

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

SAMANTA FABRÍCIO BLATTES DA ROCHA

**AVALIAÇÃO DA MEMÓRIA ESPACIAL EM PACIENTES
PORTADORES DE EPILEPSIA COM ESCLEROSE HIPOCAMPAL**

CURITIBA

2008

SAMANTA FABRICIO BLATTES DA ROCHA

**AVALIAÇÃO DA MEMÓRIA ESPACIAL EM PACIENTES
PORTADORES DE EPILEPSIA COM ESCLEROSE HIPOCAMPAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular, como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre, Setor de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Anete Curte Ferraz

CURITIBA

2008

*Dedico este trabalho à minha mãe que me
ensina a sentir
Dedico este trabalho ao meu pai que me
ensinou a pensar
Dedico este trabalho ao meu marido que me
ensina a conjugar
Dedico este trabalho à minha filha que me
ensina a me doar
Dedico este trabalho a Deus, que me ensina a
preciosa arte de amar.*

Em memória

*Pai, que você esteja neste momento voando
nas asas de um anjo, dando aquele seu
sorriso e dizendo algo como... "Eu sabia que
você conseguiria"... Sua lembrança me fez
continuar...*

Fique em paz

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha professora orientadora Dr.^a Anete Curte Ferraz, pelo apoio, amizade e orientação ao longo desta jornada e por toda confiança depositada no meu bom senso. Descobrimos juntas que, com perseverança, tudo pode dar certo no final.

Agradeço ao meu marido Fábio, companheiro de dias e noites pelo seu apoio. Sem sua presença muitas tarefas teriam sido simplesmente impossíveis de serem realizadas, especialmente trocar fraldas e digitar tabelas ao mesmo tempo. Obrigada por agüentar a falta de atenção e o cansaço. É nos tempos de dificuldades que o amor se renova e fortalece. Amo você.

À minha mãe, sempre me lembrando que sou capaz, mesmo nos momentos mais nebulosos. Sua tenacidade me serve de exemplo sempre. Você não me deixa esquecer que o conhecimento sem a compaixão é vazio. Amo você.

Às minhas irmãs, que acreditam *mesmo* que eu posso de alçar vôos. Sua crença me ajuda a crer. Amo vocês.

Ao Marcos Traple, cuja importância em minha vida não há como medir. Você é a bússola nas águas calmas e nas águas revoltas da minha vida e da minha alma. Não preciso dizer mais.

À minha amiga Ticyana, que sempre um passo à frente, foi me mostrando o caminho para sobreviver em meio às turbulências. Ser sua amiga é um privilégio.

À amiga Meroby, segurando, segurando e segurando a barra e sempre me dizendo que tudo vai ficar bem. Um beijo no coração.

À minha secretária e amiga Ana Maria, sempre se contorcendo para tentar encaixar pacientes e fazer sobrar tempo para que eu pudesse almoçar, respirar, me cuidar. Você me ensina sempre que honestidade e respeito são alicerces fundamentais da vida.

Ao Dr. Pedro Kowacs, que incentivou meu trabalho e gentilmente me encaminhou pacientes para a pesquisa. Pela sua paciência e carinho, muito obrigado. Você faz as coisas parecerem mais simples quando a minha cabeça começa a complicar tudo.

À minha amiga, Dr.^a Flávia Folador, que sempre torceu por mim e me ajudou com seus pacientes, com suas palavras e sua confiança.

Ao Dr. Murilo Meneses, em cuja convivência acabo sempre aprendendo algo. Mesmo aquilo que não quero ver.

À Dr.^a Ester London, que me abriu as portas de seu ambulatório para me ajudar a selecionar pacientes. Muitas vezes a mão estendida vem de onde menos se imagina.

Ao meu amigo André, que sempre me mostra que a amizade comporta as diferenças. Sua presença em momentos tristes e alegres me mostra sempre que é possível viver sozinho, mas que certamente isto não é felicidade.

Ao meu amigo Marcos, que sempre me socorreu nos momentos de desespero. Com você a vida é mais divertida.

À minha amiga Paula, cuja presença em minha vida eu quero sempre. Amo sua fragilidade, sua força, sua constância e seu caráter.

Aos meus amigos, que tiveram que conviver com minha ausência durante vários períodos: mesmo sentindo sua falta eu sempre soube que algum dia a vida voltaria ao normal; ou não!

Ao meu pai: aquele que nunca colocou limites para minha eterna curiosidade e sede de saber. Aquele que nunca duvidou de mim e que fez sua viagem final antes que pudesse ver o fim desta empreitada. Obrigada por ter sido um guia em minha vida: será sempre o "Arqueiro", lançando suas flechas em direção ao infinito. Amo você para sempre.

À minha filha, Tabatha, luz dos meus olhos que resolveu chegar em meio ao mestrado, aumentando a trepidação do caminho e enchendo, porém, a estrada de flores e perfumes. Vieste no momento em que a renovação da vida foi mais necessária, preenchendo os espaços vazios de minha alma. Obrigada por você existir.

Aos pacientes portadores de epilepsia, tanto aqueles que participaram desta pesquisa, doando seu tempo para esta pesquisadora, quanto aqueles com os quais convivo em meu cotidiano: vocês são a razão disto tudo. Com vocês sou um eterno aprendiz.

Aos colegas do Instituto de Neurologia de Curitiba, que deram apoio ao meu trabalho, facilitando meus objetivos em vários momentos.

À equipe de psicologia do Hospital Ecoville, Luciana e Elis: sem vocês eu certamente teria enfrentado muitas situações difíceis: obrigada por estarem tão presentes ao longo deste último ano.

