



---

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
Faculdade de Ciências Médicas

CORRELAÇÃO ENTRE ATROFIA HIPOCAMPAL E  
DÉFICIT DE MEMÓRIA EM PACIENTES COM EPILEPSIA  
DE LOBO TEMPORAL MESIAL

Denise Pacagnella

Campinas  
2012



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
Faculdade de Ciências Médicas

CORRELAÇÃO ENTRE ATROFIA HIPOCAMPAL E  
DÉFICIT DE MEMÓRIA EM PACIENTES COM EPILEPSIA  
DE LOBO TEMPORAL MESIAL

Denise Pacagnella

Dissertação de Mestrado apresentada  
à Pós-Graduação da Faculdade de  
Ciências Médicas da Universidade  
Estadual de Campinas - UNICAMP  
para obtenção do título de Mestre em  
Ciências. Sob orientação do Prof. Dr.  
Fernando Cendes.

Campinas, 2012

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR  
ROSANA EVANGELISTA PODEROSO – CRB8/6652  
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
UNICAMP

P113c Pacagnella Denise, 1986 -  
Correlação entre atrofia hipocampal e déficit de  
memória em pacientes com epilepsia de lobo temporal  
mesial / Denise Pacagnella. -- Campinas, SP : [s.n.],  
2012.

Orientador : Fernando Cendes.  
Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual de  
Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Hipocampo. 2. Cognição. 3. Epilepsia-  
diagnóstico. 4. Ressonância magnética. I. Cendes,  
Fernando. II. Universidade Estadual de Campinas.  
Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

**Título em inglês:** Correlation between hippocampal atrophy and memory deficits in patients with mesial temporal lobe epilepsy.

**Palavras-chave em inglês:**

Hippocampus

Cognition

Epilepsy diagnosis

Magnetic resonance

**Titulação:** Mestre em Ciências

**Banca examinadora:**

Fernando Cendes [Orientador]

Márcio Luiz Figueredo Balthazar

Edson Amaro Junior

**Data da defesa:** 17-02-2012

**Programa de Pós-Graduação:** Fisiopatologia Médica

---

# Banca examinadora de Tese de Mestrado

---

Denise Pacagnella

---

Orientador(a): Prof. Dr. Fernando Cendes

---

---

<b>Membros:</b>

Professor (a) Doutor (a) Márcio Luiz Figueredo Balthazar

Professor (a) Doutor (a) Edson Amaro Junior

Professor (a) Doutor (a) Fernando Cendes

Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

---

Data: 17/02/2012

---

## ***DEDICATÓRIA***

---

Dedico este trabalho...

àqueles que buscam continuamente novos conhecimentos como satisfação pessoal,

àqueles que acreditam que apesar de tudo que já se aprendeu, há sempre algo a ser descoberto e há sempre uma experiência alheia que possa contribuir positivamente em nossas vidas,

àqueles que são capazes de discernir entre o bem e o mal e cultivar relações pessoais verdadeiras em meio as características do mundo atual.

Enfim, dedico este trabalho às pessoas que se esforçaram para me guiar pelos caminhos mais adequados e, dentro do possível, torná-los menos tortuosos, *meus pais*.

## ***AGRADECIMENTOS***

---

Ao **Prof. Dr. Fernando Cendes** pela paciência e dedicação na orientação, pela confiança empregada e pelos conhecimentos transmitidos.

À psicóloga e amiga **Tátia Martins Lopes** por desempenhar com muita excelência e profissionalismo as avaliações neuropsicológicas, parte essencial do método.

A todos os colaboradores do Laboratório de Neuroimagem da UNICAMP que de alguma forma auxiliaram no desenvolvimento deste trabalho, em especial, a **Dra. Ana Carolina Coan, Dra. Clarissa Lin Yasuda e Dra. Márcia Elisabete Morita** pelos ensinamentos e esclarecimentos sobre epilepsia e pesquisa.

Aos amigos de mestrado Greize Collin, Brunno Machado de Campos, Mateus Henrique Nogueira, Rachel Paes Guimarães e Daniela Alves Fernandes pelos momentos compartilhados.

Aos pacientes que entenderam a importância do estudo e gentilmente concordaram em contribuir com a pesquisa.

À FAPESP - Fundação de Amparo à Pesquisa de São Paulo e à CAPES - Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior pelo apoio financeiro.

*"Bom mesmo é ir à luta com determinação,  
abraçar a vida com paixão,  
perder com classe  
e vencer com ousadia,  
porque o mundo pertence a quem se atreve  
e a vida é 'muito' para ser insignificante."*  
**(Augusto Branco)**

*"A mente que se abre a uma nova idéia jamais volta ao seu tamanho original."*  
**(Albert Einstein)**

## ***LISTA DE ABREVIATURAS***

---

AH - Atrofia Hipocampal  
AHD - Atrofia Hipocampal Direita  
AHE - Atrofia Hipocampal Esquerda  
CA1 - Corno de Amon 1  
CA2 - Corno de Amon 2  
CA3 - Corno de Amon 3  
CPC - Crise Parcial Complexa  
CPS - Crise Parcial Simples  
DAE - Droga Antiepiléptica  
ELT - Epilepsia de Lobo Temporal  
ELTM - Epilepsia de Lobo Temporal Mesial  
EMT - Esclerose Mesial Temporal  
FOV - Field Of View/ Campo de Visão  
ILAE - International League Against Epilepsy/ Liga Internacional Contra Epilepsia  
IR - Inversion Recovery/ Recuperação de Inversão  
QI - Quociente de Inteligência  
RAVLT - Rey Auditory Verbal Learning Test  
RM - Ressonância Magnética  
T - Tesla  
TE - Tempo de Eco/ Echo Time  
TI - Tempo de Inversão/ Inversion Time  
TR - Tempo de Repetição  
T1 - Tempo de Relaxação T1/ Relaxação Longitudinal/ Relaxação spin-rede  
T2 - Tempo de Relaxação T2/ Relaxação Transversa/ Relaxação spin-spin  
VBM - Morfometria Baseada em Voxel  
VH - Volume Hipocampal  
VIT - Volume Intracraniano Total  
WAIS - Wechsler Adult Intelligence Scale  
WMS - R - Wechsler Memory Scale - Revised



## ***LISTA DE TABELAS***

---

<b>Tabela 1:</b> Frequência das drogas antiepilépticas utilizadas no tratamento clínico do grupo refratário e benigno.....	34
<b>Tabela 2:</b> Estatística descritiva da média, desvio-padrão, valor máximo e valor mínimo das características clínicas nos grupos refratário e benigno.....	35
<b>Tabela 3:</b> Análise estatística das características clínicas dos grupos refratário e benigno...	36
<b>Tabela 4:</b> Comparação entre o desempenho neuropsicológico dos grupos refratário e benigno.....	40
<b>Tabela 5:</b> Comparação entre o desempenho neuropsicológico dos pacientes com AHD e AHE.....	41
<b>Tabela 6:</b> Comparação entre o desempenho neuropsicológico dos pacientes com AHD e AHE nos grupos refratário e benigno.....	42
<b>Tabela 7:</b> Comparação entre o desempenho neuropsicológico dos pacientes com AHD nos diferentes grupos e dos pacientes com AHE nos diferentes grupos.....	43
<b>Tabela A:</b> Valores do volume hipocampal corrigido em mm <sup>3</sup> e índice de assimetria dos grupos controle, refratário e benigno.....	74
<b>Tabela B:</b> Resultado da avaliação neuropsicológica do grupo refratário (n=25), sendo WMS-R representados em escore Z e RAVLT em escore bruto.....	75
<b>Tabela C:</b> Resultado da avaliação neuropsicológica do grupo benigno (n=21), sendo WMS-R representados em escore Z e RAVLT em escore bruto.....	76

## ***LISTA DE FIGURAS***

---

- Figura 1:** Sistema de Memória Cerebral.....18
- Figura 2:** Layout do DISPLAY: visualização das segmentações nos planos sagital (hipocampo direito), coronal e axial.....30
- Figura 3:** Box Plot do volume hipocampal ipsilateral e contralateral em mm<sup>3</sup> dos grupos benigno e refratário e, menor e maior nos controles.....37
- Figura 4:** Proporção da classificação de pacientes refratários e benignos em cada variável neuropsicológica do WMS-R.....38
- Figura 5:** Proporção da classificação de pacientes refratários e benignos em cada variável neuropsicológica do RAVLT.....39
- Figura 6:** Representação das correlações entre a duração da epilepsia com QI estimado e WMS-R evocação.....44
- Figura 7:** Representação das correlações entre volume hipocampal direito com RAVLT A6 e RAVLT reconhecimento e entre volume hipocampal esquerdo e RAVLT A6.....45

## ***SUMÁRIO***

---

Resumo.....	xi
Abstract.....	xii
Introdução.....	13
Epilepsia.....	14
Epilepsia de Lobo Temporal.....	15
Epilepsia de Lobo Temporal Mesial e Comprometimento Neuropsicológico.....	18
Instrumentos da Avaliação Neuropsicológica.....	20
Investigação por Ressonância Magnética.....	22
Objetivos.....	24
Metodologia.....	26
Aspectos Éticos.....	27
Participantes.....	27
Critérios de Inclusão.....	28
Critérios de Exclusão.....	28
Aquisição das Imagens por Ressonância Magnética.....	28
Segmentação e Volumetria do Hipocampo.....	29
Avaliação Neuropsicológica.....	31
Análise Estatística.....	32
Resultados.....	33
Características Demográficas e Clínicas.....	34
Dados Volumétricos.....	36
Comparações das Avaliações Neuropsicológicas.....	37
Correlações.....	44
Discussão.....	46
Conclusão.....	53
Referências Bibliográficas.....	55
Anexos.....	65
Anexo 1 - Aprovação do Comitê de Ética.....	66
Anexo 2 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	68
Anexo 3 - Tabelas - Dados Volumétricos e Avaliação Neuropsicológica.....	74

A Epilepsia de Lobo Temporal Mesial (ELTM) é a forma mais frequente de epilepsia focal em adultos e geralmente está associada à atrofia hipocampal (AH) identificável pela ressonância magnética (RM) de alta resolução. Consiste em uma síndrome frequentemente refratária ao tratamento clínico e os pacientes podem apresentar déficits de memória devido a danos no sistema hipocampal, porém pouco se sabe a respeito do impacto da frequência de crises sobre a memória. Portanto, os objetivos do trabalho foram comparar o desempenho neuropsicológico entre pacientes com ELTM refratária ao tratamento clínico e pacientes com ELTM benigna (com boa resposta ao tratamento clínico) e investigar a associação entre os déficits de memória com o volume hipocampal (VH) e com a resposta ao tratamento clínico. Foram adquiridas imagens de RM de 25 pacientes com ELTM refratária, 21 pacientes com ELTM benigna e 30 indivíduos saudáveis para comparação dos dados volumétricos. A segmentação manual do hipocampo foi realizada através do programa DISPLAY, sem conhecimento prévio da história clínica e identificação dos participantes. A avaliação neuropsicológica incluiu: o inventário de lateralidade de Edinburgh; subtestes da Wechsler Memory Scale–Revised (WMS-R); teste de aprendizagem auditivo verbal de Rey (RAVLT) e subtestes: vocabulário e cubos da Wechsler Adult Intelligence Scale-III. Os grupos foram homogêneos em relação à idade, idade de início da epilepsia, duração da epilepsia, escolaridade, QI estimado e lateralização manual, porém houve diferença entre a lateralidade da AH, sendo mais freqüente à direita no grupo refratário. Observamos uma redução do VH ipsilateral e contralateral dos pacientes em relação ao grupo controle. Nas comparações entre o desempenho dos pacientes na avaliação neuropsicológica, ambos os grupos apresentavam comprometimento de memória, não havendo diferença significativa entre eles. Observamos também uma correlação entre a duração da epilepsia com QI estimado e desempenho no WMS-R evocação, entre a frequência de crises e o VH ipsilateral e contralateral, bem como entre o VH direito com RAVLT A6 e RAVLT reconhecimento e entre o VH esquerdo e RAVLT A6, demonstrando a importância das estruturas mesiais para a consolidação da memória. Podemos concluir que, os pacientes com ELTM apresentam déficits de memória relacionados à presença de AH, mas independentes da frequência de crises.

## ***ABSTRACT***

---

Mesial Temporal Lobe Epilepsy (MTLE) is the most common focal epilepsy in adults and is usually associated with hippocampal atrophy (HA) which is recognized by high-resolution magnetic resonance imaging (MRI). It consists of a syndrome that is often refractory to clinical treatment and patients may have memory deficits due to hippocampal system damage, however, little is known about the impact of seizure frequency on memory. Therefore, the main purpose of this study was to compare the neuropsychological performance between patients with refractory clinical treatment MTLE and patients with benign MTLE (good response to clinical treatment) but also to investigate the association between memory deficits with the hippocampal volume (HV) and the clinical response to treatment. MRIs were acquired from 25 patients with refractory MTLE, 21 patients with benign MTLE and 30 healthy subjects for comparison of volumetric data. The manual segmentation of the hippocampus was performed using the DISPLAY software without prior knowledge of disease history and participant's identification. The neuropsychological assessment included: the Edinburgh handedness inventory; subtests of the Wechsler Memory Scale - Revised (WMS-R); Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) and subtests vocabulary and block design of the Wechsler Adult Intelligence Scale - III. The groups were homogeneous regarding age, age of onset, duration of epilepsy, educational level, estimated IQ and handedness, but there was difference between the HA laterality which was, most frequently at right in the refractory group. We observed a reduction of ipsilateral and contralateral HV in patients when compared to the control group. When comparing the two patient's groups regarding their performance on neuropsychological evaluation, both groups showed memory impairment, however there wasn't significant difference between them. We also observed correlation between duration of epilepsy with estimated IQ and performance on the WMS-R evocation, between seizure frequency with ipsilateral and contralateral HV, as well as between the right HV with RAVLT A6 and RAVLT recognition and between the left HV with RAVLT A6, demonstrating the relevance of the mesial structures for memory consolidation. We conclude that patients with MTLE exhibit memory deficits related to the presence of HA, but independent of seizure frequency.



## *INTRODUÇÃO*

## Epilepsia

A epilepsia é uma condição neurológica comum, heterogênea em sua apresentação clínica, fundamentalmente caracterizada pela hiperexcitabilidade e hipersincronia neuronal, na qual observa-se crises recorrentes e não provocadas, geralmente devido a uma predisposição genética ou estado patológico crônico adquirido (RHO; SANKAR; STAFSTROM, 2010).

De acordo com Fisher e colaboradores (2005), a epilepsia é definida pela ILAE como um distúrbio cerebral caracterizado por uma predisposição para gerar crises epiléticas e pelas suas consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais.

As crises epiléticas são eventos clínicos que ocorrem devido ao rompimento temporário da função cerebral. As manifestações clínicas de uma crise dependem da região afetada e do grau de envolvimento do cérebro, podendo incluir alterações no estado de alerta, na função motora ou autonômica, na percepção sensorial ou todas elas (STAFSTROM, 2010).

A Classificação Internacional das Crises Epiléticas de 1981 divide as crises em três grupos:

- parciais ou focais, nas quais há ativação de apenas uma parte do cérebro, podendo ocorrer o comprometimento da consciência (*crises parciais complexas/CPC*) ou não (*crises parciais simples/CPS*);
- generalizadas, nas quais, desde o início, ocorre o envolvimento de ambos os hemisférios cerebrais;
- não classificáveis, as quais não se enquadram nos subtipos descritos acima.

