UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
Faculdade de Ciências Médicas

Relação entre Volume Hipocampal e Volume de Ressecção Cirúrgica com Controle de Crises e Desempenho de Memória em Pacientes com Epilepsia de Lobo Temporal Mesial Submetidos a Tratamento Cirúrgico.

Daniela Alves Fernandes

Campinas, 2012

UNICAMP

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
Faculdade de Ciências Médicas

Relação entre Volume Hipocampal e Volume de Ressecção Cirúrgica com Controle de Crises e Desempenho de Memória em Pacientes com Epilepsia de Lobo Temporal Mesial Submetidos a Tratamento Cirúrgico.

Daniela Alves Fernandes

Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas-UNICAMP, para obtenção de 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

F391r

Fernandes, Daniela Alves, 1985 -
Relação entre volume hipocampal e volume de ressecção cirúrgica com controle de crises e desempenho de memória em pacientes com epilepsia de lobo temporal mesial submetidos a tratamento cirúrgico / Daniela Alves Fernandes. -- Campinas, SP : [s.n.], 2012.

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

1. Atrofia. 2. Cognição. 3. Neuroimagem. I. Cendes, Fernando. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em inglês: Relationship between hippocampal volume and surgical resection volume with seizure control and memory performance in patients with mesial temporal lobe epilepsy undergoing surgical treatment.

Palavras-chave em inglês:

Atrophy

Cognition

Neuroimaging

Titulação: Mestre em Ciências

Banca examinadora:

Fernando Cendes [Orientador]

Luiz Eduardo Gomes Garcia Betting

Veriano Alexandre Junior

Data da defesa: 17-02-2012

Programa de Pós-Graduação: Fisiopatologia Médica

Banca examinadora de Tese de Mestrado

Daniela Alves Fernandes

Orientador(a): Prof. Dr. Fernando Cendes

Membros:
Professor (a) Doutor (a) Veriano Alexandre Junior
Professor (a) Doutor (a) Luiz Eduardo Gomes Garcia Betting
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 aos meus pais, que sempre me incentivaram e me apoiaram em todas as etapas da minha vida e me deram suporte para que tudo isso pudesse acontecer...

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar agradeço a Deus, pela minha vida e por ter me dado muitas oportunidades, inclusive esta por estar em uma instituição tão renomada e por poder escolher um caminho que me gratifica muito.

Aos meus pais Luiz e Leonilda e meu noivo Rodrigo pelo apoio imprescindível.

Ao meu orientador, prof. Dr. Fernando Cendes, que me proporcionou a oportunidade de participar de tão séria equipe de pesquisa e pelo estímulo constante e exemplo de excelência.

A colaboradora Tátila e Andréia, que auxiliaram no desenvolvimento deste trabalho.

As médicas Clarissa, Ana Carolina, Anelyssa, Patrícia e Márcia que foram grandes professoras...

Aos amigos que compartilharam cada alegria e tristeza durante todo esse percurso...

A todos que estiveram comigo nestes dois anos e participaram de uma forma ou de outra, deste trabalho.

Aos pacientes e seus familiares que se dispuseram a participar desta pesquisa.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), pelo apoio científico.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS x
LISTA DE TABELAS xii
LISTA DE FIGURAS xiii
RESUMO xvi
ABSTRACT xix
INTRODUÇÃO 22
Epidemiologia 23
Epilepsia 25
Epilepsia do Lobo Temporal 26
Epilepsia do Lobo Temporal Mesial 26
Neuroimagem 28
Cirurgia 30
Hipocampo 32
Memória 33
OBJETIVO.....36
SUJEITOS, MATERIAIS E MÉTODOS 38
Identificação dos grupos de estudo 39
Critérios de inclusão 39
Critérios de exclusão 40
Avaliação Neuropsicológica 40
Avaliação do controle de crises pós-operatória utilizando a escala de Engel 44
Procedimento Cirúrgico 45
Aquisição das imagens estruturais 46
Processamento das imagens 46
Segmentação manual dos hipocampos e lacuna cirúrgica 47
Análises estatística 49
Aspectos éticos 49

RESULTADOS 51
DISCUSSÃO 73
CONCLUSÃO 80
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 82
ANEXOS 90
Anexo I. Termo de consentimento livre e esclarecido 91
Anexo II. Aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa 94
Anexo III. Tabela de valores das avaliações neuropsicológicas pré-operatórias 96
Anexo IV. Tabela de valores das avaliações neuropsicológicas pós-operatórias 97
Anexo V. Tabela de valores em mm^3 das volumetrias de hipocampos e lacuna cirúrgica – Pacientes 98
Anexo VI. Valores em mm^3 de volumetrias de hipocampos – Controles 99

ELT	Epilepsia do Lobo Temporal
ELTM	Epilepsia do Lobo Temporal Mesial
RM	Ressonância Magnética
EEG	Eletrencefalograma
PET	*Positron Emission Tomography*
SPECT	*Single Photon Emission Computed Tomography*
T2	Tempo de relaxação T2
T1	Tempo de relaxação T1
TR	Tempo de Repetição
TE	Echo Time
FOV	Field of View
Sel.	Amigdalohipocampectomia Seletiva
LTA	Lobectomia Temporal Anterior
SNC	Sistema Nervoso Central
AVC	Acidente Vascular Cerebral
HIV	Human Immunodeficiency Virus
ILAE	International League Against Epilepsy
CPS	Crises Parciais Simples
CPC	Crises Parciais Complexas
CTCG	Crises Tônico-Clônicas Generalizadas
DAEs	Drogas Antiepilépticas
CA1	Corno de Ammon 1
CA2	Corno de Ammon 2
CA3	Corno de Ammon 3
CA4	Corno de Ammon 4
WMS-R	Wechsler Memory Scale – Revised
WAIS-R	Wechsler Adult Intelligence Scale – Revised
RAVLT	Rey Auditory Verbal Learning Test

QI	Coeficiente de Inteligência
FCM	Faculdade de Ciências Médicas
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
HC	Hospital de Clínicas
LNI	Laboratório de Neuroimagem

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Valores médios, desvio padrão (DP) e valores de p dos testes utilizados na avaliação neuropsicológica (ANP) pré e pós-operatórios (pré e pós-op.) 53

Tabela 2: Valores médios das volumetrias (vol.) em mm^3 de hipocampos (hip.) ipsilaterais à cirurgia (ips.), contralaterais (cont.) e lacunas, direito (dir.) e esquerdo (esq.) de pacientes pré e pós-operatórias (pré e pós-op.) e volumetrias de hipocampos direito e esquerdo de controles, imagens (im.) 1 e 2. 64

Tabela 3: Valores das correlações significativas. 72

Figura 1: Layout do programa Display **(a)** tela de segmentação; **(b)** tela de apresentação dos dados; **(c)** tela de comando. 48

Figura 2: Imagens de pacientes segmentadas **(a)** hipocampos direito (rosa) e esquerdo (azul) pré-operatório; **(b)** hipocampo contralateral pós-operatório (azul) e lacuna cirúrgica (rosa). 48

Figura 3: Gráficos de valores das avaliações neuropsicológicas pré e pós-operatórias divididas em grupos direito e esquerdo. **(a)** valores do teste de Wechsler Adult Inteligence Scale- revised (WAIS-R) coeficiente de inteligência (QI) dos pacientes no momento pré e pós-operatório; **(b)** valores do teste de Wechsler Memory Scale- revised (WMS-R) memória verbal dos pacientes no momento pré e pós-operatório; **(c)** valores do teste de Wechsler Memory Scale- revised (WMS-R) memória geral dos pacientes no momento pré e pós-operatório; **(d)** valores do teste de Wechsler Memory Scale- revised (WMS-R) memória visual dos pacientes no momento pré e pós-operatório; **(e)** valores do teste de Wechsler Memory Scale-revised (WMS-R) evocação tardia dos pacientes no momento pré e pós-operatório. 55

Figura 4: Gráficos de valores dos testes de Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) no momento pós-operatório, divididas em grupos direito e esquerdo. **(a)** RAVLT A1-A5; **(b)** RAVLT A6; **(c)** RAVLT B1; **(d)** RAVLT A7; **(e)** RAVLT-reconhecimento. 56

Figura 5: Classificação de Engel de 55 pacientes quanto ao controle de crises no pós-operatório. 58

Figura 6: Classificação de Engel, dividida em grupos, quanto ao controle de crises de 55 pacientes no pós-operatório. 58

Figura 7: Gráficos de valores das avaliações neuropsicológicas divididas em grupos Engel IA e outros. **(a)** valores do teste de Wechsler Adult Inteligence Scale-revised (WAIS-R) coeficiente de inteligência (QI) dos pacientes no momento pré e pós-operatório; **(b)** valores do teste de Wechsler Memory Scale- revised (WMS-R) memória verbal dos pacientes no momento pré e pós-operatório; **(c)** valores do teste de Wechsler Memory Scale- revised (WMS-R) memória geral dos pacientes no momento pré e pós-operatório; **(d)** valores do teste de Wechsler Memory Scale- revised (WMS-R) memória visual dos pacientes no momento pré e pós-operatório; **(e)** valores do teste de Wechsler Memory Scale- revised (WMS-R) evocação tardia dos pacientes no momento pré e pós-operatório. 60

Figura 8: Gráficos de valores dos testes de Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) no momento pós-operatório, divididas em grupos Engel IA e outros. **(a)** RAVLT A1-A5; **(b)** RAVLT A6; **(c)** RAVLT B1; **(d)** RAVLT A7; **(e)** RAVLT-reconhecimento. 61

Figura 9: Volumetria do hipocampo ipsilateral à cirurgia (pré-operatório) comparada à volumetria do hipocampo dos controles (imagem 1). 63

Figura 10: Volumetria dos hipocampos contralaterais pré e pós-operatório comparado as volumetrias dos hipocampos dos controles imagem 1 e 2.. 63

Figura 11: Volumetria da lacuna cirúrgica e hipocampo contralateral divididas em grupos de acordo com o tipo de abordagem cirúrgica. 65

Figura 12: Volumetria da lacuna cirúrgica e hipocampo contralateral pós-operatório, divididos em grupos de acordo com a frequência de crises (Engel IA e outros) no momento pós-cirúrgico. 65

Figura 13: Progressão da atrofia de hipocampos contralaterais direito e esquerdo dos pacientes. 66

Figura 14: Correlação entre idade dos pacientes na avaliação pós-operatória e o teste de RAVLT B1. 67

Figura 15: Correlações significativas entre os valores de volumetrias de hipocampos direito pré-operatório e avaliações neuropsicológicas pré-operatórias dos pacientes. 69

Figura 16: Correlações significativas entre os valores de volumetrias de hipocampos esquerdo pré-operatório e avaliações neuropsicológicas pré-operatórias dos pacientes. 70

Figura 17: Correlações significativas entre os valores de volumetrias de lacuna cirúrgica e hipocampos contralaterais pós-operatório e avaliações neuropsicológicas pós-operatórias dos pacientes (Coeficiente de Inteligência e Memória Visual). 70

Figura 18: Correlações significativas entre os valores de volumetrias de lacuna cirúrgica direita e esquerda (Lac Hip Dir e Lac Hip Esq) e avaliações neuropsicológicas pós-operatórias dos pacientes (Coeficiente de Inteligência, Memória Visual e RAVLT B1). 71

RESUMO

A epilepsia é a segunda patologia neurológica que mais afeta a população mundial e a epilepsia do lobo temporal é a mais comum das epilepsias focais com maior frequência, associada à refratariedade e a distúrbios de memória. A lesão epileptogênica pode ser estudada através de imagens de ressonância magnética (RM), EEG entre outros exames, facilitando a indicação da cirurgia que tem como objetivo reduzir as crises, entretanto a função cognitiva pode ser afetada. Nosso propósito foi avaliar a eficácia da cirurgia quanto ao controle das crises, desempenho de memória nos pacientes e comparar os resultados de avaliações neuropsicológicas pré e pós-operatórias quanto à frequência de crises, abordagem cirúrgica e volumetria da estrutura e lacuna. Foram analisados 55 pacientes submetidos à cirurgia de epilepsia e 29 indivíduos controles saudáveis. Todos foram submetidos à aquisição de imagens em um aparelho de RM 2T em dois tempos com intervalos médios de 4,4±2,8 anos. A volumetria do hipocampo e lacuna cirúrgica foi realizada com o software Display, utilizando o protocolo de Bonilha et at., 2004. Os pacientes foram avaliados de acordo com a classificação pós-operatória de Engel Jr., 1997 e testes de avaliações neuropsicológicas que incluiu subtestes: da Wechsler Memory Scale-Revised; Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised e Rey Auditory Verbal Learning Test, realizados com um intervalo médio de 8,5 anos após a cirurgia. Para análise dos dados pré/pós-operatórios foi utilizado o teste T de *Student,* de Wilcoxon ou Man-Whitney, correlação de Pearson e Spearman de acordo com as características das variáveis. Observamos diferença significativa nas avaliações neuropsicológicas, quando comparadas entre os próprios indivíduos nos grupos pré e pós-operatório e nos grupos de acordo com a Escala de Engel e lado da cirurgia, com piora no desempenho cognitivo no período pós-operatório. Mostraram melhora no desempenho de memória os que foram classificados em Engel IA quando comparados aos indivíduos que continuaram com crises. Os grupos submetidos à amigdalohipocampectomia seletiva e ressecção cortical associada à amigdalohipocampectomia não apresentaram diferenças significativas quanto ao desempenho de memória. O grau de escolaridade influenciou negativamente no resultado das avaliações. Nossos resultados mostraram que 80% foram

classificados em Engel I, 18,2% em Engel II e 1,8% em Engel III. A volumetria dos hipocampos direito e esquerdo ipsilaterais à cirurgia apresentaram valores menores que dos controles. Os hipocampos esquerdos e direitos pré/pós-operatórios contralaterais à atrofia não apresentaram resultado significativo quando comparado as volumetrias dos controles e nem quando comparados entre si. Os dados de volumetria associados à memória apresentaram grau razoável e moderado de correlação. Nossos resultados mostraram que após a ressecção cirúrgica existe um declínio no desempenho de memória, porém a frequência de crises desses pacientes diminui significativamente e que o tipo de abordagem cirúrgica não interfere no desempenho de memória, mesmo com o maior volume da ressecção de pacientes submetidos à lobectomia temporal anterior.

ABSTRACT

Epilepsy is the second most frequent neurological disease and temporal lobe epilepsy is the most common form of focal epilepsy and is more frequently associated to refractoriness and memory decline. The epileptogenic lesion can be studied through magnetic resonance imaging, EEG and other tests, facilitating the indication of surgery that aims to reduce seizure frequencies, however cognitive function may be affected. We proposed to evaluate the effectiveness of surgery on the management of seizures, memory performance and compare the results of neuropsychological assessments pre/post-operative and the frequency of seizures, surgical approach and volume of hippocampi and amount of resection. We analyzed 55 patients who underwent epilepsy surgery and 29 healthy control subjects. All patients underwent imaging in a 2T MR scanner in two steps with intervals of 4.4 ± 2.8 years. The volumetry of the hippocampus and surgery gap was done with the software display, using the protocol described by Bonilha et al, 2004. Patients were evaluated according to the postoperative classification of Engel Jr., 1997 and neuropsychological evaluation that included the subtests, Wechsler Memory Scale-Revised, Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised and Rey Auditory Verbal Learning Test, performed with an average interval 8.2 years after surgery. For data analysis, pre/post-operative we used the Student t test, Wilcoxon or Man-Whitney, Pearson and Spearman correlation test according to the characteristics of variables. We observed significant differences in neuropsychological evaluations, when we compared the groups pre/post-operative and the groups according to the Engel Scale and side of surgery, with worsening of cognitive performance in the postoperative period. There was a relative improvement in memory performance in those who were classified as Engel IA compared to individuals who continued to have seizures. The comparisons between the groups of selective amygdalohippocampectomy and anterior temporal lobe resection showed no significant differences in memory performance. The level of education had a negative influence on the outcome of neuropsychological evaluations. Our results showed that 80% were classified as Engel I, 18.2% in Engel II and 1.8% in Engel III. The volumetry of the left and right hippocampi ipsilateral to the surgery showed lower values than controls. The left and right

hippocampus pre/post-operative contralateral to the side of surgery did not show significant differences when compared to controls. There was a correlation between hipocampal volumes and memory performance. Our results showed that after surgical resection there is a decline in memory performance, but the frequency of seizures in these patients decreased significantly and that the types of surgical approaches do not differ in terms of post-operative nor the total volume of the surgical lacunae.

INTRODUÇÃO

Epidemiologia

A epilepsia é a segunda patologia neurológica que mais afeta a população mundial cerca de 1-2%, só perdendo para o AVC (Lopez e Pomposo-Gaztelu, 2010; World Health Organization, 2005).

Esta patologia afeta cerca de 50 milhões de pessoas em todo o mundo e mais de três milhões de brasileiros, sendo então considerada uma patologia cerebral comum (World Health Organization, 2005; Guerreiro et al., 2000).

A incidência da epilepsia na maioria dos países está em torno de 50-100/100.000 habitantes por ano, esta taxa diminui nos países desenvolvidos onde está em torno de 24-53/100.000 habitantes e aumenta nos países em desenvolvimento cerca de 49,3-190/100.000 habitantes, isso pode ser atribuído pela maior ocorrência de parasitoses em particular a neurocisticercose, o HIV, lesões perinatais, consanguinidade, que estão mais presente em países em desenvolvimento (Alemany-Rosales e Pietro-Montalvo, 2011; Bharucha, 2005).

A taxa de incidência mundial é maior nos homens do que em mulheres (Bharucha, 2005; Guerreiro et al., 2000).

A taxa de prevalência corresponde à proporção da população em um determinado tempo e a taxa da epilepsia é de 5-8/1.000 habitantes (Alemany-Rosales e Pietro-Montalvo, 2011; Bharucha, 2005).

Na região sudeste do Brasil, mais especificamente na cidade de Campinas e São José do Rio Preto a prevalência da epilepsia ativa é de 5,4/1.000 pessoas e foi maior nos indivíduos com 60 anos ou mais, apresentando um valor de 8,5/1.000 pessoas (Kanashiro, 2006; Min et al., 2007).

A faixa etária mais acometida pela epilepsia são especialmente as crianças abaixo de dois anos e depois os idosos com mais de 65 anos e a tendência nos

países desenvolvidos é diminuir a frequência de crises epilépticas nesse primeiro grupo e aumentar no segundo (Guerreiro et al., 2000).