Meu muito obrigado a Deus, por me dar forças sempre que estou cansada; por me dar esperança quando tudo parece perdido; por guiar meus passos quando me perco em qualquer atalho da vida. Por fazer sempre o sol brilhar com intensidade dentro de mim.

A todos aqueles que direta ou indiretamente me auxiliaram a concluir esta etapa importante: há muitas coisas nesta vida que se consegue sozinho, mas não tem a mesma graça.

Entre:

*Já ouvi histórias demais sobre a audácia heróica.
Conte-me como você desmorona quando esbarra no muro,
o lugar que você não pode transpor pela força da sua vontade
O que conduz você para o outro lado deste muro,
para a frágil beleza da sua condição humana?*

Dreamer

E...

Não sabendo que era impossível, ele foi lá e fez...

Jean Corteau

*...Há inúmeras possibilidades ao alcance de
nossas mãos, porém o caminho do
conhecimento só quando aliado ao caminho
do amor é que nos conduz à sabedoria.*

RESUMO

A Epilepsia do Lobo Temporal (ELT) tem sido associada a vários distúrbios cognitivos, dentre os quais o mais estudado é a memória. Descreve-se na literatura alterações da memória verbal na Epilepsia do Lobo Temporal Esquerdo (ELTE) e da memória não verbal (visual e espacial) na Epilepsia do Lobo Temporal Direito (ELTD). Muitas teorias vêm se desenvolvendo com o intuito de se compreender como funciona a memória espacial, dentre elas a teoria do mapeamento espacial. Estudos sugerem (KESSELS et al., 2001) que a capacidade de aprendizagem de relações métricas euclidianas seria a etapa do processo da memória espacial dependente do funcionamento do hipocampo direito. Nunn et al. (1998) utilizou um teste de aprendizagem espacial com desenhos abstratos encontrando disfunções em pacientes submetidos a Lobectomia Temporal Direita (LTD). Por outro lado trabalhos recentes (JAMUS; MADER, 2005) sugerem que o uso da Figura Complexa de Rey (CFT) não discrimina adequadamente entre disfunções do lado direito e do lado esquerdo por ser este um teste facilmente verbalizável. Nosso estudo teve por objetivo avaliar pacientes com EMTD e EMTE através de uma versão modificada do teste utilizado por Nunn, para verificar a sensibilidade deste instrumento em pacientes não operados. Outro objetivo foi comparar os resultados obtidos com as queixas relatadas pelos paciente através do uso de um questionário de auto-avaliação da memória (MASQ – questionário de auto-avaliação da memória (Multiple Ability Self-Report Questionnaire)). 24 sujeitos (10 EMTD, 7 EMTE e 7 GC) compuseram a amostra deste estudo, equiparados em termos de faixa etária e escolaridade. A aplicação do teste foi acrescida de sub-testes da Bateria WAIS (Vocabulário, Semelhanças, Completar Figuras e Cubos) além de testes de memória verbal (Memória Lógica, da Bateria WMS), teste de memória visuo-espacial (CFT) e questionário de avaliação de efeitos colaterais farmacológicos (AEP-Adverse Events Profile). Nossos resultados mostraram um efeito significativo no teste de memória espacial na etapa de localização tardia de posições espaciais para o grupo com ELTD tanto em comparação com o GC quanto em comparação com o grupo com ELTE. Nas outras etapas do teste o desempenho dos três grupos foi similar (aprendizagem visual, e reconhecimento e evocação visual tardia). Adicionalmente observou-se com o uso da CFT alteração da função no grupo com ELTD em relação ao GC, mas não em relação ao grupo com EMTE. Além disto O uso do MASQ não auxiliou a discriminar déficits de memória verbal ou visual. Nosso estudo corrobora a teoria de que a aprendizagem de relações métricas euclidianas está afetada em sujeitos portadores de ELTD e que o uso do teste auxilia a discriminar entre disfunção do LTD e LTE mesmo em paciente não submetidos à LTD.

ABSTRACT

Temporal lobe epilepsy has been associated to several cognitive disorders among which memory deficits are distinguished. It has been well described the verbal memory deficit in the Left Temporal Lobe Epilepsy and the nonverbal memory deficit in the Right Temporal Lobe Epilepsy (visual and spatial). There are several theories about how the spatial memory works. Among them the spatial map theory has a large evidence. Some papers (Kessels, 2001) has demonstrated that the learning of positional metric (Euclidean) informations is a part of the process involved with spatial memory that depends on the right hippocampal system. Nunn et al. (1998) used a spatial memory task with eight abstracts designs and found a disfunction on a Right Temporal Lobectomy (RTL) group. On the other hand, recent studies has been demonstrated that Rey Complex Figure Test (CFT) has a poor discrimination between the right and left temporal lobe disfunction, due to the facility to require verbal encoding strategies. Our objective was to evaluate RMTL and LMTL patients through the modified version of the task used by Nunn to verify its sensitivity with patients without temporal lobectomy. Another point was comparing the results concerned to the memory and complaints associated with this function reported by the patients. The Multiple Ability Self-Report Questionnaire (MASQ) was selected for this purpose. Twenty-four subjects were selected (10 RMTL, 7 LMTL and 7 normal control) for this study, matched by age and school degree. Also four subtests of WAIS (Vocabulary, Similarities, Picture Completion and Block Design) were included, as well the Logical Memory (a verbal memory task of WMS), the CFT and a self-report side-effect questionnaire (Adverse Events Profile). Our results showed a significant difference between the three groups overall on the delayed spatial metric location, and showed that the RTML group demonstrated a significantly greater displacement than controls and LTML groups. The others measurements showed no important difference (visual learning, recognition and delayed visual recall). The MASQ self-report also did not contribute for visual or verbal memory deficits discrimination. Our study corroborates the idea that positional memory (measured by delayed metric spatial memory) is affected in the RTML group only. The procedure supports the notion that we can differentiate RTL and LTL disfunction using this neuropsychological instrument even in those patients without temporal lobectomy.