A ILAE tem proposto uma nova terminologia para organização das crises e síndromes epiléticas a fim de fornecer um conjunto de conceitos em uma linguagem mais explicativa e facilitar a comunicação entre a equipe multidisciplinar. As alterações em

relação à classificação das crises epiléticas são sutis, por exemplo, substituindo termos como: crise parcial complexa por crise focal com comprometimento da consciência e crise parcial simples por crise focal sem comprometimento da consciência (BERG; CROSS, 2010).

Em relação à classificação etiológica das síndromes epiléticas, de acordo com Berg; Cross (2010) sugere-se o termo genético ao invés de idiopático (quando existe um componente genético); o termo estrutural-metabólico ao invés de sintomático (quando há uma lesão cerebral conhecida) e de etiologia desconhecida ao invés de criptogênico (provavelmente sintomática, mas a causa ainda não é conhecida).

A incidência de epilepsia nos países desenvolvidos é de cerca de 50/ 100.000/ ano, esta incidência tende a ser maior em países em desenvolvimento, devido a maior incidência de fatores precipitantes. Taxas de incidência específicas por idade apontam uma diminuição nos grupos etários mais jovens e um aumento em pessoas acima de 60 anos (SANDER, 2003).

## **Epilepsia de Lobo Temporal**

A Epilepsia de Lobo Temporal (ELT) é a forma mais frequente de epilepsia focal, sendo responsável por aproximadamente 40% dos casos de epilepsia em adultos. Suas principais causas são tumores, malformações e, mais frequentemente, esclerose mesial temporal (BERG, 2008; WIESER, 2004).

A Epilepsia de Lobo Temporal Mesial (ELTM) corresponde a cerca de 60% dos casos de ELT. A Esclerose Mesial Temporal (EMT) é a etiologia encontrada em 50 a 70% destes pacientes (ANDRADE-VALENÇA et al., 2006).



A maior parte dos pacientes com EMT apresenta epilepsia refratária ao tratamento medicamentoso, porém recentemente tem sido descrito um subgrupo de pacientes ELTM que apresentam excelente resposta ao tratamento medicamentoso e tem sido denominado como ELTM benigna. Estes pacientes geralmente apresentam história familiar de epilepsia e de crises febris (LABATE et al., 2011).

A EMT consiste em esclerose hipocampal, ou seja, redução da densidade neuronal hipocampal, associada a um grau variável de gliose e perda neuronal na amígdala, úncus e giro parahipocampal. A esclerose hipocampal envolve principalmente os setores CA1, CA3, com relativa preservação de CA2 (FUERST et al., 2003; CENDES; KOBAYASHI, 2000).

A identificação da EMT através da ressonância magnética (RM) é baseada em aspectos como redução do volume hipocampal, aumento da intensidade de sinal nas imagens ponderadas em T2 e modificações na arquitetura interna hipocampal (BRIELLMANN et al., 2004).

De acordo com Yacubian (2002), algumas características clínicas da ELT associada à EMT são: início em geral na adolescência, crises com automatismos típicos do lobo temporal, auras viscerais ou experimentais, disfasia pós-ictal e estado confusional prolongado em crises do lobo temporal dominante, crises tônico-clônicas são raras em pacientes tratados e também história frequente de crise febril nos primeiros anos de vida.

A ELT possui reconhecida importância clínica e tem sido considerada como uma síndrome específica devido à sua alta prevalência e à elevada proporção de pacientes refratários ao tratamento medicamentoso (GUERREIRO et al., 2000).

Segundo Kapur; Bertram (2010), a resistência a farmacoterapia é uma ocorrência comum entre pacientes com epilepsia. Estima-se que um terço dos pacientes seja resistente ao tratamento medicamentoso.

Na ELT, cerca de 50% dos pacientes não ficam livres de crises, apesar da terapêutica adequada, nestes casos, a ressecção cirúrgica da área epileptogênica pode ser indicada (MUELLER et al., 2007; RASPALL et al., 2005).

A amigdalohipocampectomia e a lobectomia temporal anterior são os tipos mais comuns de cirurgia para epilepsia e que apresentam os melhores resultados. Após o tratamento cirúrgico, cerca de 80% dos pacientes ficam livres de crises (SPANNO; MIKULIS, 2011; WIEBE et al., 2001).

A avaliação pré-operatória visa à localização do foco epileptogênico e a segurança de que áreas eloqüentes, tais como: motora, sensitiva, linguagem e memória, estão fora da área a ser removida (GUERREIRO; GUERREIRO, 2004).

Entretanto, o grande desafio na cirurgia de epilepsia é remover completamente o foco epileptogênico sem causar déficits neurológicos pós-operatórios significativos, principalmente em relação à memória (GOLBY et al., 2002).

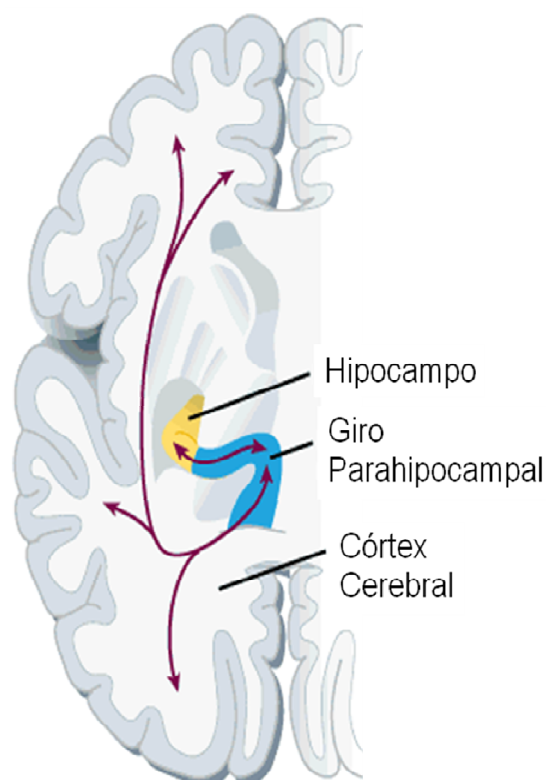
Apesar das estruturas contralaterais ao lobo temporal ressecado, geralmente demonstrarem reserva funcional adequada para as funções de memória, a maioria dos pacientes apresentam declínio no desempenho de memória quando testados no período pós-cirúrgico (BAXENDALE et al., 2006). Em concordância com estes dados Portuguez (1998), observou que quanto melhor o desempenho pré-cirúrgico nas funções de memória, maior a perda pós-cirúrgica.

Portanto, a avaliação neuropsicológica constitui um componente essencial da investigação pré-operatória de pacientes refratários ao tratamento medicamentoso que são candidatos a cirurgia de epilepsia. Seu objetivo é determinar o local da disfunção cognitiva cerebral e, assim, complementar os achados de outras técnicas exploratórias (RASPALL et al., 2005).

## Epilepsia de Lobo Temporal Mesial e Comprometimento Neuropsicológico

A suposição de que funções de memória pudessem ser representadas por regiões específicas do cérebro ficou evidente após a remoção cirúrgica bilateral do lobo temporal mesial do paciente H.M. (SCOVILLE; MILNER, 1957), o qual se tornou incapaz de armazenar novas informações, lembrando-se apenas de fatos ocorridos antes da cirurgia.

Desde então estudos têm demonstrado a importância do lobo temporal mesial, em especial, do hipocampo nos processos de memória, porém como pode ser observado na Figura 1, o sistema de memória é composto por três componentes principais: áreas corticais cerebrais, giro parahipocampal e hipocampo propriamente dito (EICHENBAUM, 2000).



**Figura 1: Sistema de Memória Cerebral:** As áreas corticais dos lobos frontal, temporal e parietal são bidirecionalmente conectadas ao giro parahipocampal (azul), que por sua vez, é também bidirecionalmente conectado ao hipocampo (amarelo). Essas interações são importantes para os processos de codificação, consolidação e evocação de memória. Figura modificada de EICHENBAUM, 1997.

Segundo Alvarez; Squire (1994), o sistema de memória do lobo temporal mesial (hipocampo e estruturas adjacentes, como: córtex entorrinal e giro parahipocampal) é necessário para o armazenamento temporário de memória e as áreas corticais seriam responsáveis pelo armazenamento permanente da memória de longo prazo.

Dessa forma, a interação do hipocampo com áreas corticais é fundamental para consolidação da memória e sua integridade está fortemente relacionada com codificação e evocação tardia, pois as estruturas mesiais temporais críticas para a formação de memória de longo prazo desempenham um papel menor a curto prazo. Portanto, indivíduos com hipocampos danificados poderão apresentar melhor desempenho a curto prazo do que quando testados tardiamente (HAWKINS; SULLIVAN; CHOI, 1997).

Pacientes com ELTM geralmente apresentam atrofia em regiões críticas para memória. Alessio e colaboradores (2004a) observaram maior déficit de memória em pacientes com ELTM que apresentavam atrofia hipocampal (AH) e outros sinais de EMT na RM em relação aqueles com ELTM que apresentavam volume hipocampal normal.

Os pacientes geralmente podem apresentar déficits de memória relacionados ao lobo temporal mesial envolvido, de acordo com o modelo clássico de memória material-específica, lesões que afetem o hipocampo esquerdo comprometeriam predominantemente a memória verbal, enquanto que lesões no hipocampo direito comprometeriam predominantemente a memória visual. Contudo, muitos estudos têm mostrado que a relação entre a patologia hipocampal lateralizada e a disfunção de memória fica mais evidente em pacientes com AH esquerda (AHE) do que em pacientes com AH direita (AHD) (BRANCO; COSTA, 2006; ALESSIO et al., 2004b; MILNER, 1968).

Assim, a avaliação neuropsicológica de pacientes com ELT afetando o hemisfério dominante para linguagem tem demonstrado suas dificuldades com memória episódica verbal, especialmente em longo prazo para o reconhecimento de estórias e lista de palavras (MESSAS; MANSUR; CASTRO, 2008).

Entretanto, a disfunção de memória visuo-espacial acometendo o hemisfério não dominante, não é bem estabelecida. Isto pode ser explicado, pelo fato de que o processamento de estímulos visuais depende tanto de codificação verbal, quanto não verbal e, portanto, pode envolver ambos os hemisférios cerebrais. Por esta razão, é essencial o desenvolvimento de novos paradigmas na avaliação da memória visual e a utilização de métodos mais sensíveis para a localização das áreas cerebrais responsáveis por estas funções, pois os testes neuropsicológicos utilizados habitualmente para avaliação da memória são eficientes quando se trata da memória verbal, entretanto, a associação da disfunção de memória visual ao lobo temporal mesial comprometido, tem gerado incertezas e se tornado um grande desafio na pesquisa (PORTUGUEZ; COSTA; MARRONI, 2005).

O dano neuronal em pacientes com ELTM não está restrito apenas ao hipocampo, podendo envolver também estruturas extra-hipocampais e extratemporais (BERNASCONI et al., 2003; MORAN et al., 2001).

Logo, pacientes com ELTM podem apresentar atrofia em outras regiões anatomicas e funcionalmente ligadas ao hipocampo, como a região parahipocampal, o tálamo e a porção mesial dos lobos frontais e, assim, resultar em um maior déficit de memória do que lesões que acometam o hipocampo isoladamente (BONILHA et al., 2007).

Juntamente com a atrofia hipocampal, outros fatores parecem colaborar para um maior grau do comprometimento da memória, como a longa duração da epilepsia, a idade de início das crises, a alta frequência das crises, o uso de drogas antiepiléticas (DAE) e a refratariedade ao tratamento medicamentoso (BAXENDALE et al., 2008; ALESSIO et al., 2006).

## **Instrumentos da Avaliação Neuropsicológica**

A versão abreviada do Inventário de Dominância Lateral de Edinburgh é utilizada para avaliação da preferência lateral. É constituído por 10 questões sobre preferência lateral

na execução de 10 tarefas motoras realizadas frequentemente pela maioria das pessoas, como: escrever, desenhar, arremessar um objeto com apenas uma mão, acender um fósforo, desrosquear uma tampa, usar uma faca, uma escova de dente, uma vassoura, uma tesoura e uma colher (ODFIELD, 1971).

Segundo Wagner e colaboradores (2010), a Escala de Inteligência de Wechsler é um instrumento psicométrico utilizado para a avaliação do quociente de inteligência (QI). A WAIS-III consiste em uma edição recente desenvolvida para avaliar a capacidade intelectual de adolescentes e adultos entre 16 e 89 anos. É composta por 14 subtestes verbais e de execução, dentre eles a díade Vocabulário e Cubos tem sido utilizada como uma forma curta, quando se necessita estimar apenas o QI, pois apresenta altas correlações com a escala total.

A Escala de Memória de Wechsler - Revisada (WMS-R) representa uma extensa revisão da escala original e visa melhor compreensão dos aspectos do funcionamento da memória. As funções avaliadas incluem memória para estímulos verbais e visuais, material abstrato e evocação imediata e tardia (WECHSLER, 1987).

Os dados normativos da WMS-R foram obtidos a partir de seis grupos distribuídos entre a faixa etária de 16 a 74 anos, sendo observadas médias de aproximadamente 100 e desvio-padrão de aproximadamente 15 (WECHSLER, 1987).

O Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) é um eficiente instrumento neuropsicológico para avaliação da memória episódica. Consiste em uma ferramenta sensível para detecção de comprometimento neurológico e déficits de memória verbal tanto em pacientes com epilepsia de lobo temporal, quanto em outras doenças neurológicas (MAGALHÃES; HAMDAN, 2010).

É um teste rápido e simples de administrar, e seu uso tem sido amplamente reconhecido pela literatura neuropsicológica. Ele mede a memória recente, aprendizagem verbal, suscetibilidade à interferência (pró-ativo e retroativo), a retenção de informações

após um determinado período de tempo durante o qual outras atividades são realizadas e memória de reconhecimento (MALLOY-DINIZ et al., 2007).

Foi originalmente desenvolvido por Rey e depois traduzido e adaptado por autores de vários países. No Brasil, os padrões normativos para o teste foram desenvolvidos para a faixa etária de 16 a 89 anos (MALLOY-DINIZ et al., 2007).

Algumas variáveis demográficas como idade, sexo, escolaridade e QI, bem como as influências culturais resultantes das traduções e adaptações parecem afetar o desempenho dos indivíduos no teste, porém ainda não foi alcançado nenhum consenso sobre a magnitude da influência destes fatores (MAGALHÃES; HAMDAN, 2010).

## **Investigação por Ressonância Magnética**

A imagem de RM é uma técnica sofisticada que vem contribuindo para o sucesso da imageologia médica tanto na investigação clínica quanto nas pesquisas. A imagem por RM tridimensional é uma das melhores opções para estudos anatômicos do cérebro *in vivo*. Porém, suas recentes aplicações não se limitam ao estudo estrutural dos tecidos biológicos, proporcionando a visualização dos diferentes processos fisiológicos, bioquímicos, celulares e moleculares através da neuroimagem funcional (MADUREIRA et al., 2010).

Quando a aquisição das imagens de RM é concluída, técnicas de pós-processamento podem ser exploradas para obter mais informações de aspectos anatômicos que podem não ser aparentes na visualização planar padrão. Reconstrução multiplanar, reconstrução da superfície e morfometria baseada em voxel (VBM) são técnicas que estão sendo utilizadas para otimizar a interpretação das imagens de RM, especialmente em epilepsia, que muitas vezes exige a detecção de alterações muito sutis (KIM; PAIGE; KNOWLTON, 2010).

