronicidade das crises epiléticas na cognição, e encontrou que as funções cognitivas mais afetadas seriam a memória, a linguagem, as funções executivas e a velocidade psicomotora. Porém, o autor refere que em seis dos estudos prospetivos feitos com população adulta que tinha epilepsia refractária, os efeitos adversos eram mais facilmente mensuráveis ao nível da memória do que do rendimento intelectual, concluindo que a memória seria a função cognitiva mais vulnerável (Vingerhoes, 2006). Marques e colaboradores (2007) procuraram relacionar o declínio cognitivo com o volume hipocampal e a duração da epilepsia em doentes com ELT e esclerose mesial hipocampal unilateral. Os autores encontraram que os défices na memória verbal estão mais comumente associados à

esclerose mesial hipocampal esquerda, enquanto os défices na memória não-verbal estão mais associados ao hemisfério não dominante para a linguagem. Contudo, apesar dos défices de memória serem os que mais se destacam, os autores ainda alertam para a presença de compromissos noutras áreas, como é o caso da linguagem, funções executivas, atenção e rendimento intelectual. Avançam também com a hipótese da reserva cerebral como variável moderadora, e salientam a relação entre o desempenho cognitivo e atrofia hipocampal esquerda.

Elger, Helmstaedter, e Kurthen (2004), num artigo de revisão sobre a cronicidade da epilepsia na cognição, salientam que uma das principais consequências no plano cognitivo da ELT refractária à medicação surge ao nível da memória, devido às regiões anatómicas afetadas, como é o caso do hipocampo e do córtex entorrinal. Os autores levantam hipóteses acerca da lateralização funcional, ou seja, caso a lesão ocorra no hemisfério esquerdo irá existir um maior compromisso da memória verbal, nomeadamente na consolidação e recuperação, caso esta seja no hemisfério direito, o compromisso irá acontecer na memória não-verbal. No entanto, e como já foi referido, na maioria dos casos de ELT com lateralização à direita não têm sido encontrados défices para o material não-verbal o que, segundo os autores, poderá dever-se à utilização de estratégias de verbalização em testes de memória não-verbal ou à reorganização generalizada das redes da memória visual. Elger e colegas (2004) defendem também que a cronicidade da epilepsia poderá ativar processos de compensação funcional e plasticidade, particularmente em doentes cujas crises começaram muito cedo, sendo este efeito diminuído com o passar da idade.

Vários estudos têm avançado com hipóteses acerca do compromisso da memória verbal em doentes com esclerose mesial temporal unilateral à esquerda, e da memória não-verbal em doentes com esclerose mesial temporal unilateral à direita.

Parece existir um consenso, quanto à relação entre os défices de memória verbal e a esclerose hipocampal esquerda, no entanto o mesmo não se verifica para a esclerose hipocampal direita uma vez que, esta parece não estar associada a défices na memória não-verbal (Alessio et al., 2006; 2004). Os autores levantam três hipóteses para justificar este facto: (1) as provas de memória não-verbal, não são suficientemente robustas para identificar esta disfunção; (2) a memória visual tem uma representação mais difusa e bilateral; e (3) a combinação das duas hipóteses anteriores. Pereira e colaboradores (2010), com o recurso à ressonância magnética funcional, foram estudar a assimetria da conectividade hipocampal na epilepsia do lobo temporal mesial. Os autores mostraram que a atrofia hipocampal esquerda se associava a uma maior redução na conectividade funcional comparando com a atrofia hipocampal direita. Com o intuito de clarificar um pouco mais esta questão, Alessio e colaboradores (2011), estudaram através de ressonância magnética funcional quais as áreas cerebrais envolvidas no processamento de memórias verbais e não-verbais em doentes com ELT mesial com esclerose hipocampal. Os resultados mostraram que a memória não-verbal tinha uma representação mais difusa e bilateral do que a memória verbal. No entanto, também encontraram que os doentes com esclerose hipocampal esquerda apresentavam ativação bilateral ou lateralizada à direita para o material verbal (Alessio et al., 2011; Bell, Lin, Seidenberg, & Hermann, 2011).

Uma análise dos estudos anteriormente mencionados permite-nos sugerir que existe um consenso quanto ao compromisso da memória verbal na ELT com esclerose hipocampal esquerda. No que respeita a outras funções como é o caso da atenção, funções executivas, rendimento intelectual e linguagem, o consenso não é tão generalizado. Pode-se, do mesmo modo, observar que está descrito que o prognóstico relativo aos défices funcionais pode ser delimitado pela cronicidade da epilepsia, pela reserva cerebral e pela reorganização funcional.

OBJETIVOS

Dado na literatura ainda não ser completamente consensual quais os défices cognitivos mais relevantes na epilepsia refractária com esclerose mesial temporal, sobretudo quando os doentes têm diferentes focos de lateralização, fomos estudar o perfil neuropsicológico dos défices cognitivos apresentados pelos doentes e clarificar o impacto da cronicidade da doença na cognição.

Deste modo, propomo-nos à consecução dos seguintes objetivos:

1. Estudar o perfil cognitivo dos doentes com epilepsia do lobo temporal comparativamente aos dados normativos da população portuguesa.
2. Estudar as variáveis sócio-demográficas e clínicas, e o perfil cognitivo dos doentes com epilepsia do lobo temporal comparativamente à população com epilepsia extratemporal.
 - a) Analisar a existência de associações entre a localização do foco epilético e as variáveis sócio-demográficas e clínicas.
 - b) Analisar o desempenho cognitivo dos grupos nas provas neuropsicológicas aplicadas de acordo com a localização do foco epilético.
3. Traçar e comparar o perfil neuropsicológico dos doentes com epilepsia do lobo temporal unilateral à direita e à esquerda.

METODOLOGIA

Participantes

O procedimento de amostragem foi não probabilístico, uma vez que foram previamente estabelecidos critérios para a inclusão dos participantes na investigação, tendo-se utilizado o método de amostragem por conveniência.

A amostra foi recolhida na consulta de epilepsia, no Hospital de Egas Moniz, no âmbito da avaliação protocolar do Programa da Cirurgia da Epilepsia.

Os dados desta investigação resultaram da análise retrospectiva de um grupo de 76 doentes avaliados entre 2004 e 2011, avaliados em pré-operatório no dia da sua admissão no hospital, no âmbito do Programa da Cirurgia da Epilepsia.

Foram estabelecidos critérios de inclusão e de exclusão. Dos critérios de inclusão faziam parte os seguintes pressupostos: (1) idade entre os 17 e os 61 anos; (2) lateralidade definida funcionalmente à direita, tendo sido aplicada uma versão adaptada do *Inventário de Edinburgo* (Oldfield, 1971); e (3) diagnóstico segundo o quadro clínico feito pelo neurologista (descrição clínica das crises características do lobo temporal ou extratemporal) corroborado por dados eletroencefalográficos e ressonância magnética (ILAE, 1981; 1989). Como critérios de exclusão definiu-se que seriam excluídos da análise doentes que: (1) tivessem tido crises nas 24 horas anteriores ao exame; (2) estivessem em monoterapia; (3) que apresentassem outras doenças que comprometessem o sistema nervoso central ou cujo tratamento pudesse interferir com as capacidades cognitivas; e (4) história de abuso de substâncias.

As informações sobre os participantes do estudo foram obtidas através de entrevistas estruturadas, tendo sido avaliados os seguintes dados demográficos: idade, género, escolaridade (número de anos completos), profissão; e clínicos: idade de início da doença (idade em que começou a ter crises recorrentes), lateralização e localização do foco epilético.

Todos os participantes assinaram o consentimento informado, aprovado pela Comissão de Ética da instituição, estando este de acordo com a Declaração de Helsínquia de 1964.

Procedimento

Os 76 participantes foram divididos em três grupos clínicos: esclerose mesial temporal direita (EMTD), esclerose mesial temporal esquerda (EMTE) e epilepsia extratemporal (EET). A inclusão dos dois primeiros grupos, EMTD e EMTE, prende-se com a necessidade de estudar separadamente o comportamento dos doentes cuja lateralização do foco epilético é à direita e aqueles em que o foco é à esquerda, sendo este o objetivo do estudo. Decidimos incluir um terceiro grupo com patologia extratemporal, EET, no sentido de enriquecer o nosso estudo, de modo a conseguirmos medidas de comparação com sujeitos que não apresentassem compromisso do lobo temporal.