LISTA DE QUADROS

1	TABELA DEMONSTRATIVA DAS MEDICAÇÕES E RESPECTIVAS DOSES USADAS PELOS PACIENTES COM EMTE.....	47
2	TABELA DEMONSTRATIVA DAS MEDICAÇÕES E RESPECTIVAS DOSES USADAS PELOS PACIENTES COM EMTD.....	47
3	MEDICAÇÕES MAIS FREQUENTEMENTE USADAS.....	48
4	DOMINÂNCIA MANUAL NO GRUPO COM EMTE	48
5	DOMINÂNCIA MANUAL NO GRUPO COM EMTD	48

LISTA DE FIGURAS

1	DESENHOS ABSTRATOS UTILIZADOS NO TESTE DE MEMÓRIA ESPACIAL	42
2	GRÁFICO DEMONSTRATIVO DO PERCENTUAL RELATIVO À ESCOLARIDADE DOS VOLUNTÁRIOS DA PESQUISA ENGLOBALANDO GRUPO COM EMTE, EMTD E GC	49
3	HISTOGRAMA COMPARATIVO DA MÉDIA DE QUEIXAS DE DIFICULDADES DE MEMÓRIA REFERIDAS PELOS GRUPOS COM EMTD E EMTE. OS VALORES DOS ESCORES TOTAIS SÃO EXPRESSOS EM MÉDIA ± EPM. ANOVA DE UMA VIA SEGUIDA PELO TESTE DE DUNCAN ($p < 0,6316$)	50
4	HISTOGRAMA COMPARATIVO DA MÉDIA DE QUEIXAS DE DIFICULDADES DE MEMÓRIA VERBAL E NÃO VERBAL, REFERIDAS PELOS GRUPOS COM EMTD E EMTE. OS VALORES DOS ESCORES TOTAIS SÃO EXPRESSOS EM MÉDIA ± EPM. MEMÓRIA VERBAL (MASQ VERB): ANOVA DE UMA VIA SEGUIDA PELO TESTE DE DUNCAN ($p < 0,6430$). MEMÓRIA NÃO VERBAL (MASQ N VERB): ANOVA DE UMA VIA SEGUIDA PELO TESTE DE DUNCAN ($p < 0,7008$)	51
5	HISTOGRAMA COMPARATIVO DA MÉDIA DE QUEIXAS DE EFEITOS COLATERAIS MEDICAMENTOSOS REFERIDOS PELOS GRUPOS EM USO DE POLITERAPIA (POLI) E MONOTERAPIA (MONO). OS VALORES DOS ESCORES TOTAIS SÃO EXPRESSOS EM MÉDIA ± EPM. ANOVA DE UMA VIA SEGUIDA PELO TESTE DE DUNCAN ($p < 0,6990$)	51
6	HISTOGRAMA COMPARATIVO DA MÉDIA DE QUEIXAS DE EFEITOS COLATERAIS MEDICAMENTOSOS REFERIDOS PELOS GRUPOS COM EMTD E EMTE. OS VALORES DOS ESCORES TOTAIS SÃO EXPRESSOS EM MÉDIA ± EPM. ANOVA DE UMA VIA SEGUIDA PELO TESTE DE DUNCAN ($p < 0,7008$)	52
7	HISTOGRAMA COMPARATIVO DA MÉDIA DE QUEIXAS DE EFEITOS COLATERAIS DOS DOIS FATORES LIGADOS À COGNIÇÃO (CONCENTRAÇÃO E MEMÓRIA) REFERIDOS PELOS GRUPOS COM EMTD E EMTE. OS VALORES DOS ESCORES TOTAIS SÃO EXPRESSOS EM MÉDIA ± EPM. ANOVA DE UMA VIA SEGUIDA PELO TESTE DE DUNCAN ($p < 0,5269$)	52
8	HISTOGRAMA COMPARATIVO DA MÉDIA DE QUEIXAS DE EFEITOS COLATERAIS DOS DOIS FATORES LIGADOS À COGNIÇÃO (CONCENTRAÇÃO E MEMÓRIA) REFERIDOS PELOS GRUPOS EM USO DE POLITERAPIA (POLI) E MONOTERAPIA (MONO). OS VALORES DOS ESCORES TOTAIS SÃO EXPRESSOS EM MÉDIA ± EPM. ANOVA DE UMA VIA SEGUIDA PELO TESTE DE DUNCAN ($p < 0,1000$)	53
9	COMPARAÇÃO DA MÉDIA DE DESEMPENHO DOS GRUPOS EXPERIMENTAIS (EMTD, EMTE E GC) NOS SUB-TESTES DE INTELIGÊNCIA VERBAL, VOCABULÁRIO (VOC) E SEMELHANÇAS (SEM) DA ESCALA WAIS. OS VALORES DOS ESCORES TOTAIS SÃO EXPRESSOS EM MÉDIA ± EPM. SUB-TESTE VOC: ANOVA DE UMA VIA SEGUIDA PELO TESTE DE DUNCAN ($p < 0,3741$). SUB-TESTE SEM: ANOVA DE UMA VIA SEGUIDA PELO TESTE DE DUNCAN ($p < 0,3368$)	54