Entre as várias formas de epilepsia, as crises parciais constituem cerca de 50% dos casos, o que está diretamente relacionada com má formação do desenvolvimento cerebral cortical e com diversos tipos de tumores cerebrais e que na maioria das vezes são resistentes ao tratamento farmacológico (Lopez e Pomposo-Gaztelu, 2010; Alessio et al., 2004).

As epilepsias focais são as mais frequentes, representado cerca de 60% de todas as epilepsias e a epilepsia do lobo temporal (ELT) é a forma mais comum das epilepsias focais cerca de 70% e ela está presente em cerca de 50% dos adultos com epilepsia (Alemany-Rosales e Pietro-Montalvo, 2011; Alessio et al., 2004; Araújo Junior, 2003; Guerreiro et al., 2000).

Há uma estimativa de que 10% dos pacientes diagnosticados com epilepsia focal e uso adequado de drogas antiepilépticas (DAEs) possam apresentar crises frequentes e se tornarem refratários com o decorrer do tempo (Yasuda, 2009).

Nos países em desenvolvimento 94% dos pacientes com epilepsia não recebem tratamento apropriado e 80% das DAEs disponíveis são utilizadas por apenas 20% dos pacientes (World Health Organization, 2005).

A taxa de mortalidade em pacientes com epilepsia é de 2-18% para a morte súbita, de 12,5% em pacientes com estado de mal epiléptico e 0-2% deles cometem suicídio (Bharucha, 2005).

Os pacientes diagnosticados com epilepsia de lobo temporal mesial, refratários ao tratamento clínico, podem se beneficiar da cirurgia de epilepsia (Alemany-Rosales e Pietro-Montalvo, 2011).

Estes pacientes podem apresentar lesões estruturais que são identificadas em imagens de ressonância magnética (RM) em 70% dos pacientes com crises

parciais recém diagnosticados e 85% dos casos de pacientes com refratariedade ao tratamento clínico poderão ser indicados ao tratamento cirúrgico (Duncan, 2002).

Epilepsia

A origem da epilepsia e suas manifestações clínicas são muito variáveis e as crises são apenas uma de suas manifestações (Lopez e Pomposo-Gaztelu, 2010; Duncan, 2002).

A epilepsia é uma patologia do cérebro caracterizada por gerar crises epilépticas, a qual pode causar danos neurobiológicos, cognitivos, psicológicos e piora o convívio social (Fisher et al., 2005).

Para que a epilepsia seja diagnosticada o indivíduo deve ter apresentado no mínimo uma crise epiléptica, com alterações cerebrais, ou presença de distúrbios epileptiformes em eletrencefalograma (EEG) ou história familiar positiva para epilepsia, pois estes achados isolados não podem indicar a presença desta patologia (Fisher et al., 2005).

Em alguns casos há fatores genéticos que podem estar envolvidos e predispõe alguns indivíduos a desenvolverem a epilepsia (Duncan, 2002).

As crises epilépticas são as manifestações clínicas da epilepsia e são classificadas pela ocorrência transitória de sinais e/ou sintomas causados por atividades neuronais anormais e excessivas no cérebro podendo resultar em danos cerebrais (Fisher et al., 2005; Duncan, 2002).

As epilepsias podem ser classificadas de acordo com os seus sinais e sintomas e atualmente existe uma nova proposta de classificação definida pela ILAE de 2010 e esta nova proposta eliminaria os três subtipos etiológicos vigentes desde 1989 e substitui pelos seguintes:

- Epilepsias genéticas ao invés de epilepsias idiopáticas que são resultado direto de um defeito genético, o qual deve provir de estudos genéticos moleculares;
- Epilepsia de causa estrutural/metabólica substitui o termo epilepsia sintomática e é quando há evidência de um transtorno estrutural e metabólico definido e associado ao risco de crises, neste grupo também se encaixam as epilepsias secundárias a lesões cerebrais e malformações no desenvolvimento cerebral;
- Epilepsias de causas desconhecidas substitui as epilepsias criptogênica que são aquelas em que se ignora o substrato etiológico (Gomez-Alonso e Bellas-Lamas, 2011).

Epilepsia do Lobo Temporal

A epilepsia do lobo temporal é a forma mais comum das epilepsias focais em adultos, por isso há um grande número de estudos que abordam esta patologia (Yasuda et al., 2010; Duncan, 2002).

Este tipo de epilepsia geralmente se apresenta como uma síndrome clínica bem definida, com crises parciais complexas, EEGs com atividade epileptiforme na região temporal e insultos prévios como convulsão febril na infância (Cendes e Bastos, 2000).

Na ELT, as crises se originam no lobo temporal, incluindo o hipocampo, o giro parahipocampal e a amígdala (Cendes e Kobayashi, 2000).

Epilepsia do Lobo Temporal Mesial

A epilepsia do lobo temporal mesial (ELTM) é a síndrome epiléptica mais comum e mais estudada, ela está associada à esclerose mesial temporal e a alta taxa de refratariedade ao tratamento clínico entre os pacientes (Cendes e Kobayashi, 2000).

A fisiopatologia da ELTM não é totalmente conhecida, mas acredita-se que possa ser causada por dano cerebral durante a infância, como encefalite, crise febril, lesões vasculares e pré-disposição genética (Bonilha, 2004).

A ELTM é a mais frequente das epilepsias focais de lobo temporal com maior indicação a cirurgia e maior refratariedade ao tratamento clínico, cerca de 75% dos casos (Araújo Junior, 2003; Schoene-Bake et al., 2009; Alemany-Rosales e Pietro-Montalvo, 2011).

Quando os pacientes apresentam refratariedade ao tratamento medicamentoso, é pouco provável que ocorra uma remissão espontânea destas crises e estas não controladas colaboram com distúrbios progressivos de memória (Cendes e Kobayashi, 2000).

A principal causa da ELTM é a esclerose mesial temporal que afeta cerca de 40% dos adultos com epilepsia e é geralmente acompanhada por déficits de memória e atrofia hipocampal (Alemany-Rosales e Pietro-Montalvo, 2011; Alessio et al., 2004; Duncan, 2002).

As crises geralmente se iniciam na infância e se tornam intratáveis ao decorrer do tempo e estão associadas a fatores precipitantes como estresse, privação de sono e alterações hormonais (Schoene-Bake et al., 2009; Cendes e Kobayashi, 2000).

A ELTM apresenta um perfil clínico bem definido caracterizado por crises parciais simples (CPS), crises parciais complexas (CPC), podendo ocorrer generalização secundária com crises tônico-clônicas generalizadas (CTCG) (Cendes e Kobayashi, 2000).

Os principais sinais e sintomas da ELTM são as auras, como sensação de mal estar epigástrico ascendente, sudorese, medo, palidez, sensações olfativas ou gustativas, "*deja vu*" e "*jamai vu"*, estes são sintomas de CPS; as CPC iniciam-se com olhar fixo, perda da consciência e da responsividade, automatismos gestuais

e/ou oro-mastigatórios e as CTCG acontecem esporadicamente (Araújo Junior, 2003).

No período pós-ictal imediato, os pacientes apresentam uma amnésia, entretanto a aura algumas vezes é lembrada (Cendes e Kobayashi, 2000).

Neuroimagem

A neuroimagem é um método de diagnóstico muito importante para avaliar as causas e consequências da epilepsia e crises epilépticas, sendo uma técnica muito utilizada atualmente (Duncan, 2002).

O diagnóstico das epilepsias atualmente está mais completo e refinado, pois houve um grande avanço quanto às novas técnicas de neuroimagem, as novas DAEs, o desenvolvimento do vídeo EEG, apresentando impacto significativo quanto ao prognóstico destes pacientes (Palmini et al., 2000)

Pacientes com epilepsia, em especial candidatos ao tratamento cirúrgico, devem obrigatoriamente ser submetidos ao exame de RM, para que o foco epileptogênico possa ser identificado adequadamente (Cendes e Bastos, 2000).

A RM é o método de imagem mais utilizada para identificar alterações cerebrais estruturais in vivo, sendo um método de primeira escolha, pois é muito específico e sensível (Duncan, 2002).

As sequências obtidas através do exame de RM fornecem imagens que enfatizam a morfologia das estruturas e possuem grande sensibilidade na detecção de alterações patológicas, por isso tem sido muito utilizadas para estudos de aspecto anatômicos (Cendes e Bastos, 2000).

As imagens de RM são capazes de retratar com precisão e alta definição as estruturas anatômicas facilitando sua visualização e segmentação, pois através

destas imagens é possível medir o tamanho de cada estrutura (Kosta et al., 2006; Duncan, 2002).

A volumetria realizada por programas utilizando imagens de RM é confiável, mas a sensibilidade do método para identificar anormalidades sutis ainda tem sido estabelecida, por isso são necessários exames complementares para melhor identificação do foco (Ducan, 2002).

Existem outros exames de imagens que podem complementar a investigação das epilepsias como o PET (*positron emission tomography*) e SPECT (*single photon emission computed tomography*), estas imagens podem ser mais sensíveis em alguns casos quando as imagens de RM não são capazes de indicar alterações precisas, porém estes dois exames não conferem especificidade no diagnóstico etiológico (Duncan, 2002).

Para o diagnóstico laboratorial de epilepsia é necessário também a realização do EEG, pois ele pode ajudar a esclarecer qual o tipo de epilepsia facilitando o tratamento (Cendes e Kobayashi, 2000).

Os pacientes devem ser investigados de forma bem criteriosa incluindo todas as avaliações necessárias para se confirmar o diagnóstico e excluir casos secundários, como uma enfermidade neurológica progressiva (Alemany-Rosales e Pietro-Montalvo, 2011; Pastor et al., 2010; Bartlett et al., 2007).

As imagens de RM são uma ótima ferramenta para avaliar a presença de alguma alteração cerebral em pacientes com epilepsia e também é útil para a pesquisa uma vez que pode ser realizada em qualquer indivíduo não trazendo prejuízos à saúde, pois é um método não invasivo e não utiliza radiação ionizante (Duncan, 2002).

Cirurgia

O objetivo da cirurgia de epilepsia é a remoção do foco epileptogênico, com o intuito de reduzir as crises e por consequência melhorar a qualidade de vida do paciente, para que ele possa ter um aprimoramento social, ocupacional e independência funcional (Cunha e Oliveira, 2010; Paglioli Neto e Cendes, 2000).

A cirurgia é utilizada em pacientes com epilepsia temporal e extra-temporal, porém esta cirurgia tem mais êxito nas epilepsias temporais (Lopez e Pomposo-Gaztelu, 2010).

Geralmente o foco epileptogênico desta epilepsia se localiza nas estruturas mesiais do lobo temporal como hipocampo, amígdala e o cortéx entorrinal (Binder, 2010; Pastor et al., 2010; Lopez e Pomposo-Gaztelu, 2010; Schoene-Bake et al., 2009; Baxendale, 2008).

Este tipo de cirurgia tem sido considerada uma boa opção de tratamento aos pacientes com ELT refratária ao tratamento medicamentoso e cerca de 60-70% dos casos melhoram completamente (Binder, 2010; Pastor et al., 2010; Lopez e Pomposo-Gaztelu, 2010; Schoene-Bake et al., 2009).

Existem vários tipos de abordagem cirúrgica para a epilepsia do lobo temporal, em geral esta cirurgia envolve a remoção da maioria do lobo temporal anterior incluindo uma porção do hipocampo e amígdala (lobectomia temporal anterior), ou remoção de uma porção do hipocampo e amígdala de maneira bem seletiva (amigdalohipocampectomia seletiva) ou a retirada completa do lobo temporal (lobectomias) (Binder, 2010; Pastor et al., 2010; Lopez e Pomposo-Gaztelu, 2010; Schoene-Bake et al., 2009; Baxendale, 2008).

A retirada de partes de estruturas temporais mesiais, como o hipocampo, a amígdala, o giro para-hipocampal e o córtex entorrinal, obteve bons resultados quanto às crises epilépticas, porém existe uma grande probabilidade do indivíduo

apresentar déficits de memória (Lopez e Pomposo-Gaztelu, 2010; Baxendale, 2008; Adda, 2007).

Para que a cirurgia seja indicada com segurança e tenha sucesso é necessário que seja feita uma boa investigação pré-cirúrgica para confirmação do foco epileptogênico, desta forma a probabilidade de obter um bom controle das crises é mais de 75% (Alemany-Rosales e Pietro-Montalvo, 2011; Pastor et al., 2010; Bartlett et al., 2007).

Embora esses pacientes apresentam controle efetivo das crises há estudos que mostraram que um número substancial continuam a ter crises, e o número remanescente de pacientes que estavam livres de crises diminui 38% com o passar dos anos (Lowe et al., 2010).

A cirurgia de epilepsia deve ser indicada quando o paciente for refratário a duas monoterapias e/ou a uma politerapia com doses máximas suportadas sem controle de crises, ter um foco de crises bem localizado através de imagens de RM, EEG e vídeo-EEG (telemetria), avaliações neuropsicológicas e quando necessário o PET ou SPECT e até exames invasivos como os eletrodos profundos (Pastor et al., 2010; Cukiert et al., 2010; Bartlett et al., 2007).

Pacientes com presença de disfunção hipocampal bilateral, não são considerados bons candidatos para a cirurgia, pois neste caso a cirurgia pode não ser efetiva (Mintzer et al., 2004).

Entretanto o tratamento cirúrgico que apresenta melhor resultado quanto ao controle de crises são os de pacientes com diagnóstico de ELT com atrofia hipocampal unilateral (Paglioli Neto e Cendes, 2000).

A intervenção cirúrgica precoce, na maioria das vezes, apresenta bons resultados relacionada ao controle das crises e uma melhora na qualidade de vida, e isso têm sido associadas ao escore global da qualidade de vida e é melhor para

os pacientes submetidos à cirurgia do lobo temporal direito (Cunha e Oliveira, 2010).

Hipocampo

O hipocampo é uma estrutura do lobo temporal localizada posterior a amígdala e inclui três regiões: o giro denteado, o corno de Ammon e o complexo subicular. O corno de Ammon é dividido em quatro áreas CA1, CA2, CA3 e CA4, porém atualmente o CA4 é considerado parte do giro denteado (Lopez e Pomposo-Gaztelu, 2010).

O hipocampo é responsável por codificar e consolidar a memória episódica e de curto prazo, ele transfere as informações para o córtex pré-frontal onde elas serão armazenadas permanentemente e quando necessário, serão evocadas, memórias de longo prazo, entretanto com a cirurgia a memória pode ser prejudicada (Binder, 2010; Gazzaniga et al., 2006).

O desenvolvimento da epilepsia do lobo temporal está extremante relacionado ao hipocampo, devido à especial interconectividade neuronal entre todas as estruturas (Lopez e Pomposo-Gaztelu, 2010).

A atrofia hipocampal é o achado mais comum em pacientes com ELT refratários ao tratamento medicamentoso, entretanto existem casos onde pacientes com ELT não apresentam a esclerose mesial, porém a maior parte deles apresenta sinais significativos, sendo bons candidatos ao tratamento cirúrgico (Briellmann et al., 2007; Cendes e Kobayashi, 2000).

Ainda existem contradições se a esclerose hipocampal é causa ou consequência das crises, mas sabe-se que com a retirada do hipocampo atrofiado há um bom controle das crises, pois vários estudos mostraram que 60-90% dos pacientes tratados com a cirurgia ficam alocados entre a escala I e II de Engel,

que significa completamente livres de crises ou com presença de algumas crises, (Binder, 2010; Lopez e Pomposo-Gaztelu, 2010; Pastor et al., 2010; Bartlett et al., 2007).

Na idade adulta é normal que o hipocampo reduza seu tamanho, porém existem estudos que mostram que ele pode aumentar seu volume ou mesmo parar de regredir, com o hábito de realizar atividades físicas; este estudo também mostrou que há uma melhora da memória espacial e do aprendizado (Erickson et al., 2010).

Memória

Os processos de memória se apresentam em quatro tipos diferentes: *Memória de Procedimento* se refere as nossas habilidades de realizar atividades motoras e sensoriais como andar, comer, jogar bola, amarrar os sapatos, andar de bicicleta, entre outros; *Memória Semântica* que está relacionada ao conhecimento de fatos sobre o cotidiano, como a cor da banana, o significado de uma palavra; *Memória de Curto Prazo* é a habilidade de absorver informações na consciência por segundos ou alguns minutos, como guardar um numero de telefone por alguns instantes até utilizá-lo; *Memória Episódica* é constituída pela memória verbal e não verbal, ela pode persistir por horas, dias ou anos dependendo do sentido ou significância emocional ou a frequência com que este evento é relembrado, este tipo de memória está ligado diretamente com o lobo temporal mesial (Binder, 2010).

A memória tem sido a questão mais investigada após a cirurgia de epilepsia, pois a função cognitiva geralmente se mostra afetada (Baxendale, 2008).

As avaliações neuropsicológicas são essenciais para medir a intensidade dos danos cerebrais causados pela epilepsia (Duncan, 2002).

Os testes de memória como aprendizado, evocação e reconhecimento são essenciais para avaliar a presença ou ausência de déficits cognitivos em pacientes com lesões no lobo temporal e submetidos à cirurgia (Baxendale, 2008).

Um clássico modelo de material específico de memória mostra que uma lesão ou ressecção do hipocampo esquerdo produz déficits de memória verbal e que no hipocampo direito produz déficits na memória visual, porém estudos mostram que a deficiência da memória em pacientes com atrofia hipocampal a esquerda é mais acentuada do que nos pacientes com atrofia a direita (Pfeuty et al., 2010; Alessio et al., 2004).

Atualmente é bem estabelecido que, pacientes com lesão no lobo temporal esquerdo, sendo este dominante, apresentarão déficits de memória verbal e visual após a cirurgia e se o indivíduo apresentar lesão no lobo temporal direito apresentará piora no desempenho de memória visual (Baxendale, 2008).

No entanto a atrofia hipocampal do mesmo lado do hemisfério dominante para linguagem é um fator importante, pois após a ressecção hipocampal o indivíduo poderá ter um grande déficit de memória verbal em especial nos pacientes que apresentam bom desempenho de memória no pré-operatório quando comparado aos pacientes que já apresentam grande déficit (Binder, 2010; Duncan, 2002).

Pacientes que foram submetidos a ressecções do lobo temporal não dominante, não tiveram associações com morbidades neurológicas ou neuropsicológicas principais (Cukiert et al., 2010).