A constituição dos grupos foi a seguinte: o primeiro grupo foi constituído por 23 doentes (12 mulheres e 11 homens, com média de idades de $37,9 \pm 10,0$) com diagnóstico de esclerose mesial temporal direita; o segundo grupo foi constituído por 25 sujeitos (16 mulheres e 9 homens, com média de idades de $34,7 \pm 7,8$) com esclerose mesial temporal esquerda; e um terceiro grupo, que funcionará como grupo comparativo, foi composto por 28 doentes (12 mulheres e 16 homens, com média de idades de $34,5 \pm 10,8$) com diagnóstico de epilepsia refractária à medicação, contudo sem compromisso do lobo temporal – epilepsia extratemporal.

No que confere à categorização da variável profissão, optámos pela classificação em profissão diferenciada, não diferenciada e sem profissão. Esta opção justifica-se, não só com a necessidade de uniformização das profissões dos doentes da amostra, mas também com a necessidade de classificação das profissões de

acordo com o nível de exigência do ponto de vista executivo. Considerámos como profissão diferenciada, aquela que tem subjacente maior exigência do ponto de vista executivo, como por exemplo, administrador, professor, etc. Como profissão não diferenciada, considerámos aquelas que têm subjacente um menor nível de exigência executivo, como por exemplo, agricultor, empregada doméstica, etc.

Todos os participantes foram submetidos a uma entrevista clínica semiestruturada para caracterização de variáveis sócio-demográficas e clínicas, e à avaliação neuropsicológica protocolar incluída no Programa da Cirurgia da Epilepsia (*cf.*, Tabela 1). Os instrumentos foram aplicados individualmente, ao longo de seis sessões, com duração aproximada de 45 minutos cada. Na primeira sessão foram recolhidos os dados de anamnese e nas seguintes foram aplicados os instrumentos.

TABELA 1. Provas Neuropsicológicas aplicadas.

INSTRUMENTOS	FUNÇÕES COGNITIVAS
<i>Toulouse-Piéron</i>	Atenção
<i>Labirintos de Porteus</i>	Funções Executivas
<i>Figura Complexa de Rey (FCR)</i>	Estruturação visuo-percetiva
<i>Bateria do Exame Neuropsicológico do Adulto¹ (BENA)</i>	Memória Linguagem
<i>Wechsler Adult Intelligence Scale–Revised (WAIS-R)</i>	Rendimento Intelectual
<i>Wisconsin Card Sorting Test (WCST)</i>	Funções Executivas

¹ Constitui-se de várias sub-provas na sua maioria originárias da Escala de Memória de *Wechsler-R*. Inclui ainda as séries de Lúria para exame das áreas pré-frontais, um exame sumário das funções de linguagem e a série AB das Matrizes Progressivas de *Raven*. É através desta bateria que várias áreas ligadas às diferentes funções cognitivas são avaliadas e compreendidas.

Nos Gráficos 1 e 2, e na Tabela 2 são apresentadas as características sócio-demográficas dos doentes de acordo com o grupo clínico ao qual pertencem.

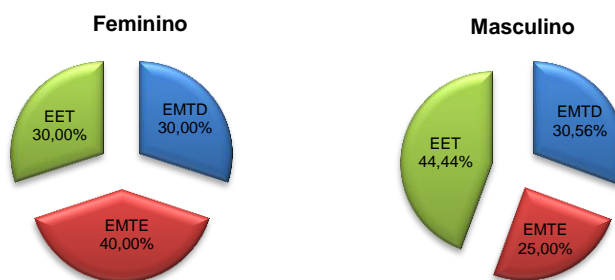


GRÁFICO 1. Distribuição da variável género nos três grupos.

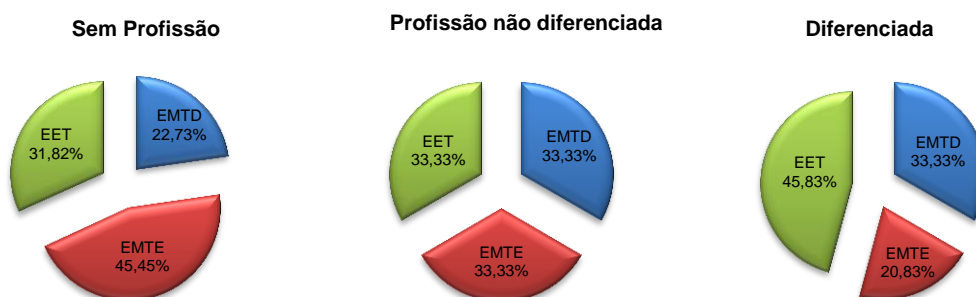


GRÁFICO 2. Distribuição da variável profissão nos três grupos.

TABELA 2. Caracterização sócio-demográfica dos doentes de acordo com o grupo clínico.

		Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio Padrão	
GRUPO CLÍNICO	EMTD	Idade	37,9	39	19	58	10,0
		Idade de início das crises	11,5	12	0,50	32,0	10,1
		Anos de Escolaridade	10,5	11	5	17	3,7
	EMTE	Idade	34,7	35	20	46	7,8
		Idade de início das crises	14,7	17	0,58	39,0	11,5
		Anos de Escolaridade	9,8	9	5	17	3,5
	EET	Idade	34,5	31	17	61	10,8
		Idade de início das crises	20,3	21	0,08	60,0	13,7
		Anos de Escolaridade	12,1	12	5	17	4,0

Análise estatística

Para fazer o estudo comparativo do perfil cognitivo dos doentes com ELT relativamente à norma para a população portuguesa, os resultados brutos obtidos nas provas foram convertidos em notas Z, ajustados para a idade e escolaridade, a partir dos dados normativos existentes para a população portuguesa. Desta forma foi possível comparar os resultados médios obtidos nas provas dos doentes com os valores esperados para a norma da população portuguesa, sendo este valor esperado o análogo à utilização de um grupo de controlo. O procedimento utilizado foi o seguinte: cada nota obtida por um doente do género g e idade i na prova p , foi subtraída ao valor médio normativo para a população portuguesa (m_{gip}), dividindo-se pelo respetivo desvio padrão (d_{gip}), ou seja, $Z=(x_{gip}-m_{gip})/d_{gip}$, onde x_{gip} é o resultado obtido pelo doente do género g e idade i na prova p realizada. Neste sentido, espera-se que, se um grupo de doentes não apresenta alterações significativas nos resultados de uma prova, a nota média dos seus valores standardizados esteja próxima de 0. No caso do perfil cognitivo dos doentes com ELT comparativamente à população com epilepsia extratemporal utilizámos os dados brutos obtidos pelos doentes nas provas, uma vez que os resultados obtidos a partir da análise das notas Z foram idênticos aos obtidos através da análise dos valores brutos.

A análise dos dados foi feita com recurso ao *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 19 para o *Windows*. Em primeira instância, realizou-se a estatística descritiva da amostra, através do cálculo das medidas de tendência central (média e mediana) e de dispersão (desvio padrão), permitindo assim caracterizar a amostra. Posteriormente, para verificar o pressuposto da normalidade foi utilizado o teste de *Shapiro-Wilk*. Por sua vez, a estatística inferencial paramétrica utilizada foi: *Teste T* para uma amostra, para perceber se a média era maior ou menor que um determinado valor, *Teste T-Student* para comparação de duas médias populacionais, a partir de duas amostras aleatórias independentes e a comparação de médias de mais

do que duas populações através da análise de variância a um fator (one-way ANOVA), sendo que, foi requisito para a aplicação destes dois testes a homogeneidade das variâncias, obtida através do teste de *Levene*.

A estatística inferencial não-paramétrica utilizada foi: teste de *Mann-Whitney-Wilcoxon (MWW)* para duas amostras independentes e o teste de *Kruskal-Wallis (KW)* para comparar médias de mais do que duas populações independentes, neste caso seguido de uma análise *Post-Hoc (Teste de Tukey HSD)*. Utilizou-se também o teste do *Qui-Quadrado (χ^2)* com o intuito de analisar a independência dos grupos relativamente a uma determinada característica.