10	COMPARAÇÃO DA MÉDIA DE DESEMPENHO DOS GRUPOS EXPERIMENTAIS (EMTD, EMTE E GC) NOS SUB-TESTES DE INTELIGÊNCIA NÃO VERBAL, COMPLETAR FIGURAS (C FIG) E CUBOS (CUB) DA ESCALA WAIS. OS VALORES DOS ESCORES TOTAIS SÃO EXPRESSOS EM MÉDIA ± EPM. SUB-TESTE C FIG: ANOVA DE UMA VIA SEGUIDA PELO TESTE DE DUNCAN ($p < 0,8304$). SUB-TESTE CUB: ANOVA DE UMA VIA SEGUIDA PELO TESTE DE DUNCAN ($p < 0,3399$).....	54
11	COMPARAÇÃO DA MÉDIA DE DESEMPENHO DOS GRUPOS EXPERIMENTAIS (EMTD, EMTE E GC) NO TESTE DE MEMÓRIA VERBAL IMEDIATA (MIV) DA ESCALA WMS. OS VALORES DOS ESCORES TOTAIS SÃO EXPRESSOS EM MÉDIA ± EPM. ANOVA DE UMA VIA SEGUIDA PELO TESTE DE DUNCAN ($p < 0,0647$). HÁ DIFERENÇA SIGNIFICATIVA ENTRE O GRUPO COM EMTE E O GC ($p < 0,0229$).....	55
12	COMPARAÇÃO DA MÉDIA DE DESEMPENHO DOS GRUPOS EXPERIMENTAIS (EMTD, EMTE E GC) NO TESTE DE MEMÓRIA VERBAL TARDIA (MTV) DA ESCALA WMS. OS VALORES DOS ESCORES TOTAIS SÃO EXPRESSOS EM MÉDIA ± EPM. ANOVA DE UMA VIA SEGUIDA PELO TESTE DE DUNCAN ($p < 0,0017$). HÁ DESEMPENHO SIGNIFICATIVAMENTE INFERIOR DO GRUPO COM EMTE COMPARADO AO GC ($p < 0,0005$) BEM COMO QUANDO COMPARADO AO GRUPO COM EMTD ($p < 0,0095$).....	55
13	COMPARAÇÃO DA MÉDIA DE DESEMPENHO DOS GRUPOS EXPERIMENTAIS (EMTD, EMTE E GC) NO TESTE DE MEMÓRIA NÃO VERBAL, NA ETAPA DE ORGANIZAÇÃO VISUO-ESPACIAL (COP). OS VALORES DOS ESCORES TOTAIS SÃO EXPRESSOS EM MÉDIA ± EPM. ANOVA DE UMA VIA ($p < 0,4329$).....	56
14	COMPARAÇÃO DA MÉDIA DE DESEMPENHO DOS GRUPOS EXPERIMENTAIS (EMTD, EMTE E GC) NO TESTE DE MEMÓRIA NÃO VERBAL, NA ETAPA DE MEMÓRIA NÃO VERBAL IMEDIATA (MNVI). OS VALORES DOS ESCORES TOTAIS SÃO EXPRESSOS EM MÉDIA ± EPM. ANOVA DE UMA VIA SEGUIDA PELO TESTE DE DUNCAN ($p < 0,0101$). O DESEMPENHO DO GRUPO COM EMTD FOI INFERIOR AO DO GC ($p < 0,0048$).....	57
15	COMPARAÇÃO DA MÉDIA DE DESEMPENHO DOS GRUPOS EXPERIMENTAIS (EMTD, EMTE E GC) NO TESTE DE MEMÓRIA NÃO VERBAL, NA ETAPA DE MEMÓRIA NÃO VERBAL TARDIA (MNVT). OS VALORES DOS ESCORES TOTAIS SÃO EXPRESSOS EM MÉDIA ± EPM. ANOVA DE UMA VIA SEGUIDA PELO TESTE DE DUNCAN ($p < 0,0132$). O DESEMPENHO DO GRUPO COM EMTD FOI INFERIOR AO DO GC ($p < 0,0063$).....	57
16	HISTOGRAMA COMPARATIVO DA MÉDIA DE NÚMERO DE TENTATIVAS NECESSÁRIAS PARA QUE OS PARTICIPANTES CONSEGUISSEM REPRODUZIR AO MENOS SEIS DAS OITO FIGURAS (TOT TENT). OS VALORES DOS ESCORES TOTAIS SÃO EXPRESSOS EM MÉDIA ± EPM. ANOVA DE UMA VIA SEGUIDA PELO TESTE DE DUNCAN ($p < 0,1067$).....	58