Uma das abordagens para melhorar a qualidade de imagem de RM é aproveitar ímãs de campo mais alto: 3 ou 7 tesla (T), pois maior força de campo proporciona uma melhor qualidade de imagem em relação aos scanners 1,5-T (KIM; PAIGE; KNOWLTON, 2010).

A RM qualitativa tem uma sensibilidade diagnóstica de 70 a 90% para a detecção de EMT e uma especificidade de 85 a 93%, porém dados quantitativos, obtidos através da volumetria de estruturas mesiais temporais permitem a identificação de perda de volume sutil e de atrofia bilateral (HO; KUZNIECKY, 1998).

Dentre as ferramentas de análise de imagens de RM, a volumetria tem sido amplamente usada, principalmente a volumetria hipocampal para a detecção e lateralização da ELTM, geralmente pela segmentação manual através de imagens estruturais, porém técnicas de segmentação automatizada estão sendo exploradas e comparadas com a volumetria manual (PARDOE et al., 2009).





## *OBJETIVOS*

Quantificar o volume hipocampal através de imagens estruturais de RM nos seguintes grupos:

- Pacientes com ELTM refratária ao tratamento medicamentoso;
- Pacientes com ELTM benigna, ou seja, controlada pelo tratamento medicamentoso;
- Controles.

Comparar o desempenho da avaliação neuropsicológica dos pacientes com ELTM refratária e ELTM benigna, pois existem poucos estudos descrevendo a relação entre a frequência de crises e déficits de memória.

Investigar a associação entre os déficits de memória *com a atrofia hipocampal e com a resposta ao tratamento clínico.*



## *METODOLOGIA*

## **Aspectos Éticos**

Todos os pacientes foram instruídos sobre os procedimentos a serem realizados e informados de que sua participação era voluntária e que a recusa em participar de tal estudo não acarretaria em prejuízo para seu tratamento.

Os pacientes que concordaram em participar do estudo assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP (ver Anexo 1 e 2).

## **Participantes**

Os pacientes com ELTM foram recrutados no Ambulatório de Epilepsia do Hospital das Clínicas da UNICAMP e foram diagnosticados com base em uma avaliação neurológica detalhada, segundo os critérios da ILAE (COMMISSION ON CLASSIFICATION AND TERMINOLOGY OF THE INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY, 1989).

Foram definidos dois grupos de estudo: (1) pacientes com ELTM que não obtiveram resposta clínica adequada à terapia medicamentosa, ou seja, pacientes refratários ao tratamento clínico e (2) pacientes com ELTM que obtiveram resposta clínica adequada com a terapia medicamentosa, ou seja, pacientes com evolução benigna.

Foram adicionados ainda indivíduos saudáveis, como grupo controle, para comparação dos dados volumétricos, com idade e grau de escolaridade semelhante aos pacientes.

A resposta clínica adequada foi considerada como controle total ou quase total (crises esporádicas, com frequência menor que três crises parciais complexas por ano e/ou apenas crises parciais simples típicas da ELTM) das crises epiléticas.

### ***Critérios de Inclusão***

- Pacientes com ELTM submetidos a uma completa avaliação multidisciplinar para localizar o provável foco epileptogênico, incluindo avaliação neurológica, neuropsicológica, eletroencefalográfica e de neuroimagem.
- Ausência de lesões estruturais (exceto atrofia hipocampal unilateral) em exames de RM de alta resolução.
- Habilidade de fornecer consentimento para o estudo.
- Disposição para submeter-se a mais de um exame de RM, caso necessário.

### ***Critérios de Exclusão***

- Contra indicações para o exame de RM, por exemplo: próteses metálicas, marca-passo cardíaco, cliques metálicos intracranianos (para aneurisma), claustrofobia severa.
- Realização prévia de neurocirurgia.
- Co-existência de outra doença afetando o sistema nervoso central.
- Gravidez.

## **Aquisição das Imagens por Ressonância Magnética**

As imagens estruturais de RM foram obtidas em um sistema de 3T com aquisições nos planos coronal, sagital e axial além de uma aquisição 3D (volumétrica) com cortes finos que permite reconstrução das imagens posteriormente em qualquer plano ou inclinação. Os parâmetros de imagem estrutural foram:

- *Imagens coronais*: perpendicular ao eixo longo do hipocampo, definido a partir da imagem sagital: (a) imagem ponderada em T2 multi echo 3 mm de espessura; tempo de repetição (TR), 3300; tempo de eco (TE), 30/60/90/120/150; matriz, 200x176; “field of view” (FOV), 180x180; (b) Imagem do tipo “inversion recovery”

ponderadas em T1: 3mm de espessura; TR 3550; TE, 15; tempo de inversão, 400; fator TSE, 7; matriz, 240x229; e FOV 180x180;

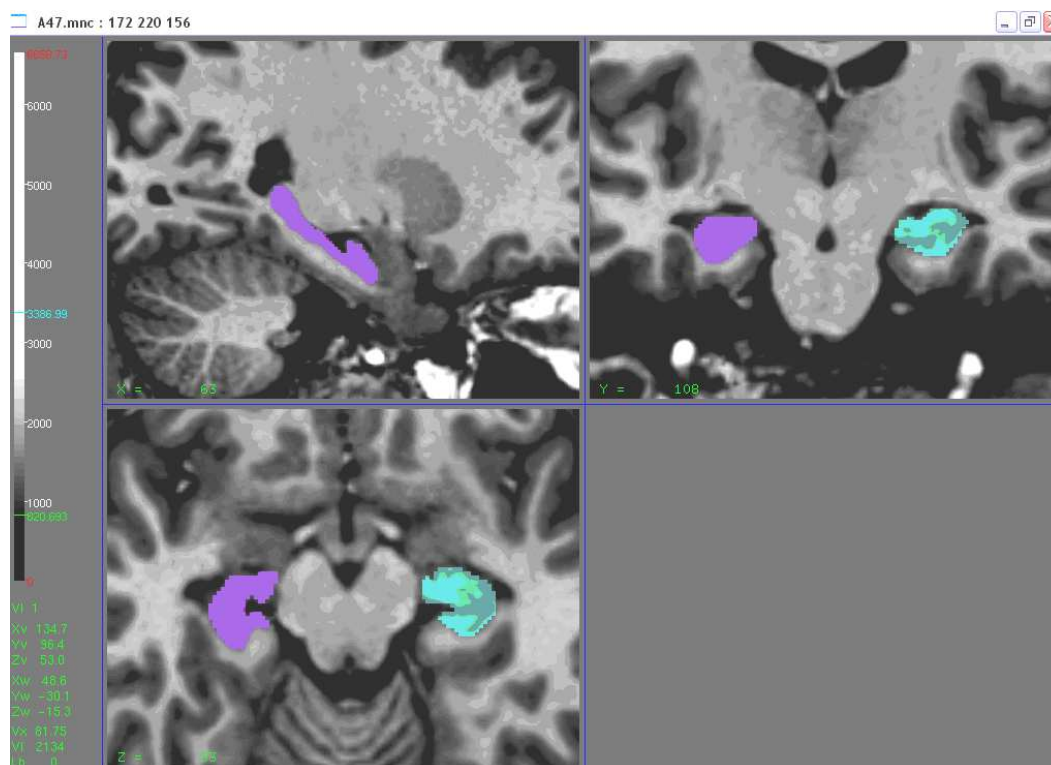
- Imagens axiais: paralelas ao eixo longo do hipocampo: FLAIR (fluid attenuation inversion recovery) com supressão de gordura; 4 mm de espessura; TR, 12000; TE, 140; matriz, 224x160; e FOV, 220x186;
- Imagem volumétrica ponderadas em T1: imagem ponderada em T1 e gradiente eco com voxels isotrópicos de 1 mm, adquiridos no plano sagital (1mm de espessura; flip angle, 8°; TR, 7,1; TE, 3,2; matriz, 240x240; e FOV, 240x240;
- Imagem volumétrica ponderadas em T2: imagem ponderada em T2 com voxels isotrópicos de 1,5 mm, adquiridos no plano sagital (TR, 1800; TE, 342; matriz, 140x139; e FOV, 210x210;
- Imagens de difusão (DTI) axial com 32 direções: 2 mm espessura; TR, 8500; TE, 60; fator-b, 1000; matriz, 116x115; e FOV, 232x232.

## Segmentação e Volumetria do Hipocampo

Inicialmente, as imagens foram convertidas do formato DICOM para MINC, através do programa DICOM to MINC (script do MNI) (<http://www.bic.mni.mcgill.ca/software/minc/minc.html>), pois “MINC” consiste em um formato eletrônico compatível com o programa de segmentação manual.

A análise quantitativa, ou seja, volumetria do hipocampo foi obtida em mm<sup>3</sup> através da segmentação manual pelo programa DISPLAY (David McDonald, [www.bic.mni.mcgill.ca/software/](http://www.bic.mni.mcgill.ca/software/)), utilizando imagens 3D T1 gradiente eco de 1 mm de espessura, seguindo o protocolo de segmentação utilizado no laboratório de neuroimagem da UNICAMP (BONILHA et al., 2004), conforme mostra a Figura 2.

O programa DISPLAY é um aplicativo semiautomático que permite a visualização das imagens em três planos simultâneos (sagital, coronal e axial), possibilitando ainda o controle de contraste e intensidade de brilho das imagens, bem como o posicionamento do cursor nos três planos de corte e identificação de sua coordenada espacial x, y e z. Desta forma, ao traçar uma região de interesse em um dos planos, o observador pode visualizar esta região nos outros dois planos, facilitando a segmentação de estruturas complexas como o hipocampo.



**Figura 2:** Layout do DISPLAY: visualização das segmentações nos planos sagital (hipocampo direito), coronal e axial

Utilizando o software MRICRO, a partir das imagens DICOM também foram obtidas imagens no formato ANALYZE e marcada a comissura anterior a fim de padronizar um alinhamento entre todos os indivíduos. Também a partir das imagens ANALYZE determinamos o volume intracraniano total (VIT) de cada indivíduo pela segmentação da substância branca, substância cinzenta e líquido cefalorraquidiano pelo software SPM8.

Então, o volume hipocampal (VH) obtido pela segmentação manual foi corrigido para o VIT utilizando os seguintes parâmetros:

$$\text{VH corrigido} = \text{VH direito/esquerdo do indivíduo} \times \frac{(\text{média do VIT do grupo controle})}{(\text{VIT do indivíduo})}$$

Foi determinado também o índice de assimetria.

O estudo volumétrico foi realizado sem conhecimento prévio da identificação e história clínica dos pacientes ou controles. Os dados foram tabulados e, posteriormente, os resultados foram analisados com relação às variáveis clínicas e neuropsicológicas.

## **Avaliação Neuropsicológica**

A memória verbal e não verbal foram avaliadas com testes neuropsicológicos utilizados na rotina de investigação pré-operatória do nosso serviço e incluiu:

- inventário de lateralidade de Edinburgh;
- subtestes da escala de memória de Wechsler - Revisada: memória lógica e pares verbais associados (imediate e reconhecimento tardio) para investigar a memória verbal;
- subtestes da escala de memória Wechsler – Revisada: memória para figuras, reprodução visual (imediate e reconhecimento tardio) e pares visuais associados (imediate e reconhecimento tardio) para investigar a memória visual;
- subtestes da WAIS-III: vocabulário e cubos para estimar o QI;
- teste de aprendizado verbal de Rey (Rey Auditory Verbal Learning Test - RAVLT).

O resultado bruto dos testes da escala de memória de Wechsler foi transformado para escore Z considerando dados normativos de acordo com cada idade. O resultado do



teste de aprendizado verbal de Rey foi representado em escore bruto e comparado entre o grupo refratário e benigno, devido à ampla faixa etária considerada para os dados normativos referentes a este teste.

Os testes neuropsicológicos aplicados são validados ou adaptados para a língua portuguesa e foram aplicados por profissional adequadamente habilitado.

## **Análise Estatística**

Após a tabulação dos dados, a análise da distribuição dos dados foi realizada através do Teste de Kolmogorov-Smirnov.

As comparações entre os grupos em relação às variáveis clínicas como idade de início da epilepsia, duração da epilepsia, escolaridade e QI estimado foram feitas através do Teste t Student ou Teste de Mann-Whitney quando apropriado, bem como as comparações do desempenho na avaliação neuropsicológica.

Utilizamos Anova para comparar a idade, o volume hipocampal e o índice de assimetria entre os grupos.

A análise de proporções das variáveis categóricas foi realizada através do Teste Exato de Fisher.

As correlações entre o desempenho na avaliação neuropsicológica e a duração da epilepsia, frequência de crise e volume hipocampal foram feitas através da correlação de Pearson ou correlação de Spearman quando apropriado.

Todas as análises estatísticas foram realizadas pelo programa SYSTAT 9.



## *RESULTADOS*

## Características Demográficas e Clínicas

Foram avaliados 25 pacientes com ELTM refratária ao tratamento clínico (média de idade  $47,76 \pm 9,68$  anos; 14 mulheres) e 21 pacientes com ELTM benigna (média de idade  $44,00 \pm 13,31$  anos; 14 mulheres). Foram adicionados ainda 30 indivíduos saudáveis para comparação dos dados volumétricos (média de idade  $40,03 \pm 13,19$  anos; 15 mulheres).

Não houve diferença significativa entre os grupos em relação à idade no momento da aquisição das imagens de RM ( $F= 2,752$ ;  $p= 0,07$ ), nem mesmo entre os pacientes na avaliação neuropsicológica ( $t= -1,181$ ;  $p= 0,244$ ). A média do tempo decorrido entre a aquisição da imagem de RM e a avaliação neuropsicológica foi de  $6,04$  meses  $\pm 5,02$  meses.

O grupo refratário apresentou uma frequência média de  $9,24 \pm 9,51$  crises/mês. No grupo benigno havia 18 (85,7%) pacientes com remissão das crises/apenas crises parciais simples; 1 (4,8%) paciente com 2-3 crises parciais complexas/ano e 2 (9,5%) pacientes com 1 crise parcial complexa/ano. A Tabela 1 apresenta a frequência de cada droga antiepiléptica utilizada no tratamento clínico destes grupos.

**Tabela 1:** Frequência das drogas antiepilépticas utilizadas no tratamento clínico do grupo refratário e benigno

<b>Drogas Antiepilépticas</b>	<b>Refratário</b>	<b>Benigno</b>
<b>Carbamazepina</b>	17	16
<b>Clobazan</b>	15	13
<b>Lamotrigina</b>	7	2
<b>Ácido Valpróico</b>	5	3
<b>Topiramato</b>	4	1
<b>Fenobarbital</b>	3	2
<b>Oxcarbazepina</b>	1	0
<b>Fenitoína</b>	0	1

A estatística descritiva das características clínicas, como idade de início da epilepsia, duração da epilepsia, escolaridade e QI estimado do grupo refratário e benigno é apresentada na Tabela 2.