Estudos realizados mostraram que o hipocampo contralateral ao hipocampo atrofiado parece participar de algum modo da memória relacionada a esse hipocampo esclerótico, pois ele tenta compensar esta perda da função cognitiva deste modo pode observar que a estrutura do hipocampo contralateral se afeta

negativamente, tanto para a memória verbal como para a memória visual (Gimenez et al., 2005).

Pfeuty e colaboradores, 2010 observaram que a memória não verbal especificamente a memória visuo-espacial, depende da integridade de ambos os hipocampos.

Existem outros fatores que também podem estar envolvidos na deterioração da função cognitiva destes pacientes como idade de início das crises, duração da epilepsia, frequência de crises e uso de DAEs (Alessio et al., 2004).

Em geral o ácido valpróico e a carbamazepina tem maior probabilidade de gerar alguns déficits cognitivos como alteração da atenção, da memória, pode aumentar o cansaço, o estado de ânimo depressivo em geral, um empobrecimento cognitivo e uma lentificação psicomotora, pois DAEs produzem uma inibição da excitabilidade neuronal (Julián et al., 2010).

Entretanto, Lowe e colaboradores, 2010 não observaram uma diferença significativa entre pacientes com bons resultados quanto ao controle de crises no pós-operatório com uma média de duração da epilepsia 22,4 anos quando comparados com pacientes com resultados ruins, duração média da epilepsia 24,2 anos.

O desempenho de memória no período pós-operatório está intimamente relacionado com a integridade do hipocampo contralateral, assim como a idade de realização da cirurgia, gênero, valores do QI (coeficiente de inteligência) no momento pré-operatório, presença de crises no pós-operatório e com o tamanho da extensão cirúrgica (Baxendale, 2008).

OBJETIVO

Esta pesquisa teve como objetivo principal, realizar um estudo longitudinal de uma série de pacientes com epilepsia do lobo temporal mesial submetidos à amigdalohipocampectomia seletiva ou lobectomia temporal anterior, comparando os resultados pré e pós-operatórios, obtidos de ressonância magnética e avaliação neuropsicológica.

Objetivos específicos:

Realizar a volumetria do hipocampo atrófico, hipocampo contralateral (pré e pós-operatório) e da lacuna cirúrgica;

Avaliar os aspectos clínicos dos pacientes e posteriormente correlacionar com os resultados da avaliação neuropsicológica pré e pós-operatória;

Comparar os resultados de avaliações neuropsicológicas pré e pós-operatórias quanto ao lado da cirurgia, frequência de crises no pós-operatório e abordagem cirúrgica.

Investigar a progressão da atrofia hipocampal em pacientes com epilepsia e correlacionar à avaliação neuropsicológica.

Investigar o desempenho de memória nos pacientes com ELTM submetidos à cirurgia e correlacionar com dados de volumetria do hipocampo e da lacuna cirúrgica.

SUJEITOS, MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo realizado foi do tipo longitudinal, correlacionando resultados de imagens de ressonância magnética e avaliações neuropsicológicas pré e pós-cirúrgicas de pacientes submetidos à amigdalohipocampectomia seletiva ou lobectomia temporal anterior.

Identificação do grupo de estudo

Os pacientes com epilepsia do lobo temporal refratários ao tratamento clínico e submetidos à cirurgia de epilepsia foram recrutados no ambulatório de epilepsia do Hospital de Clínicas da UNICAMP. Neste estudo utilizamos imagens de ressonância magnética já adquirida rotineiramente para avaliação pré e pós-operatória.

O presente estudo envolve um total de 84 indivíduos sendo 55 pacientes e 29 indivíduos controles saudáveis.

Entretanto tínhamos uma lista de 63 pacientes submetidos à cirurgia, porém conseguimos recrutar apenas 55 deles, devido a alguns critérios de exclusão, ausência de imagens destes indivíduos no aparelho de 2T ou mesmo pela recusa de participação na pesquisa e obtivemos poucos controles, pois tivemos limitações quanto às imagens destes indivíduos, uma vez que utilizamos imagens de RM do equipamento que não está mais em operação.

Essa seleção foi realizada entre abril de 2010 a maio de 2011. Os critérios de inclusão e exclusão foram:

Critérios de inclusão

* Pacientes com ELT, submetidos a uma completa avaliação multidisciplinar para localizar o foco epileptogênico.

* Ausência de lesões estruturais (exceto atrofia do lobo temporal mesial) em exames de ressonância magnética de alta resolução.

* Refratariedade às drogas antiepilépticas.

* Submetidos à cirurgia para epilepsia.

* Capacidade de fornecer consentimento para o estudo.

* Disponibilidade para submeter-se a mais de um exame de ressonância magnética e avaliação neuropsicológica.

Critérios de exclusão

* Contraindicações para o exame de ressonância magnética, por exemplo: próteses metálicas, marca-passo cardíaco, claustrofobia severa, clipes metálicos intracranianos (para aneurisma).

* Doença neurológica progressiva.

* Co-existência de outra doença afetando SNC.

* Cirurgia prévia para epilepsia e/ou complicações durante a mesma como AVC.

* Não consentimento para participação no estudo.

Avaliação neuropsicológica

A avaliação neuropsicológica, de memória e estimativa de QI, foi realizada pelas psicólogas do Laboratório de Neuroimagem em dois momentos diferentes: no período pré e pós-operatório e apenas 49 pacientes aceitaram participar da

realização deste tipo de avaliação. Todos estes pacientes foram submetidos à cirurgia de ressecção temporal anterior e amigdalohipocampectomia seletiva para o tratamento de epilepsia refratária ao tratamento clínico, atendidos no ambulatório de epilepsia da UNICAMP.

Utilizamos testes que avaliassem a memória verbal e visuo-espacial e a estimativa do coeficiente de inteligência de pacientes com epilepsia, por meio de um protocolo que continham os seguintes testes:

- Subtestes de Wechsler Memory Scale - revised (WMS-R): Avalia a memória declarativa e habilidades auditivas e visuais, pode ser utilizado em indivíduos com faixa etária entre 16 a 89 anos (Strauss et al.,2006; Alves, 2000).

- Memória lógica- subteste (WMS-R): Neste subteste, é lido ao examinado duas histórias e após ouvir cada uma delas ele deve evocá-las imediatamente. Após 30 minutos é solicitado ao examinado que as conte novamente. Cada história possui 25 idéias e é pontuado o número máximo de idéias evocadas pelo examinando permitindo dois escores: evocação imediata- história A+B e evocação tardia- história A+B totalizando 50 um máximo de 50 pontos para a soma das evocações imediatas e tardias.

- Pares visuais associados (WMS-R): Este é um subteste de memória que apresenta seis desenhos com linhas abstratas, cada um pareado com uma cor diferente. Solicita-se ao examinando que observe atentamente o desenho e a cor associada a ele, pois depois será mostrado somente o desenho e será ele quem deverá dizer qual cor veio junto da figura apresentada. Os pares de figuras são sempre os mesmos. É apresentado ao examinando no máximo seis sets das figuras associadas às cores com suas respectivas evocações e o teste é interrompido, somente se, a partir do terceiro set o examinando acerta todas as associações. Após 30 minutos avalia-se a evocação tardia e são mostradas somente as figuras e solicita-se ao examinando que diga qual cor veio junto daquela figura. O escore é dado para cada resposta correta até o terceiro set

totalizando um máximo de 18 pontos para as evocações imediatas e seis pontos para a evocação tardia.

- Pares verbais associados (WMS-R): Este subteste de memória apresenta oito pares de palavras que são lidas para o examinado, um par a cada três segundos, enquanto ele as ouve atentamente, pois depois serão lidas somente as primeiras palavras e ele deve evocar a segunda palavra que fez par com ela. É apresentado ao examinando no máximo seis sets das listas pareadas com suas respectivas evocações e o teste é interrompido se, somente se, a partir do terceiro set o examinando acerta todas as associações. Após 30 minutos avalia-se a evocação tardia e são lidas novamente as palavras para que o examinando evoque o par associado a palavra. O escore é dado para cada resposta correta até o terceiro set, totalizando um máximo de 24 pontos para as evocações imediatas e oito pontos para a evocação tardia.

- Memória para figuras- subteste (WMS-R): Neste subteste da escala de memória Wechsler é pedido ao examinando que observe desenhos abstratos para que posteriormente os identifique entre um grupo maior de desenhos. Primeiro aparece um desenho que é apresentado por cinco segundos para ser identificado entre três figuras. Nos próximos três sets, três desenhos são apresentados por 15 segundos para serem identificados entre nove desenhos. O escore é obtido somando o número de desenhos apontados corretamente. O teste possibilita um escore total de 10 pontos.

- Reprodução Visual – subteste (WMS-R): Neste subteste da escala Wechsler de memória é apresentado ao examinado quatro cartões, um de cada vez (cartão A, B, C e D) contendo figuras geométricas para que ele as observe atentamente, pois após 10 segundos é retirado o cartão do campo de visão do examinado para que ele desenhe a figura imediatamente a apresentação. É realizado este procedimento com cada um dos quatro cartões. Após 30 minutos solicita-se que ele desenhe novamente os mesmos desenhos de cada cartão em qualquer ordem. A pontuação é dada seguindo os critérios estabelecidos no manual e difere para o

desenho de cada cartão possibilitando um total de 41 pontos tanto para a evocação imediata quanto para a evocação tardia.

- Subtestes de Wechsler Adult Intelligence Scale – revised (WAIS-R): Este teste tem como propósito medir de forma estimada a função intelectual, ou seja, o coeficiente de inteligência de adolescentes e adultos com faixa etária entre 16 a 89 anos (Strauss et al.,2006; Alves, 2000).

  - Vocabulário- subteste (WAIS-R): é um subteste que permite estimar o aspecto verbal de inteligência solicitando ao examinado que defina oralmente o significado de cada palavra lida em voz alta pelo examinador. Cada resposta pode receber 0, 1, e 2 pontos conforme o conhecimento demonstrado pelo examinado sobre a palavra. O manual fornece exemplos de respostas. O teste possui 35 palavras, porém é interrompido após cinco respostas consecutivas de 0 pontos permitindo um total de 75 pontos.

  - Cubos (WAIS-R): Neste subteste de execução da escala de inteligência Wechsler o examinando deve reproduzir modelos de duas cores com os cubos. O grau de dificuldade dos padrões é progressivo, com modelos compostos de quatro cubos até os mais complexos com nove cubos. Cada cubo tem dois lados brancos, dois lados vermelhos e dois lados metade vermelho e metade branco. É pontuado o modelo copiado corretamente, assim como o tempo utilizado para a realização da cópia. O subteste apresenta nove itens que permite uma pontuação total de 51 pontos.

- Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) (Malloy-Diniz et al., 2007; Alves, 2000)

  - Teste de Aprendizagem auditivo verbal de Rey (RAVLT): este teste consiste de 15 palavras que são lidas pelo examinador, uma por segundo, enquanto o examinando somente as ouve atentamente para que logo após a leitura possa repetir as palavras que conseguir se lembrar em qualquer ordem no período de um minuto. Esta lista é repetida cinco vezes com suas respectivas evocações

imediatas (A1 a A5). Outra lista de interferência (B1) também com 15 palavras diferentes da primeira lista é lida para o examinando e são dadas as mesmas instruções da primeira lista e também é solicitado sua respectiva evocação imediata no período de um minuto. Após a lista de interferência é indagado ao examinando quais palavras da primeira lista ele consegue se lembrar em um minuto, sem que o examinador a leia novamente (A6). A evocação tardia da primeira lista (A7) é solicitada após 30 minutos e logo após é lido ao examinando uma lista contendo 50 palavras para que ele reconheça quais dessas palavras foram lidas na primeira lista. É possível obter três escores referentes a evocações imediatas ou aprendizagem totalizando um máximo de 75 palavras lembradas, já que é somado o número de palavras das cinco listas; evocação tardia (número de palavras lembradas após 30 minutos) permitindo um máximo de 15 palavras e a lista de reconhecimento, cujo escore é obtido somando as respostas corretas e subtraindo os falsos positivos.

Avaliação do controle de crises pós-operatório utilizando a escala de Engel

Os pacientes operados foram classificados de acordo com a classificação pós-operatória proposta por Engel (Engel Jr., 1997).

I. Livre de crises incapacitantes

IA. Completamente livre de crises desde a cirurgia;

IB. Presença de CPS desde a cirurgia;

IC. Algumas crises incapacitantes após a cirurgia, mas totalmente livre de crises nos últimos dois anos.

ID. Crise convulsiva generalizada decorrente de abstinência de DAE.

II. Crises incapacitantes raras (“quase totalmente livre de crises”)

IIA. Inicialmente livre de crises, mas atualmente com crises raras;

IIB. Crises incapacitantes raras desde a cirurgia;

IIC. Crises incapacitantes desde a cirurgia, mas que se tornaram raras durante o período mínimo de dois anos;

IID. Somente crises noturnas.

III. Melhora significativa (crises, funções cognitivas, qualidade de vida).

IIIA. Redução das crises;

IIIB. Períodos prolongados sem crises maiores do que a metade do tempo de seguimento, mas não inferiores há dois anos;

IV. Sem melhora

IVA. Redução significativa das crises;

IVB. Nenhuma mudança;

IVC. Piora das crises.

Procedimento cirúrgico

Todos os pacientes que participaram deste estudo foram submetidos à cirurgia de epilepsia, sendo que 28 foram submetidos à amigdalohipocampectomia seletiva e 27 lobectomia temporal anterior pela equipe de neurocirurgia do Hospital de Clínicas – UNICAMP, conforme rotina de nosso serviço.

Aquisição das imagens estruturais

As imagens estruturais foram obtidas em um sistema de RM Elscint Prestige (Prestige, Haifa, Israel) de 2 Tesla com aquisições de imagens volumétricas ponderadas em T1: imagens ponderadas em T1 e gradiente eco com voxels isotrópicos de 1mm, adquiridos no plano sagital (1mm de espessura; *flip angle, 35°; TR, 22; TE, 9; matriz, 256x220; FOV, 25x22cm*), esta sequência permite a reconstrução de imagens em qualquer plano ou inclinação.

As imagens dos pacientes foram adquiridas no momento pré e pós-operatório e as imagens dos controles em dois momentos diferentes, entretanto o protocolo de aquisição de imagens, tanto dos pacientes quanto dos controles foram realizados da mesma maneira.

Processamento das imagens

- Conversão das imagens para o formato eletrônico "MINC" com o programa DICOM to MINC (script do MNI) <http://www.bic.mni.mcgill.ca/software/minc/minc.html>;
- Registro das imagens para o espaço estereotáxico de TALAIRACH, através de uma transformação linear automática a fim de minimizar a interferência de diferenças de volume cerebral entre os diferentes indivíduos e permite a comparação entre eles (Bonilha et al., 2004).
- Correção da falta de homogeneidade de campo com o software N3 (Nonparametric Non-uniform intensity Normalization) <http://www.bic.mni.mcgill.ca/software/N3> (Sled et al., 1998).

Segmentação manual dos hipocampos e lacuna cirúrgica

A segmentação manual, das imagens de RM pré e pós-operatórias, foi realizada com o software interativo semiautomático DISPLAY <http://www.bic.mni.mcgill.ca/software/Display/Display.html>, desenvolvido no "Brain Imaging Center" do "Montreal Neurological Institute", Canadá. Este programa permite a visualização simultânea das imagens de RM nos planos coronal, sagital e axial (figura 1 e 2).

Este programa, através do ajuste de contraste entre a substância branca e cinzenta, facilita a delineação dos limites anatômicos. O volume resultante das estruturas segmentadas é calculado automaticamente pelo software, gerando o volume em voxels com medidas em mm^3 e cm^3.

Esta ferramenta foi utilizada, pois ela tem se mostrado muito efetiva, e uma vez que este trabalho é do tipo longitudinal, assim poderemos comparar nossos resultados com trabalhos anteriores que já utilizaram este software.

Para a segmentação do hipocampo, o limite anatômico foi delineado manualmente, seguindo o protocolo de segmentação manual validado previamente e desenvolvido por Bonilha et at., 2004, utilizado no laboratório de neuroimagem da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da UNICAMP.

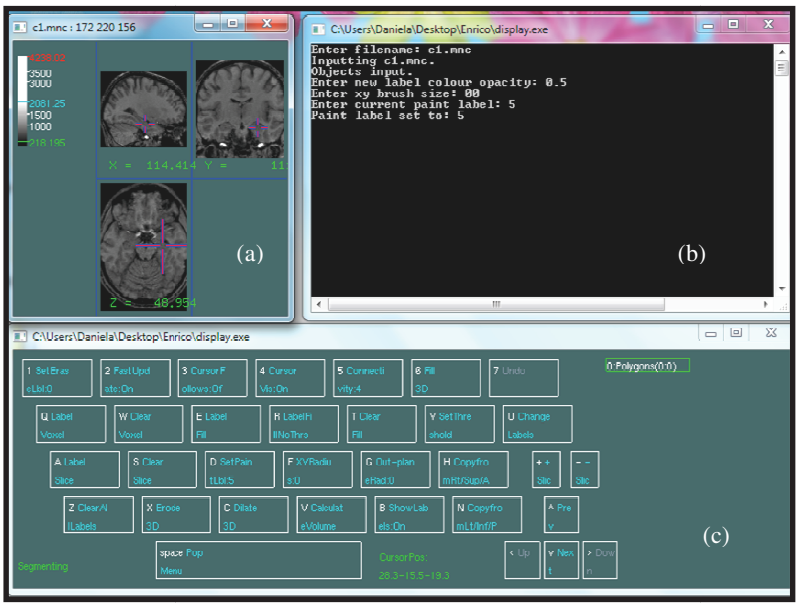

Figura 1: Layout do programa Display **(a)** tela de segmentação; **(b)** tela de apresentação dos dados; **(c)** tela de comando.