Para além dos testes aplicados procedeu-se também à análise da consistência interna da bateria de provas utilizada, tendo-se recorrido ao índice de *Cronbach Alpha* para averiguar a consistência interna.

RESULTADOS

Estudo do perfil cognitivo dos doentes com ELT relativamente à norma da população portuguesa

Numa primeira análise, fomos verificar a consistência interna das provas aplicadas através do índice *Cronbach Alpha*. O valor obtido foi indicador de que a bateria de provas utilizadas apresenta consistência interna ($\alpha=0,747$).

Posteriormente, para melhor compreender o perfil cognitivo dos doentes com ELT comparativamente à norma da população portuguesa, fomos examinar se os valores apresentados por estes diferiam relativamente aos valores normativos para a população portuguesa (*cf.* Tabela 3).

TABELA 3. Comparação com a norma da população.

INSTRUMENTOS	<i>p</i> (Teste <i>T</i>)	
	EMT-DTO	EMT-ESQ
Quociente de Inteligência		
Total	0,011**	0,000***
QI manipulativo	0,006***	0,000***
QI verbal	0,020**	0,002***
Toulouse-Piéron		
Índice de dispersão	0,003***	0,000***
Rendimento de trabalho	0,238	0,071*
Labirintos de Porteus	0,037**	0,002***
WCST		
Categorias	0,001***	0,013**
Respostas Perseverativas	0,002***	0,002***
FCR		
Cópia	0,009***	0,027**
Reprodução	0,000***	0,000***
BENA		
Memórias:		
Verbal Imediata	0,000***	0,000***
Verbal Associativa	0,068*	0,000***
Verbal com Interferência	0,390	0,397
Dígitos	0,008***	0,000***
Visual	0,004***	0,001***

* $p<0,10$; ** $p<0,05$; *** $p<0,01$

Desta análise constatámos que o desempenho do grupo EMTD apresentava um valor estatisticamente inferior ao esperado para a população normativa em todas as provas, à exceção da Toulouse-Piéron–Rendimento de Trabalho ($p=0,238$) e da Memória Verbal com Interferência ($p=0,390$). Quando se comparou o grupo EMTE

com a norma da população, observou-se que estes apresentam valores de desempenho estatisticamente inferiores ao esperado para a população portuguesa em todas as provas, exceto na Memória Verbal com Interferência ($p=0,397$).

Estudo das variáveis sócio-demográficas e clínicas, e do perfil cognitivo dos doentes com Epilepsia do Lobo Temporal comparativamente à população com epilepsia extratemporal²

Análise das variáveis sócio-demográficas e clínicas

Conforme se pode verificar nas Tabelas 4 e 5 não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os três grupos, no que concerne às variáveis género, idade e profissão. Contudo observaram-se diferenças significativas entre os grupos no que diz respeito à variável idade de início das crises ($p=0,048$) e à variável escolaridade ($p=0,076$).

TABELA 4. Relação entre as variáveis sócio-demográficas qualitativas e os três grupos.

Variáveis	GRUPO CLÍNICO			<i>p</i> (teste χ^2)
	EMTD	EMTE	EET	
Género				
Feminino (%)	12 (52,2)	16 (64,0)	12 (42,9)	0,343
Masculino (%)	11 (47,8)	9 (36)	16 (57,1)	
Profissão				
Sem profissão	5 (21,7)	10 (40,0)	7 (25,0)	0,485
Não diferenciada	10 (43,5)	10 (40,0)	10 (35,7)	
Diferenciada	8 (34,78)	5 (20,0)	11 (39,3)	

* $p<0,10$; ** $p<0,05$; *** $p<0,01$

²Quando os pressupostos de aplicação assim o permitiram, foram utilizados os seguintes testes paramétricos: teste *T-Student* para comparação de duas médias populacionais, e a comparação de médias de mais do que dois grupos através da análise de variância a um fator - *One-way ANOVA*. Quando os pressupostos de aplicação não se validavam, aplicaram-se os seguintes testes não paramétricos: teste de *Mann-Whitney-Wilcoxon (MWW)* para duas amostras independentes e o teste de *Kruskal-Wallis (KW)* para comparação de mais que dois grupos independentes.

TABELA 5. Comparação entre as médias das variáveis sócio-demográficas quantitativas nos três grupos.

Variáveis	GRUPO CLÍNICO			<i>p</i> (teste <i>KW</i>)
	EMTD	EMTE	EET	
Idade				
Média (DP)	37,91 (10,02)	34,68 (7,84)	34,54 (10,81)	0,357
Mediana	39	35	31	
Idade de início das crises				
Média (DP)	11,47 (10,13)	14,72 (11,50)	20,29 (13,74)	0,048**
Mediana	12	17	21	
Escolaridade				
Média (DP)	10,52 (3,72)	9,80 (3,54)	12,14 (4,03)	0,076*
Mediana	11	9	12	

* $p < 0,10$; ** $p < 0,05$; *** $p < 0,01$

Através da análise *Post-Hoc* (*HSD Tukey*) verificou-se que, relativamente à variável idade de início das crises, as diferenças situavam-se entre os grupos EMTD e EET ($p=0,038$), e no que diz respeito à variável escolaridade, as diferenças situaram-se entre os grupos EMTE e EET ($p=0,063$). Procedemos a uma análise individual dos grupos EMTE e EMTD de forma a compreender se estes se diferenciavam ao nível das variáveis sócio-demográficas. No entanto esta análise não revelou diferenças para nenhuma das variáveis em estudo.

Análise do perfil cognitivo

Efetuuou-se a comparação do desempenho dos três grupos relativamente às provas aplicadas (*cf.* Tabela 6), o que mostrou que os grupos obtiveram comportamentos semelhantes em todas as provas, exceto na Memória Verbal Imediata ($p=0,088$) e Memória Verbal Associativa ($p=0,048$).

TABELA 6. Médias e desvios padrão dos três grupos em relação aos instrumentos aplicados e testes de comparação de desempenho entre os três grupos.

INSTRUMENTOS	GRUPO CLÍNICO			<i>p</i>
	EMTD	EMTE	EET	
Quociente de Inteligência	N=23	N=25	N=28	
Total	90,09 (19,22)	87,76 (15,76)	91,14 (18,46)	0,784 ^a
QI manipulativo	90,00 (17,55)	87,08 (14,33)	91,71 (19,02)	0,272 ^a
QI verbal	91,39 (18,93)	87,80 (18,20)	92,36 (16,01)	0,623 ^a
Toulouse-Piéron	N=22	N=25	N=28	
Índice de dispersão	11,27 (9,13)	18,02 (15,86)	14,16 (9,33)	0,349 ^b
Rendimento de trabalho	158,50 (71,76)	126,40 (69,15)	149,46 (76,29)	0,293 ^a

Labirintos de Porteus	N=23 83,73 (15,98)	N=24 79,96 (15,42)	N=28 75,73 (19,10)	0,300 ^b
WCST	N=20	N=19	N=23	
Categorias	3,70 (2,23)	4,47(1,87)	3,48 (2,25)	0,441 ^b
Respostas Perseverativas	27,30 (18,30)	24,16 (14,15)	26,78 (22,59)	0,871 ^b
FCR	N=23	N=24	N=28	
Cópia	29,98 (6,15)	30,77 (6,11)	29,89 (7,20)	0,806 ^b
Reprodução	15,41 (6,95)	13,15 (8,50)	15,38 (8,22)	0,527 ^a
BENA				
Memórias:	N=23	N=25	N=28	
Verbal Imediata	7,86 (2,56)	6,54 (2,72)	8,17 (2,96)	0,088 ^{a*}
Verbal Associativa	14,59 (5,21)	13,20 (3,85)	15,84 (3,52)	0,048 ^{b**}
Verbal com Interferência	11,48(2,15)	11,24 (2,11)	11,86 (1,96)	0,603 ^b
Dígitos	8,96 (2,48)	8,68 (2,08)	8,71 (2,51)	0,835 ^b
Visual	9,22 (3,16)	9,04 (3,53)	9,32 (4,02)	0,919 ^a

a -Teste de *One-way ANOVA*; b-TesteKW.