17	HISTOGRAMA COMPARATIVO DA APRENDIZAGEM INICIAL MÉDIA DOS PARTICIPANTES DOS TRÊS GRUPOS ESTUDADOS (TOT TENT INIC). OS VALORES DOS ESCORES TOTAIS SÃO EXPRESSOS EM MÉDIA \pm EPM. ANOVA DE UMA VIA SEGUIDA PELO TESTE DE DUNCAN ($p < 0,1848$)	59
18	HISTOGRAMA COMPARATIVO DA MÉDIA DA QUALIDADE DA APRENDIZAGEM INICIAL DOS PARTICIPANTES DOS TRÊS GRUPOS ESTUDADOS (QL TENT 1). OS VALORES DOS ESCORES TOTAIS SÃO EXPRESSOS EM MÉDIA \pm EPM. ANOVA DE UMA VIA SEGUIDA PELO TESTE DE DUNCAN ($p < 0,1848$)	59
19	HISTOGRAMA COMPARATIVO DA MÉDIA DE REPRODUÇÃO IMEDIATA (APÓS 3 m) DOS PARTICIPANTES DOS TRÊS GRUPOS ESTUDADOS (REP 3 m). OS VALORES DOS ESCORES TOTAIS SÃO EXPRESSOS EM MÉDIA \pm EPM. ANOVA DE UMA VIA SEGUIDA PELO TESTE DE DUNCAN ($p < 0,3814$)	60
20	HISTOGRAMA COMPARATIVO DA MÉDIA DE RECONHECIMENTO (APÓS 3 m) DOS PARTICIPANTES DOS TRÊS GRUPOS ESTUDADOS (REC). OS VALORES DOS ESCORES TOTAIS SÃO EXPRESSOS EM MÉDIA \pm EPM. ANOVA DE UMA VIA SEGUIDA PELO TESTE DE DUNCAN ($p < 0,2274$)	60
21	HISTOGRAMA COMPARATIVO DA MÉDIA DE REPRODUÇÃO TARDIA (APÓS 30 m) DOS PARTICIPANTES DOS TRÊS GRUPOS ESTUDADOS (TOT REP 30 m). OS VALORES DOS ESCORES TOTAIS SÃO EXPRESSOS EM MÉDIA \pm EPM. ANOVA DE UMA VIA SEGUIDA PELO TESTE DE DUNCAN ($p < 0,3814$)	61
22	HISTOGRAMA COMPARATIVO DA SOMA ACUMULADA DE DESLOCAMENTOS (APÓS 30 m) DOS PARTICIPANTES DOS TRÊS GRUPOS ESTUDADOS (ACUM TOT). OS VALORES DOS ESCORES TOTAIS SÃO EXPRESSOS EM MÉDIA \pm EPM. ANOVA DE UMA VIA SEGUIDA PELO TESTE DE DUNCAN ($p < 0,0058$)	62
23	HISTOGRAMA COMPARATIVO DA SOMA ACUMULADA DE DESLOCAMENTOS VERTICAIS (APÓS 30 m) DOS PARTICIPANTES DOS TRÊS GRUPOS ESTUDADOS (ACUM TOT VERTIC). OS VALORES DOS ESCORES TOTAIS SÃO EXPRESSOS EM MÉDIA \pm EPM. ANOVA DE UMA VIA SEGUIDA PELO TESTE DE DUNCAN ($p < 0,0700$).	63
24	HISTOGRAMA COMPARATIVO DA SOMA ACUMULADA DE DESLOCAMENTOS HORIZONTAIS (APÓS 30 m) DOS PARTICIPANTES DOS TRÊS GRUPOS ESTUDADOS (ACUM TOT HORIZ). OS VALORES DOS ESCORES TOTAIS SÃO EXPRESSOS EM MÉDIA \pm EPM. ANOVA DE UMA VIA SEGUIDA PELO TESTE DE DUNCAN ($p < 0,2207$)	63
25	HISTOGRAMA COMPARATIVO DO PERCENTUAL DE DESLOCAMENTOS (APÓS 30 m) DOS PARTICIPANTES DOS TRÊS GRUPOS ESTUDADOS (PERCENT DESLOC). OS VALORES DOS ESCORES TOTAIS SÃO EXPRESSOS EM MÉDIA \pm EPM. ANOVA DE UMA VIA SEGUIDA PELO TESTE DE DUNCAN ($p < 0,5668$)	64

LISTA DE ABREVIATURAS

% DESLOC	- Percentual de deslocamentos
ACUM TOT	- Coordenadas métricas acumuladas – soma total
ACUM TOT HORIZ	- Coordenadas métricas acumuladas – horizontal
ACUM TOT VERT	- Coordenadas métricas acumuladas – vertical
AEP	- Escala de avaliação de efeitos colaterais farmacológicos (Adverse Events Profile)
AH	- Amigdalohipocampetomia
AHS	- Amigdalohipocampetomia seletiva
AVLT	- Teste de Aprendizagem verbal de Rey (Rey Auditory Verbal Learning Test)
BVRT-R	- Teste de retenção visual de Benton – Revisado (Benton Visual Retention Test, revisado)
C FIG	- Completar figuras
CAVLT	- Teste de aprendizagem verbal Califórnia (California Verbal Learning Test)
CBA	- Ciclo Básico de Alfabetização
CBZ	- Carbamazepina
CFT	- Figura complexa de Rey-Osterrieth (Rey-Osterrieth Complex Figure Test)
CLB	- Clobazam
CLN	- Clonazepam
COP	- Cópia da figura
CUB	- Cubos
DAEs	- Drogas anti-epilépticas
DPH	- Fenitoína
ELT	- Epilepsia do lobo temporal
ELTD	- Epilepsia do lobo temporal direito
ELTE	- Epilepsia do lobo temporal esquerdo
EMT	- Esclerose mesial temporal

FMRI	- Imagem por Ressonância Magnética Funcional
GC	- Grupo controle
HD	- Hemisfério direito
LTG	- Lamotrigina
MASQ	- Questionário de auto-avaliação da memória (Multiple Ability Self-Report Questionnaire)
MINV	- Memória imediata não verbal
MIV	- Memória imediata verbal
MTNV	- Memória tardia não verbal
MTV	- Memória tardia verbal
OXC	- Oxcarbazepina
PB	- Fenobarbital
PRI	- Primidona
QI	- Quociente de inteligência
QL TENT 1	- Qualidade da primeira tentativa de reprodução
REC	- Reconhecimento
REP 3 MIN	- Memória desenhos 3 “
RNM	- Ressonância Nuclear Magnética
RVLT	- Teste de aprendizagem visual de Rey (Rey visual learning test)
SEM	- Semelhanças
SH	- Sistema hipocampal
SHD	- Sistema hipocampal direito
SHE	- Sistema hipocampal esquerdo
TOT DES REP 30 M	- Memória espacial 30 “ – quantidade de desenhos
TOT TENT	- Total de tentativas
TOT TENT INIC	- Total de desenhos reproduzidos na tentativa inicial
VOC	- Vocabulário
VPA	- valproato de sódio