**Tabela 2:** Estatística descritiva da média, desvio-padrão, valor máximo e valor mínimo das características clínicas nos grupos refratário e benigno

	Idade de Início da Epilepsia			Duração da Epilepsia		
	Média (Desvio-padrão)	Máximo	Mínimo	Média (Desvio-padrão)	Máximo	Mínimo
<b>Refratário</b>	19,32 (13,127)	51	2	28,44 (12,322)	58	10
<b>Benigno</b>	16,952 (10,684)	39	2	27,048 (13,063)	49	8

	Escolaridade			QI estimado		
	Média (Desvio-padrão)	Máximo	Mínimo	Média (Desvio-padrão)	Máximo	Mínimo
<b>Refratário</b>	7,72 (4,128)	16	1	70,8 (13,469)	103	57
<b>Benigno</b>	8 (4,539)	16	1	70,33 (14,030)	100	51

Os grupos refratário e benigno foram homogêneos em relação às características clínicas como mostra a Tabela 3, porém houve diferença significativa entre a lateralidade da atrofia hipocampal, sendo 18 (72%) pacientes com AHD e 7 (28%) pacientes com AHE no grupo refratário e 8 (38,1%) pacientes com AHD e 13 (61,9%) pacientes com AHE no grupo benigno.

**Tabela 3:** Análise estatística das características clínicas dos grupos refratário e benigno

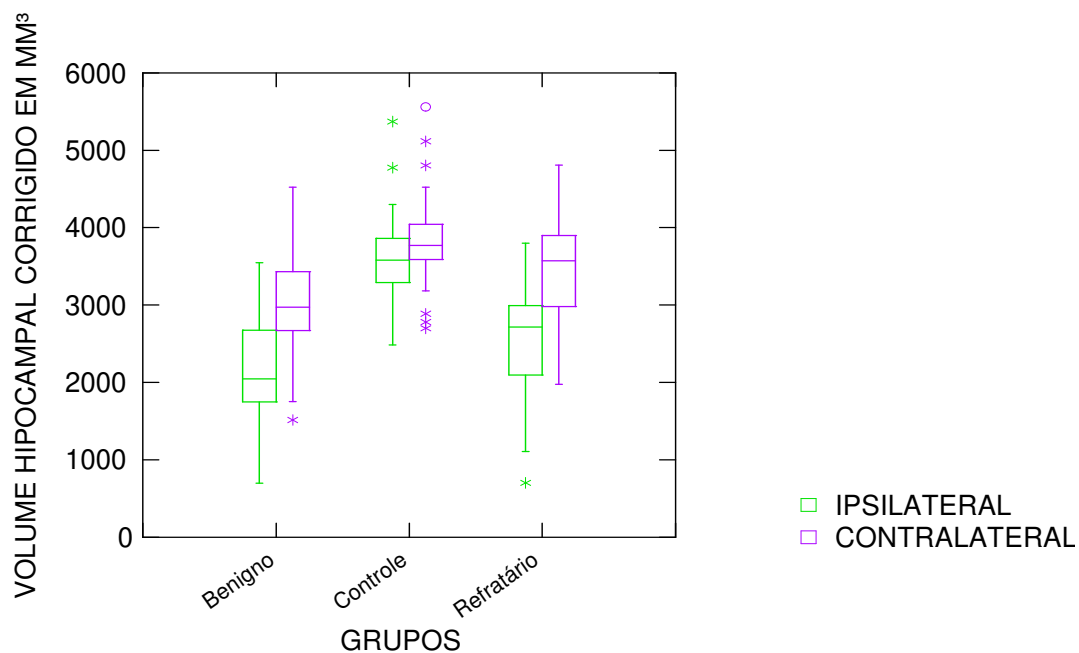
<i>Características Clínicas</i>	<i>Teste</i>	<i>p</i>
IDADE DE INÍCIO DA EPILEPSIA	U= 237	0,574
DURAÇÃO DA EPILEPSIA	t= -0,371	0,712
ESCOLARIDADE	U= 259,5	0,946
QI ESTIMADO	U= 263	0,991
LATERALIDADE MANUAL	Exato de Fisher	0,647
LATERALIDADE ATROFIA HIPOCAMPAL	Exato de Fisher	0,036*

\*  $p < 0,05$

### **Dados Volumétricos**

Os valores do volume hipocampal após correção para VIT, bem como o índice de assimetria são apresentados na Tabela A no Anexo 3.

Houve diferença significativa entre os grupos em relação ao índice de assimetria hipocampal ( $F= 23,234$ ;  $p < 0,001$ ), o volume do hipocampo ipsilateral ( $F= 30,547$ ;  $p < 0,001$ ) e o volume do hipocampo contralateral ( $F= 11,035$ ;  $p < 0,001$ ), como se observa na Figura 3.



**Figura 3:** Box Plot do volume hipocampal ipsilateral e contralateral em mm<sup>3</sup> dos grupos benigno e refratário e, menor e maior nos controles

## Comparações das Avaliações Neuropsicológicas

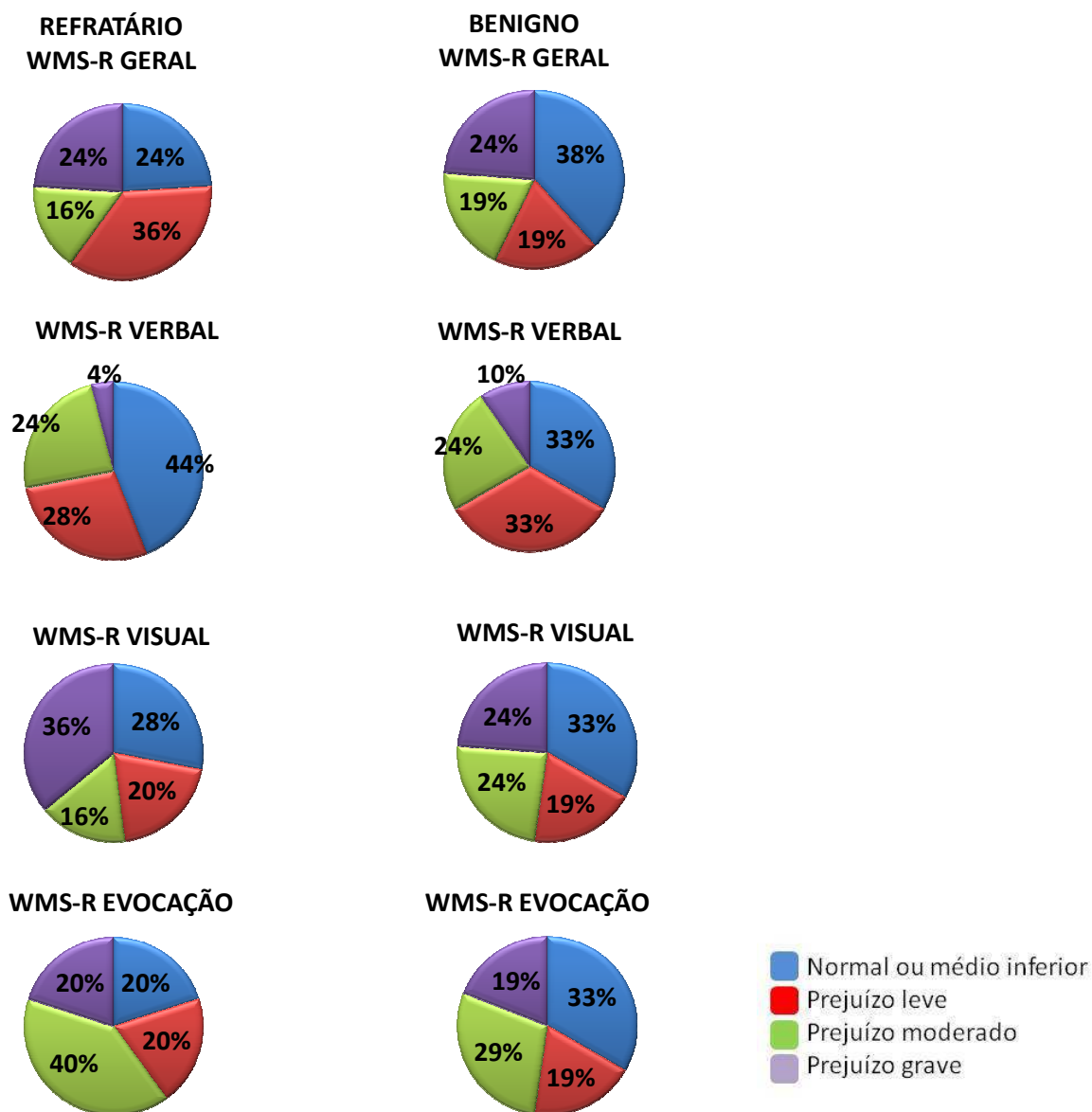
O resultado da avaliação neuropsicológica dos pacientes do grupo refratário e do grupo benigno são apresentados, respectivamente, nas tabelas B e C no Anexo 3.

Para análise dos dados neuropsicológicos, os valores de escore Z do WMS-R acima de 0 foram considerados normais, entre 0 e -0,99 foram considerados médio inferior, entre -1 e -1,99 foram considerados prejuízo leve, entre -2 e -2,99 foram considerados prejuízo moderado e acima de -3 foram considerados como prejuízo grave. Os resultados do RAVLT foram classificados seguindo o mesmo critério, conforme a média e desvio-padrão da população em geral.

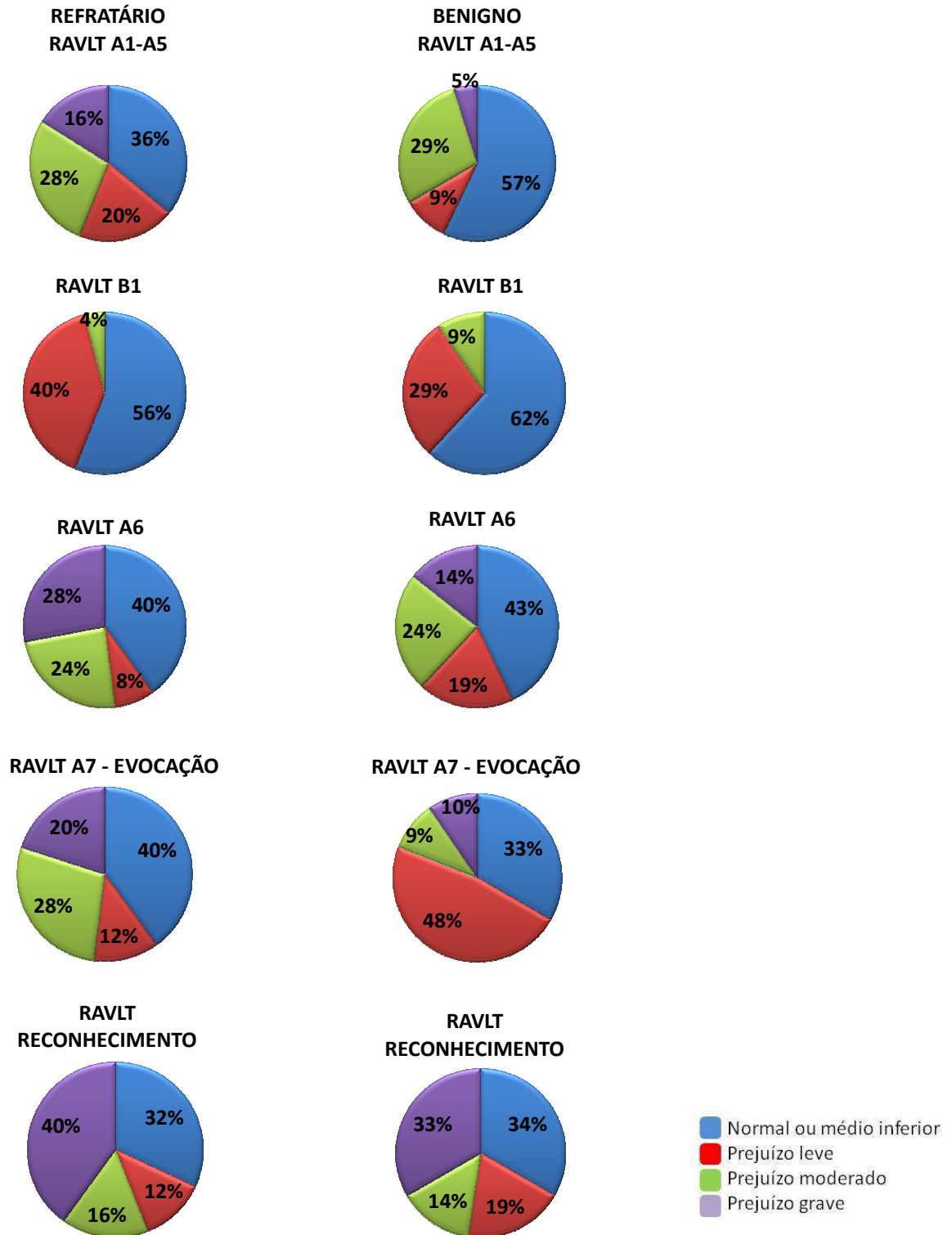
Segundo Malloy-Diniz e colaboradores (2000), a média e desvio-padrão de indivíduos saudáveis entre 20 e 59 anos para cada subteste do RAVLT são: (50,71 ± 6,82)

para A1-A5; ( $5,59 \pm 1,55$ ) para B1; ( $11,09 \pm 1,93$ ) para A6; ( $10,64 \pm 2,17$ ) para A7 e ( $13,45 \pm 1,97$ ) para Reconhecimento.

As figuras 4 e 5 apresentam a proporção de pacientes refratários e benignos classificados conforme a descrição acima para cada variável neuropsicológica.



**Figura 4:** Proporção da classificação de pacientes refratários e benignos em cada variável neuropsicológica do WMS-R: onde em azul, encontra-se a proporção de pacientes classificados como normal ou médio inferior, em vermelho encontra-se a proporção de pacientes com prejuízo leve, em verde encontra-se a proporção de pacientes com prejuízo moderado e em roxo, encontra-se a proporção de pacientes com prejuízo grave.



**Figura 5:** Proporção da classificação de pacientes refratários e benignos em cada variável neuropsicológica do RAVLT: onde em azul, encontra-se a proporção de pacientes classificados como normal ou médio inferior, em vermelho encontra-se a proporção de pacientes com prejuízo leve, em verde encontra-se a proporção de pacientes com prejuízo moderado e em roxo, encontra-se a proporção de pacientes com prejuízo grave.



Na *análise de grupo*, ambos os grupos refratário e benigno apresentaram importantes déficits de memória. Porém, não obtivemos diferença significativa nas comparações entre os dois grupos com Teste t Student ou Teste de Mann-Whitney (<sup>MW</sup>) como mostra a Tabela 4.

**Tabela 4:** Comparação entre o desempenho neuropsicológico dos grupos refratário e benigno

**Refratário X Benigno**

	<b>Refratário (n=25)</b>	<b>Benigno (n=21)</b>	<b>p</b>
QI estimado	70,800 (13,469)	70,333 (14,030)	0,991 <sup>MW</sup>
WMS-R geral	-2,018 (1,467)	-1,881 (1,550)	0,761
WMS-R verbal	-1,386 (1,114)	-1,390 (1,242)	0,989
WMS-R visual	-2,128 (1,391)	-1,638 (1,608)	0,273
WMS-R evocação	-2,042 (1,109)	-1,685 (1,538)	0,367
RAVLT (A1-A5)	40,440 (10,595)	43,905 (8,520)	0,234
RAVLT B1	4,520 (1,194)	4,905 (2,022)	0,580 <sup>MW</sup>
RAVLT A6	7,920 (3,366)	8,238 (2,700)	0,690 <sup>MW</sup>
RAVLT A7 evocação	7,400 (4,082)	7,905 (2,719)	0,631
RAVLT reconhecimento	8,640 (4,508)	8,381 (7,201)	0,882

**Legenda:** Quociente de Inteligência (QI); Wechsler Memory Scale - Revised (WMS-R); Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT). Para cada variável é apresentada a média e o (desvio-padrão).