* $p < 0,10$; ** $p < 0,05$; *** $p < 0,01$

Através da análise *Post-hoc (HSD Tukey)*, verificou-se que as diferenças ocorriam entre os grupos EMTE e EET, relativamente à variável Memória Verbal Imediata ($p=0,088$) e à variável Memória Verbal Associativa ($p=0,039$).

Tendo como base a literatura em que se postula que doentes com EMTE têm um compromisso mais generalizado a nível neuropsicológico do que os doentes com EMTD, e com a finalidade de compreender se esses défices também emergiam na nossa amostra, fomos verificar, para as provas neuropsicológicas utilizadas, se os doentes do grupo EMTE apresentavam maior compromisso que os do grupo EMTD. Os resultados mostraram que os doentes com EMTE apresentam um maior compromisso no Quociente de Inteligência-manipulativo ($p=0,098$), Toulouse-Piéron-Rendimento de Trabalho ($p=0,063$), Memória Verbal Imediata ($p=0,045$) e Memória Verbal Associativa ($p=0,065$).

Embora se tenham avaliado outros domínios cognitivos, como a linguagem, o cálculo, as praxias, as gnosias, a orientação e a perseveração, nas provas aplicadas a margem de erro rondava os 0% por conseguinte, embora tenham sido avaliados, foram excluídos da análise devido à inexistência de compromisso nestas áreas.

O perfil neuropsicológico dos doentes com Epilepsia do Lobo Temporal

Através das análises anteriores verificamos que os doentes com EMTD e EMTE se encontram igualmente comprometidos na generalidade das suas funções cognitivas (cfr. Gráfico 1). No entanto, os doentes com EMTE apresentam um maior compromisso na Memória Verbal Imediata e na Memória Verbal Associativa. Salienta-se ainda que os doentes com epilepsia do lobo temporal lateralizada à esquerda são os únicos que apresentam compromisso no desempenho na prova Toulouse-Piéron-Rendimento de Trabalho.

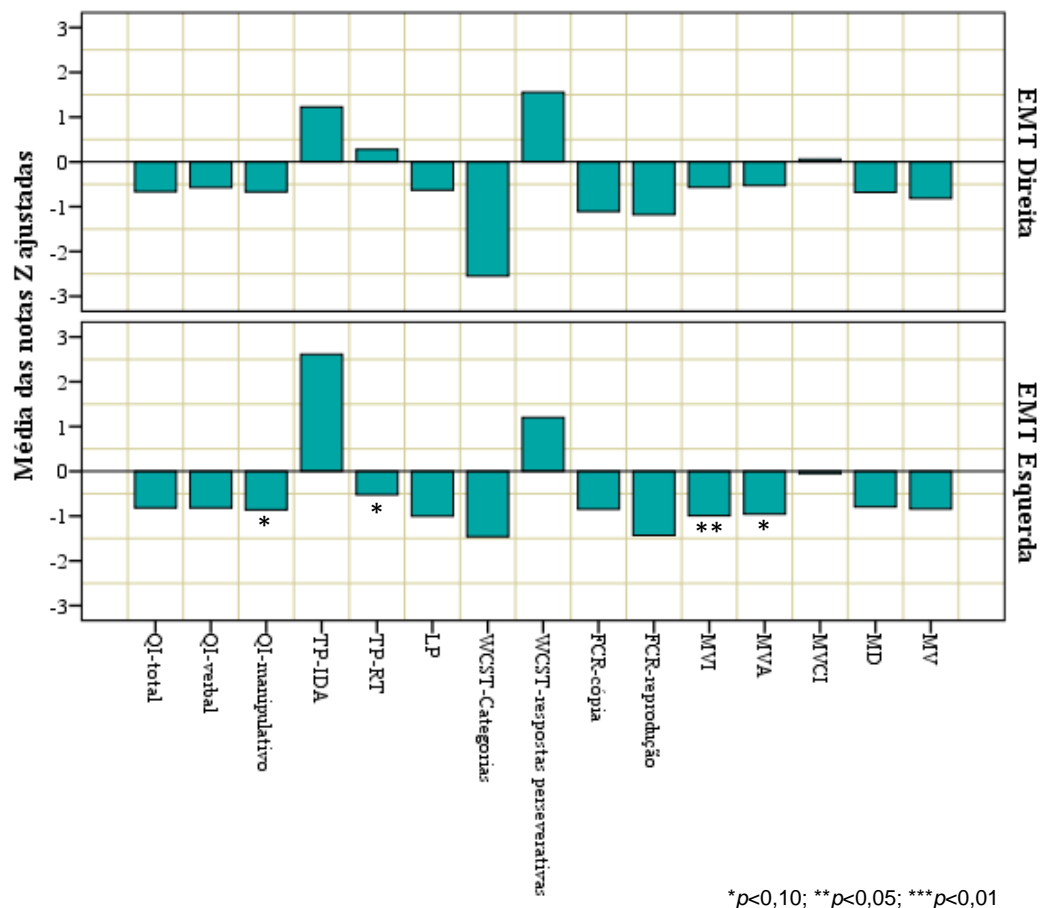


GRÁFICO 3. Perfil neuropsicológico dos doentes com Epilepsia do Lobo Temporal de acordo com as médias das notas Z ajustadas.

DISCUSSÃO

Tendo como objetivo determinar o perfil neuropsicológico dos défices cognitivos apresentados pelos doentes com epilepsia do lobo temporal e clarificar o impacto da doença na cognição, os nossos resultados mostram que os doentes com epilepsia do lobo temporal apresentam um padrão de défices cognitivos generalizados sobreponíveis aos apresentados pelos doentes com epilepsia extratemporal. Os resultados mostram também que, os doentes com epilepsia do lobo temporal lateralizada à esquerda apresentam um compromisso cognitivo maior do que os doentes com lateralização à direita.

A epilepsia do lobo temporal é o tipo de epilepsia mais comum, cujas crises têm início na primeira década de vida, é refractária à medicação, e tem repercussões substanciais no quotidiano destes doentes. De acordo com a literatura, o défice cognitivo mais comum ocorre na memória devido ao compromisso do hipocampo (Hermann, Seidenberg, & Jones, 2008; Hermann & Seidenberg, 2009). Outros investigadores têm documentado que o padrão de défices na epilepsia do lobo temporal pode ser mais generalizado, o que sugere que outras estruturas para além do hipocampo possam estar comprometidas (Marques et al., 2007). Deficiências metabólicas, bem como a atrofia das regiões circundantes do hipocampo (como é o caso do córtex entorrinal, fórnix, circunvolução parahipocampal, amígdala, gânglios da base e tálamo) têm sido apontadas como possíveis explicações para estes défices generalizados (Hermann, Seidenberg, & Jones, 2008). Autores como Hermann e colaboradores (2005), Hermann e Seidenberg (2009), Dabs, Jones, Seidenberg e Hermann (2009) sugerem que, quando se observam défices generalizados, estruturas como o lobo frontal e o cerebelo possam estar comprometidas.

Hermann, Lin, Jones, e Seidenberg (2009) através de uma análise exaustiva da literatura, acerca da arquitetura emergente dos défices neuropsicológicos na epilepsia, concluíram que os doentes com epilepsia do lobo temporal crónica apresentam

anomalias quantitativas, na neuroimagem, extensíveis para além da zona primária onde a crise tem início, com associação significativa entre as anomalias extratemporais e os défices cognitivos.

Os resultados do nosso estudo mostram que os doentes com epilepsia do lobo temporal mesial, tanto à direita como à esquerda, apresentam um padrão de défices cognitivos sobreponíveis aos apresentados pelos doentes com epilepsia extratemporal, o que poderá indiciar compromisso noutras áreas para além do hipocampo, tal como equacionado nos estudos anteriormente descritos. Este compromisso generalizado e difuso será, provavelmente, consequência da intratabilidade da epilepsia, do tipo de crise, da exposição aos antiepiléticos e da idade de início da doença.