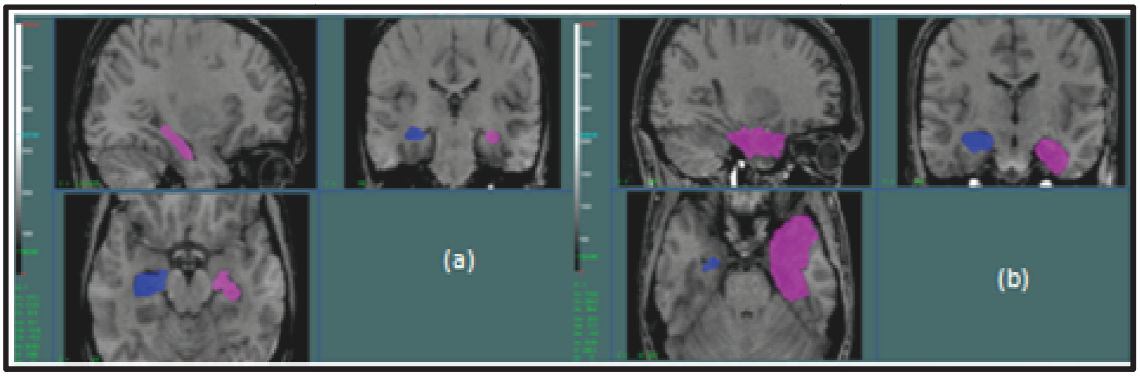

Figura 2: Imagens de pacientes segmentadas **(a)** hipocampos direito (rosa) e esquerdo (azul) pré-operatório; **(b)** hipocampo contralateral pós-operatório (azul) e lacuna cirúrgica (rosa).

Análise Estatística

Neste trabalho foram analisadas as características demográficas e clínicas dos pacientes incluindo idade atual, idade de início das crises, gênero e frequência de crises após a cirurgia.

Foram utilizados testes apropriados para cada tipo de variável a fim de avaliar os pacientes após a cirurgia. Entre eles o teste T pareado para a comparação das avaliações neuropsicológicas e segmentações das imagens pré e pós-operatórias, para as variáveis paramétricas e o Test de Wilcoxon para as variáveis não paramétricas; o teste T e o teste de Mann-Whitney U, foram utilizados para analisar diferenças de variáveis de acordo com suas características; a Correlação de Pearson e Spearman para correlacionar as variáveis volumétricas de hipocampo e lacuna cirúrgica com os resultados de avaliações neuropsicológica pré e pós-operatórias e com as variáveis clínicas dos pacientes.

Aspectos éticos

Os pacientes foram instruídos sobre os procedimentos que seriam realizados e informamos que sua participação seria voluntária e que poderiam se recusar em participar de tal estudo.

Os pacientes que concordaram em participar do estudo assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (anexo I), específico para tal estudo. Todos os pacientes foram informados quanto à possibilidade de desistir de participar do estudo a qualquer momento, sem que ocorresse qualquer prejuízo ou comprometimento ao seu tratamento.

O exame de RM não apresenta complicações e/ou efeitos colaterais, sendo considerado um exame seguro; as únicas possíveis contra-indicações para este exame foram devidamente esclarecidas.

A realização do procedimento cirúrgico foi explicada para todos os pacientes em detalhes.

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da Instituição (Parecer CEP: nº 045/2010) (anexo II).

RESULTADOS

Neste trabalho foram analisados 84 indivíduos, sendo 55 pacientes submetidos à cirurgia de epilepsia, 47,3% (26) com cirurgia à direita e 52,7% (29) com cirurgia à esquerda, (35 mulheres e 20 homens com idade média 43,5±9,15 anos, variando de 24 à 66 anos) e 29 indivíduos controles saudáveis (19 mulheres e 10 homens com idade média 40,9±8,4 anos, variando de 27 à 59 anos).

Os pacientes foram selecionados e abordados no ambulatório de epilepsia do Hospital de Clínicas – HC, no período de abril de 2010 a maio de 2011.

As imagens dos pacientes e dos controles foram armazenadas em um banco de dados do Laboratório de Neuroimagem (LNI). As duas imagens de cada paciente foram adquiridas com um intervalo médio de tempo de 3,7±2,4 (mediana= 2,9) anos e as imagens dos controles com intervalo de 5,5±3,1 (mediana= 5,6) anos.

As avaliações neuropsicológicas pré-operatórias e pós-operatórias seguiram um protocolo específico e as pós-operatórias foram realizadas com um intervalo médio de 8,5±2,4 (mediana= 7,0) anos após a cirurgia e um intervalo de tempo entre elas de 10,5±2,01 (mediana= 11,0) anos, a idade dos pacientes avaliados variou de 24 à 66 anos.

A idade média de início das crises dos pacientes foi de 8,9±6,3 anos variando de 1 à 23 anos e a idade média da realização da cirurgia foi de 35,5±8,9 anos, variando de 17 à 57 anos. A duração da epilepsia foi de 29,1±10,5 anos. Destes 55 pacientes avaliados 69,1% (38) continuaram tomando DAEs no intervalo de tempo de 8,5±2,4 anos após a cirurgia e apenas 30,9% (17) pararam completamente com o uso medicação.

Para confirmar se os dados possuíam uma distribuição normal foi utilizado o teste de Kolmogorov Smirnov através do programa *Systat 9*.

Análise das avaliações neuropsicológicas

Para análise das avaliações neuropsicológicas pré e pós-operatórias foi utilizado o teste T pareado e para os dados que não possuíam uma distribuição normal foi utilizado o teste de *Wilcoxon*.

Foram analisados o coeficiente de inteligência estimado (QI), a memória geral, a memória verbal a memória visual, a evocação tardia e testes de aprendizado auditivo verbal de Rey, de 49 indivíduos submetidos à cirurgia de epilepsia e todos com avaliações pré e pós-operatórias (valores individuais de cada teste anexo III e IV).

Observamos uma diferença significativa ($p<0,05$) entre o pré e pós-operatório de todas estas avaliações, demonstrando uma piora no desempenho cognitivo dos pacientes no período pós-operatório (tabela 1).

Tabela 1: Valores médios, desvio padrão (DP) e valores de p dos testes utilizados na avaliação neuropsicológica (ANP) pré e pós-operatórios (pré e pós-op.).

ANP	Pré-op.	Pós-op.	DP	Teste	p
QI estimado	89,6	82,7	±8,5	t= 5,74	0,0001*
WMS-R mem. geral	-0,56	-2,25	±0,98	t=11,99	0,0001*
WMS-R mem. verbal	-0,37	-1,64	±0,85	z=-5,35	0,0001*
WMS-R mem. visual	-0,64	-1,87	±0,97	t=8,82	0,0001*
WMS-R evoc. tardia	-0,67	-1,84	±1,07	z=-4,47	0,001*

QI: coeficiente de inteligência; WMS-R: Wechsler Memory Scale-revised; mem.: memória; evoc.: evocação; * p significativo <0,05.

Os pacientes foram divididos em grupos para que pudesse comparar os resultados das avaliações neuropsicológicas quanto ao controle de crises e o lado da cirurgia, como Engel I e Engel II; Engel I operados à direita, Engel I operados à

esquerda, Engel II operados à direita e Engel II operados à esquerda; Engel IA; Engel IA operados à direita e Engel IA operados à esquerda.

As comparações entre grupos das avaliações pré e pós-operatórias dentro de cada classificação de acordo com a Escala de Engel e lado da cirurgia também demonstraram uma piora do desempenho de memória no período pós-operatório.

Os testes de avaliações de memória mostraram resultado estatisticamente significativo indicando uma piora no desempenho das avaliações neuropsicológicas pós-operatórias, exceto para os testes de QI estimado dos grupos Engel IA direito, Engel I direito, Engel II direito e Engel II esquerdo, onde não houve diferença significativa entre as avaliações pré e pós-operatórias, ou seja, estes pacientes apresentaram desempenho semelhante ao momento pré-operatório. Os testes para a memória verbal e evocação tardia do grupo Engel II direito também não apresentaram diferença significativa.

O teste T de *Student* foi utilizado para comparar as avaliações neuropsicológicas pré e pós-operatórias separadas em grupos de acordo com o lado da atrofia hipocampal e por conseqüência lacuna cirúrgica direita e esquerda (grupo cirurgia à direita e à esquerda); também obtivemos grupos de acordo com o tipo de cirurgia realizado como amigdalohipocampectomia seletiva (Sel.) e lobectomia temporal anterior (LTA) e depois separadas de acordo com o lado da ressecção direita ou esquerda.

Para os grupos cirurgia à direita e à esquerda o teste apresentou diferenças significativas nas avaliações de memória geral, memória verbal, memória visual e evocação tardia pré e pós-operatória, RAVLT A1, RAVLT A6, RAVLT A7, RAVLT reconhecimento, todos nas avaliações pós-operatórias, apresentaram $p<0,05$, sendo que houve uma piora no desempenho de memória para o grupo da atrofia e cirurgia esquerda (figura 3 e 4).

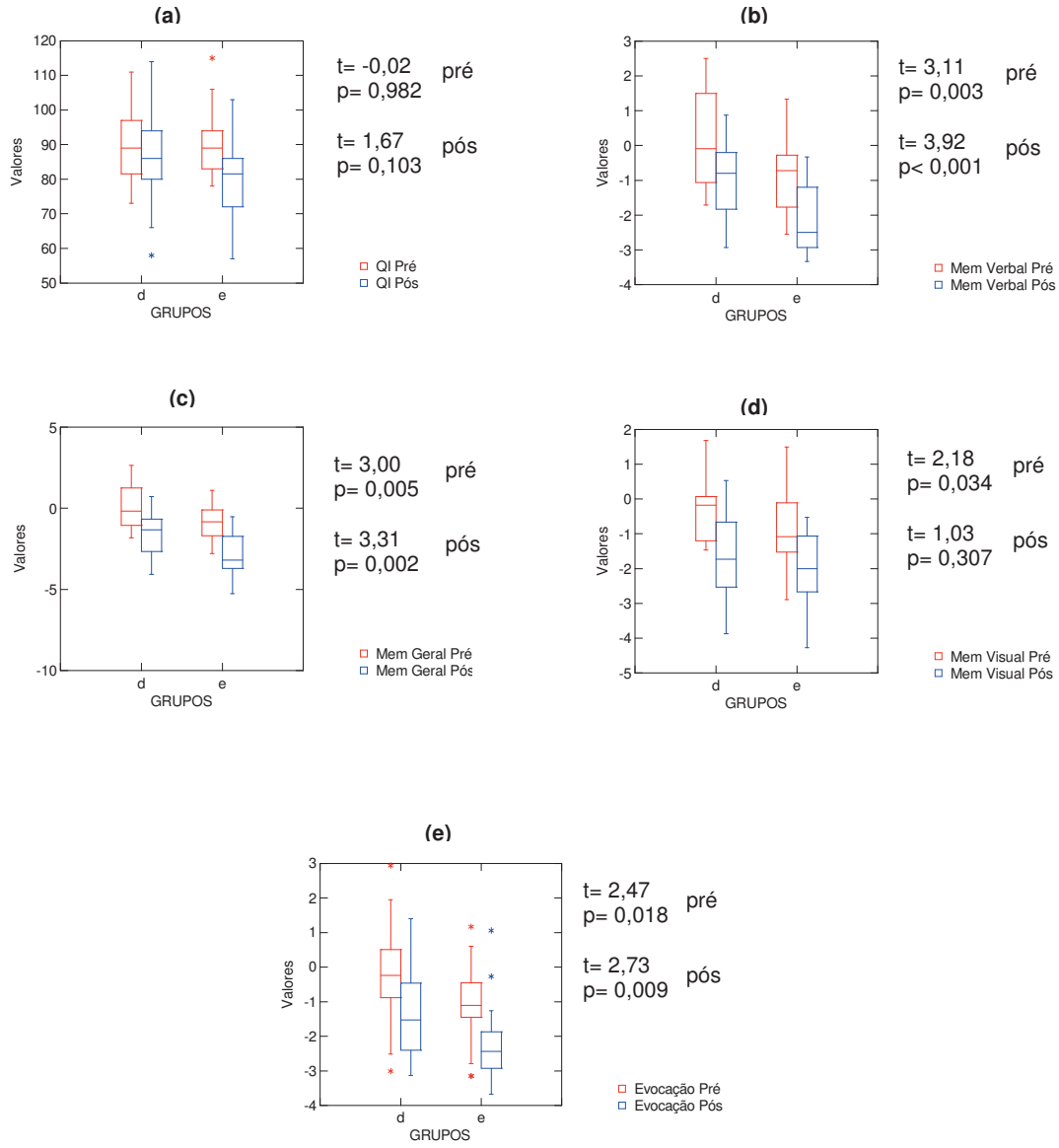

Figura 3: Gráficos de valores das avaliações neuropsicológicas pré e pós-operatórias divididas em grupos direito e esquerdo. **(a)** valores do teste de Wechsler Adult Inteligence Scale- revised (WAIS-R) coeficiente de inteligência (QI) dos pacientes no momento pré e pós-operatório; **(b)** valores do teste de Wechsler Memory Scale- revised (WMS-R) memória verbal dos pacientes no momento pré e pós-operatório; **(c)** valores do teste de Wechsler Memory Scale- revised (WMS-R) memória geral dos pacientes no momento pré e pós-operatório; **(d)** valores do teste de Wechsler Memory Scale- revised (WMS-R) memória visual dos pacientes no momento pré e pós-operatório; **(e)** valores do teste de Wechsler Memory Scale- revised (WMS-R) evocação tardia dos pacientes no momento pré e pós-operatório.

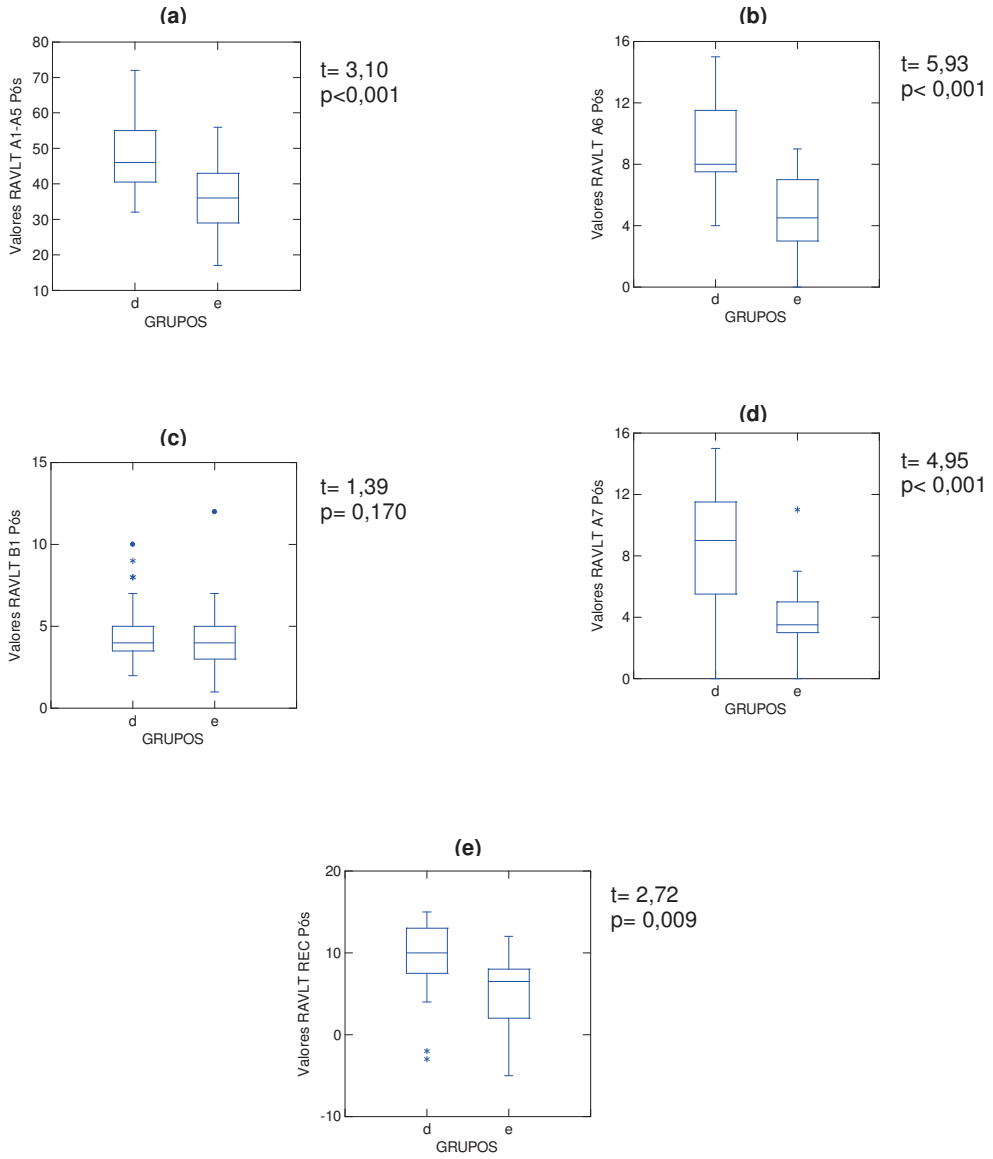

Figura 4: Gráficos de valores dos testes de Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) no momento pós-operatório, divididas em grupos direito e esquerdo. **(a)** RAVLT A1-A5; **(b)** RAVLT A6; **(c)** RAVLT B1; **(d)** RAVLT A7; **(e)** RAVLT- reconhecimento.

Os grupos Sel. e LTA não apresentaram diferenças significativas quanto ao desempenho de memória, indicando que o tipo de cirurgia não interferiu no desempenho de memória pós-operatória, ou seja, ambos os grupos tiveram desempenho ruim no momento pós-cirúrgico.

Para os grupos LTA e Sel. tanto direita quanto esquerda, também não mostraram valores estatisticamente significativos, indicando que mesmo o lado da cirurgia sendo especificado não há diferença entre os tipos de cirurgia. Entretanto observamos que o QI, a memória verbal e visual e o RAVLT reconhecimento tiveram piores resultados no período pós-operatório quando os indivíduos foram submetidos à lobectomia temporal anterior direita e os que foram submetidos à lobectomia temporal anterior esquerda tiveram piora no desempenho da memória visual no RAVLT B1, RAVLT reconhecimento pós-operatórios.

Controle de crises no pós-operatório

Entre os 55 pacientes, 40% (22) foram alocados na escala Engel IA, 9,1% (5) na escala Engel IB e ID, 21,9% (12) na escala Engel IC, 3,6% (2) em Engel IIA, 9,1% (5) em Engel IIB, 5,5% (3) em Engel IID, 1,8% (1) em Engel IIIA e 0% em Engel IIC, IIIB e IVA-IVC (figura 5). Os resultados de controle de crises destes pacientes não representaram o resultado geral de cirurgia para ELTM em nosso serviço uma vez que os pacientes estudados aqui foram selecionados com relação a atrofia hipocampal unilateral pela análise visual pré-operatória e pelo consentimento de participação do estudo.