Para verificar a influência da patologia hipocampal sobre os aspectos de memória, comparamos os pacientes com AHD com os pacientes com AHE. Como pode ser observado na Tabela 5, os pacientes com AHE apresentaram pior desempenho em todos os testes, porém não houve diferença significativa provavelmente devido ao pequeno número de pacientes em cada grupo.

**Tabela 5:** Comparação entre o desempenho neuropsicológico dos pacientes com AHD e AHE

**Atrofia Direita x Atrofia Esquerda**

	<i>Direita</i> (n=26)	<i>Esquerda</i> (n=20)	<i>p</i>
QI estimado	71,192 (16,040)	69,800 (9,839)	0,730 <sup>MW</sup>
WMS-R geral	-1,790 (1,513)	-2,171 (1,470)	0,396
WMS-R verbal	-1,265 (1,261)	-1,547 (1,026)	0,421
WMS-R visual	-1,958 (1,664)	-1,834 (1,288)	0,784
WMS-R evocação	-1,776 (1,402)	-2,013 (1,225)	0,551
RAVLT (A1-A5)	42,269 (9,894)	41,700 (9,820)	0,847
RAVLT B1	4,731 (1,710)	4,650 (1,531)	0,865 <sup>MW</sup>
RAVLT A6	8,269 (2,631)	7,800 (3,578)	0,867 <sup>MW</sup>
RAVLT A7 evocação	7,846 (3,608)	7,350 (3,422)	0,639
RAVLT reconhecimento	8,654 (4,525)	8,350 (7,300)	0,863

**Legenda:** Quociente de Inteligência (QI); Wechsler Memory Scale - Revised (WMS-R); Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT). Para cada variável é apresentada a média e o (desvio-padrão).

Com a mesma finalidade da comparação anterior, comparamos o desempenho dos pacientes com AHD e AHE apenas dentro do grupo refratário e, posteriormente, apenas dentro do grupo benigno e não obtivemos resultados significativos. Os valores são apresentados na Tabela 6.

**Tabela 6:** Comparação entre o desempenho neuropsicológico dos pacientes com AHD e AHE nos grupos refratário e benigno

	Refratário Direito x Refratário Esquerdo			Benigno Direito x Benigno Esquerdo		
	<i>Direito</i> (n=18)	<i>Esquerdo</i> (n=7)	<i>p</i>	<i>Direito</i> (n=8)	<i>Esquerdo</i> (n=13)	<i>p</i>
QI estimado	72,000 (15,488)	67,714 (5,529)	0,927 <sup>MW</sup>	69,375 (18,189)	70,923 (11,579)	0,813
WMS-R geral	-1,826 (1,527)	-2,510 (1,268)	0,305	-1,708 (1,581)	-1,988 (1,586)	0,698
WMS-R verbal	-1,273 (1,237)	-1,676 (0,701)	0,429	-1,249 (1,400)	-1,478 (1,186)	0,693
WMS-R visual	-2,077 (1,424)	-2,260 (1,405)	0,774	-1,691 (2,202)	-1,605 (1,215)	0,908
WMS-R evocação	-1,980 (1,170)	-2,200 (1,002)	0,666	-1,316 (1,828)	-1,912 (1,358)	0,402
RAVLT (A1-A5)	41,667 (10,644)	37,286 (10,579)	0,364	43,625 (8,450)	44,077 (8,902)	0,910
RAVLT B1	4,389 (1,243)	4,857 (1,064)	0,399 <sup>MW</sup>	5,500 (2,390)	4,538 (1,761)	0,302
RAVLT A6	8,333 (2,931)	6,857 (4,375)	0,335	8,125 (1,959)	8,308 (3,146)	0,885
RAVLT A7 evocação	7,722 (4,142)	6,571 (4,117)	0,538	8,125 (2,167)	7,769 (3,086)	0,779
RAVLT reconhecimento	8,556 (4,273)	8,857 (5,429)	0,884	8,875 (5,357)	8,077 (8,331)	0,855 <sup>MW</sup>

**Legenda:** Quociente de Inteligência (QI); Wechsler Memory Scale - Revised (WMS-R); Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT). Para cada variável é apresentada a média e o (desvio-padrão).

Para verificar a influência da frequência de crises sobre os aspectos de memória, comparamos os pacientes com AHD do grupo refratário e do grupo benigno. Da mesma forma, comparamos os pacientes com AHE do grupo refratário e do grupo benigno. Novamente não observamos diferença significativa entre eles. Os valores são apresentados na Tabela 7.

**Tabela 7:** Comparação entre o desempenho neuropsicológico dos pacientes com AHD nos diferentes grupos e dos pacientes com AHE nos diferentes grupos

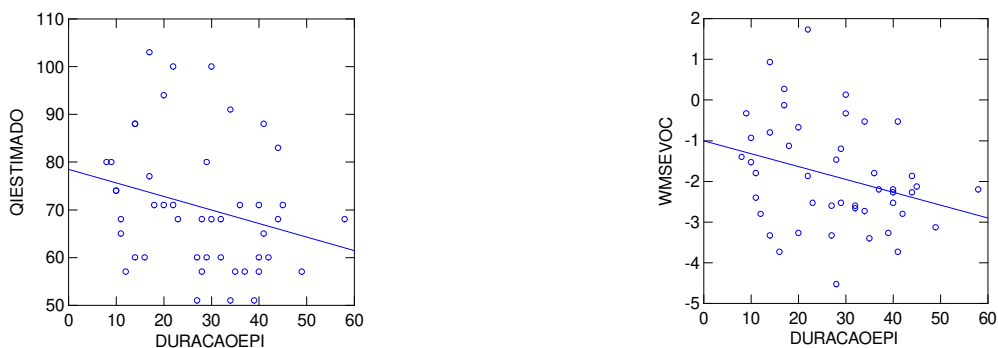
	Refratário Direito x Benigno Direito			Refratário Esquerdo x Benigno Esquerdo		
	<i>Refratário (n=18)</i>	<i>Benigno (n=8)</i>	<i>p</i>	<i>Refratário (n=7)</i>	<i>Benigno (n=13)</i>	<i>p</i>
QI estimado	72,000 (15,488)	69,375 (18,189)	0,465 <sup>MW</sup>	67,714 (5,529)	70,923 (11,579)	0,502
WMS-R geral	-1,826 (1,527)	-1,708 (1,581)	0,858	-2,510 (1,268)	-1,988 (1,586)	0,463
WMS-R verbal	-1,273 (1,237)	-1,249 (1,400)	0,965	-1,676 (0,701)	-1,478 (1,186)	0,692
WMS-R visual	-2,077 (1,424)	-1,691 (2,202)	0,596	-2,260 (1,405)	-1,605 (1,215)	0,290
WMS-R evocação	-1,980 (1,170)	-1,316 (1,828)	0,540 <sup>MW</sup>	-2,200 (1,002)	-1,912 (1,358)	0,630
RAVLT (A1-A5)	41,667 (10,644)	43,625 (8,450)	0,651	37,286 (10,579)	44,077 (8,902)	0,144
RAVLT B1	4,389 (1,243)	5,500 (2,390)	0,154 <sup>MW</sup>	4,857 (1,069)	4,538 (1,761)	0,669
RAVLT A6	8,333 (2,931)	8,125 (1,959)	0,955 <sup>MW</sup>	6,857 (4,375)	8,308 (3,146)	0,402
RAVLT A7 evocação	7,722 (4,142)	8,125 (2,167)	0,799	6,571 (4,117)	7,769 (3,086)	0,470
RAVLT reconhecimento	8,556 (4,273)	8,875 (5,357)	0,872	8,857 (5,429)	8,077 (8,331)	0,827

**Legenda:** Quociente de Inteligência (QI); Wechsler Memory Scale - Revised (WMS-R); Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT). Para cada variável é apresentada a média e o (desvio-padrão).

## Correlações

Nós correlacionamos a duração da epilepsia e a frequência de crises com os dados volumétricos e os dados da avaliação neuropsicológica.

Conforme podemos observar na Figura 6, a duração da epilepsia apresentou correlação negativa com QI estimado (*Correlação de Spearman*;  $r = -0,279$ ;  $p < 0,05$ ) e WMS-R evocação ( $r = -0,300$ ;  $p = 0,043$ ).

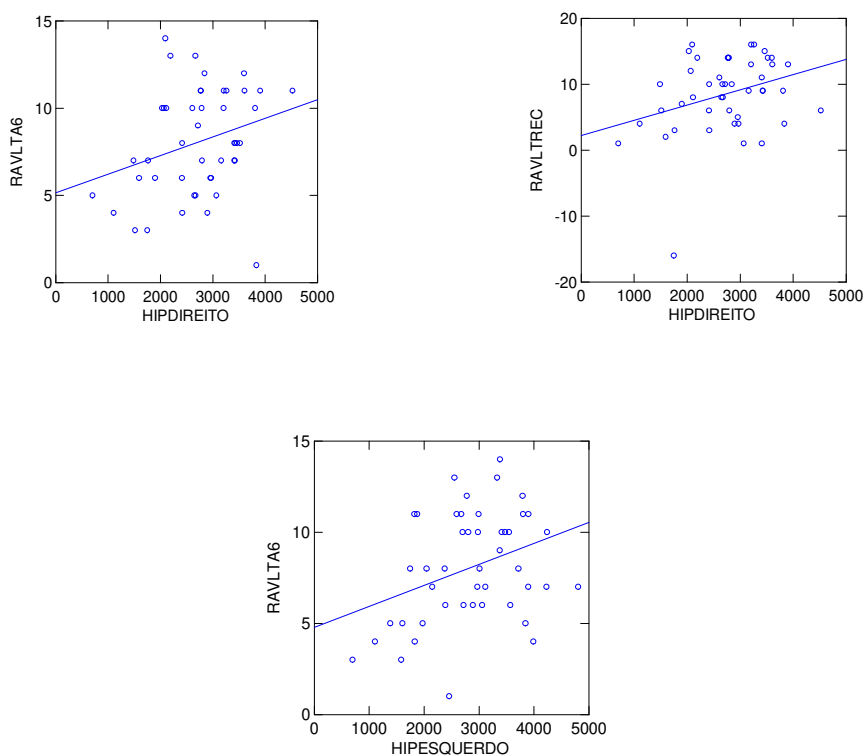


**Figura 6:** Representação das correlações entre a duração da epilepsia com QI estimado e WMS-R evocação

Não obtivemos correlações significativas entre a duração da epilepsia e volume hipocampal ipsilateral e volume hipocampal contralateral.

A frequência de crises apresentou correlação positiva com o volume hipocampal ipsilateral ( $r = 0,330$ ,  $p < 0,05$ ) e volume hipocampal contralateral ( $r = 0,325$ ,  $p < 0,05$ ). Não observamos correlações significativas entre a frequência de crises e os dados neuropsicológicos.

O volume do hipocampo direito apresentou correlação positiva com RAVLT A6 (*Correlação de Spearman*;  $r= 0,294$ ;  $p< 0,05$ ), RAVLT reconhecimento ( $r= 0,316$ ;  $p= 0,032$ ) e o volume do hipocampo esquerdo apresentou correlação positiva com RAVLT A6 (*Correlação de Spearman*;  $r= 0,286$ ;  $p< 0,05$ ), conforme podemos observar na Figura 7.



**Figura 7:** Representação das correlações entre volume hipocampal direito com RAVLT A6 e RAVLT reconhecimento e entre volume hipocampal esquerdo e RAVLT A6



## *DISCUSSÃO*

Determinamos o volume hipocampal em pacientes com ELTM refratária e pacientes com ELTM benigna a fim de avaliar déficits de memória relacionados com a presença de AH unilateral e com a resposta ao tratamento clínico. Além de comparar também o desempenho dos diferentes grupos de pacientes na avaliação neuropsicológica para verificar o impacto da frequência de crises sobre a memória, com a hipótese de que uma maior frequência de crises acarretaria em pior desempenho de memória.

Nossos resultados da análise volumétrica demonstram que os grupos de pacientes com ELTM apresentavam redução do volume hipocampal ipsilateral e contralateral quando comparados ao grupo controle, não havendo diferença entre o grau de atrofia do grupo refratário e benigno. Estes dados sugerem que o grau da atrofia seja independente da frequência de crises.

Resultado semelhante foi obtido em um estudo prospectivo do nosso grupo, no qual Conz e colaboradores (2011) observaram redução progressiva do volume hipocampal tanto em pacientes com ELTM refratária quanto em pacientes com uma forma benigna de ELTM (ELTM familiar), porém, a progressão da atrofia hipocampal nos pacientes com ELTM familiar foi aparentemente menor.

Assim como no estudo de Barr, Ashtari, Schaul (1997), a redução do volume hipocampal ipsilateral e contralateral em pacientes com ELTM não apresentou associação com a duração da epilepsia. Entretanto, observamos uma correlação positiva entre a frequência de crises e o volume hipocampal ipsilateral e contralateral.

Outros estudos que investigaram a relação entre a frequência de crises e a redução do volume cerebral, demonstraram uma perda mais difusa e significativa de substância cinzenta em pacientes com ELTM refratária quando comparados aos pacientes que estavam livres de crises ou com melhor controle destas (BILEVICIUS et al., 2010).



Coan e colaboradores (2009) observaram maior progressão da atrofia de substância branca e cinzenta em pacientes com ELTM esquerda e correlação com o pior controle de crises e com a longa duração da epilepsia.

Bernasconi, Natsume, Bernasconi (2005), observaram perda progressiva de volume no lobo temporal mesial relacionada à duração da epilepsia não somente no hipocampo, mas envolvendo córtex entorrinal e amígdala de pacientes refratários ao tratamento medicamentoso.

Assim, evidências indicam que a epilepsia consiste em uma doença cerebral progressiva, porém o fato de que a frequência de crises epiléticas seja responsável por danos adicionais ainda é controverso.

Nós também observamos uma redução significativa do volume hipocampal contralateral dos pacientes benignos em relação aos controles, indicando que o hipocampo contralateral também pode sofrer danos relacionados à presença da AH, devido as conexões das redes neurais.

Resultados de autópsia e de imagens de ressonância magnética indicam que pacientes com ELTM-AH, muitas vezes, apresentam assimetria hipocampal bilateral, com um lado mostrando clara AH e do outro lado diferentes graus de danos, que vão desde uma perda neuronal leve e inespecífica a uma AH leve bem caracterizada (CENDES; CASCINO, 2010).

Dessa forma, estudos estão sendo realizados com o objetivo de compreender os aspectos da AH e correlacionar a frequência de crises à progressão do dano neuronal, mas existem poucos estudos comparando a frequência de crises ao comprometimento cognitivo, em especial, de memória, geralmente apresentado pelos pacientes com ELTM e AH.

A presença de déficits de memória é um aspecto bem estabelecido em pacientes com ELT e AH. Helmstaedter (2002) demonstrou que 70 a 80% dos pacientes com ELT refratária apresentavam comprometimento de memória verbal ou visual.

Nós observamos déficits significativos de memória verbal e visual, de gravidade leve, moderada e grave, tanto no grupo refratário quanto no grupo benigno. Porém, não houve diferença significativa no desempenho neuropsicológico entre eles, indicando que a disfunção de memória esteja relacionada mais diretamente à patologia hipocampal e seja menos influenciada pela frequência de crises.