Perfil cognitivo dos doentes com epilepsia do lobo temporal relativamente à norma da população portuguesa

Através da comparação com os dados normativos da população portuguesa, encontrámos que os doentes com epilepsia do lobo temporal mesial à esquerda e à direita apresentam défices cognitivos generalizados no seu funcionamento cognitivo.

Com o recurso à simulação de um grupo de controlo de saudáveis (dados normativos da população portuguesa), conseguimos compreender o efeito da cronicidade das crises no funcionamento cognitivo, traduzido pelos défices cognitivos generalizados apresentados pelos doentes com epilepsia do lobo temporal. No entanto, os doentes com epilepsia do lobo temporal mesial lateralizada à esquerda destacam-se por apresentarem compromisso no rendimento de trabalho da prova de atenção *Toulouse-Pierrón*. Este resultado poderá indicar que estes doentes apresentam dificuldade para distribuir corretamente a sua atenção, quando esta tem de ser orientada em várias direções, de modo a realizar um trabalho contínuo de análise ou síntese. De acordo com Gil (2010), a formação sistema reticular

ascendente, devido às suas conexões com os núcleos intralaminares do tálamo, exerce uma influência excitatória no cérebro. Esta influência é importante para a reação de orientação para o estímulo. Por conseguinte, os doentes com esclerose mesial temporal esquerda, além de estarem prejudicados no processo de sustentação da atenção visual externa, ainda apresentam compromisso ao nível do poder de realização. Este facto poderá sugerir que as estruturas sub-corticais, na epilepsia do lobo temporal mesial à esquerda estão mais comprometidas do que à direita.

Um achado interessante foi o facto da memória verbal com interferência (memória a longo termo) se manter adequada, sugerindo que esta função não está comprometida na epilepsia do lobo temporal mesial, à direita e à esquerda. Este resultado é um pouco controverso, uma vez que, segundo Hoppe, Elger, & Helmstaedter (2007) a patologia do lobo temporal mesial afeta a memória a longo termo na consolidação, retenção e evocação da informação adquirida previamente. Salling (2006) refere que o córtex temporal lateral está envolvido nos processos da memória a curto termo e de memória de trabalho, enquanto o córtex temporal medial extrahipocampal está envolvido nos processos de consolidação. Por sua vez, Baddeley (2010) refere que na consolidação do material verbal existe ativação das regiões frontais do hemisfério esquerdo. Baddeley (2010) salienta ainda a importância das investigações recentes que têm demonstrado que a região frontal do hemisfério esquerdo tem um papel importante na codificação mnésica do material verbal. Consequentemente, uma possível explicação para o nosso achado controverso poderá ser o facto dos doentes com epilepsia do lobo temporal, à direita e à esquerda, não apresentarem compromisso do córtex temporal medial extrahipocampal, e as regiões frontais do hemisfério esquerdo, responsáveis pela consolidação da informação se encontrarem preservadas.

Uma explicação alternativa é o facto de termos utilizado uma única prova (subteste da Escala de Memória de *Wechsler-R*) para avaliar esta função cognitiva e que esta prova por si só não seja suficientemente discriminativa. Na maioria dos estudos

além desta prova utilizam também o *California Verbal Learning Test*, de modo a obter uma avaliação mais abrangente do funcionamento da memória.

Variáveis sócio-demográficas e clínicas, e perfil cognitivo em doentes com epilepsia do lobo temporal comparativamente à população com epilepsia extratemporal

Variáveis sócio-demográficas e clínicas

No que concerne às variáveis sócio-demográficas e clínicas observámos que os doentes com epilepsia do lobo temporal mesial à direita iniciam as crises significativamente mais cedo comparativamente aos doentes com epilepsia do lobo temporal com lateralização à esquerda, e que estes últimos são menos escolarizados.

Uma possível explicação para os resultados encontrados é o que foi mencionado por Helmstaedter (2002), num artigo de revisão, no qual é referido que as lesões cerebrais precoces têm menos consequências negativas para o desenvolvimento cognitivo do que lesões mais tardias. Dependendo da idade de início das crises, diferentes capacidades de plasticidade e compensação funcional podem ser sugeridas, ou seja, um início precoce das crises na epilepsia do lobo temporal à direita poderá induzir a alteração das funções para o hemisfério esquerdo. Este facto poderá explicar o facto dos doentes com epilepsia do lobo temporal mesial à direita serem mais escolarizados, apesar das crises começarem significativamente mais cedo.

Dennis (2000) refere que o impacto neurobiológico é determinado pelo risco biológico associado à condição médica e moderado pela idade de desenvolvimento, pela idade de início da doença e pela reserva cerebral. Este dado é importante, uma vez que, através dele poderemos sugerir que o início precoce das crises na epilepsia do lobo temporal mesial com lateralização à direita atua como fator moderador do compromisso cognitivo a longo termo.

Apesar de não termos encontrado relação estatística significativa entre as outras variáveis sócio-demográficas e clínicas e a localização do foco epilético,

consideramos importante mencionar que a variável profissão poderá traduzir também o impacto da cronicidade da doença.

De acordo com Gloag (1985) e Jalava e colaboradores (1997), a maioria dos doentes com epilepsia, cujo início ocorre na infância apresentam problemas de ajustamento social na idade adulta. Os doentes com epilepsia experienciam problemas ao nível do emprego, atingem um patamar mais baixo de escolaridade e têm um estatuto sócio-económico inferior. Na nossa população de doentes epiléticos constatámos que 68,4% dos doentes ou não tinha profissão ou tinha uma profissão de natureza não diferenciada, o que constitui um indicador muito importante.

Perfil cognitivo

A comparação entre o grupo com epilepsia extratemporal e o grupo com epilepsia do lobo temporal mostrou que existe sobreposição relativamente aos défices apresentados. Uma possível explicação para este achado é a propagação da atividade epilética para outras estruturas distantes do lobo temporal e o efeito da cronicidade das crises.

De acordo com Helmstaedter & Kockelmann (2006), na epilepsia do lobo temporal, são frequentes défices cognitivos associados ao lobo temporal, mas também são encontrados défices associados às regiões extratemporais. Segundo Hermann e colaboradores (1997), o início precoce das crises está associado a défices cognitivos generalizados, défices estes que podem dever-se a anomalias estruturais no exterior do lobo temporal. Devinsky (2005) afirma que as estruturas extratemporais estão prejudicadas devido à propagação da atividade epilética, desde a zona epileptogénica até às estruturas extratemporais. Neste sentido, podemos sugerir que os doentes com epilepsia do lobo temporal, tanto à direita como à esquerda, apresentam défices similares aos doentes com epilepsia extratemporal, devido à propagação da atividade

epiléptica desde a zona epiléptogénica até às estruturas extratemporais e também devido ao efeito da cronicidade das crises no funcionamento cognitivo.

Relativamente à comparação entre os doentes com epilepsia do lobo temporal mesial e epilepsia extratemporal, os grupos destacam-se pelo facto dos doentes com epilepsia do lobo temporal mesial com lateralização à esquerda, apresentarem desempenhos inferiores na prova de memória declarativa, nomeadamente na memória episódica (memória lógica WMS-R – memória verbal imediata; pares de palavras WMS-R – memória verbal associativa). Será este facto indicador da lateralização à esquerda da memória episódica, uma vez que os doentes com epilepsia do lobo temporal mesial à direita se encontram menos prejudicados?

Segundo Tulving (1989) a memória declarativa compreende dois sistemas: a memória episódica, que se refere à recordação de factos autobiográficos, e a memória semântica, referente ao conhecimento do mundo, conceitos, regras e linguagem.

A nível neuroanatómico, a formação hipocampal, o córtex parahipocampal e áreas subjacentes do hipocampo (amígdala, córtex entorrinal, córtex perirrinal, circunvolução do cíngulo, área pré-frontal e córtex de associação parietal) são essenciais para a consolidação e evocação da memória declarativa (Squire & Kandel, 2003).