- WAIS - Escala Weschler de Inteligência para Adultos (Weschler Adult Intelligence Scale)
- WMS - Escala Weschler de Memória (Weschler Memory Scale)
- WMS-R - Escala de Memória Wechesler – Revisada (Wechsler Memory Scale, revised)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	188
1.1	EPILEPSIA	188
1.2	CONSEQUÊNCIAS DA EPILEPSIA	200
1.3	SUBSTRATO NEUROPATOLÓGICO DA EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL	222
1.4	CIRURGIA DE EPILEPSIA	233
1.5	REORGANIZAÇÃO FUNCIONAL E DOMINÂNCIA HEMISFÉRICA NA EPILEPSIA	255
1.6	ASSIMETRIAS INTER-HEMISFÉRICAS	255
1.7	MEMÓRIA ESPACIAL	277
1.8	TEORIAS DA MEMÓRIA ESPACIAL	29
1.8.1	Teoria do Mapeamento Cognitivo	29
1.8.2	Teoria da Memória Operacional	29
1.8.3	Teoria das Estratégias de Ligação	300
1.9	MEMÓRIA ESPACIAL – EVIDÊNCIAS E CONTROVÉRSIAS	311
1.10	A AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA NO BRASIL HOJE	333
2	OBJETIVOS	377
2.1	OBJETIVO GERAL	37
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	377
3	METODOLOGIA	388
3.1	DELINEAMENTO EXPERIMENTAL EM HUMANOS	38
3.2	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	388
3.3	GRUPOS EXPERIMENTAIS	39
3.4	INSTRUMENTOS	39
3.5	VARIÁVEIS OBTIDAS NA COLETA DE DADOS	455
3.6	FLUXO GERAL DA PESQUISA	466
3.6.1	Fase de Captação de Sujeitos para Pesquisa	46
3.6.2	Fase Inicial	466
3.6.3	Fase Final	46
3.7	ANÁLISE ESTATÍSTICA	466
3.8	CARACTERIZAÇÃO DOS GRUPOS EXPERIMENTAIS	466

4	RESULTADOS	50
4.1	QUESTIONÁRIOS DE AUTO-AVALIAÇÃO DA MEMÓRIA (MASQ).....	500
4.2	QUESTIONÁRIO DE AUTO-AVALIAÇÃO DE EFEITOS FARMACOLÓGICOS - ADVERSE EVENTS PROFILE (AEP).....	511
4.3	TESTE DE INTELIGÊNCIA (WAIS) - SUBTESTES: VOCABULÁRIO, SEMELHANÇAS, COMPLETAR FIGURAS E CUBOS	533
4.4	TESTE DE MEMÓRIA VERBAL (WMS) - MEMÓRIA LÓGICA.....	544
4.5	TESTE DE MEMÓRIA NÃO VERBAL - TESTE DA FIGURA COMPLEXA DE REY (CFT).....	566
4.6	TESTE DE MEMÓRIA ESPACIAL - TESTE DE DESENHOS ABSTRATOS	588
5	DISCUSSÃO	656
6	CONCLUSÕES	788
	REFERÊNCIAS	79

ANEXOS

ANEXO 1	- TERMO DE CONSENTIMENTO DE PARTICIPAÇÃO NO ESTUDO CLÍNICO: AVALIAÇÃO DA MEMÓRIA ESPACIAL EM PACIENTES PORTADORES DE EPILEPSIA COM ESCLEROSE HIPOCAMPAL.....	84
----------------	---	-----------

1 INTRODUÇÃO

1.1 EPILEPSIA

A epilepsia é um dos distúrbios neurológicos mais comuns na população em geral. Embora a palavra não defina uma entidade nosológica única, de acordo com a Comissão de Terminologia da Liga Internacional Contra Epilepsia (*International League Against Epilepsy – ILAE*) consiste em um distúrbio cerebral caracterizado pela predisposição persistente do cérebro para gerar crises epiléticas e pelas conseqüências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais desta condição. A definição de epilepsia requer a ocorrência de pelo menos uma crise epilética (ENGEL JR., 2001).

Ainda de acordo com a ILAE, crise epilética é definida como a manifestação excessiva e/ou hipersíncrona resultante da atividade epilética, usualmente autolimitada de neurônios cerebrais. Sendo a manifestação de um distúrbio cerebral subjacente,

deve ser avaliada considerando-se além de suas características semiológicas, fatores como idade do paciente quando do seu início, dados do exame físico, padrões eletroencefalográficos e resultados dos estudos de imagem para que se possa definir o diagnóstico sindrômico (YACUBIAN, 2002, p.49).

Uma síndrome epilética é definida como um distúrbio epilético caracterizado pela presença de sinais e sintomas que usualmente aparecem em conjunto (YACUBIAN, 2002).

De acordo com o ministério da Saúde-DataSUS, infere-se que no Brasil ocorrem 157.070 casos novos a cada ano (incidência de 100/1000.000 hab.) e 1.570.701 a 2.356.052 casos com epilepsia ativa (prevalência de 1%-1,5%), o que faz deste o transtorno neurológico crônico grave mais comum (GOMES, 2000).

A etiologia varia de acordo com vários fatores como estado de desenvolvimento do país e mesmo aspectos regionais. A zona epileptogênica é definida como a região mais ou menos extensa que é responsável pelo desencadeamento das crises. As características elétricas, as modificações do débito sanguíneo e do metabolismo energético deste foco, entre e durante as crises, servem de elementos de orientação

topográfica para delimitá-la. A definição da zona cortical que deve ser ressecada depende diretamente destas informações. Entre as crises, as pontas (picos) são a expressão eletrofisiológica mais direta da hiperexcitabilidade de origem epiléptica. Elas correspondem a uma disfunção neural que é específica aos processos epilépticos, definidas pelos registros celulares como sendo a soma de passagens de despolarizações paroxísticas.