Nossos dados são semelhantes aos do estudo de Özkara e colaboradores (2004), no qual foi realizada avaliação neuropsicológica em pacientes com ELTM refratária e benigna e houve pior desempenho do grupo refratário apenas em relação à atenção (“digit span”). Os pesquisadores avaliaram prospectivamente somente o grupo de pacientes benignos e não observaram melhora ou piora do desempenho destes pacientes na segunda avaliação.

Entretanto, estudos de Dodrill (2004, 1986) que não envolvem especificamente pacientes com ELTM e AH, demonstraram que a história de estado de mal epilético (crises com duração prolongada) e a alta frequência de crises foi associada à diminuição funcional em todas as habilidades cognitivas testadas, podendo sugerir que uma maior frequência de crises está relacionada com pior desempenho na avaliação neuropsicológica.

Dodrill; Troupin (1976), também avaliaram habilidades relacionadas à inteligência, desempenho acadêmico, funções neuropsicológicas, entre outras, em um par de gêmeos idênticos concordantes na incidência da epilepsia, mas que contrastavam em relação à frequência de crises e observaram que ambos apresentavam deficiências, mas o gêmeo com o maior número de crises apresentou pior desempenho em todas as áreas examinadas.

Referente a lateralização dos déficits neuropsicológicos em relação a atrofia hipocampal, de acordo com nossos dados, a AHE esteve associada com pior desempenho envolvendo todos os aspectos avaliados, enquanto que a AHD esteve associada a menores

escores nos subtestes que avaliavam a memória visual. Isto pode ter ocorrido, pois o hemisfério dominante, geralmente, responsável pela codificação dos estímulos verbais pode intermediar também a memória visual, de forma que muitos pacientes utilizam estratégias verbais para memorizar um conteúdo visual (KITAGAMI, 2000; HELMSTAEDTER; POHL; ELGER, 1995).

Para avaliar o efeito do tempo de acometimento pela doença sobre o desempenho neuropsicológico, nós investigamos a existência ou não de associação entre a duração da epilepsia e os resultados da avaliação neuropsicológica e observamos uma correlação negativa com QI estimado e evocação tardia. Isto indica que há uma correlação inversamente proporcional e quanto maior a duração da epilepsia, menor o QI estimado e menor o desempenho dos pacientes nos subtestes de evocação tardia.

Em concordância, Marques e colaboradores (2007) também obtiveram correlação significativa entre comprometimento cognitivo e duração da epilepsia. Sugerindo que os efeitos sobre a memória e habilidades intelectuais gerais podem ser gradativos com a longa duração da epilepsia.

Jokeit; Ebner (1999) correlacionaram duração da epilepsia com comprometimento cognitivo em 209 pacientes com ETL unilateral e obtiveram fortes evidências de que as habilidades cognitivas pioram com o aumento da duração da epilepsia.

A longa duração da epilepsia tem sido associada ao aumento do comprometimento cognitivo. Seu impacto negativo pode ser explicado, em partes, pelo efeito cumulativo da frequência de crises, pelo uso das DAEs ou ainda pela presença de atividade interictal cerebral (THOMPSON, DUNCAN, 2005).

O volume hipocampal apresentou correlação positiva com RAVLT A6 e RAVLT reconhecimento, isto indica que há uma correlação diretamente proporcional e quanto menor/maior o volume hipocampal, menor/maior o desempenho nestes aspectos.

Este resultado não é comumente relatado em pesquisas, mas pode sugerir que os pacientes com ELTM e AH possam estar mais propensos a apresentar dificuldades para recuperar uma informação mediante uma interferência.

Devido ao fato dos danos neuronais não estarem necessariamente restritos ao hipocampo, lesões no lobo frontal podem caracterizar esta maior suscetibilidade a efeitos de interferência, bem como problemas no controle de evocação de informações redundantes ou incorretas, dificuldade de empregar estratégias de codificação e evocação gerando assim comprometimento na aprendizagem (MALLOY, RICHARDSON, 1994).

Stewart et al. (2009), avaliaram a contribuição da volumetria de hipocampo e tálamo para memória verbal em pacientes com ELT refratária e seus achados corroboram com teorias que indicam que o hipocampo suporta codificação e armazenamento de memória de longo prazo, enquanto que o tálamo está envolvido em aspectos executivos e estratégias de recuperação de informações.

Os valores baixos de coeficiente de correlação ( $r$ ) obtidos em nossas análises demonstram um grau de associação razoável entre as variáveis, indicando que a influência de uma característica sobre a outra é de apenas 8 a 11% aproximadamente. Estes achados confirmam a característica multifatorial da atrofia hipocampal e sua relação com distúrbios cognitivos em pacientes com ELTM.

Uma dificuldade encontrada durante o trabalho foi o recrutamento de pacientes com ELTM controlada pelo tratamento clínico para formação do grupo benigno. Este aspecto era esperado, visto que a associação da AH com ELTM consiste em um fator fortalecedor da refratariedade ao tratamento medicamentoso e recorrência de crises após suspensão da medicação. Além de que, sabe-se que menos de 50% destes pacientes atingem adequado controle das crises apenas com o tratamento clínico e por esta razão, geralmente, são candidatos ao tratamento cirúrgico.

Entretanto, a formação do grupo benigno foi primordial para o estudo da relação entre a frequência de crises, os déficits de memória e a AH. A presença deste grupo consiste também em um diferencial do estudo, pois existem poucos trabalhos envolvendo dados volumétricos e neuropsicológicos de pacientes com ELTM e AH controlados pelo tratamento clínico.

Acreditamos que o número de indivíduos de nossa amostra limitou a identificação de diferenças na avaliação neuropsicológica entre os grupos, não nos permitindo também determinar qual a influência adicional da frequência de crises sobre os déficits de memória, portanto, propomos a inclusão de um número maior de indivíduos em cada grupo, bem como uma avaliação prospectiva tanto dos dados volumétricos quanto dos dados neuropsicológicos em um estudo futuro. Além de adicionar outras técnicas de análise das imagens de ressonância magnética, como: medida da espessura cortical, segmentação automática de estruturas límbicas e relaxometria.

O presente estudo é relevante para compreendermos o impacto da frequência de crises, da longa duração da epilepsia e da redução do volume hipocampal sobre o desempenho de memória dos pacientes com ELTM e sugere que, ambos os pacientes refratários e benignos apresentam déficits de memória relacionados à presença de atrofia hipocampal, porém independentes da frequência de crises.



## CONCLUSÃO

O dano hipocampal em pacientes com ELTM foi equivalente apesar da diferença no controle de crises. A perda neuronal pode não estar restrita apenas ao hipocampo atrofado, estendendo-se por vezes, ao hipocampo contralateral provavelmente devido às conexões das redes neurais.

Em contrapartida a hipótese inicial, os pacientes com ELTM benigna apresentaram déficits de memória importantes tanto quanto os pacientes com ELTM refratária, indicando que a disfunção de memória esteja relacionada à patologia hipocampal e seja menos influenciada pela frequência de crises.

A longa duração da epilepsia pode colaborar para pior prejuízo de memória e a redução do volume hipocampal pode tornar os pacientes com ELTM mais propensos a apresentar déficits de memória mediante uma interferência e em atividades de reconhecimento.

Enfim, os pacientes com ELTM apresentaram déficits de memória relacionados à presença de AH e independentes da frequência de crises.



## *REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS*



ALESSIO, A.; BONILHA, L.; RORDEN, C.; KOBAYASHI, E.; MIN, L. L., DAMASCENO, B. P.; CENDES, F. **Memory and language impairments and their relationships to hippocampal and perirhinal cortex damage in patients with medial temporal lobe epilepsy.** *Epilepsy & Behavior*. 2006.

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

ALESSIO, A.; KOBAYASHI, E.; DAMASCENO, B. P.; LOPES-CENDES, I.; CENDES, F. **Evidence of memory impairment in asymptomatic individuals with hippocampal atrophy.** *Epilepsy & Behavior* 5:981-987. 2004b.

ALVAREZ, P.; SQUIRE, L. R. **Memory consolidation and the medial temporal lobe: A simple network model.** *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 91:7041-7045. 1994.

ANDRADE-VALENÇA, L. P. A.; VALENÇA, M. M.; VELASCO, T. R.; LEITE, J. P. **Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis.** *Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology* 12(1): 31-36. 2006.

BARR, W.; ASHTARI, M.; SCHAUL, N. **Bilateral reductions in hippocampal volume in adults with epilepsy and a history of febrile seizures.** *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 63(4): 461-467. 1997.

BAXENDALE, S.; THOMPSON, P. J.; DUNCAN, J. S. **Improvements in memory function following anterior temporal lobe resection for epilepsy.** *Neurology* 71(17): 1319-1325. 2008.

BAXENDALE, S.; THOMPSON, P.; HARKNESS, W.; DUNCAN, J. **Predicting memory decline following epilepsy surgery: a multivariate approach.** *Epilepsia* 47(11): 1887-1894. 2006.

BERG, A. T.; CROSS, J. H. **Towards a modern classification of the epilepsies?** *Lancet Neurology* 9: 459-461. 2010.

BERG, A. T. **The natural history of mesial temporal lobe epilepsy.** *Current Opinion in Neurology* 21(2): 173-178. 2008.

BERNASCONI, N.; NATSUME, J.; BERNASCONI, A. **Progression in temporal lobe epilepsy: differential atrophy in mesial temporal structures.** *Neurology* 65: 223-228. 2005.

BERNASCONI, N.; BERNASCONI, A.; CARAMANOS, Z.; ANTEL, S. B.; ANDERMANN, F.; ARNOLD, D. L. **Mesial temporal damage in temporal lobe epilepsy: a volumetric MRI study of the hippocampus, amygdala and parahippocampal region.** *Brain* 126: 462-469. 2003.

BILEVICIUS, E.; YASUDA, C. L.; SILVA, M. S.; GUERREIRO, C. A.; LOPES-CENDES, I.; CENDES, F. **Antiepileptic drug response in temporal lobe epilepsy: a clinical and MRI morphometry study.** *Neurology* 75(19): 1695-1701. 2010.

BONILHA, L.; ALESSIO, A.; RORDEN, C.; BAYLIS, G.; DAMASCENO, B. P.; MIN, L. L.; CENDES, F. **Extrahippocampal gray matter atrophy and memory impairment in patients with medial temporal lobe epilepsy.** *Human Brain Mapping* 28: 1376-1390. 2007.

BONILHA, L.; KOBAYASHI, E.; CENDES, F.; MIN, L. L. **Protocol for volumetric segmentation of medial temporal structures using high-resolution 3-D magnetic resonance imaging.** *Human Brain Mapping* 22(2): 145-154. 2004.

BRANCO, D.; COSTA, J. C. **Ressonância magnética funcional de memória: onde estamos e onde podemos chegar.** Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology 12(1): 25-30. 2006.

BRIELLMANN, R. S.; SYNGENIOTIS, A.; FLEMING, S.; KALNINS, R. M.; ABBOTT, D. F.; JACKSON, G. D. **Increased anterior temporal lobe T2 times in cases of hippocampal sclerosis: a multi-echo T2 relaxometry study at 3 T.** American Journal of Neuroradiology 25(3): 389-394. 2004.

CENDES, F.; CASCINO, G. D. **MRI signs of hippocampal sclerosis seen in healthy volunteers: What is the clinical relevance?** Neurology 74: 534-535. 2010.

CENDES, F.; KOBAYASHI, E. Epilepsia de Lobo Temporal. In: GUERREIRO, C. A. M.; GUERREIRO, M. M.; CENDES, F.; CENDES, I. L. **Epilepsia.** 3 ed. São Paulo: Editorial Lemos; c. 18, p. 201-211. 2000.

COAN, A. C.; APPENZELLER, S.; BONILHA, L.; LI, L. M.; CENDES, F. **Seizure frequency and lateralization affect progression of atrophy in temporal lobe epilepsy.** Neurology 73(11): 834-842. 2009.

COMMISSION ON CLASSIFICATION AND TERMINOLOGY OF THE INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY. **Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures.** Epilepsia 22: 489-501. 1981.

COMMISSION ON CLASSIFICATION AND TERMINOLOGY OF THE INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY. **Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes.** Epilepsia 30: 389-399. 1989.

CONZ, L.; MORITA, M. E.; COAN, A. C.; KOBAYASHI, E.; YASUDA, C. L.; PEREIRA, A. R.; LOPES-CENDES, I.; CENDES, F. **Longitudinal MRI volumetric**

**evaluation in patients with familial mesial temporal lobe epilepsy.** *Frontiers in Neurology* 14: 2-5. 2011.

DODRILL, C. B. **Neuropsychological effects of seizures.** *Epilepsy & Behavior* 5(Suppl 1): 21-24. 2004.

DODRILL, C. B. **Correlates of generalized tonic-clonic seizures with intellectual, neuropsychological, emotional, and social function in patients with epilepsy.** *Epilepsia* 27(4): 399-411. 1986.

DODRILL, C. B.; TROUPIN, A. S. **Seizures and adaptive abilities: a case of identical twins.** *Archives of Neurology* 33: 604-607. 1976.

EICHENBAUM, H. **A cortical-hippocampal system for declarative memory.** *Nature Reviews. Neuroscience* 1(1): 41-50. 2000.

EICHENBAUM, H. **How does the brain organize memories?** *Science* 277(5324): 330-332. 1997.

FISHER, R. S.; VAN EMDE BOAS, W.; BLUME, W.; ELGER, C.; GENTON, P.; LEE, P.; ENGEL, J. Jr. **Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE).** *Epilepsia* 46(4): 470-472. 2005.

FUERST, D.; SHAH, J.; SHAH, A.; WATSON, C. **Hippocampal sclerosis is a progressive disorder: a longitudinal volumetric MRI study.** *Annals of Neurology* 53:413-416. 2003.

GOLBY, A. J.; POLDRACK, R. A.; ILLES, J.; CHEN, D.; DESMOND, J. E.; GABRIELI, J. D. **Memory lateralization in medial temporal lobe epilepsy assessed by functional MRI.** *Epilepsy* 43(8): 855-63. 2002.

GUERREIRO, C. A. M.; GUERREIRO, M. M.; CENDES, F.; CENDES, I. L. **Epilepsia**. 3 ed. São Paulo: Editorial Lemos. 419p. 2000.

GUERREIRO, C. A. M.; GUERREIRO, M. **Epilepsia**. São Paulo: Editora de Projetos Médicos Ltda. 2004.

HAWKINS, K. A.; SULLIVAN, T. E.; CHOI, E. J. **Memory deficits in schizophrenia: inadequate assimilation or true amnesia? Findings from the Wechsler Memory Scale-Revised**. Journal of Psychiatry & Neuroscience 22(3): 169-179.1997.

HELMSTAEDTER, C. **Effects of chronic epilepsy on declarative memory systems**. Progress in Brain Research 135: 439-453. 2002.

HELMSTAEDTER, C.; POHL, C.; ELGER, C. E. **Relations between verbal and nonverbal memory performance: evidence of confounding effects particularly in patients with right temporal lobe epilepsy**. Cortex 31(2): 345-355. 1995.

HO, S. S.; KUZNIECKY, R. I. Neuroimagem estrutural em epilepsia. In: COSTA, J. C.; et al. **Fundamentos neurobiológicos das epilepsias: aspectos clínicos e cirúrgicos**. Volume I. São Paulo: Lemos-Editorial; c. 05 (parte 4), p. 588 e 589. 1998.