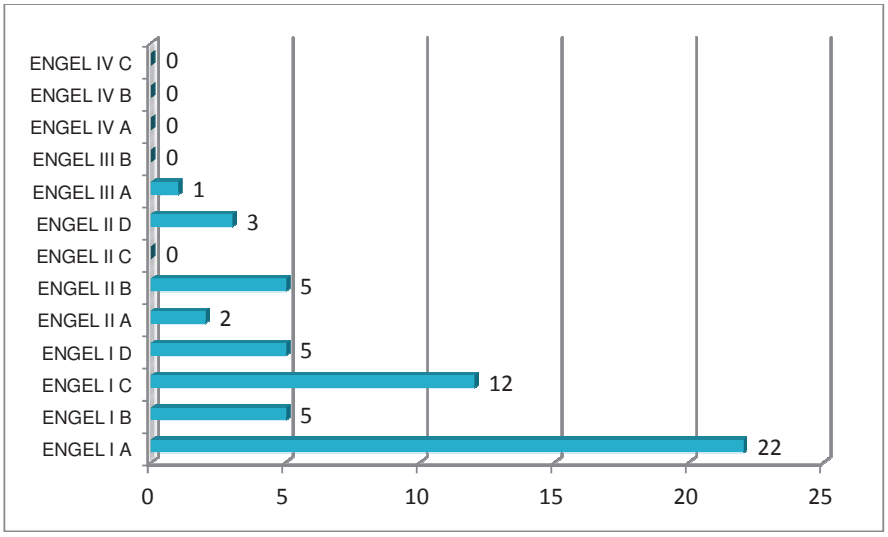

Figura 5: Classificação de Engel de 55 pacientes quanto ao controle de crises no pós-operatório.

Na escala geral de Engel, observamos que nossos pacientes praticamente ficaram alocados somente na escala I e II, sendo que 80% (44) deles na escala de Engel I, 18,2% (10) na escala de Engel II e 1,8% (1) na escala de Engel III, indicando um bom controle de crises no momento pós-operatório (figura 6).

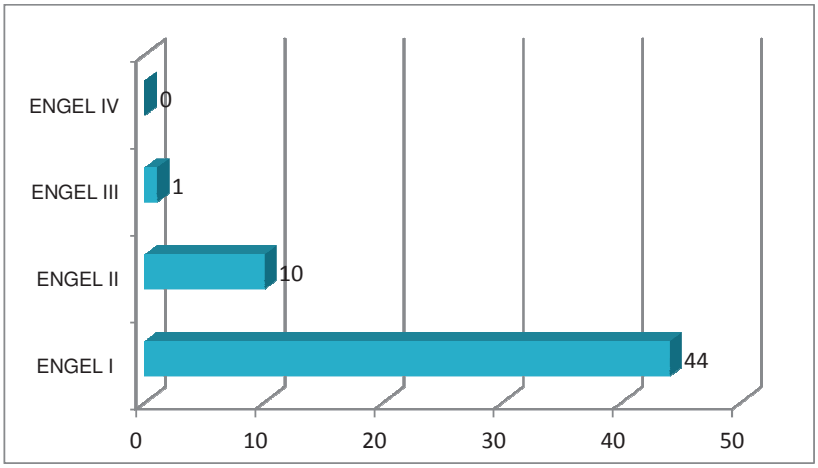

Figura 6: Classificação de Engel, dividida em grupos, quanto ao controle de crises de 55 pacientes no pós-operatório.

Obtivemos grupos quanto ao controle de crises no momento pós-operatório e o lado da ressecção como Engel IA e outros (demais classificações de Engel); Engel IA operados à direita e outros operados à direita; Engel IA operados à esquerda e outros operados à esquerda, para investigar o desempenho de memória quanto ao controle de crises.

Na avaliação entre grupos Engel IA e outros, observamos valores significativos nas diferenças entre o momento pré e pós-operatório das memórias geral, visual, QI e também para o teste de RAVLT reconhecimento no momento pós-operatório, com p=0,035 e t=2,181; p=0,024 e t=2,347; p=0,025 e t=2,330; p=0,023 t= 2,358 respectivamente. Todas estas avaliações mostraram melhor desempenho de memória dos indivíduos classificados em Engel IA (figura 7 e 8).

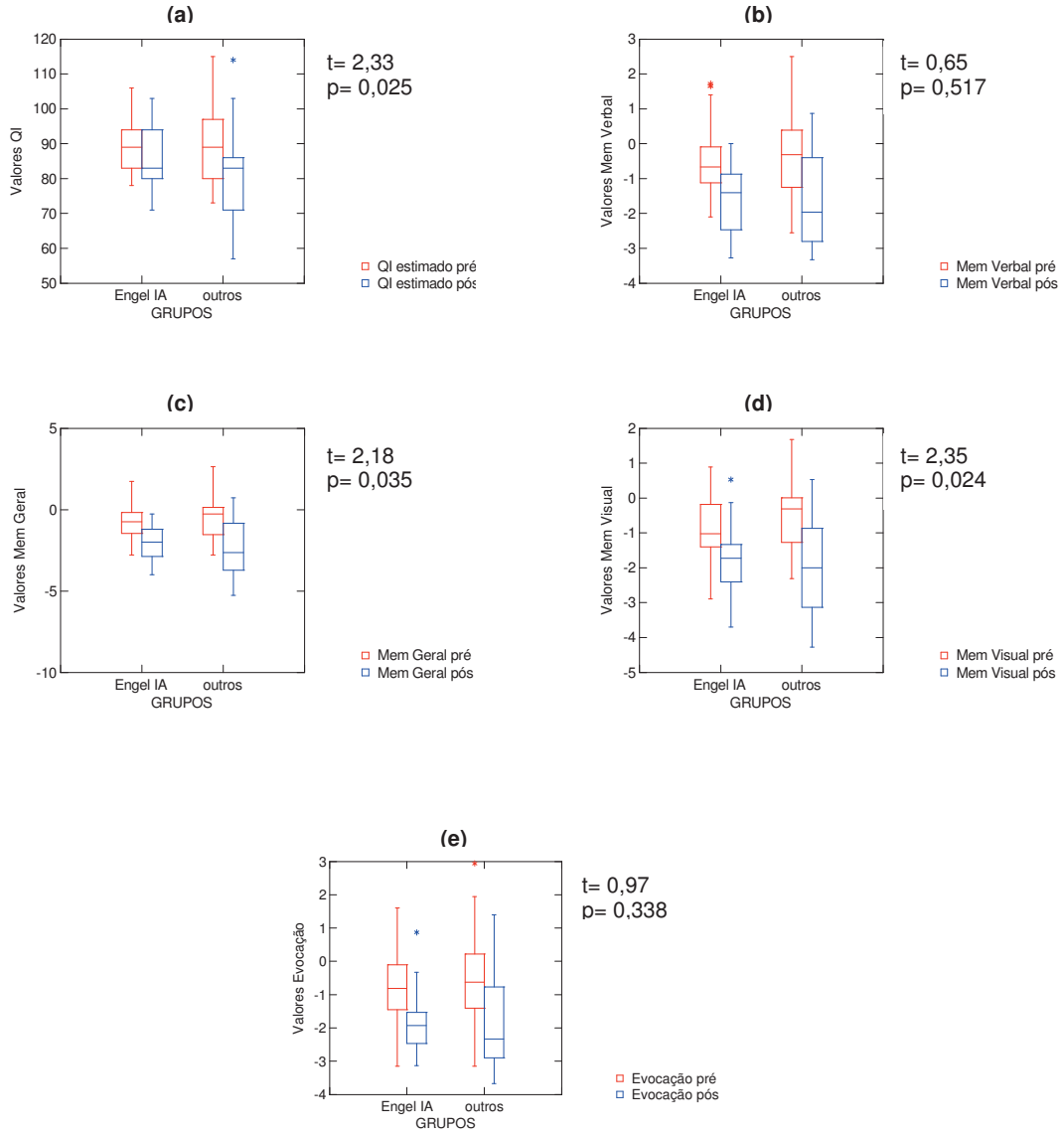

Figura 7: Gráficos de valores das avaliações neuropsicológicas divididas em grupos Engel IA e outros. **(a)** valores do teste de Wechsler Adult Inteligence Scale- revised (WAIS-R) coeficiente de inteligência (QI) dos pacientes no momento pré e pós-operatório; **(b)** valores do teste de Wechsler Memory Scale- revised (WMS-R) memória verbal dos pacientes no momento pré e pós-operatório; **(c)** valores do teste de Wechsler Memory Scale- revised (WMS-R) memória geral dos pacientes no momento pré e pós-operatório; **(d)** valores do teste de Wechsler Memory Scale- revised (WMS-R) memória visual dos pacientes no momento pré e pós-operatório; **(e)** valores do teste de Wechsler Memory Scale- revised (WMS-R) evocação tardia dos pacientes no momento pré e pós-operatório.

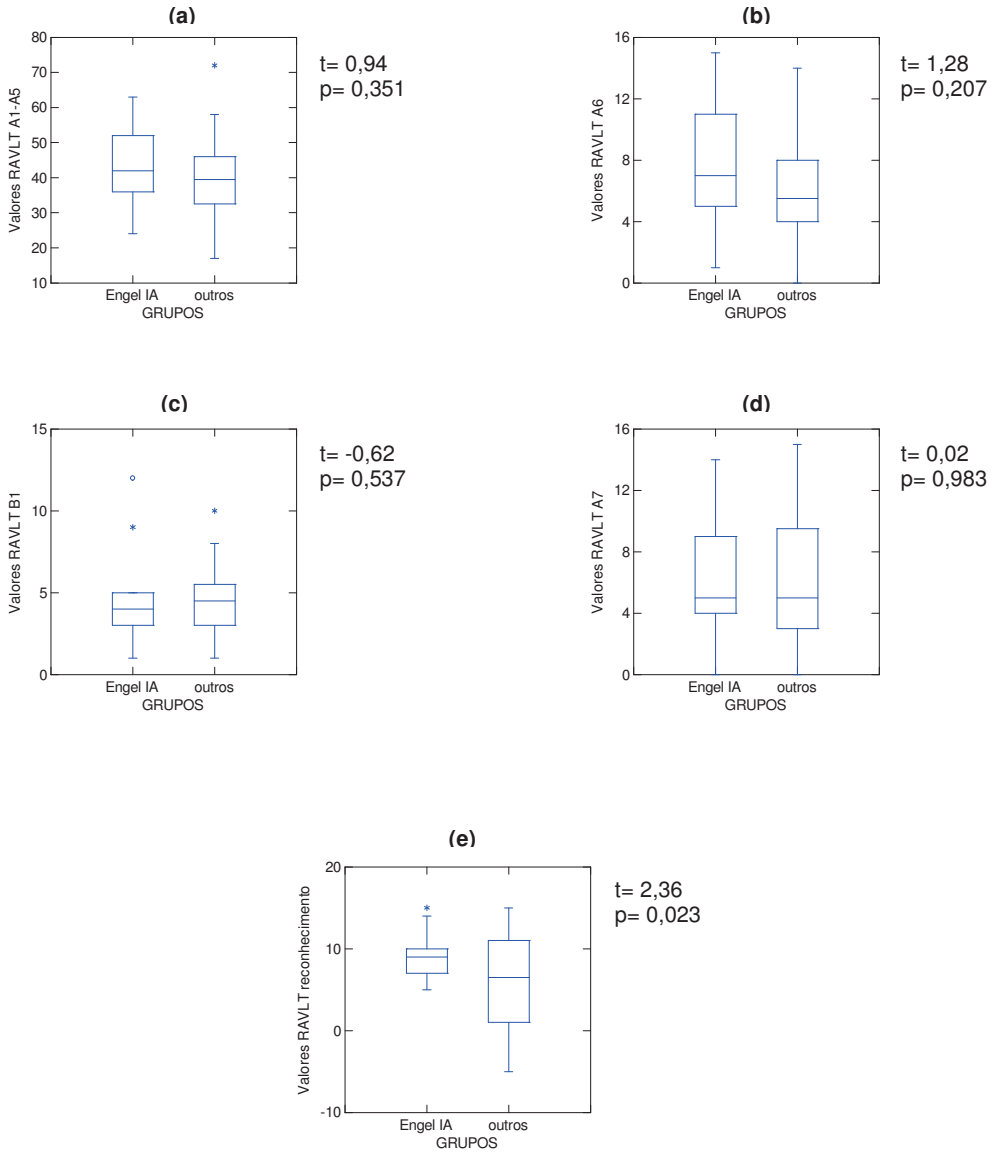

Figura 8: Gráficos de valores dos testes de Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) no momento pós-operatório, divididas em grupos Engel IA e outros. **(a)** RAVLT A1-A5; **(b)** RAVLT A6; **(c)** RAVLT B1; **(d)** RAVLT A7; **(e)** RAVLT- reconhecimento.

Para os grupos Engel IA direito e outros direito apenas a diferença entre o momento pré e pós-operatório do coeficiente de inteligência apresentou resultado significativo com p=0,034 e t=2,282; nesta análise também observamos melhor desempenho dos indivíduos classificados em Engel IA.

Na avaliação entre grupos, Engel IA operados à esquerda e outros operados à esquerda mostrou diferença das memórias geral (p=0,003 e t=3,279), visual (p=0,016 e t= 2,646) e para o teste RAVLT reconhecimento no momento pós-operatório (p=0,035 e t=2,253), também com melhor desempenho dos pacientes classificados em Engel IA em relação aos outros.

Análise das volumetrias

Para análise da volumetria foi utilizado o test T de *Student* pareado e para dois grupos diferentes.

Realizamos segmentações de 55 pacientes e 29 controles saudáveis, ambos os grupos com imagens em dois tempos diferentes, com intervalo médio de 3,7±2,4 anos para os pacientes e um intervalo médio 5,6±3,1 anos para os controles, os valores individuais destas volumetrias se encontram no anexo V e VI.

No grupo pacientes e controles, encontramos os seguintes resultados, os hipocampos direito e esquerdo ipsilaterais à cirurgia apresentaram maior atrofia quando comparados a volumetria do grupo controle (figura 9 e tabela 2).

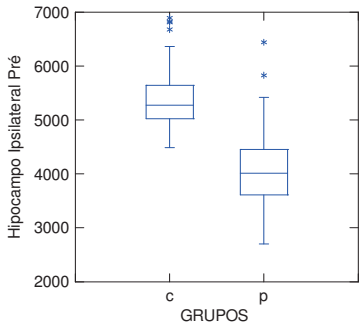

Figura 9: Volumetria do hipocampo ipsilateral à cirurgia (pré-operatório) comparada à volumetria do hipocampo dos controles (imagem 1).

Os hipocampos pré e pós-operatórios contralaterais ao lado da cirurgia não foram estatisticamente diferentes quando comparados às volumetrias dos controles (figura 10 e tabela 2).

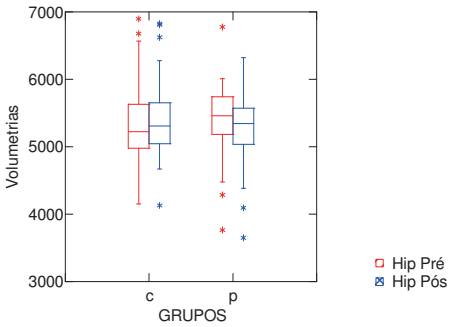

Figura 10: Volumetria dos hipocampos contralaterais pré e pós-operatório comparado as volumetrias dos hipocampos dos controles imagem 1 e 2.

Tabela 2: Valores médios das volumetrias (vol.) em mm^3 de hipocampos (hip.) ipsilaterais (ips.) à cirurgia, contralaterais (cont.) e lacunas, direito (dir.) e esquerdo (esq.) de pacientes pré e pós-operatórias (pré e pós-op.) e volumetrias de hipocampos direito e esquerdo de controles, imagens (im.) 1 e 2.

Estruturas	Vol. pacientes	Vol. controles	Teste	p
Ips. dir./ im. dir. 1	4151±599,9	5394,9±616,1	t=7,580	0,0001*
Cont. esq. pré-op./ im. esq.1	5451±509,5	5305,4±504,5	t=-1,062	0,293
Ips esq./ im. esq. 1	3683±524,1	5305,4±504,5	t=12,008	0,0001*
Cont. dir. pré-op./ im. dir. 1	5362±499,5	5394,9±616,1	t=0,223	0,824
Cont. dir. pós-op./ im. dir. 2	5236±440,8	5420,7±553,9	t=1,404	0,166
Cont. esq. pós-op./ im. esq. 2	5294±507,8	5335,1±502,8	t=0,299	0,766
Lacuna dir.	15216±6634,6	-	-	-
Lacuna esq.	12859±6916,4	-	-	-

*** Valor de p significativo < 0,05.**

A volumetria da lacuna cirúrgica e do hipocampo contralateral pós-operatório foram analisadas nos grupos quanto ao tipo de cirurgia Sel. e LTA; Sel. direita e LTA direita; Sel. esquerda e LTA esquerda; quanto ao controle de crises Engel IA e outros; Engel IA direito e outros direito; Engel IA esquerdo e outros esquerdo.

A lacuna cirúrgica, como era de se esperar, foi maior para o grupo LTA (p=0,021 e t=2,405), já o volume dos hipocampos contralaterais não apresentaram-se diferentes entre LTA e Sel. (p=0,278 e t=1,099) (figura 11).

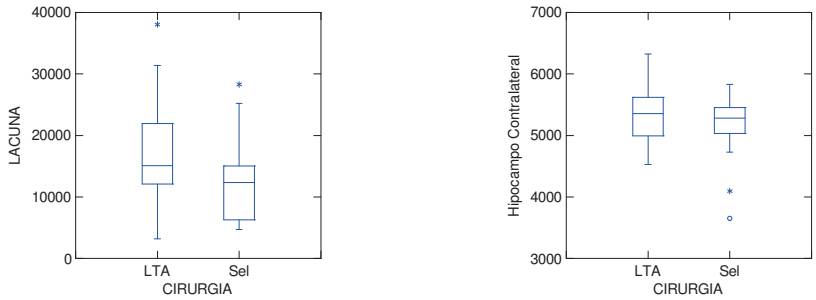

Figura 11: Volumetria da lacuna cirúrgica e hipocampo contralateral divididas em grupos de acordo com o tipo de abordagem cirúrgica.

A volumetria da lacuna e hipocampo contralateral pós-operatório não apresentaram resultados significativos nas comparações entre grupos Engel IA e outros ($p \geq 0,05$); Engel IA esquerdo e outros operados à esquerda ($p \geq 0,05$); e Engel IA versus outros operados à direita ($p \geq 0,05$) (figura12).