De acordo com Helmstaedter, Grunwald, Lehnertz, Gleibner, e Elger (1997), as estruturas temporo-laterais parecem estar especificamente envolvidas em processos de memória verbal. A propagação da atividade epiléptica desde a região temporolateral até às estruturas mesiais e vice-versa, poderá originar défices na memória verbal. Por sua vez, Mueller e colaboradores (2012) exploraram o modo como as lesões corticais e hipocampais contribuem para os défices de memória verbal, tendo encontrado que nos doentes com epilepsia do lobo temporal mesial lateralizada à esquerda, os défices de memória estão associados sobretudo às lesões no hipocampo e no córtex frontal inferior.

Os nossos resultados mostram que existe lateralização à esquerda da memória episódica. No entanto, no que respeita à localização anatómica da lesão, pensamos que as hipóteses descritas anteriormente se adequam, como explicação, para os défices cognitivos encontrados na memória verbal.

No âmbito da memória importa ainda referir que não encontramos diferenças significativas entre o desempenho dos doentes com lateralização à esquerda e entre os doentes com lateralização à direita, no que concerne à memória não-verbal. Este achado é concordante com os estudos anteriormente realizados e tem sido justificado como o estando relacionado com mecanismos de compensação após a doença, que refletem a plasticidade cerebral (Loring, Hermann, Lee, Drane, & Meador, 2000; Gleissner, Helmstaedter, & Elger, 2002; Jones-Gotman & Smith, 2006; Frank & Landeira-Fernandez, 2008; McConley et al., 2008). O mecanismo de reserva cerebral atuará como moderador na otimização das capacidades para fazer face à lesão cerebral (Stearn, 2002; Hermann et al., 2006; Wang, 2011). Neste contexto observámos que as crises se iniciam mais cedo nos doentes com epilepsia do lobo temporal mesial à direita. Este achado poderá ser sugestivo da reorganização funcional, plasticidade cerebral e ativação dos mecanismos de reserva cerebral, sendo provavelmente o motivo pelo qual não se verificam diferenças específicas relacionadas com o material não-verbal. Não descartamos, no entanto, a hipótese de que as provas aplicadas não sejam suficientemente sensíveis para detetar défices na memória não-verbal, onde não seja possível o recurso a estratégias de verbalização.

Perfil neuropsicológico dos doentes com epilepsia do lobo temporal

A epilepsia do lobo temporal tem início na infância ou na adolescência. Os doentes com epilepsia do lobo temporal mostram défices cognitivos que não afetam apenas a memória, mas também o rendimento intelectual, a atenção, a perceção e as funções executivas.

Os estudos de imagem apontam para o compromisso nas seguintes áreas: hipocampo, córtex entorrinal, fórnix, circunvolução parahipocampal, amígdala, gânglios da base, tálamo, lobo frontal e cerebelo.

Nos doentes com epilepsia do lobo temporal mesial com lateralização à esquerda encontramos um maior compromisso no funcionamento cognitivo, sobretudo evidente no rendimento de trabalho, avaliado pela prova de *Toulouse-Pierrón*, na memória verbal imediata (memória lógica) e na memória verbal associativa (pares de palavras), avaliadas pela WMS-R. A justificação provável para este achado poderá ser a perda da integridade funcional do hemisfério dominante para a linguagem que por sua vez terá impacto na maturação cerebral e desenvolvimento cognitivo.

Os doentes com epilepsia do lobo temporal mesial com lateralização à direita, apesar de iniciarem as crises mais cedo, provavelmente, devido a mecanismos de plasticidade cerebral e compensação funcional estão menos comprometidos.

Verificámos também que a cronicidade das crises (a maioria dos doentes tem crises refractárias à medicação há mais de 10 anos) reflete-se negativamente no funcionamento cognitivo. Griffith e colaboradores (2006) fizeram um estudo com população sénior com défice cognitivo ligeiro e com epilepsia, e encontraram que os adultos seniores com epilepsia têm elevado risco de vir a desenvolver demência. Os adultos seniores com epilepsia apresentam défices de memória semelhantes aos apresentados pelos doentes com défice cognitivo ligeiro, e apresentam défices nas funções executivas superiores aos apresentados pelos doentes com défice cognitivo ligeiro (Griffith et al., 2006). Porém, existem estudos longitudinais que demonstram que o prognóstico do funcionamento cognitivo em doentes com epilepsia do lobo temporal

está significativamente associado à reserva cerebral, isto é, a capacidade para compensar o funcionamento cognitivo após lesão cerebral (Helmstaedter, Kurthen, Lux, Reuber, & Elger, 2003).

Pontos fortes, limitações e sugestões para investigações futuras

A nossa investigação veio contribuir para clarificar o perfil dos défices cognitivos apresentados pelos doentes com epilepsia do lobo temporal, relacionando os défices encontrados com os achados neurobiológicos. Enaltecemos igualmente a importância do estudo das variáveis sócio-demográficas e clínicas nestes doentes, que neste contexto é muitas vezes negligenciada.

Acrescenta-se ainda que, do ponto de vista clínico, os dados encontrados podem constituir indicadores de prognóstico relevantes na ajuda à lateralização do foco epilético, em doentes candidatos à cirurgia da epilepsia, permitindo assim aumentar a eficácia da intervenção.

Os pontos fortes do nosso estudo foram a inclusão de um grupo com patologia epilética (grupo clínico – epilepsia extratemporal), sem compromisso do lobo temporal, reequacionando uma falha metodológica apresentada por Hermann, Seidenberg, Lee, Chan e Rutecki (2007). Conseguimos também simular um grupo de controlo, que foi muito importante para estudar o perfil dos défices cognitivos nos doentes, e foi-nos possível confirmar a consistência interna da bateria de provas, utilizadas para a avaliação dos doentes.

A principal limitação deste estudo refere-se ao tamanho modesto da nossa amostra que poderá ter condicionado, de certo modo, a representatividade da mesma. A inexistência de um grupo de controlo de sujeitos saudáveis, apesar de termos contornado essa situação, também poderá ter constituído uma limitação. A impossibilidade de emparelhar os grupos clínicos de acordo com as variáveis sócio-demográficas, também poderá ter representado uma limitação.

Apresentamos como sugestão para investigações futuras o desenvolvimento de baterias que permitam a avaliação do material não-verbal, sem que haja influência do hemisfério contralateral na tarefa, uma vez que, é uma questão que ainda permanece em aberto.

BIBLIOGRAFIA

- Alessio, A., Damasceno, B., Camargo, C., Kobayashi, E., Guerreiro, C., & Cendes, F. (2004). Differences in memory performance and other clinical characteristics in patients with temporal lobe epilepsy with and without hippocampal atrophy. *Epilepsy & Behavior*, 5, 22-27.
- Alessio, A., Bonilha, L., Rorden, C., Kobayashi, E., Min, L., Damasceno, B., & Cendes, F. (2006). Memory and language impairments and their relationships to hippocampal and perirhinal cortex damage in patients with medial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 8, 593-600.
- Alessio, A., Pereira, F., Sercheli, M., Rondina, J., Ozelo, H., Bilevicius, E., Pedro, T., Covolan, R., Damasceno, B., & Cendes, F. (2011). Brain Plasticity for Verbal and Visual Memories in Patients with Mesial temporal Lobe Epilepsy and Hippocampal Sclerosis: an fMRI Study. *Human Brain Mapping*, 1097-1110.
- Baddeley, A. (2010). Episodic memory: organizing and remembering. In A. Baddeley, M. Eysenk, & M. Anderson (Eds.), *Memory* (pp. 93-112). New York: Psychology Press.
- Baeta, E. (2003). Papel do exame neuropsicológico na avaliação e tratamento do doente com epilepsia. *Psychologica*, 34, 117-128.
- Baulac, M. (2007). Clinical Spectrum. In A. Schapira (Ed.), *Neurology and Clinical Neuroscience* (pp. 673-680). Philadelphia: Elsevier.
- Bell, B., Lin, J., Seidenberg, M., Hermann, B. (2011). The neurobiology of cognitive disorders in temporal lobe epilepsy. *Nature Reviews Neurology*, 7, 154-164.
- Bengzon, A., Ramussen, T., Gloor, P., Dussault, J., & Stephens, M. (1968). Prognostic factors in the surgical treatment of temporal lobe epileptics. *Neurology*, 18, 717-713.