JOKEIT, H.; EBNER, A. **Long term effects of refractory temporal lobe epilepsy on cognitive abilities: a cross sectional study**. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 67(1): 44-50. 1999.

KAPUR, J.; BERTRAM, E. W. Drug resistance in epilepsy and status epilepticus. In: RHO, J. M.; SANKAR, R.; STAFSTROM, C. E. **Epilepsy: mechanisms, models, and translational perspectives**. CRC Press: Taylor & Francis Group; c. 05, p. 61. 2010.

KIM, H.; PAIGE, A. L.; KNOWLTON, R. C. Advances in structural and functional neuroimaging: how are these guiding epilepsy surgery? In: RHO, J. M.; SANKAR, R.;

STAFSTROM, C. E. **Epilepsy: mechanisms, models, and translational perspectives.** CRC Press: Taylor & Francis Group; c. 15, p. 261. 2010.

KITAGAMI, S. **The influence of verbal encoding on the memory of visual information.** Shinrigaku Kenkyu: The Japanese Journal of Psychology 71(5): 387-394. 2000.

LABATE, A.; GAMBARDELLA, A.; ANDERMANN, E.; AGUGLIA, U.; CENDES, F.; BERKOVIC, S. F.; ANDERMANN, F. **Benign mesial temporal lobe epilepsy.** Nature Reviews Neurology 7(4): 237-240. 2011.

MADUREIRA, L. C. A.; OLIVEIRA, C. S.; SEIXAS, C.; DE NARDI, V.; ARAÚJO, R. P. C.; ALVES, C. **The importance of magnetic resonance image in studies about interactive processes of organs and systems.** Revista de Ciências Médicas e Biológicas 9(1): 13-19. 2010.

MAGALHÃES, S. S.; HAMDAN, A. C. **The Rey Auditory Verbal Learning Test: normative data for the Brazilian population and analysis of the influence of demographic variables.** Psychology & Neuroscience 3(1): 85-91. 2010.

MALLOY, P. F.; RICHARDSON, E. D. **Assessment of frontal lobe functions.** The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences 6(4): 399-410. 1994.

MALLOY-DINIZ, L. F.; LASMAR, V.; GAZINELLI, L. S.; FUENTES, D.; SALGADO, J. V. **The Rey Auditory-Verbal Learning Test: applicability for the Brazilian elderly population.** Revista Brasileira Psiquiatria 29(4): 324-329. 2007.

MALLOY-DINIZ, L. F.; DA CRUZ, M. F.; TORRES, V.; CONSENZA, R. **O teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey: normas para uma população brasileira.** Revista Brasileira Neurologia 36(3): 79-83. 2000.

MARQUES, C. M.; CABOCLO, L. O. S. F.; SILVA, T. I.; NOFFS, M. H. S.; CARRETE Jr, H.; LIN, K.; LIN, J.; SAKAMOTO, A. C.; YACUBIAN, E. M. T. **Cognitive decline in temporal lobe epilepsy due to unilateral hippocampal sclerosis.** *Epilepsy & Behavior* 10(3): 477-485. 2007.

MESSAS, C. S.; MANSUR, L. L.; CASTRO, L. H. **Semantic memory impairment in temporal lobe epilepsy associated with hippocampal sclerosis.** *Epilepsy & Behavior* 12(2): 311-316. 2008.

MILNER, B. **Visual recognition and recall after right temporal-lobe excision in man.** *Neuropsychologia* 6(3): 191-209. 1968. Reprinted, with permission, in *Epilepsy & Behavior* 4(6): 799-812. 2003.

MORAN, N. F.; LEMIEUX, L.; KITCHEN, N. D.; FISH, D. R.; SHORVON, S. D. **Extrahippocampal temporal lobe atrophy in temporal lobe epilepsy and mesial temporal sclerosis.** *Brain* 124: 167-175. 2001.

MUELLER, C. A.; SCORZIN, J.; KOENIG, R.; URBACH, H.; FIMMERS, R.; ZENTNER, J.; LEHMANN, T. N.; SCHRAMM, J. **Comparison of manual tracing versus a semiautomatic radial measurement method in temporal lobe MRI volumetry for pharmaco-resistant epilepsy.** *Neuroradiology* 49: 189-201. 2007.

OLDFIELD, R. C. **The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory.** *Neuropsychologia* (9)1: 97-113. 1971.

ÖZKARA, C.; HANOGLU, L.; KESKINKILIÇ, C.; YENI, N.; AYSAL, F.; UZAN, M.; OZYURT, E.; KARAAGAÇ, N. **Memory in patients with drug-responsive mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis.** *Epilepsia* 45(11): 1392-1396. 2004.

PARDOE, H. R.; PELL, G. S.; ABBOTT, D. F.; JACKSON, G. D. **Hippocampal volume assessment in temporal lobe epilepsy: how good is automated segmentation?** *Epilepsia* 50(12): 2586-2592. 2009.

PORTUGUEZ, M. W.; COSTA, D. I.; MARRONI, S. P. **Novas perspectivas na avaliação neuropsicológica em pacientes com epilepsia refratária.** *Journal Of Epilepsy And Clinical Neuropsychology* 12(1): 25-30. 2005.

PORTUGUEZ, M. W. **Memória, epilepsia e lobectomia temporal: um estudo neuropsicológico.** [Tese-Doutorado] São Paulo: Biblioteca Central Unifesp, s.n; 89 p. 1998.

RASPALL, T.; DOÑATE, M.; BOGET, T.; CARREÑO, M.; DONAIRE, A.; AGUDO, R.; BARGALLÓ, N.; RUMIÀ, J.; SETOAIN, X.; PINTOR, L.; SALAMERO, M. **Neuropsychological tests with lateralizing value in patients with temporal lobe epilepsy: reconsidering material-specific theory.** *Seizure* 14: 569-576. 2005.

RHO, J. M.; SANKAR, R.; STAFSTROM, C. E. **Epilepsy: mechanisms, models, and translational perspectives.** CRC Press: Taylor & Francis Group. 2010.

SANDER, J. W. **The epidemiology of epilepsy revisited.** *Current Opinion in Neurology* 16(2): 165-170. 2003.

SCOVILLE, W.B.; MILNER, B. **Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions.** *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 20: 11–21. 1957.

SPANO, V. R.; MIKULIS, D. J. **Mesial temporal sclerosis in epilepsy.** *Canadian Medical Association Journal* 183(15): E1151. 2011.



STAFSTROM, C. E. Pathophysiological mechanisms of seizures and epilepsy: a primer. In: RHO, J. M.; SANKAR, R.; STAFSTROM, C. E. **Epilepsy: mechanisms, models, and translational perspectives**. CRC Press: Taylor & Francis Group; c. 01, p. 3. 2010.

STEWART, C. C.; GRIFFITH, H. R.; OKONKWO, O. C.; MARTIN, R. C.; KNOWLTON, R. K.; RICHARDSON, E. J.; HERMANN, B. P.; SEIDENBERG, M. **Contributions of volumetrics of the hippocampus and thalamus to verbal memory in temporal lobe epilepsy patients**. Brain and Cognition 69: 65-72. 2009.

THOMPSON, P. J.; DUNCAN J. S. **Cognitive decline in severe intractable epilepsy**. Epilepsia 46(11): 1780-1787. 2005.

WAGNER, F.; PAWLOWSKI, J.; YATES, D. B.; CAMEY, S. A.; TRENTINI, C. M. **Viabilidade da estimativa de QI a partir dos subtestes Vocabulário e Cubos da WAIS-III**. Psico-USF 15(2): 215-224. 2010.

WECHSLER, D. **Manual Wechsler Memory Scale -Revised**. The Psychological Corporation. 1987.

WIEBE, S.; BLUME, W. T.; GIRVIN, J. P.; ELIASZIW, M.; EFFECTIVENESS AND EFFICIENCY OF SURGERY FOR TEMPORAL LOBE EPILEPSY STUDY GROUP. **A randomized, controlled trial of surgery for temporal lobe epilepsy**. The New England Journal of Medicine 345(5): 311-318. 2001.

WIESER, H. G.; ILAE COMMISSION ON NEUROSURGERY OF EPILEPSY. **ILAE Commission Report. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis**. Epilepsia 45(6): 695-714. 2004.

YACUBIAN, E. M. T. **Proposta de classificação das crises e síndromes epilépticas: correlação vídeo eletroencefalográfica**. Revista Neurociências 10(2): 49-65. 2002.



## ANEXOS

## **ANEXO 1 - Aprovação do Comitê de Ética**

---



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

[www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html](http://www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html)

CEP, 19/03/10  
(Grupo III)

PARECER CEP: Nº 034/2010 (Este nº deve ser citado nas correspondências referente a este projeto)  
CAAE: 0023.0.146.000-10

### **I - IDENTIFICAÇÃO:**

PROJETO: “CORRELAÇÃO ENTRE ATROFIA HIPOCAMPAL E DÉFICIT DE MEMÓRIA EM PACIENTES COM EPILEPSIA DE LOBO TEMPORAL MESIAL”.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Denise Pacagnella

INSTITUIÇÃO: Hospital das Clínicas/UNICAMP

APRESENTAÇÃO AO CEP: 03/02/2010

APRESENTAR RELATÓRIO EM: 19/03/11 (O formulário encontra-se no *site* acima)

### **II - OBJETIVOS**

Quantificar o volume hipocampal em pacientes com epilepsia de difícil controle e comparar os resultados com pacientes normais e entre grupos de pacientes com controle das crises com medicamento e sem controle das crises.

### **III - SUMÁRIO**

Serão recrutados no ambulatório de epilepsia do HC, 80 pacientes com epilepsia de lobo temporal mesial, 20 que obtiveram resultados a terapia medicamentosa, 20 que não obtiveram resposta clínica. Um outro grupo de 40 indivíduos controle normais para comparação dos resultados de volumetria. Há critérios de inclusão e de exclusão definidos. A avaliação de memória verbal e não verbal será feita através de testes neuropsicológicos de rotina de investigação pré-operatória.

### **IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES**

Após respostas às pendências, o projeto encontra-se adequadamente redigido e de acordo com a Resolução CNS/MS 196/96 e suas complementares, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

### **V - PARECER DO CEP**

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa supracitada.

---

Comitê de Ética em Pesquisa - UNICAMP  
Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126  
Caixa Postal 6111  
13083-887 Campinas – SP

FONE (019) 3521-8936  
FAX (019) 3521-7187  
cep@fcm.unicamp.br

- 1 -



O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

## VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

## VII- DATA DA REUNIÃO

Homologado na II Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 23 de fevereiro de 2010.

**Prof. Dr. Carlos Eduardo Steiner**  
PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA  
FCM/UNICAMP

## **ANEXO 2- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

---

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - Pacientes

Título do projeto: “Correlação entre atrofia hipocampal e déficit de memória em pacientes com epilepsia de lobo temporal mesial”

Pesquisadores principais: Denise Pacagnella (Dr. Fernando Cendes)

#### **OBJETIVO DA PESQUISA:**

Eu \_\_\_\_\_ entendo que fui convidado (a) a participar em um projeto de pesquisa envolvendo pacientes com epilepsia parcial refratária. O objetivo geral do estudo é avaliar a memória e o volume de estruturas cerebrais com exame de ressonância magnética.

A ressonância magnética é uma técnica capaz de produzir imagens de alta qualidade e resolução (nitidez) anatômica, assim como informações sobre a bioquímica dos tecidos. A ressonância magnética produz imagens em cortes que são parecidos com as imagens produzidas pela tomografia computadorizada, porém com maior resolução (nitidez) e sem a exposição aos raios X. Essas imagens também irão produzir informações bioquímicas que serão úteis para melhor definição do diagnóstico e tratamento.

#### **PROCEDIMENTO:**

Eu entendo que se concordar em participar desse estudo, não serei submetido a nenhum exame ou procedimento além daqueles realizados por indicação médica para meu tratamento.

#### **VANTAGENS:**

Eu entendo que não obterei nenhuma vantagem direta com a minha participação nesse estudo e que o meu diagnóstico e o meu tratamento não serão modificados. Contudo, os resultados desse estudo podem, em longo prazo, oferecer vantagens para os indivíduos com epilepsia de difícil controle, possibilitando um tratamento mais adequado. Os resultados do meu exame de ressonância magnética ficarão a disposição dos médicos responsáveis pelo meu tratamento, e poderão ser úteis no futuro.

REQUERIMENTOS:

É **muito importante** informar aos médicos(as) e técnicos(as) caso eu tenha um **marca-passo cardíaco, um clipe de cirurgia para aneurisma cerebral ou qualquer outro objeto metálico em meu corpo**, que tenha sido implantado durante uma cirurgia ou alojado em meu corpo durante um acidente, pois estes podem parar de funcionar ou causar acidentes devido ao forte campo magnético que funciona como um ímã muito forte. Eu também devo remover todos os objetos metálicos que estiverem comigo (relógio, canetas, brincos, colares, anéis, etc), pois estes também podem movimentar ou aquecer dentro do campo magnético.

SIGILO:

O sigilo será mantido em todos os estudos colaborativos através da utilização de um número de código para a identificação dos indivíduos participantes.

Eu entendo que todas as informações médicas decorrentes desse projeto de pesquisa farão parte do meu prontuário médico e serão submetidos aos regulamentos do HC-UNICAMP referentes ao sigilo da informação médica. Se os resultados ou informações fornecidas forem utilizados para fins de publicação científica, nenhum nome será utilizado.

RECUSA OU DESCONTINUAÇÃO DA PARTICIPAÇÃO:

Eu entendo que a minha participação é voluntária e que eu posso me recusar a participar ou retirar meu consentimento e interromper a minha participação no estudo a qualquer momento sem que venha sofrer algum tipo de constrangimento ou prejuízo nos cuidados médicos que recebo atualmente ou receberei no futuro no HC- UNICAMP.

CONFIRMAÇÃO:

Eu confirmo que o(a) Dr(a). \_\_\_\_\_ explicou o objetivo e importância do estudo, os procedimentos aos quais serei submetido e os riscos, e vantagens advindas desse projeto de pesquisa. Eu li e compreendi esse termo de consentimento e estou de pleno acordo em participar desse estudo.

Nome do Paciente:

RG:

Responsável legal:	RG do responsável legal:
Telefone do responsável legal:	
Data:	
Assinatura:	

---

Nome da testemunha

---

Assinatura da testemunha

Data

**RESPONSABILIDADE DO PESQUISADOR:**

Eu expliquei a \_\_\_\_\_ o objetivo do estudo, os procedimentos requeridos e os possíveis riscos e vantagens que poderão advir do estudo, usando o melhor do meu conhecimento. Eu me comprometo a fornecer uma cópia desse termo de consentimento ao participante ou responsável.

---

Nome do pesquisador responsável

Assinatura

Data

Os autores do projeto colocam-se à inteira disposição de seus pacientes e ou responsáveis para quaisquer esclarecimentos e comprometem-se com a continuidade do tratamento caso ocorra desistência de participação. Denúncias e/ou reclamações éticas deverão ser feitas no COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA da FCM-UNICAMP pelo telefone: (0xx19) 3521-8936 / (0xx19) 3521-7187 ou pelo e-mail: [cep@fcm.unicamp.br](mailto:cep@fcm.unicamp.br)

## TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - Controles

Título do projeto: “Correlação entre atrofia hipocampal e déficit de memória em pacientes com epilepsia de lobo temporal mesial”

Pesquisadores principais: Denise Pacagnella (Dr. Fernando Cendes)

### OBJETIVO DA PESQUISA:

Eu \_\_\_\_\_ entendo que fui convidado (a) a participar em um projeto de pesquisa cujo objetivo geral do estudo é avaliar a memória e o volume de estruturas cerebrais com exame de ressonância magnética.