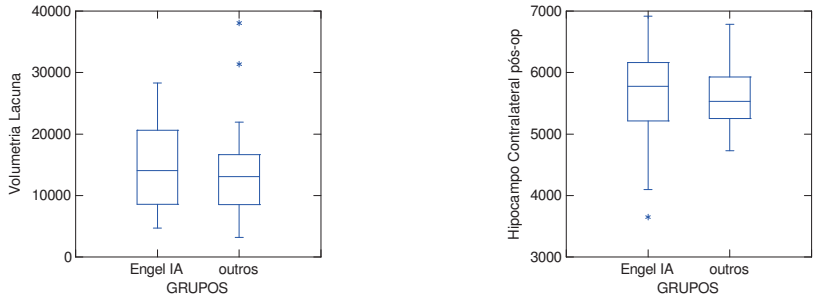

Figura 12: Volumetria da lacuna cirúrgica e hipocampo contralateral pós-operatório, divididos em grupos de acordo com a frequência de crises (Engel IA e outros) no momento pós-cirúrgico.

No teste T pareado, foram avaliados os hipocampos contralaterais direito e esquerdo pré e pós-operatórios de cada indivíduo e não apresentaram diferenças significativas (p= 0,106 e t= 1,67) e (p= 0,072 e t= 1,88) respectivamente (figura 13).

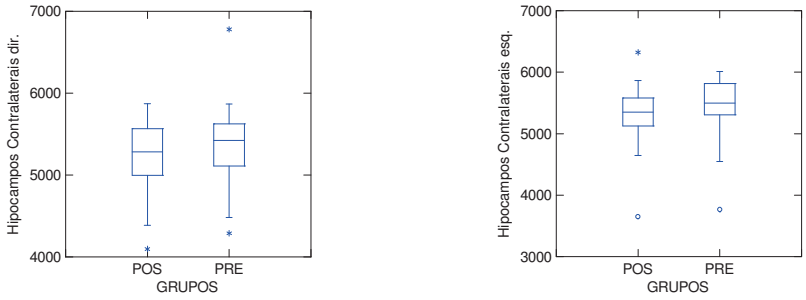

Figura 13: Progressão da atrofia de hipocampos contralaterais direito e esquerdo dos pacientes.

Análise das volumetrias e avaliações neuropsicológicas associadas

As correlações foram feitas através de dados de avaliação de memória, aspectos clínicos, dados de volumetrias de imagens de RM.

As variáveis clínicas analisadas foram idade de realização da cirurgia, idade dos indivíduos na avaliação pós-operatória, idade de início das crises e duração da epilepsia; essas variáveis foram associadas à avaliação de memória. A idade dos indivíduos e escolaridade dos mesmos foram covariadas com as avaliações de memória.

A idade dos indivíduos na avaliação pós-operatória foi correlacionada com o teste de RAVLT B1 no período pós-operatório, (figura 14 e tabela 3). As demais variáveis clínicas analisadas não apresentaram relação entre si.

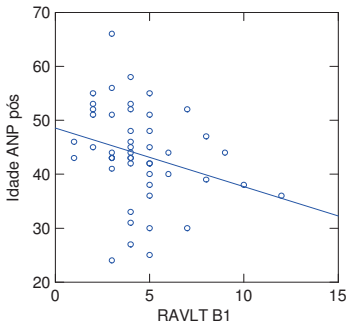

Figura 14: Correlação entre idade dos pacientes na avaliação pós-operatória e o teste de RAVLT B1.

As volumetrias de hipocampo e lacuna também foram analisadas e associadas aos testes de memória. As volumetrias foram separadas por grupos de acordo com o lado da cirurgia, assim como as avaliações de memória. Para essas correlações foram utilizadas correlações de Pearson e Spearman de acordo com as características de cada variável.

Os dados de volumetria associados à memória apresentaram correlação para as seguintes variáveis: hipocampo direito pré-operatório associado aos testes de memória geral, verbal e evocação tardia, todos no momento pré-operatório também (figura 15); hipocampo esquerdo pré-operatório associado aos testes de memória geral, verbal, visual e evocação tardia também no pré-operatório (figura 16). No momento pós-operatório as variáveis hipocampo contralateral associado à memória visual e a lacuna associada ao QI também apresentaram correlações de grau razoável, sendo a primeira uma correlação negativa (figura 17). Os valores das correlações significativas estão representados na tabela 3. As variáveis hipocampo ipsilateral à cirurgia e hipocampo contralateral pré-operatório não apresentaram correlações significativas neste grupo.

As variáveis, volumetrias e avaliação de memória separadas em grupos quanto ao lado da cirurgia, direita e esquerda, apresentaram um grau de relação moderada para a variável lacuna direita associada ao QI pós-operatório e uma relação de grau razoável para a variável lacuna direita associada à memória visual pós-operatória. De acordo com o teste de correlação de Spearman as variáveis lacuna esquerda associada ao teste de RAVLT B1 da avaliação realizada no momento pós-operatório, apresentou um grau razoável de relação (figura 18 e tabela 3).

A variável escolaridade covariada com os resultados das avaliações neuropsicológicas apresentou resultado significativo com $p<0,05$, indicando que o baixo grau de escolaridade influenciou de forma negativa no resultado das avaliações neuropsicológicas.

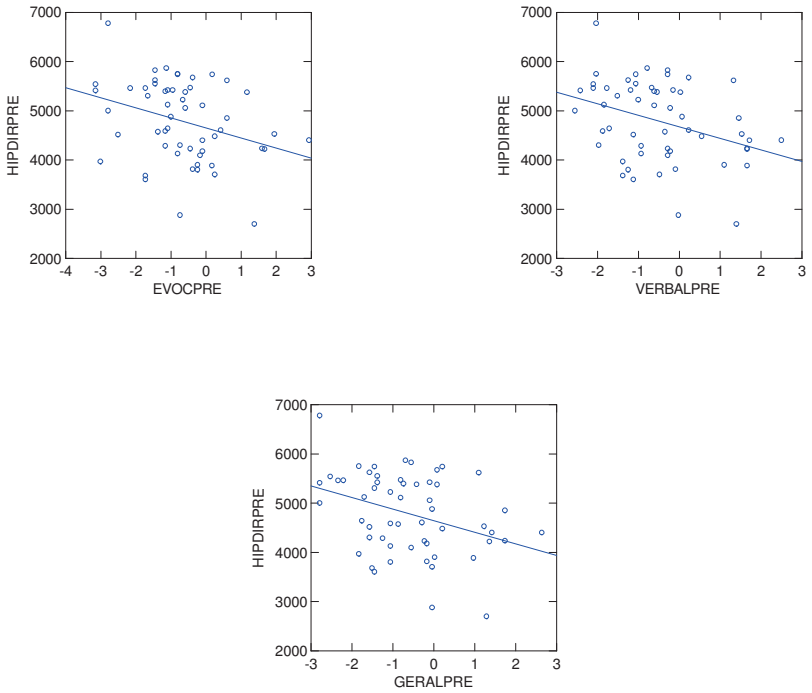

Figura 15: Correlações significativas entre os valores de volumetrias de hipocampos direito pré-operatório e avaliações neuropsicológicas pré-operatórias dos pacientes.

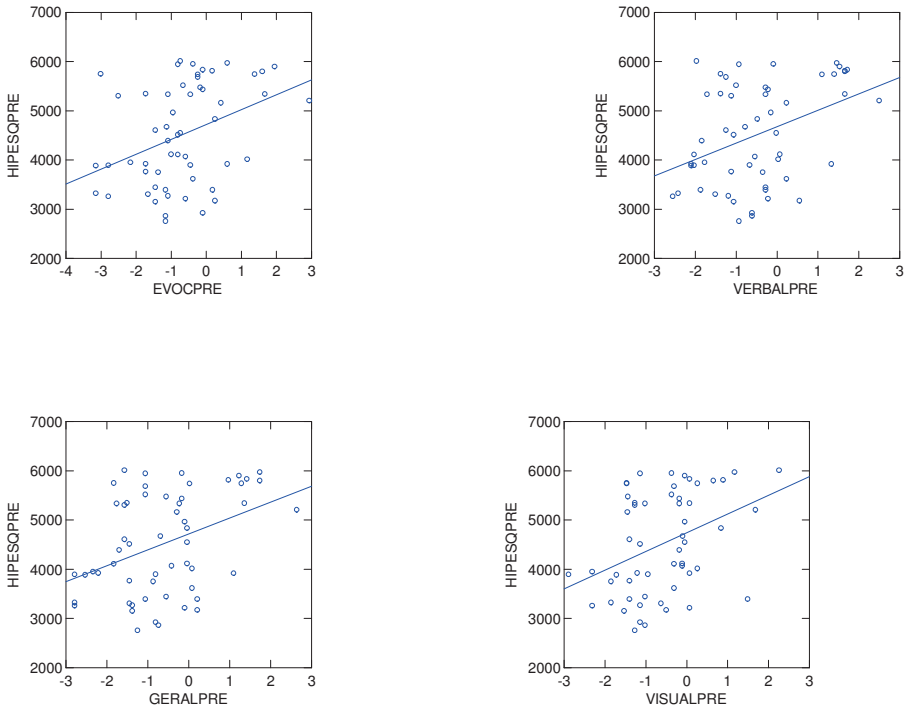

Figura 16: Correlações significativas entre os valores de volumetrias de hipocampos esquerdo pré-operatório e avaliações neuropsicológicas pré-operatórias dos pacientes.

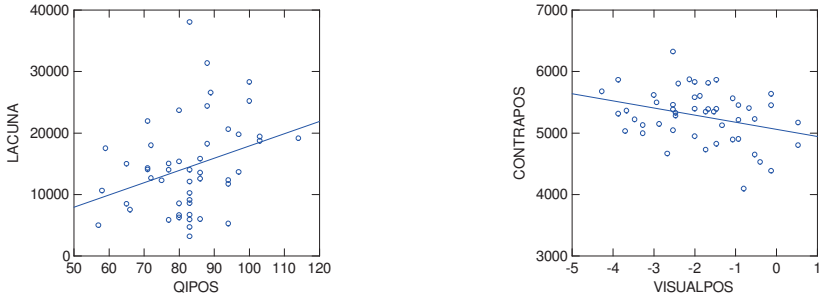

Figura 17: Correlações significativas entre os valores de volumetrias de lacuna cirúrgica e hipocampos contralaterais pós-operatório e avaliações neuropsicológicas pós-operatórias dos pacientes (Coeficiente de Inteligência e Memória Visual).

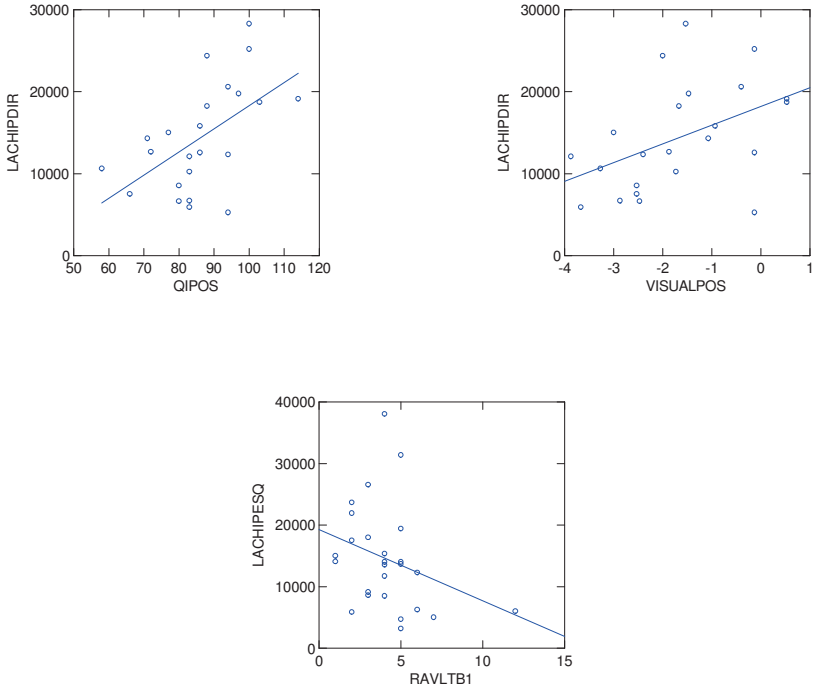

Figura 18: Correlações significativas entre os valores de volumetrias de lacuna cirúrgica direita e esquerda (Lac Hip Dir e Lac Hip Esq) e avaliações neuropsicológicas pós-operatórias dos pacientes (Coeficiente de Inteligência, Memória Visual e RAVLT B1).

Tabela 3: Valores das correlações significativas.

ANP	Idade na ANP pós-op.	Hip. Dir. pré-op.	Hip. Esq. Pré-op.	Lacuna cir.	Lacuna dir.	Lacuna esq.	Hip. Cont. pós-op.
Mem. Geral	-	r=-0,359 p=0,007	r=0,392 p=0,003	-	-	-	-
Mem. Verbal	-	r=-0,354 p=0,008	r=0,400 p=0,002	-	-	-	-
Mem. Visual	-	-	r=0,381 p=0,004	-	r=0,452 p=0,03		r=-0,321 p=0,024
Evoc. tardia	-	r=-0,319 p=0,018	r=0,377 p=0,005	-	-	-	-
QI est. pós-op.	-	-	-	r=0,319 p=0,026	r=0,552 p=0,006	-	-
RAVLT B1 pós-op.	r_s=-0,347 p=0,05	-	-	-		r_s=-0,406 p=0,05	-

ANP: avaliações neuropsicológicas; mem.: memória; QI est.: coeficiente de inteligência estimado; RAVLT: Rey Auditory Verbal Learning Test; hip.: hipocampo; dir.: direito; esq.: esquerdo; cir.: cirúrgica; pré e pós-op.: pré e pós-operatório; cont.: contralateral; p significativo< 0,05; r: correlação de Pearson; r_s: correlação de Spearman.

DISCUSSÃO

No presente estudo nós avaliamos a eficácia da cirurgia quanto ao controle de crises e desempenho de memória no pós-operatório, comparando ao momento pré-cirúrgico.

Nossos resultados indicaram que pacientes que são submetidos à cirurgia de epilepsia mostram uma piora significativa no desempenho das avaliações neuropsicológicas pós-operatórias quando comparadas as pré-operatórias, podemos relacionar este resultado com a própria ressecção do hipocampo atrofiado, que mesmo esta estrutura sendo acometida pelas crises epilépticas e tendo um grau considerável de atrofia, ela ainda possui alguma função mesmo que pequena e auxilia o hipocampo contralateral no desempenho da memória, uma vez que após a cirurgia, com ausência desse hipocampo, o desempenho diminui (Giménez et al., 2005).

Mesmo quando os pacientes foram divididos em grupos pré e pós-operatórios de acordo com a classificação de frequência de crises no pós-operatório e o lado da cirurgia, e comparados com eles mesmos também mostraram uma piora no desempenho de memória no momento pós-operatório comparado ao pré-operatório, indicando que a diminuição da frequência de crises no pós-operatório não necessariamente sugere uma melhora no desempenho de memória. Entretanto os subtestes realizados para avaliar o coeficiente de inteligência estimado não apresentaram diferenças significativas para os grupos Engel IA direito, Engel I direito, Engel II direito e Engel II esquerdo, sugerindo que o valor do QI estimado não altera com a ressecção para os pacientes que tiveram a frequência de crises reduzidas após a cirurgia.

Não observamos piora pós-operatória no desempenho de memória verbal e evocação tardia nos pacientes classificados em Engel II que foram operados à direita, de acordo com resultados prévios que mostram que a piora da memória verbal está associada à ressecção à esquerda (Binder, 2010; Bonelli et al., 2010; Pfeuty et al., 2008; Helmstaedter et al., 2008; Alessio et al., 2006).

Entretanto, os indivíduos classificados como Engel IA apresentaram melhor desempenho pós-operatório para as memórias geral, visual, QI e RAVLT reconhecimento, indicando que os pacientes que apresentaram um controle total de crises tiveram melhor desempenho nestes testes de memória quando comparados com os pacientes que continuaram a apresentar crises, sugerindo que a frequência de crises possa interferir no desempenho de memória.

Quando os pacientes foram divididos apenas quanto ao lado da ressecção, nossos resultados indicaram uma piora no desempenho de memória dos pacientes com cirurgia à esquerda quando comparados com aqueles operados à direita. Esses achados corroboram com a literatura que é consistente com o fato de que pacientes com ELTM com atrofia e lacuna esquerda são considerados piores nas avaliações neuropsicológicas tanto pré quanto pós-operatória (Cunha e Oliveira, 2010). E que a memória verbal é sustentada pelo bom funcionamento do hipocampo esquerdo e que a memória verbal e visual piora com a ressecção do lobo temporal anterior esquerdo (Binder, 2010), indicando que esse resultado se relaciona ao hemisfério esquerdo que é responsável pela memória verbal, a qual apresenta uma função mais complexa e elaborada, sugerindo então que as pessoas com atrofia/cirurgia à esquerda tendem a ter maior prejuízo na memória do que as pessoas com cirurgia/atrofia à direita .

De acordo com os tipos de abordagens cirúrgicas realizadas, LTA e Sel., os pacientes não apresentaram diferenças significativas no desempenho das avaliações de memória, sugerindo que o tipo de cirurgia independente do lado da ressecção, não interfere no desempenho de memória dos pacientes, indicando que o grau de deaferentação do hipocampo contralateral à cirurgia foi semelhante nos dois tipos de cirurgia, pois os tipos de ressecção cirúrgica não apresentam diferenças nos resultados das avaliações neuropsicológicas (Meador, 2003). Portanto, nossos resultados sugerem que ambas as abordagens cirúrgicas podem ser indicadas de acordo com a necessidade individual de cada paciente.

Quanto ao controle de crises, estes resultados sugerem que o tratamento cirúrgico é efetivo aos pacientes refratários ao tratamento medicamentoso, uma vez que após a cirurgia a frequência de crises se torna escassa ou mesmo desaparece por completo; este tipo de tratamento se mostrou muito eficiente e pode ser indicado com segurança a esses pacientes. No entanto, lembramos que esta amostra não representa os resultados de todos os pacientes com ELTM operados em nosso serviço uma vez que este grupo de pacientes foi selecionado com base nos achados unilaterais à atrofia e alteração de sinal hipocampal unilateral pela análise visual pré-operatória. Nossos resultados corroboram o fato de que pacientes com atrofia unilateral apresentam melhor controle nas crises do que pacientes que apresentam atrofia bilateral e foco epileptogênico não definido (Mintzer et al., 2004; Lowe et al., 2010; Paglioli Neto e Cendes, 2000; Cukiert et al., 2010; Alemany-Rosales e Pietro-Montalvo, 2011).