Dentre as epilepsias, a forma clínica mais conhecida consiste na epilepsia de lobo temporal. Embora esta condição clínica admita várias etiologias, sua forma mais comum se caracteriza pela atrofia de uma estrutura cerebral denominada de hipocampo, que se situa na região mais medial deste lobo.

O tratamento clínico das epilepsias varia bastante, sendo que as drogas antiepilépticas (DAEs) usadas dependem muito da caracterização das crises e do próprio foco epiléptico. A monoterapia (tratamento com uma única droga) realiza um bom controle das crises em cerca de 70%-80% dos casos (GUERREIRO; PALMINI, 2000). Entretanto, em muitos casos, o uso da politerapia (associação de duas ou mais drogas) é uma opção. O conhecimento dos aspectos farmacológicos das DAEs permite que se faça, associações entre estas, combinando diferentes mecanismos de ação na tentativa de controle das crises. Contudo, uma grande desvantagem do esquema politerápico reside no fato de as DAEs poderem interferir umas no metabolismo das outras, em nível de sistemas enzimáticos hepáticos, levando a efeitos colaterais tóxicos.

Entre as drogas mais usadas estão a carbamazepina (CBZ), a fenitoína (DPH), valproato de sódio (VPA), fenobarbital (PB), primidona (PRI), clobazan (CLB) e clonazepan (CLN). Drogas mais novas, como a oxcarbazepina (OXC), e a lamotrigina (LTG) também vêm sendo usadas, com opção de tratamento quando as drogas de "primeira escolha" falham, exceto em casos nos quais as novas DAEs já se tornaram medicações de primeira ou segunda escolha (GUERREIRO; GUERREIRO, 2000).

A farmacoresistência começa quando um anti-epiléptico de primeira linha chega à dose máxima tolerada e qualquer que seja sua faixa plasmática, não permite o controle das crises. Certos pacientes suportam bem e se beneficiam de doses de

medicamentos dentro de uma faixa plasmática que para outros acarretam sinais de superdosagem. A adição de um segundo ou terceiro anti-epilético de primeira linha permite um melhor controle apenas em pequeno número de casos adicionais. Ao que tudo indica, a proporção de epilepsias realmente farmacorresistentes é avaliada em 25%, o que não significa, contudo, que todas são passíveis de um tratamento cirúrgico.

A cirurgia se dirige a uma parcela das epilepsias que não são controladas pelo tratamento clínico (ou seja: farmacorresistentes). Certas intervenções têm por objetivo eliminar as crises de todo ou pelo menos diminuir suficientemente seu número para que se obtenha um benefício: melhorar a qualidade de vida dos pacientes e permitir sua melhor inserção sócio-profissional possível.

As anomalias anatômicas são detectadas em cerca de 70 a 80% das epilepsias temporais e em 20 a 40% das epilepsias extra-temporais sendo detectadas através de exame de Ressonância Nuclear Magnética (RNM) encefálica que inicialmente só seriam verificáveis através de uma constatação histológica. Assim, a esclerose hipocampal que antes constituía um dado pós-operatório de bom prognóstico se tornou, graças à RNM, um dado pré-operatório de grande valor. Este tipo de anomalia é característica do próprio foco epilético.

1.2 CONSEQUÊNCIAS DA EPILEPSIA

Grande parte das pessoas portadoras de epilepsia, sobretudo aqueles cujas crises são bem controladas com monoterapia usualmente levam uma vida normal, com pouca ou nenhuma disfunção cognitiva (PERRINE; KIOBALSA, 1999). Contudo, existe um grupo substancial de pacientes que apresentam problemas cognitivos decorrentes da própria doença ou das drogas usadas para tratá-las.

As alterações psíquico-comportamentais nas epilepsias podem estar associadas à própria epilepsia (manifestações pré, inter e pós ictais), à lesão cerebral subjacente, a efeitos adversos das drogas antiepilépticas ou a uma combinação destes fatores (DAMASCENO; LEONE, 2000). Outros fatores também estão em pauta quando

se trata dos aspectos cognitivos envolvidos: tipo e frequência de crises, idade de início, duração da epilepsia e a ação neurotóxica das drogas s.

As drogas antiepilépticas, sobretudo em politerapia com fenobarbital, primidona e fenitoína levam a transtornos cognitivos muito similares àqueles decorrentes da própria epilepsia, entre os quais: lentidão psicomotora, dificuldades de memória, concentração e raciocínio – resolução de problemas. Isto pode ocorrer mesmo quando as concentrações séricas encontram-se na faixa terapêutica (DAMASCENO; LEONE, 2000) muito embora níveis séricos elevados das DAEs possam estar associadas à queda no quociente de inteligência (QI). Por outro lado drogas como o valproato (VPA), podem promover uma melhora do desempenho de funções cognitivas (DAMASCENO; LEONE, 2000).

As epilepsias de início precoce, a alta frequência de crises e a longa duração da doença estão geralmente associadas a maiores déficits, sendo que o resultado, em longo prazo, pode ser o desencadeamento de uma "síndrome demencial com deterioração progressiva do intelecto, memória, capacidade de concentração e julgamento" (DAMASCENO; LEONE, 2000).

O foco primário das crises é associado com seu rompimento funcional, muito embora este córtex disfuncional possa ou não estar associado com uma lesão estrutural facilmente identificável (RAUSCH, 1992). Devido a esta associação entre o foco da crise e a disfunção, é que a avaliação dos déficits do desempenho do paciente "podem fornecer dados sobre a localização de distúrbios focais dentro de um sistema funcional" (PORTUGUEZ; CHARCHAT, 1998). Em muitos casos o córtex disfuncional ou comprometido pode ser identificado através da avaliação neuropsicológica, que fornece informações tanto sobre a localização da disfunção quanto sobre a extensão desta (RAUSCH, 1992).