- Berg, A. (2010). Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE commission on classification and terminology. *Epilepsia*, 51(4), 676-685.
- Bornstein, R., Pakahis, A., Drake, M., & Suga, L. (1985). Effects of seizure type and waveform abnormality on memory and attention. *Archives of Neurology*, 45(8), 884-887.
- Cendes, F., Kahane, P., Brodie, M., & Andermann, F. (2002). The mesiotemporal lobe syndrome. In J. Roger, M. Bureau, C. Draver, P. Tassinari, e P. Wolf (Eds.), *Epileptic syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence* (pp. 513-530). 3rd (ed.). London: John Libbey & Co.
- Cull, C., & Goldstein, L. (1997). An introduction to epilepsy. In C. Cull, & L. Golstein (Eds.), *The clinical psychologist's handbook of epilepsy – assessment and management* (pp. 1-16). Canada: Rotledge.
- Dabbs, K., Jones, J., Seidenberg, M., & Hermann, B. (2009). Neuroanatomical correlates of cognitive phenotypes in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 15, 445-451.
- Delaney, R., Rosen, A., Mattson, R., & Novelly, R. (1980). Memory function in focal epilepsy: a comparison of non-surgical unilateral temporal lobe and frontal samples. *Cortex*, 16, 103-117.
- Dennis, M. (2000). Developmental at plasticity in children: the role of biological risk, development, time, and reserve. *Journal of Communication Disorders*, 33, 321-332.
- Devinsky, O. (2005). The myth of silent cortex and the morbidity of epileptogenic tissue: implications for temporal lobectomy. *Epilepsy & Behavior*, 7(3), 383-389.
- Dondrill, C., Wilkus, R., Ojemann, G., Ward, A., Wyler, A., Belle, G., & Tamas, L.. (1986). Multidisciplinary prediction of seizure relief from cortical resection surgery. *Annals Neurology*, 20, 2-12.

- Dondrill, C. (2006). Is neuropsychological testing a useful predictor of the epileptogenic zone? – Review of the literature. In J. Miller, & D. Sildbergeld (Eds.), *Epilepsy Surgery* (pp. 200-214). New York: Taylor & Francis.
- Ducan, J., Sander, J., Sisodiya, S., & Walker, M. (2006). Adult Epilepsy. *The Lancet*, 367, 1087-1100.
- Elger, C. (2000). Semiology of temporal lobe seizure. In J. Oxbury, C. Polkey, & M. Duchowny (Eds.), *Intractable focal epilepsy* (pp. 63-38). London: W. B. Saunders.
- Elger, C., Helmstaedter, C., & Kurthen, M. (2004). Chronic epilepsy and cognition. *The Lancet Neurology*, 3, 663-672.
- Engel, J. (2001). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*, 42, 796-803.
- Engel, J. (2006). Report of the ILAE Classification Core Group. *Epilepsia*, 47, 1558-1568.
- Fenwick, P. (1996). Epilepsy. In J. Beaumont, P. Kenealy, & M. Rogers (Eds.), *The Blackwell Dictionary of Neuropsychology* (p. 325). Oxford: Blackwell Publishers.
- Frank, J., & Landeira-Fernandez, J. (2008). Comparison between two scoring systems of the rey-osterrieth complex figure in left and right temporal lobe epileptic patients. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 23, 839-845.
- Gil, R. (2010). *Neuropsicologia*. 4ª ed. São Paulo: Santos Editora.
- Gleissner, U., Helmstaedter, C., & Elger, C. (2002). Memory reorganization in adult brain observation in three patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research*, 48, 229-239.
- Gloag, D. (1985). Epilepsy and employment. *British Medical Journal*, 291, 2-3.
- Glowinski, H. (1973). Cognitive deficits in temporal lobe epilepsy: an investigation of memory functioning. *Journal of nervous and mental disorders*, 157(2), 129-137.

- Golby, A., Poldarck, R., Illes, J., Chen, D., Desmond, J., & Gabrieli, J. (2002). Memory lateralization in medial temporal lobe epilepsy assessed by functional MRI. *Epilepsia*, 43(8), 855-863.
- Gomes-Alonso, J., & Bellas-Lamas, P. (2011). Nueva Clasificación de las Epilepsias de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE): un paso en dirección equivocada?. *Revista de Neurologia*, 59(9), 543.
- Griffith, H., Martin, R., Bambara, J., Morson, D., & Faughy, E. (2006). Older adults with epilepsy demonstrate cognitive impairments compared with patients with amnesic mild cognitive impairment. *Epilepsy & Behavior*, 8, 161-168.
- Helmstaedter, C., Grunwald, T., Lehnertz, K., Gleibner, U., & Elger, C. (1997). Differential involvement of left temporolateral and temporomesial structures in verbal declarative learning and memory: evidence from temporal lobe epilepsy. *Brain and Cognition*, 35, 110-131.
- Helmstaedter, C. (2002). Effects of chronic temporal lobe epilepsy on memory functions. *Progress in Brain Research*, 135, 439-453.
- Helmstaedter, C., Kurthen, M., Lux, S., Reuber, M., & Elger, C. (2003). Chronic epilepsy and cognition: a longitudinal study in temporal lobe epilepsy. *Annals Neurology*, 54, 425-432.
- Helmstaedter, C., & Kockelmann, E. (2006). Cognitive outcomes in patients with chronic temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 47(2), 96-98.
- Hermann, B., Wyler, A., Richey, E., & Rea, J. (1987). Memory function and verbal learning in patients with complex partial seizures of temporal lobe origin. *Epilepsia*, 28, 547-554.
- Hermann, B., Seidenberg, M., Schoenfeld, J., & Davies, K. (1997). Neuropsychological characteristics of the syndrome of mesial temporal lobe epilepsy. *Archives of Neurology*, 54, 369-376.
- Hermann, B., Bayless, K., Hansen, R., Parrish, J., & Seidenberg, M. (2005). Cerebellar atrophy in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 7, 279-287.

- Hermann, B., Seidenberg, M., Dow, C., Jones, J., Rutecki, P., Bhattacharya, A., & Bell, B. (2006). Cognitive prognosis in chronic temporal lobe epilepsy. *Annals of Neurology*, 60, 80-87.
- Hermann, B., & Seidenberg, M. (2007). Epilepsy and Cognition. *Epilepsy Currents*, 7(1), 1-6.
- Hermann, B., Seidenberg, M., Lee, E., Chan, F., & Rutecki, A. (2007). Cognitive phenotypes in temporal lobe epilepsy. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 13, 12-20.
- Hermann, B., Seidenberg, M., & Jones, J. (2008). The neurobehavioral comorbidities of epilepsy: can a natural history be developed? *Lancet Neurology*, 7, 151-160.
- Hermann, B., Lin, J., Jones, J., & Seidenberg, M. (2009). The emerging architecture of neuropsychological impairment in epilepsy. *Neurology Clinical*, 27(4), 881-907.
- Hermann, B., & Seidenberg, M. (2009). Cognitive function in temporal lobe epilepsy. In P. Schwartzkroin (Ed.), *Encyclopedia of basic epilepsy research* (pp. 165-171). New York: Academic Press.
- Hoppe, C., Elger, C., & Helmstaedter, C. (2007). Long-term impairment in patients with focal epilepsy. *Epilepsia*, 48(9), 26-29.
- Jalava, M., Sillanpää, M., Camfield, C., & Camfield, P. (1997). Social adjustment and competence 35 years after onset of childhood epilepsy: a prospective controlled study. *Epilepsia*, 38(6), 708-715.
- Jokeit, H., & Schacher, M. (2004). Neuropsychological aspects of type of epilepsy and etiological factors in adults. *Epilepsy & Behavior*, 5, 14-20.
- Jones-Gotman, M., & Smith, M. (2006). Neuropsychological Profiles. *Advances in Neurology*, 97, 357-366.
- Jones-Gotman, M., Smith, M., Risse, G., Westerveld, M., Swanson, S., Giovagnoli, A., Lee, T., Mader-Joaquim, M., & Piazzini, A. (2010). The contribution of neuropsychology to diagnostic assessment in epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 18, 3-12.