Estes pacientes foram avaliados em um período médio de 8,5±2,4 anos após a cirurgia, tempo superior aos já observados na literatura, mostrando a eficácia da cirurgia em longo prazo. Pastor e colaboradores 2010, estudaram 73 pacientes até dois anos após a cirurgia e concluíram que 75% deles ficaram alocados na escala de Engel I e II. Cukiert e colaboradores 2010, observaram que 85-90% dos pacientes com esclerose mesial temporal ficaram livres de crises. Yasuda 2009, em nosso serviço, mostraram que 84% dos pacientes foram classificados em Engel I, com intervalo de tempo de pelo menos um ano após a cirurgia. Entretanto há estudos que contradizem nossos resultados, pois Lowe e colaboradores 2010 observaram que 67% dos pacientes ficaram livres ou quase livres das crises por apenas um ano após a cirurgia.

Quando as volumetrias foram avaliadas de acordo com o controle de crises no pós-operatório, não apresentaram diferenças significativas tanto para a volumetria da lacuna quanto para a volumetria dos hipocampos contralaterais, entretanto os pacientes dos grupos Engel IA e Engel IA direito apresentaram volumes de lacunas maiores que os pacientes classificados no grupo outros,

sugerindo que pacientes com ressecções maiores possam ter melhor controle das crises (Bonilha et al., 2007).

Quanto à progressão da atrofia hipocampal contralateral à cirurgia, identificamos redução volumétrica desta estrutura na maioria dos pacientes, ao contrário dos resultados encontrados nos controles. Tal achado sugere que pacientes refratários ao tratamento clínico e submetidos à cirurgia de epilepsia tendem a apresentar uma progressão da atrofia hipocampal contralateral. Uma das hipóteses para explicar essa progressão da atrofia seria a frequência de crises (Coan et al., 2009; Nearing et al., 2007; Lee et al., 2005; Bernasconi et al., 2002) e a maioria dos nossos pacientes apresentaram bom controle de crises no pós-operatório, talvez explique o resultado que não apresentou diferença significativa. O seguimento de um número maior de pacientes e uma variação maior quanto à frequência de crises no pós-operatório talvez possa permitir uma avaliação mais detalhada da interação entre esses dois fatores, ou então que essa progressão possa ter interferência multifatorial.

Para as correlações foram utilizados dados de avaliações de memória, de volumetrias de imagens de RM e os aspectos clínicos dos pacientes. A variável idade dos indivíduos apresentou de correlação inversa com o teste de RAVLT B1, cujo grau de associação foi razoável indicando que quanto maior a idade dos indivíduos pior o desempenho neste teste, ou seja, a aprendizagem destes pacientes sofre interferências negativas com o aumento da idade desses pacientes submetidos à cirurgia (Teruya et al., 2009).

As comparações da volumetria de hipocampo e lacuna cirúrgica com os testes de memória apresentaram correlações negativas, indicando que quanto maior a volumetria do hipocampo dos pacientes menor é o desempenho nas avaliações de memória, podemos indicar uma associação provavelmente à interferência do hipocampo esquerdo, que atrofiado interfere no desempenho de memória do hipocampo direito.

Para o grupo de hipocampo esquerdo pré-operatório associado aos testes de memória geral, verbal, visual e evocação tardia também no pré-operatório, que também apresentaram um grau de correlação razoável, entretanto apresentaram uma correlação positiva, sugerindo que quanto maior o volume do hipocampo esquerdo, melhor é desempenho de memória destes pacientes, este resultado corrobora com a literatura que diz que a atrofia está diretamente associada com o grau de atrofia, ou seja, quanto maior o grau da atrofia menor desempenho de memória (Binder, 2010; Cunha e Oliveira, 2010; Giménez et al., 2005; Alessio et al., 2004).

No momento pós-operatório a variável hipocampo contralateral associado à memória visual e a lacuna associada ao QI pós-operatório também apresentaram correlações de grau razoável, sendo a primeira uma correlação negativa, indicando que quanto maior o volume do hipocampo contralateral menor o desempenho de memória visual dos pacientes submetidos à cirurgia, este é um tipo de correlação ao contrário do esperado, e é difícil de ser explicada, podendo estar associada ao hipocampo atrofiado e/ou lacuna que interferem de alguma forma no desempenho de memória, uma vez que nossos pacientes tiveram um pior desempenho de memória no momento pós-operatório.

A lacuna apresentou uma correlação positiva, indicando que quanto maior a lacuna maior o desempenho dos pacientes na avaliação do QI, esse tipo de correlação é uma correlação contrária ao esperado, podendo haver a interferência da frequência de crises, pois os nossos pacientes com melhor controle de crise sugeriram uma maior lacuna e tiveram melhor desempenho nas avaliações de memória. O mesmo acontece para a lacuna à direita quando associada à memória visual e ao QI. Já para a lacuna esquerda associada ao teste de RAVLT B1, que apresentou uma correlação negativa, sugerindo que o tamanho da lacuna cirúrgica interfere no desempenho destes pacientes, onde indica que quanto menor a volumetria da lacuna esquerda melhor o desempenho dos pacientes quanto a este teste, sugerindo a associação entre o volume da lacuna e este teste, pois como o

hipocampo é responsável por codificar a memória e o aprendizado e este teste é uma forma de avaliar o aprendizado, sendo um resultado esperado.

A variável escolaridade e idade dos indivíduos na avaliação pós-operatória foi covariada com os testes de avaliações neuropsicológicas e a escolaridade apresentou resultado significativo indicando que quanto menor o grau de escolaridade menor o desempenho destes pacientes nos testes neuropsicológicos, o que é comum de encontrar em nossos pacientes, pois a maioria deles apresenta baixo nível de escolaridade, corroborando com a literatura que diz, o grau de escolaridade está associado ao desempenho de memória (Teruya et al., 2009).

Entretanto, de acordo com nossos resultados, podemos observar que os pacientes operados tiveram uma piora significativa no desempenho das avaliações neuropsicológicas (memória geral, memória verbal, memória visual e evocação tardia) e que pacientes com ressecção à esquerda apresentam pior desempenho quando comparados com os que realizaram ressecção à direita.

CONCLUSÃO

Nossos resultados podem confirmar que o tratamento cirúrgico dos pacientes com ELTM, faz com que haja um declínio significativo nas avaliações neuropsicológicas pós-operatórias nos pacientes com cirurgia à direita e à esquerda, porém mostrando-se pior aos que foram submetidos à cirurgia do hipocampo esquerdo. Entretanto, os indivíduos com controle total de crises no pós-operatório apresentaram melhor desempenho de memória quando comparados aos que apresentaram algumas crises.

O tipo de abordagem cirúrgica, não interfere no desempenho de memória dos pacientes.

Não houve uma alteração significativa na progressão da atrofia dos hipocampos contralaterais ao lado da cirurgia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Adda CC. **Memória prospectiva e epilepsia temporal secundária à esclerose hipocampal**. São Paulo, 2007, 101 páginas. Tese Mestrado – Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, 2007. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5138/tde-11032008-145449/> Acesso em 09 ago 2011.

Alemany-Rosales B, Pietro-Montalvo J. Epilepsia temporal farmacorresistente: análisis de 33 casos intervinidos quirúrgicamente. **Rev. Neurol.** 2011; 52 (10): 581-589.

Alessio A, Damasceno BP, Camargo CHP, Kobayashi E, Guerreiro CAM, Cendes F. Differences in memory performance and other clinical characteristics in patients with mesial temporal lobe epilepsy with and without hipocampal atrophy. **Epilepsy & Behavior** 2004; 5: 22-27.

Alessio A, Bonilha L, Rorden C, Kobayashi E, Min LL, Damasceno BP, Cendes F. Memory and language impairments and their relationships to hipocampal and perirhinal cortex damage in patients with medial temporal lobe epilepsy. **Epilepsy & Behavior** 2006; 8(3): 593-600.

Alves AAV. **Estudo das alterações de memória em pacientes com epilepsia de lobo temporal.** Campinas: 2000, 159. Dissertação Mestrado – Universidade Estadual de Campinas, 2000.

Araujo Junior D. **Contribuição das medidas volumétricas das estruturas temporais mesiais e neocorticais ao tratamento cirúrgico da epilepsia do lobo temporal.** Ribeirão Preto, 2003, 114 páginas. Tese Doutorado – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, 2003. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponíveis> Acesso em 20 set 2011.

Bartlett PA, Symms MR, Free SL, Duncan JS. T2 relaxometry of the hippocampus at 3T. **AJNR Am J Neuroradiol** 2007; 28: 1095-1098.

Baxendale S. The impact of epilepsy surgery on cognition and behavior. **Epilepsy & Behavior** 2008; 12: 592-599.

Bernasconi A, Tasch E, Cendes F, Li LM, Arnold DL. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging suggests progressive neuronal damage in human temporal lobe epilepsy. **Prog Brain Res** 2002; 135: 297-304.

Bharucha NE. **Epidemiology**. In: World Health Organization. Atlas: Epilepsy Care in the World. Geneva: World Health Organization; 2005, 3, 22 e 23.

Binder JR. Preoperative prediction of verbal episodic memory outcome using fMRI. **Neurosurg Clin. USA** 2010; 219-232.

Bonelli SB, Powell RHW, Yogarajah M, Samson RS, Symms MR, Thompson PJ, Koepp MJ, Duncan JS. Imaging memory in temporal lobe epilepsy: predicting the effects of temporal resection. **Brain** 2010; 133: 1186-1199.

Bonilha LFG. **Dano neuronal em pacientes com epilepsia do lobo temporal medial refratária a tratamento clínico estudo quantitativo por ressonância magnética.** Campinas, 2004, 164 páginas. Tese Doutorado – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, 2004. Disponível em: <http://libdigi.unicamp.br/document/?code=vtls000349198> Acesso em 29 set 2011.

Bonilha L, Kobayashi E, Cendes F, Min LL. Protocol for volumetric segmentation of medial temporal structures using high-resolution 3-D magnetic resonance imaging. **Hum Brain Mapp** 2004; 22(2):145-54.

Bonilha L, Yasuda CL, Rorden C, Li LM, Tedeschi H, Oliveira E, Cendes F. Does resection of the medial temporal lobe improve the outcome of temporal lobe epilepsy surgery? **Epilepsia** 2007; 48(3):571-8.

Briellmann RS, Wellard RM, Masterton RA, Abbott DF, Berkovic SF, Jackson GD. Hippocampal Sclerosis: MR Prediction of Seizure Intractability. **Epilepsia** 2007; 48 (2): 315–323.

Cendes F, Bastos AC. **Neuroimagem**. In: Guerreiro CAM, Guerreiro MM, Cendes F, Cendes IL. Epilepsia. 3 ed. São Paulo: Lemos Editorial; 2000, 12: 131-154; 491.

Cendes F, Kobayashi E. **Epilepsia de Lobo Temporal.** In: Guerreiro CAM, Guerreiro MM, Cendes F, Cendes IL. Epilepsia. 3 ed. São Paulo: Lemos Editorial; 2000, 18: 201-213;491.

Coan AC, Appenzeller S, Bonilha L, Min LL, Cendes F. Seizure frequency and lateralization affect progression of atrophy in temporal lobe epilepsy. **Neurology** 2009; 73:834-842.

Cukiert A, Burattini JA, Mariani PP, Cukiert CM, Argentoni M, Baise-Zung C, Foster CR, Mello VA. Outcome after cortico-amygdalo-hippocampectomy in patients with temporal lobe epilepsy and normal MRI. **Seizure: Eur J. Epilepsy** 2010; 04 (12): 1-5.

Cunha I, Oliveira J. Quality of life after surgery for temporal lobe epilepsy: A 5-year follow-up. **Epilepsy & Behavior** 2010; 17: 506-510.

Duncan JS. Neuroimaging methods to evaluate the etiology and consequences of epilepsy. **Epilepsy Research** 2002; 50: 132-140.

Engel Junior J. **Outcome with Respect to Epileptic Seizures**. In: Engel J Jr. (Ed.) Surgical Treatment of Epilepsies. Raven Press, New York, 1997, 609-621.

Erickison KI, Voss MW, Prakash RS,Basak C, Szabo A,Chaddock L, Kim JS, Heo S, Alves H, White SM, Wojcicki TR, Mailey E, Vieira VJ, Martin SA, Pence BD, Woods JA, McAuley E, Kramer AF. Exercise training increase size of hippocampus and improves memory. **Neuroscience, PNA Early Edition** 2010; 1-6.

Fisher RS, Boas WVE, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel Jr J. Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Propose by the International League Againist Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). **Epilepsia** 2005; 46 (4): 470-472.

Gazzaniga MS, Ivry RB, Mangu GR. **Aprendizado e memória**. In: Gazzaniga MS, Ivry RB, Mangu GR. Neurociência Cognitiva: A Biologia da Mente. 2 ed. [sin locu]: Artmed, 2006. 8: 319-368; 768.

Giménez CO, Pons EP, Jofré MMS, Verdeju A, Garcia MP. Relación entre los test de memória y La volumetria y relaxometria Del hipocampo. **Rev Neurol**. 2005; 40(3): 129-134.

Gomez-Alonso J, Bellas-Lamas P. Nueva clasificación de las epilepsias de la Liga International Contra la Epilepsia (ILAE): ¿ Um paso em dirección equivocada? **Rev. Neurol**. 2011; 52 (9): 541-547.

Guerreiro CAM, Guerreiro MM, Cendes F, Cendes IL. **Epilepsia.** 3 ed. São Paulo: Lemos Editorial; 2000; 419.

Helmstaedter C, Loer B, Wohlfahrt R, Hammen A, Saar J, Steinhoff BJ, Quiske A, Schulze-Bonhage A. The effects of cognitive rehabilitation on memory outcome after temporal lobe epilepsy surgery. **Epilepsy & Behavior** 2008; 12: 402-409.

Julián RC, Gonzáles EG, Pastor LS, Delmo JC, Mayor MM, Pérez AQ, Acosta MN, Ortiz LFA. Antiepilépiticos em psicogeriatria: uso clínico prático mas Allá de la epilepsia. **Psicogeriatria** 2010; 2 (4): 183-199.

Kanashiro ALAN. **Epilepsia: prevalência, características epidemiológicas e lacuna de tratamento farmacológico**. Campinas, 2006, 104 páginas. Tese Doutorado – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, 2006. Disponível em <http://acervus.unicamp.br> Acesso em 23 fev 2012.

Kosta P, Argyropoulou MI, Markoula S, Konitsiotis S. MRI evaluation of the basal ganglia size and iron content in patients with Parkinson's disease. **J. Neurol.** 2006; 253: 26-32.

Lee SK, Kim DW, Kim KK, Chung CK, Song IC, Chang KH. Effect of seizure on hippocampus in mesial temporal lobe epilepsy and neocortical epilepsy: an MRS study. **Neuroradiology** 2005; 47: 916-923.

Lopez JI, Pomposo-Gaztelu I. Patologia quirúrgica de la epilepsia. **Rev Neurol**. 2010; 50 (10): 616-622.

Lowe NM, Eldrige P, Varma T, Wieshmann UC. The duration of temporal lobe epilepsy and seizure outcome after epilepsy surgery. **Seizure** 2010; 19: 261-263.

Malloy-Diniz LF, Lasmar VAP, Gazinelli LSR, Fuentes D, Salgado JV. The Rey Auditory-Verbal Learning Test: applicability for the Brazilian elderly population. **Rev. Bras. Psiquiatr**. 2007; 29 (4): 324-329.

Meador KJ. Predictors of temporal lobe epilepsy surgery outcomes. **Epilepsy Curr**. 2003; 3 (4):125-126.

Min LL, Fernandes PT, Noronha ALA, Marques LNH, Borges MA, Cendes F, Guerreiro CAM, Zanetta DMT, Boer HM, Espíndola J, Miranda CT, Prilipko L, Sander JW. Demonstration Project on Epilepsy in Brazil: Situation assessment. Arq Neuropsiquiatr 2007; 65: 5-13.

Mintzer S, Cendes F, Soss J, Andermann F, Engel Jr. J, Dubeau F, Olivier A, Fried I. Unilateral hippocampal sclerosis with contralateral temporal scalp ictal onset. **Epilepsia.** 2004; 45 (7): 792-802.

Nearing K, Madhavan D, Devinsky O. Temporal lobe epilepsy: a progressive disorder? **Rev Neurol Dis** 2007; 4: 122-127.

Paglioli Neto E, Cendes F. **Tratamento Cirúrgico.** In: Guerreiro CAM, Guerreiro MM, Cendes F, Cendes IL. Epilepsia. 3 ed. São Paulo: Lemos Editorial; 2000, 33: 379-393; 419.

Palmini A, Calcagnotto ME, Cendes F. **Epilepsias refratárias: diagnóstico sindrômico, topográfico e etiológico.** In: Guerreiro CAM, Guerreiro MM, Cendes F, Cendes IL. Epilepsia. 3 ed. São Paulo: Lemos Editorial; 2000, 32: 369-378; 419.

Pastor J, Ortega GJ, Herrera-Peco I, Navas-Garcia M, Navarrete EG, Alonso-Cerezo C, Pulido-Rivas P, Sola RG. Contribuición diferencial de los estúdios preoperatorios al diagnóstico em La cirurgiá de La epilepsia temporal. **Rev. Neurol.** 2010; 51(7): 393-402.

Pfeut M, Thivard L, Dupont S, Adam C, Baulac M, Samson S. Postoperative recovery of hipocampal contraleteral diffusivity in medial temporal lobe epilepsy correlades with memory functions. **J. Neurol Neurosurg Psychiatry** 2010 jun: 1-4.

Schoene-Bake JC, Faber J, Trautner P, Kaaden S, Tittgemeyer M, Elger CE, Weber B. Widespread affections of large fiber in postoperative temporal lobe epilepsy. **J. Neuroimage** 2009; 46: 569-576.

Sled JG, Zijdenbos AP, Evans C. A nonparametric method for automatic correction of intensity nonuniformity in MRI data. **IEEE Trans Med Imaging** 1998; 17: 87-97.

Strauss E, Sherman EMS, Spreen O. **A Compendium of Neuropsychological Test: Administration, Norms and Commentary.** 3 ed. Oxford University Press 2006; 1225.

Teruya LC, Ortiz KZ, Minett TSC. Performance of normal adults on Rey Auditory Learning Test. **Arq Neuropsiquiatr** 2009; 62 (2-A): 224-228.