A ressonância magnética é uma técnica capaz de produzir imagens de alta qualidade e resolução (nitidez) anatômica, assim como informações sobre a bioquímica dos tecidos. A ressonância magnética produz imagens em cortes que são parecidos com as imagens produzidas pela tomografia computadorizada, porém com maior resolução (nitidez) e sem a exposição aos raios X. Essas imagens também irão produzir informações bioquímicas que serão úteis para melhor definição do diagnóstico e tratamento.

### PROCEDIMENTO:

Eu entendo que se concordar em participar desse estudo, não serei submetido a nenhum exame ou procedimento além do exame de ressonância magnética e testes de memória.

### VANTAGENS:

Eu entendo que não obterei nenhuma vantagem direta com a minha participação nesse estudo. Os resultados do meu exame de ressonância magnética ficarão à disposição dos profissionais responsáveis pela pesquisa em questão e não serão utilizados para outros fins.

### REQUERIMENTOS:

É  **muito importante** informar aos médicos(as) e técnicos(as) caso eu tenha um **marca-passo cardíaco, um clipe de cirurgia para aneurisma cerebral ou qualquer outro objeto metálico em meu corpo**, que tenha sido implantado durante uma cirurgia ou alojado



em meu corpo durante um acidente, pois estes podem parar de funcionar ou causar acidentes devido ao forte campo magnético que funciona como um ímã muito forte. Eu também devo remover todos os objetos metálicos que estiverem comigo (relógio, canetas, brincos, colares, anéis, etc), pois estes também podem movimentar ou aquecer dentro do campo magnético.

SIGILO:

O sigilo será mantido em todos os estudos colaborativos através da utilização de um número de código para a identificação dos indivíduos participantes.

Eu entendo que quaisquer informações médicas decorrente destes exames de pesquisa serão mantidas em sigilo. Se os resultados ou informações fornecidas forem utilizados para fins de publicação científica, nenhum nome será utilizado.

RECUSA OU DESCONTINUAÇÃO DA PARTICIPAÇÃO:

Eu entendo que a minha participação é voluntária e que eu posso me recusar a participar ou retirar meu consentimento e interromper a minha participação no estudo a qualquer momento sem que venha sofrer algum tipo de constrangimento ou prejuízo.

CONFIRMAÇÃO:

Eu confirmo que o(a) Dr(a) . \_\_\_\_\_ explicou o objetivo e importância do estudo, os procedimentos aos quais serei submetido e os riscos, e vantagens advindas desse projeto de pesquisa. Eu li e compreendi esse termo de consentimento, bem como o resumo informativo anexo e estou de pleno acordo em participar desse estudo.

Nome:

RG:

Responsável legal:

Telefone do responsável legal:

Data:

Assinatura:

---

Nome da testemunha

---

Assinatura da testemunha

Data

**RESPONSABILIDADE DO PESQUISADOR:**

Eu expliquei a \_\_\_\_\_ o objetivo do estudo, os procedimentos requeridos e os possíveis riscos e vantagens que poderão advir do estudo, usando o melhor do meu conhecimento. Eu me comprometo a fornecer uma cópia desse termo de consentimento ao participante ou responsável.

---

Nome do pesquisador responsável

Assinatura

Data

Os autores do projeto colocam-se à inteira disposição para quaisquer esclarecimentos. Denúncias e/ou reclamações éticas deverão ser feitas no COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA da FCM-UNICAMP pelo telefone: (0xx19) 3521-8936 / (0xx19) 3521-7187 ou pelo e-mail: [cep@fcm.unicamp.br](mailto:cep@fcm.unicamp.br)

### **ANEXO 3 - Tabelas – Dados Volumétricos e Avaliação Neuropsicológica**

**Tabela A:** Valores do volume hipocampal corrigido em mm<sup>3</sup> e índice de assimetria dos grupos controle, refratário e benigno

GRUPO CONTROLE			GRUPO REFRACTÁRIO				GRUPO BENIGNO			
Hipocampo Menor	Hipocampo Maior	Índice de Assimetria	Hipocampo Ipsilateral	Hipocampo Contralateral	Índice de Assimetria	Atrofia	Hipocampo Ipsilateral	Hipocampo Contralateral	Índice de Assimetria	Atrofia
3531,90	3578,27	0,99	<b>2411,93</b>	<b>3059,39</b>	0,79	D	<b>1825,41</b>	4521,16	0,4	E
4300,95	4803,04	0,9	<b>2794,96</b>	4228,68	0,66	D	3544,94	3810,01	0,93	E
3077,60	3183,16	0,97	3606,24	3898,32	0,93	D	3262,43	<b>2594,13</b>	0,8	D
3182,45	3728,76	0,85	<b>2896,96</b>	3990,49	0,73	D	<b>1764,12</b>	<b>2970,08</b>	0,59	D
3289,57	3621,06	0,91	<b>2841,29</b>	3793,58	0,75	D	<b>2967,70</b>	<b>2887,53</b>	0,97	D
3596,48	3808,58	0,94	<b>1384,99</b>	<b>2674,06</b>	0,52	E	<b>2031,88</b>	3476,35	0,58	D
4774,60	5113,18	0,93	3161,92	3897,50	0,81	D	<b>2045,79</b>	3463,28	0,59	E
3578,34	3607,65	0,99	<b>2095,14</b>	3380,68	0,62	D	<b>1876,23</b>	<b>2769,47</b>	0,68	E
3538,15	3663,14	0,97	<b>2717,76</b>	3379,02	0,8	D	<b>2675,93</b>	<b>2772,84</b>	0,97	E
3671,02	4013,58	0,91	3799,53	3905,48	0,97	E	<b>1593,95</b>	<b>2388,22</b>	0,67	D
3422,17	3566,84	0,96	<b>2192,76</b>	3328,75	0,66	D	<b>2416,68</b>	<b>3010,27</b>	0,8	D
3205,55	3625,63	0,88	<b>2778,67</b>	3597,45	0,77	E	<b>2377,14</b>	3430,45	0,69	E
3348,66	3348,66	1	<b>2111,60</b>	<b>2980,69</b>	0,71	D	<b>1604,83</b>	<b>3067,52</b>	0,52	E
3911,19	4144,63	0,94	<b>2955,63</b>	3569,82	0,83	D	<b>2608,70</b>	3413,35	0,76	D
3252,70	3587,31	0,91	<b>1899,06</b>	<b>2718,06</b>	0,7	D	<b>1747,62</b>	3520,18	0,5	E
3631,00	3815,94	0,95	<b>2455,39</b>	3832,66	0,64	E	3116,37	3422,53	0,91	E
4075,40	4523,17	0,9	<b>2992,04</b>	<b>3208,24</b>	0,93	E	<b>1583,92</b>	<b>1750,28</b>	0,9	E
3388,34	4044,15	0,84	<b>2067,82</b>	<b>2701,13</b>	0,77	D	<b>2803,39</b>	<b>2788,07</b>	0,99	E
3618,39	3982,22	0,91	<b>2647,76</b>	3845,97	0,69	D	<b>2553,49</b>	<b>2667,92</b>	0,96	E
3930,66	4000,87	0,98	3206,00	4236,96	0,76	D	<b>698,16</b>	<b>1514,77</b>	0,46	E
3582,03	3610,98	0,99	3409,29	4805,82	0,71	D	<b>1488,09</b>	<b>2149,33</b>	0,69	D
3830,99	4057,53	0,94	<b>702,71</b>	<b>1976,45</b>	0,36	D				
5370,34	5557,47	0,97	3410,50	3717,70	0,92	D				
3983,20	4332,14	0,92	<b>1107,26</b>	<b>2408,00</b>	0,46	E				
3860,06	3911,71	0,99	<b>1831,95</b>	<b>2418,25</b>	0,76	E				
3410,50	3717,70	0,92								
3720,06	4043,12	0,92								
2755,57	2778,06	0,99								
2864,31	2885,18	0,99								
2485,15	2699,02	0,92								
<b>3606,24</b> <b>(564,05)</b>	<b>3845,09</b> <b>(615,67)</b>	<b>0,94</b> <b>(0,04)</b>	<b>2539,17</b> <b>(770,57)</b>	<b>3422,13</b> <b>(675,48)</b>	<b>0,73</b> <b>(0,14)</b>		<b>2218,42</b> <b>(702,70)</b>	<b>2970,84</b> <b>(689,47)</b>	<b>0,73</b> <b>(0,19)</b>	

**Legenda:** Na última linha encontra-se a média e (desvio-padrão) dos dados volumétricos. Os valores destacados em negrito encontram-se abaixo da média e desvio-padrão dos controles.

**Tabela B:** Resultado da avaliação neuropsicológica do grupo refratário (n=25), sendo WMS-R representados em escore Z e RAVLT em escore bruto

QI estimado	WMS-R geral	WMS-R verbal	WMS-R visual	WMS-R Evoc	RAVLT (A1-A5)	RAVLT B1	RAVLT A6	RAVLT A7	RAVLT Rec
60	-1,33	-3	-4,13	-3,73	31	3	6	5	6
60	-5,73	-3,06	-4	-3,33	29	3	7	1	6
88	-0,27	0,87	-1,53	-0,8	58	6	11	13	13
71	-1,6	-0,93	-2,13	-2,53	42	6	4	2	4
103	0,13	0,2	-0,13	-0,13	56	6	12	10	10
71	-1,47	-1,2	-1,6	-1,87	34	4	5	6	8
65	-1,6	-0,67	-3,27	-2,4	49	5	7	7	9
88	0,06	0,13	0,2	-0,53	66	5	14	15	16
100	-0,13	-0,2	0,27	0,13	42	4	9	9	10
71	-1,33	-1,27	-0,93	-1,13	48	5	11	10	13
57	-2	-1,73	-2,4	-2,2	47	4	13	13	14
68	-2,6	-0,93	-3,7	-2,27	44	6	12	8	14
91	-0,8	-0,8	-0,6	-0,53	49	5	10	9	8
60	-3,8	-2,92	-3,6	-3,33	38	2	6	5	5
57	-3,27	-2,53	-2,4	-2,8	28	3	6	5	7
57	-4,7	-3	-3,73	-3,4	21	5	1	1	4
68	-1,53	-1,73	-0,33	-1,47	50	6	11	13	16
60	-1,27	-0,07	-3,33	-2,6	40	3	10	12	12
60	-2,73	-1,8	-2,87	-2,53	32	4	5	5	8
60	-2,33	-0,93	-3,33	-2,27	37	4	10	12	13
80	-0,93	-0,8	-0,93	-1,2	38	6	7	8	11
68	-2	-1,87	-1,4	-2,2	33	5	5	3	1
68	-3,27	-2,8	-1,8	-2,66	35	5	8	5	1
65	-3,67	-2,13	-3,53	-3,73	35	3	4	3	4
74	-2,27	-1,47	-2	-1,53	29	5	4	5	3
<b>70,8</b> <b>(13,47)</b>	<b>-2,018</b> <b>(1,467)</b>	<b>-1,386</b> <b>(1,114)</b>	<b>-2,128</b> <b>(1,391)</b>	<b>-2,042</b> <b>(1,109)</b>	<b>40,44</b> <b>(10,59)</b>	<b>4,52</b> <b>(1,194)</b>	<b>7,92</b> <b>(3,366)</b>	<b>7,4</b> <b>(4,082)</b>	<b>8,64</b> <b>(4,508)</b>

**Legenda:** Quociente de Inteligência (QI); Wechsler Memory Scale - Revised (WMS-R); Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT). Na última linha em negrito encontra-se a média e (desvio padrão) de cada variável neuropsicológica. Valores de WMS-R acima de 0 foram considerados **normais**, entre 0 e -0,99 foram considerados como **médio inferior**, entre -1 e -1,99 foram considerados como **prejuízo leve**, entre -2 e -2,99 foram considerados como **prejuízo moderado** e acima de -3 foram considerados como **prejuízo grave**. Os resultados de QI e RAVLT foram classificados seguindo o mesmo critério, conforme média e desvio-padrão referenciados em MALLOY-DINIZ et al., 2000.

**Tabela C:** Resultado da avaliação neuropsicológica do grupo benigno (n=21), sendo WMS-R representados em escore Z e RAVLT em escore bruto

QI estimado	WMS-R geral	WMS-R verbal	WMS-R visual	WMS-R Evoc	RAVLT (A1-A5)	RAVLT B1	RAVLT A6	RAVLT A7	RAVLT Rec
94	-1,2	-1,53	0,33	-0,67	29	5	11	11	6
68	-0,2	0,13	-0,53	-0,33	42	5	10	9	9
100	-0,4	-0,93	1,87	1,73	60	10	11	11	16
51	-3	-3,2	-3,87	-2,73	34	6	7	7	3
57	-0,73	0,47	-2,53	-2,2	35	5	6	6	4
60	-3,7	-2,53	-3,2	-2,8	37	2	10	7	15
83	-1,93	-1,8	-1,27	-1,87	53	6	8	7	15
80	-0,33	-0,06	-0,6	-1,4	49	4	11	8	14
77	0,01	0,6	-1,2	0,27	50	3	11	9	14
51	-3,3	-2,2	-3,47	-2,6	45	6	6	7	2
88	0,27	0,73	-0,53	0,93	47	6	8	7	10
68	-1,87	-1,73	-1,13	-1,8	45	5	8	8	9
71	-2,8	-2,13	-2,4	-1,8	36	3	5	3	1
68	-2,53	-1,6	-2,87	-2,53	46	3	10	12	11
71	-3,53	-2,6	-2,93	-3,27	51	3	8	8	14
57	-3,4	-2,33	-3,27	-3,13	39	3	7	7	9
51	-2,73	-1,87	-2,73	-3,27	32	2	3	2	-16
74	-0,93	-1,13	-0,33	-0,93	50	8	10	12	14
71	-1,4	-1,06	-1,4	-2,13	59	5	13	12	10
57	-5,53	-3,7	-3,4	-4,53	38	7	3	5	6
80	-0,27	-0,73	1,07	-0,33	45	6	7	8	10
<b>70,333</b> <b>(14,03)</b>	<b>-1,881</b> <b>(1,550)</b>	<b>-1,390</b> <b>(1,242)</b>	<b>-1,638</b> <b>(1,608)</b>	<b>-1,685</b> <b>(1,538)</b>	<b>43,905</b> <b>(8,52)</b>	<b>4,905</b> <b>(2,022)</b>	<b>8,238</b> <b>(2,7)</b>	<b>7,905</b> <b>(2,719)</b>	<b>8,381</b> <b>(7,201)</b>

**Legenda:** Quociente de Inteligência (QI); Wechsler Memory Scale - Revised (WMS-R); Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT). Na última linha em negrito encontra-se a média e (desvio padrão) de cada variável neuropsicológica. Valores de WMS-R acima de 0 foram considerados **normais**, entre 0 e -0,99 foram considerados como **médio inferior**, entre -1 e -1,99 foram considerados como **prejuízo leve**, entre -2 e -2,99 foram considerados como **prejuízo moderado** e acima de -3 foram considerados como **prejuízo grave**. Os resultados de QI e RAVLT foram classificados seguindo o mesmo critério, conforme média e desvio-padrão referenciados em MALLOY-DINIZ et al., 2000.