- Kim, H., Kim, J., Yi, S., & Son, E. (2003). Material-specific memory in temporal lobe epilepsy: effects of seizure laterality and language dominance. *Neuropsychology*, 17(1), 59-68.
- Kim, D., Lee, S., Chung, C., Koh, Y., Choe, G., & Lim, S. (2012). Clinical features and pathological characteristics of amygdala enlargement in mesial temporal lobe epilepsy. *Journal of Clinical Neuroscience*, 19, 509-512.
- Kwan, P., & Leung, H. (2009). Treatment of adults with treatment-resistant. In J. French, & N. Delanty (Eds.), *Therapeutic strategies in epilepsy* (pp. 135-151). London: Clinical Publishing Oxford.
- Lee, G., & Clason, C. (2008). Classification of seizure disorders and syndromes, and neuropsychological impairment in adults with epilepsy. In J. Morgan & J. Ricker (Eds.), *Textbook of Clinical Neuropsychology* (pp. 437-465). New York: Taylor & Francis.
- Loddenkemper, T. (2010). Criteria for referral to epilepsy surgery. In C. Panayiotopoulos (Ed.), *Atlas of epilepsies* (pp. 1627-1646). London: Springer.
- Loring, D., Hermann, B., Lee, G., Drane, D., & Meador, K. (2000). The memory assessment scales and lateralized temporal lobe epilepsy. *Journal of Clinical Psychology*, 56(4), 563-570.
- Manford, M., Hart, Y., Sander, J., & Shorovon, S. (1992). National general practice study of epilepsy (NGPSE): partial seizure patterns in a general population. *Neurology*, 42, 1911-1917.
- Marques, C., Caboclo, L., Silva, T., Noffs, M., Carreta, H., Lin, K., Lin, J., Sakamoto, A., & Yacubian, E. (2007). Cognitive decline in temporal lobe epilepsy due unilateral hippocampal sclerosis. *Epilepsy & Behavior*, 10, 477-485.
- Martino, G., & Martino, R. (2007). *Manual de epilepsia* (pp. 48-68). Argentina: Nobuko.
- McConley, R., Martin, R., Palmer, C., Kuzniecky, R., & Knowlton, R. (2008). Rey-osterrieth complex figure test spatial and figural scoring: relation to the seizure

- focus and hippocampal pathology in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 13, 174-177.
- Moore, P., & Baker, G. (2002). The neuropsychological and emotional consequences of living with intractable temporal lobe epilepsy: implication for clinical management. *Seizure*, 11, 224-231.
- Mueller, S., Laxer, K., Scalon, C., Garcia, P., McMullen, W., Loring, D., Meador, K., & Weiner, M. (2012). Different structural correlates for verbal memory impairment in temporal lobe epilepsy with and without mesial temporal sclerosis. *Human Brain Mapping*, 33, 489-499.
- Ngugi, A. (2011). Incidence of epilepsy – a systematic review and meta-analysis. *Neurology*, 77(10), 1005-1012.
- Noffs, S., Magila, M., Santos, A., & Marques, C. (2002). Avaliação neuropsicológica de pessoas com epilepsia. Visão crítica dos testes empregados na população brasileira. *Revista de Neurociências*, 10 (2), 83-93.
- Nunes, A., et al. (2011). Hipocampal sclerosis and ipsilateral headache among mesial temporal lobe epilepsy patients. *Seizure*, 20, 480-484.
- O'Dell, C., Das, A., Wallace, G., & Ray, S. (2012). Understanding the basic mechanism underlying seizures in mesial temporal lobe epilepsy and possible therapeutic targets: a review. *Journal of Neuroscience Research*, 90, 913-924.
- Oldfield, R. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh Inventory. *Neuropsychologia*, 9, 97-113.
- Online Etymology Dictionary. (2011). Epilepsy. Acedido a 31 de Outubro de 2011 em: http://www.etymonline.com/index.php?allowed_in_frame=0&search=epilepsia&searchmode=none.
- Oyegbile, T., Dow, C., Jones, J., Bell, B., Rutecki, P., Sheth, R., Seidenberg, M., & Hermann, B. (2004). The nature and course of neuropsychological morbidity in chronic temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 62, 1736-1742.

- Panayiotopoulos, C. (2011). *A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment* (pp. 1-19). 2nd ed. London: Springer.
- Pereira, F., Alessio, A., Sercheli, M., Pedro, T., Bilevicius, E., Rondina, J., Ozelo, H., Castellano, G., Covolán, R., Damasceno, B., & Cendes, F. (2010). Asymmetrical hippocampal connectivity in mesial temporal lobe epilepsy: evidence from resting a state fMRI. *Biomed Central Neuroscience*, 11, 66-79.
- Perucca, E., & Tomson, T. (2011). The pharmacological treatment of epilepsy in adults. *Lancet Neurology*, 10, 446-456.
- Raush, R. (2006). Integrative Neuropsychology in the preoperative workup of the epilepsyn surgery patient. In J. Miller & D. Sildbergeld (Eds.), *Epilepsy Surgery* (pp. 183-199). New York: Taylor & Francis.
- Ryvlin, P., Kahane, P., & Arzimanoglou, A. (2011). The concept of mesial temporal lobe epilepsy. In F. Rosenow, P. Ryvlin, & H. Lüders (Eds.), *The Mesial Temporal Lobe Epilepsies: International Epilepsy Colloquium – Marburg*. Montrouge: John Libbey Eurotext.
- Salas-Puig, J. (2011). Nueva propuesta de classification de las crisis epiléticas y de las epilepsias de la Liga International contra la Epilepsia (ILAE). *Revista de Neurologia*, 52(9), 513-514.
- Saling, M. (2009). Verbal memory in mesial temporal lobe epilepsy: beyond material specificity. *Brain*, 132, 570-582.
- Sawrie, S., Martin, R., Gilliam, F., Roth, D., Faught, E., & Kuznieck, R. (1998). Contribution of neuropsychology data to the prediction of temporal lobe epilepsy surgery outcome. *Epilepsia*, 39(3), 319-325.
- Schmitz, B. (2002). Epilepsy. In V. Ramachandran (Ed.), *Encyclopedia of the human brain* (pp. 201-219). Volume 2. New York: Academic Press.
- Signoret, J. (2001). Epilepsia. In R. Doron & F. Parot (Eds.), *Dicionário de Psicologia* (p. 282). Lisboa: Climepsi.

- Squire, L., & Kandel, E. (2003). *Memória – da mente às moléculas*. Porto Alegre: Artmed.
- Stearn, Y. (2002). What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 8, 448-460.
- Stroup, E., & Sherman, E. (2006). Neuropsychological testing is a useful predictor of the epileptogenic zone. In J. Miller & D. Sildbergeld (Eds.), *Epilepsy Surgery* (pp. 200-214). New York: Taylor & Francis.
- Tatum, W., Kaplan, P., & Jallon, P. (2009). *Epilepsy A to Z – a concise encyclopedia*. 2nded. New York: Demos Medical.
- Trescher, W., & Lesser, R. (2004). The Epilepsies. In W. Bradley, R. Daroff, & J. Jankovic (Eds.), *Neurology in clinical practice – the neurobiological disorders* (pp. 1909-1946). Volume 2. 5th ed. Philadelphia: Utterwoth Heinemann - an input of Elsevier.
- Tulving, E. (1989). Memory: performance, Knowledge and experience. *European Journal of Cognitive Psychology*, 43, 1800-1805.
- Walker, M., & Sander, J. (2003). Epilepsy and sleep disorders. In T. Fowler, & J. Scadding (Eds.), *Clinical Neuropsychology* (pp. 291-323). 3rd ed. London: Hoober.
- Wang, W., Liou, H., Chen, C., Chiu, M., Chen, T., Cheng, T., & Hua, M. (2011). Neuropsychological performance and seizure-related risk factors in patients with temporal lobe epilepsy: a retrospective cross-sectional study. *Epilepsy & Behavior*, 22, 728-734.
- Wisniewski, I., Wendling, A., Manning, L., & Steinhoff, B. (2012). Visuo-spatial memory tests in right temporal lobe epilepsy foci: clinical validity. *Epilepsy & Behavior*, 23, 245-260.
- Vingerhoets, G. (2006). Cognitive effects of seizures. *Seizure*, 15, 221-226.