World Health Organization. **Atlas: Epilepsy Care in the Wolrd.** Geneva: World Health Organization; 2005; 8-10; 91.

Yasuda CL. **Comparação prospectiva entre o tratamento clínico e o tratamento cirúrgico para epilepsia de lobo temporal mesial.** Campinas, 2009, 222 páginas. Tese Doutorado – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, 2009. Disponível em <http://acervus.unicamp.br > Acesso em 01 out 2011.

Yasuda CL, Valise C, Saúde AV, Pereira AR, Pereira FR, Costa ALF, Morita ME, Betting LE, Castellano G, Guerreiro CAM, Tedeschi H, Oliveira E, Cendes F. Dynamic changes in white and gray matter volume are associated with outcome of surgical treatment in temporal lobe epilepsy. **J. Neuroimage** 2010; 49: 71-79.

ANEXOS

Anexo I: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do projeto: **Relação entre o volume hipocampal e volume de ressecção cirúrgica com controle de crises e desempenho de memória em pacientes com epilepsia de lobo temporal mesial submetidos a tratamento cirúrgico.**

Investigadores principais: Daniela Alves Fernandes (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 o de determinar a eficácia do tratamento cirúrgico em comparação com o tratamento clínico. Sou paciente do Ambulatório de Epilepsia de Difícil Controle e após a realização de todos os exames do Protocolo de Cirurgia de Epilepsia do Departamento de Neurologia da FCM-UNICAMP fui informado que sou candidato à cirurgia de epilepsia. O procedimento cirúrgico, foi explicado em detalhes para todos os pacientes, bem como os riscos envolvidos na sua execução, incluindo os déficitis transitórios e ou permanentes. A cirurgia foi realizada por neurocirurgiões experientes, acompanhados por uma equipe multidisciplinar incluindo neurofisiologistas e neurologistas quando necessário. Como candidato à cirurgia de epilepsia fui devidamente esclarecido quanto aos riscos e benefícios decorrentes do procedimento cirúrgico pelos profissionais do Serviço de Epilepsia da FCM-UNICAMP e estive de acordo com a realização do procedimento.

Este estudo não vai interferir na conduta clínica ou cirúrgica de rotina do nosso serviço. O sigilo será mantido em todos os estudos colaborativos através da utilização de um número de código para a identificação dos indivíduos participantes.

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 de acordo com o Protocolo de Cirurgia de Epilepsia desta instituição.

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

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, a 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.

SIGILO:

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.

RISCO E DESCONFORTO:

O único desconforto relacionado a este exame é o ruído intermitente durante os primeiros 15 minutos. Depois disso o ruído será muito menor. O pessoal técnico providenciará tapa-ouvidos para me deixar mais confortável.

Uma das principais vantagens da ressonância magnética é que esta não utiliza raios X ou outro tipo de radiação ionizante, ao contrário de outros tipos de exame radiológicos. As imagens são obtidas graças a um campo magnético (imã), um transmissor e receptor de ondas de rádio e um computador que é utilizado para obter as informações bioquímicas e imagens da anatomia interna. Não existem efeitos nocivos associados com a ressonância magnética dentro das condições utilizadas atualmente.

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 imã 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.

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.

FORNECIMENTO DE INFORMAÇÃO ADICIONAL:

Eu entendo que posso requisitar informações adicionais relativas ao estudo a qualquer momento. O Dr. Fernando Cendes ou a mestranda Daniela Alves Fernandes, tel (19) 3521-9217 estarão disponíveis para responder minhas questões e preocupações. Em caso de recurso, dúvidas ou reclamações entrar em contato com a secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Ciências Médicas-UNICAMP, tel. (19) 3521-8936.

AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA:

A avaliação neuropsicológica pacientes permite que se faça um estudo detalhado das funções cognitivas, emocionais e comportamentais, sendo realizada por meio de um conjunto de testes e procedimentos padronizados e não invasivos. Serão utilizados instrumentos apropriados para avaliação de memória. Os procedimentos serão previamente esclarecidos ao paciente.

CONTROLES:

Os indivíduos controles que aceitarem a participar deste estudo, serão submetidos aos mesmos procedimentos dos pacientes (ressonância magnética e avaliação neuropsicológica), exceto a cirurgia.

Eu confirmo que o(a) Dr(a). Daniela Alves Fernandes e Fernando Cendes, me explicaram o objetivo do estudo, os procedimentos aos quais serei submetido e os riscos, desconforto e possíveis vantagens advindas desse projeto de pesquisa. Eu li e compreendi esse formulário de consentimento e estou de pleno acordo em participar desse estudo.

_____

Nome do participante ou responsável

_____ _____

Assinatura do participante ou responsável data

_____

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 formulário de consentimento ao participante ou responsável.

_____

Nome do pesquisador ou associado

_____ _____

Assinatura do pesquisador ou associado data

Anexo II: Aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa

CEP, 29/03/10
(Grupo III)

PARECER CEP: N° 045/2010 (Este n° deve ser citado nas correspondências referente a este projeto)
CAAE: 0034.0.146.000-10

I - IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: **"RELAÇÃO ENTRE VOLUME HIPOCAMPAL E VOLUME DE RESSECÇÃO CIRÚRGICA COM CONTROLE DE CRISES E DESEMPENHO DE MEMÓRIA EM PACIENTES COM EPILEPSIA DE LOBO TEMPORAL MESIAL SUBMETIDOS A TRATAMENTO CIRÚRGICO".**
PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Daniela Alves Fernandes
INSTITUIÇÃO: Hospital das Clínicas/UNICAMP
APRESENTAÇÃO AO CEP: 05/02/2010
APRESENTAR RELATÓRIO EM: 29/03/11 (O formulário encontra-se no *site* acima)

II - OBJETIVOS

Realizar estudo longitudinal através do acompanhamento de pacientes com epilepsia do lobo temporal submetidos a cirurgia amígdalo-hipocampectomia, comparando os resultados pré- e pós-operatórios em relação à eficácia da cirurgia no controle das crises e a melhora dos aspectos clínicos.

III - SUMÁRIO

Serão recrutados 40 pacientes do Ambulatório de Epilepsia do Hospital das Clínicas/UNICAMP, submetidos ao tratamento cirúrgico para epilepsia do lobo temporal mesial, refratários às drogas antiepilépticas e com habilidade para fornecer consentimento para o estudo. Serão excluídos pacientes com contra-indicação para o exame de ressonância magnética, doença neurológica progressiva, gravidez e cirurgia prévia para epilepsia. Serão realizados os seguintes procedimentos: volumetria e segmentação do hipocampo, volumetria da lacuna cirúrgica, avaliação da memória e do controle das crises utilizando a escala de Engel. 40 indivíduos controles normais serão incluídos para a comparação dos resultados de volumetria. É importante reiterar que o presente projeto não irá interferir na conduta clínica de rotina do serviço.

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

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

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.

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

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

ANEXO III: Tabela de valores das avaliações neuropsicológicas pré-operatórias.

PACIENTES	QI estimado	WMS-R Memória Geral	WMS-R Memória Verbal	WMS-R Memória Visual	WMS-R Evocação Tardia
P1	78	-1.51	-1.38	-1.27	-1.73
P2	83	-1.83	-1.38	-1.47	-3.01
P3	89	-1.06	-0.93	-1.14	-0.81
P4	97	1.42	1.72	0.07	-0.1
P5	89	-0.42	-0.54	-0.11	-0.59
P6	85	0.97	1.66	0.89	0.17
P7	92	-0.1	-0.15	-0.05	-0.95
P8	73	-1.57	-1.12	-1.27	-2.51
P9	91	-1.45	-1.06	-1.14	-0.81
P10	100	1.23	1.53	-0.05	1.95
P11	78	-0.17	-0.09	-0.37	-0.38
P12	103	1.74	1.66	0.65	1.6
P13	106	-0.69	-0.78	-0.1	-1.13
P14	94	-0.29	0.23	-1.45	0.42
P15	88	-1.06	-1	-0.37	-0.66
P16	80	-2.79	-2.03	-2.89	-2.79
P17	83	-2.53	-2.1	-1.72	-3.15
P18	83	-2.34	-1.77	-2.31	-2.16
P19	106	1.29	1.4	0.26	1.38
P20	78	-0.04	-0.02	-0.05	-0.74
P21	100	-0.1	-0.22	0.07	-0.59
P22	80	0.21	-0.28	1.49	0.18
P23	103	1.74	1.46	1.17	0.6
P24	97	1.1	1.33	0.07	0.6
P25	83	-1.57	-1.25	-1.4	-1.45
P26	83	-0.17	-0.22	-0.18	-0.1
P27	97	-2.79	-2.55	-2.31	-2.79
P28	80	-1.06	-1.25	-0.31	-0.24
P29	89	-1.76	-1.71	-1.02	-1.09
P30	83	-0.87	-0.35	-1.85	-1.37
P31	89	0.02	1.01	-1.47	-0.24
P32	89	-1.38	-1.19	-1.14	-1.09
P33	97	1.36	1.66	0.07	1.67
P34	80	-0.81	-0.61	-1.14	-0.1
P35	78	-2.21	-2.1	-1.21	-1.73
P36	92	-0.55	-0.28	-1.02	-1.45
P37	80	-2.79	-2.42	-1.85	-3.15
P38	94	-0.81	-0.67	-0.95	-0.45
P39	115	0.08	0.23	-0.31	-0.38
P40	111	2.64	2.5	1.68	2.94
P41	89	-0.23	-0.28	-0.18	-0.45
P42	88	-1.7	-1.84	-0.18	-1.09
P43	94	-1.25	-0.93	-1.27	-1.16
P44	86	-0.74	-0.61	-1.02	-1.16
P45	92	0.21	0.55	-0.5	0.25
P46	92	0.08	0.03	0.26	1.17
P47	92	-0.04	0.07	-0.11	-1
P48	83	-1.38	-1.06	-1.53	-1.45
P49	78	-1.45	-1.12	-1.4	-1.73

QI: coeficiente de inteligência; WMS-R: Wechsler Memory Scale-revised.

ANEXO IV: Tabela de valores das avaliações neuropsicológicas pós-operatórias.

PACIENTES	QI est.	WMS-R Mem. Geral	WMS-R Mem. Verbal	WMS-R Mem. Visual	WMS-R Evoc. Tardia	RAVLT A1-A5	RAVLT B1	RAVLT A6	RAVLT A7	RAVLT Rec
P1	77	-4.07	-2.93	-3	-2.93	32	3	8	0	-3
P2	72	-1.33	-0.87	-1.87	-1.53	38	4	8	6	5
P3	88	-2.87	-2.47	-1.67	-1.8	48	4	11	10	8
P4	83	-1.73	-1.4	-1.67	1.06	56	5	9	6	12
P5	94	-1.2	-0.33	-2.4	-1.27	61	5	11	10	11
P6	100	-0.73	-0.2	-1.53	-1.27	40	4	7	4	10
P7	97	-0.73	-0.2	-1.47	-0.53	58	8	14	12	13
P8	66	-3.27	-2.6	-2.53	-2.67	55	5	12	14	13
P9	86	-1.73	-1.13	-2.47	-1.93	55	12	7	5	5
P10	94	0.67	0.87	-0.13	1.07	51	8	8	9	8
P11	83	-1.67	-1.4	-1.73	-2.13	52	4	13	9	10
P12	100	-0.67	-0.8	-0.13	-0.93	55	5	12	9	14
P13	97	-2.06	-2.2	-0.93	-1.73	40	5	5	5	6
P14	94	-0.27	0	-0.4	0.87	63	9	15	13	15
P15	83	-1.67	-0.13	-3.67	-1.6	37	7	11	12	11
P16	89	-3.47	-3.27	-2.13	-2.27	29	3	5	3	9
P17	80	-3.2	-2.93	-1.47	-2.87	34	4	1	0	7
P18	71	-4	-2.47	-3.7	-3.13	32	1	7	4	7
P19	103	-0.33	-0.73	0.53	-0.33	57	3	11	14	14
P20	71	-0.7	-0.27	-1.07	-1	46	5	7	10	10
P21	86	-2.33	-2.4	-0.8	-2.4	38	4	1	2	8
P22	80	-3.7	-1.73	-0.93	-1.53	51	6	7	11	8
P23	86	0.13	0.33	-0.13	-0.13	42	4	9	7	14
P24	94	-0.93	-1	-0.53	-2.13	43	4	5	6	11
P25	71	-4.73	-3.33	-3.27	-2.87	25	2	1	2	0
P26	88	-2.47	-1.73	-2	-2.33	43	4	8	4	11
P27	83	-4.2	-2.87	-3.47	-2.87	27	3	4	3	-5
P28	58	-2.87	-1.8	-3.27	-2.47	37	3	4	6	-2
P29	83	-3.73	-2.73	-3.87	-2.67	33	3	5	5	4
P30	59	-5.27	-3.33	-3.87	-3.53	17	2	0	0	2
P31	80	-2	-1.13	-2.53	-1.93	41	2	8	5	5
P32	83	-3.4	-2.93	-2	-2.47	36	3	5	4	6
P33	86	-0.67	-0.47	-0.93	-0.4	46	5	8	11	12
P34	77	-3.2	-2.53	-2.53	-2.8	37	4	4	5	5
P35	75	-4.2	-3.13	-2.93	-3.07	29	6	6	2	-4
P36	80	-2	-1.2	-2.53	-1.87	24	2	7	7	7
P37	65	-5.2	-3	-4.27	-3.47	17	1	2	3	4
P38	72	-1.53	-1	-1.73	-1.67	43	3	7	4	8
P39	103	-0.53	-0.33	-0.67	-0.27	46	5	8	6	6
P40	114	0.73	0.6	0.53	1.4	72	10	14	15	15
P41	83	-3.33	-2.47	-2.87	-2.93	45	3	7	7	7
P42	65	-3.6	-3.07	-2	-3	32	4	1	2	1
P43	83	-1.2	-1.07	-1.07	-2.6	40	5	3	3	10
P44	77	-2.67	-2.53	-1.33	-2.13	30	2	4	3	9
P45	83	-0.93	-0.93	-0.53	-1.26	43	5	5	5	11
P46	83	-2.4	-2.13	-1.47	-2.27	36	4	4	3	1
P47	88	-3.2	-2.67	-2.67	-3.67	33	5	4	3	7
P48	57	-3.2	-2.67	-2	-2.93	42	7	4	5	-1
P49	80	-2.47	-1.87	-2.47	-3.13	42	4	4	4	9

QI est.: coeficiente de inteligência estimado; WMS-R: Wechsler Memory Scale-revised; RAVLT: Rey Auditory Verbal Learning; mem.: memória; evoc.: evocação; rec.: reconhecimento.

ANEXO V: Tabela de valores em mm^3 das volumetrias de hipocampos e lacuna cirúrgica – Pacientes.

PACIENTES	HIP DIR PRÉ	HIP DIR PÓS	HIP ESQ PRÉ	HIP ESQ PÓS	LAC HIP DIR	LAC HIP ESQ
P1	3682		5348	5314	15027	
P2	3969		5751	6323	12674	
P3	4129		5945	5580	18245	
P4	5381	5618	4070			3183
P5	4401		5835	5452	12340	
P6	3886		5813	5044	28296	
P7	5422		4965	5497	19772	
P8	4515		5304	5382	7533	
P9	5742	5602	4513			6010
P10	4528		5900	5676	5276	
P11	3814		5952	5345	10253	
P12	4236		5800	5405	25202	
P13	5868	5389	4673			13670
P14	4607		5162	4802	20605	
P15	5225		5518	5147	5923	
P16	6778	5814	3894			26565
P17	5541	5803	3885			15364
P18	5461	5346	3951			14074
P19	2699		5745	5829	18729	
P20	2879		4549	4892	14310	
P21	5057	4824	3215			13549
P22	5740	5459	3394			6259
P23	4851		5973	5125	12575	
P24	5618	5280	3919			11721
P25	5624	5451	4607			21932
P26	4178		5435	4648	24390	
P27	5002	4729	3260			9128
P28	3803		5686	5866	10636	
P29	4642		5336	4666	12107	
P30	4573	4385	3752			17514
P31	3901		5740	5394	8553	
P32	5421	4902	3270			8588
P33	4221		5340	5329	15820	
P34	5110	4529	2925			14013
P35	5462	5363	3924			12290
P36	5826	5871	3444			23683
P37	5413	5392	3324			15000
P38	5470	5031	3898			18003
P39	5675	5169	3618			19418
P40	4402		5207	5351	19144	
P41	4230		5334	5156	6709	
P42	5125	5563	4392			8484
P43	4287	4095	2757			4710
P44	5396	5213	2864			5858
P45	4481	5636	3172			14014
P46	5377	5227	4015			38045
P47	4880	4995	4116			31368
P48	5551	4947	3153			5012
P49	3605		3765	3650	6649	
P50	4301		6011	5824	15357	
P51	5304	5221	3306			18290
P52	4587	5128	3394			8588
P53	4095		5475	5324	7438	
P54	5750	5865	4111			23586
P55	3705		4835	5631	24861	

Hip.: hipocampo; dir. direito; esq,: esquerdo; lac.: lacuna.

ANEXO VI: Valores em mm^3 de volumetrias de hipocampos – Controles.

CONTROLES	HIP DIR 1	HIP DIR 2	HIP ESQ 1	HIP ESQ 2
C1	5440	4902	5516	5262
C2	5099	5177	4971	5322
C3	5626	5300	5504	5093
C4	5036	5511	4936	5366
C5	4994	5113	4978	5374
C6	5027	5542	5154	5482
C7	5748	5178	4866	4682
C8	5075	5046	5116	5083
C9	6898	6828	6570	6278
C10	5120	5822	4702	5012
C11	6366	5452	5747	5664
C12	4627	4802	5162	4131
C13	6299	6152	6093	6048
C14	4898	5821	4154	5061
C15	5078	4892	4796	4985
C16	5643	5611	5383	5422
C17	5495	5593	5836	5652
C18	5835	6050	5630	5780
C19	5007	5417	5182	5225
C20	6681	6813	6221	6624
C21	5319	5422	5402	5754
C22	5612	5256	5383	5316
C23	4862	5087	5432	5128
C24	6160	5971	5855	5736
C25	4487	5172	4953	4806
C26	4929	5033	5063	4959
C27	5270	4744	5105	4679
C28	4535	4670	4808	5290
C29	5286	4824	5340	5505

Hip.: hipocampo; dir.: direito; esq.: esquerdo; 1: primeira imagem; 2: segunda imagem.