Estes dados embora fundamentais podem ainda ser confundidos pelo fato de que um foco epileptogênico mesmo localizado em uma única região cerebral pode influenciar o desempenho funcional de outras regiões cerebrais (TUON; PORTUGUEZ; DA COSTA, 2006).

Quando se considera a possibilidade do paciente ser submetido a uma cirurgia para controle da epilepsia, os benefícios desta devem ser balanceados com os riscos de prejuízo neuropsicológicos, posto que o "objetivo da cirurgia é ressecar o tecido epilético e poupar o sadio, funcionante, principalmente aquele que é essencial para a total capacidade funcional" (PORTUGUEZ; CHARCHAT, 1998). É justamente pela necessidade de se estimar a possibilidade de déficit cognitivo com a cirurgia é que a definição mais precisa do papel das estruturas cerebrais nos processos cognitivos torna-se fundamental.

A presença de um eventual déficit neurológico ou cognitivo inespecífico fornece uma indicação sobre a localização de uma disfunção cerebral. Esta disfunção pode estar ligada ao foco epilético, mas pode igualmente refletir uma alteração funcional à distância do foco. Neste caso, é necessário temer um agravamento do déficit cognitivo se o paciente é operado. O problema se coloca, principalmente, no que diz respeito à memória nas epilepsias temporais: a ablação de um hipocampo só é bem tolerada se o hipocampo contralateral é normalmente funcional.

Para se assegurar da análise neuropsicológica, esta é complementada pelo teste do Amital Sódico (PALMINI et al., 1998) que consiste em se injetar na carótida interna um barbitúrico de ação rápida ocasionando uma sedação funcional hemisférica transitória. Este teste permite verificar a dominância hemisférica para a linguagem, e explorar a memória para se assegurar do status funcional tanto das estruturas contralaterais ao foco quanto das estruturas ipsilaterais (JONES-GOTMAN; PORTUGUEZ, 1998), com o objetivo de se evitar um déficit mnésico global maior.

1.3 SUBSTRATO NEUROPATOLÓGICO DA EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL

Na epilepsia do lobo temporal, a lesão neuropatológica mais comumente encontrada é a "esclerose mesial temporal" - EMT (LEITE; CAVALHEIRO, 1998), que é tipicamente unilateral e consiste em uma infiltração glial densa do hipocampo e de regiões adjacentes (amígdala e uncus). É normalmente identificada quando existe

uma grande perda neuronal (50% ou mais) em pelo menos quatro das seis regiões hipocampais, usualmente determinada através do exame patológico pós-operatório. As áreas mais afetadas são as regiões CA1, CA3 e CA4 do hipocampo, *subiculum*, *pro-subiculum* e o fascículo denteado sendo acompanhada de alterações também nas estruturas adjacentes envolvendo a amígdala, giro parahipocampal e córtex entorrinal.

O diagnóstico de epilepsia do lobo temporal associado com a esclerose hipocampal, atualmente, é dado pela combinação de dados provindos da avaliação clínica, associados com alterações eletrofisiológicas e no exame por Ressonância Nuclear Magnética (RNM).

Atualmente a verificação desta patologia pode ser inferida *in vivo*, através da imagem por RNM quantitativa que determina a assimetria volumétrica entre o hipocampo direito e o esquerdo.

O exame de imagem atualmente mais usado nesta investigação é a Imagem por Ressonância Nuclear Magnética (RNM). De forma simplificada este exame se divide em dois tipos de aquisição de imagem: seqüência T1, que enfatiza o aspecto morfológico e seqüência T2 que possui alta sensibilidade para detectar alterações patológicas que provocam aumento do conteúdo local de água e/ou alteração da estrutura intersticial, tais como gliose, desmielinização, edema e infiltração tumoral (CENDES; BASTOS, 2000). Os achados de imagem característicos de esclerose hipocampal são a redução do volume do hipocampo, associado ou não a um aumento de sinal T2 (sinal hiperintenso), e perda da configuração normal da estrutura interna hipocampal (CENDES; BASTOS, 2000).

1.4 CIRURGIA DE EPILEPSIA

A técnica utilizada na ressecção do foco epilético é a corticotomia (ROUGIER, 1995) e tem uma indicação precisa direcionada às epilepsias parciais de origem unifocal sendo que na cirurgia da epilepsia do lobo temporal é o procedimento mais eficaz. Cerca de 70% dos pacientes ficam livres de todas as crises. Embora haja um

consenso de que a lesão estrutural deve ser ressecada, ainda não há total concordância sobre até que ponto as estruturas temporais mesiais devam ser incluídas na ressecção (PALMINI et al., 1998) e, para esta decisão é necessário que se avalie uma série de dados sobre o paciente, tanto etiológicos, neuropsicológicos quanto sobre o grau de atrofia da lesão.

Quando um paciente torna-se candidato à cirurgia para controle da epilepsia, realiza-se uma série de procedimentos, dentre os quais: determinação do tipo de epilepsia, investigação neurofisiológica, para melhor determinação do provável foco de origem das crises e investigação neuropsicológica (PALMINI et al., 1998), adotada especialmente no caso de epilepsias do lobo temporal associadas com a esclerose (atrofia) hipocampal, uma vez que esta estrutura participa dos circuitos principais associados com a memória declarativa.

Sabe-se que o hemisfério dominante para a linguagem na maioria das pessoas é o esquerdo. A especificidade do funcionamento do hipocampo está associada com a dominância para a linguagem (KINSBOURNE, 1989; ENGELHARDT; ROZENTHAL; LAKS 1995). Assim, a memória para material específico verbal encontra-se ligada ao funcionamento do hipocampo esquerdo ao passo que o funcionamento do hipocampo direito é associado ao aprendizado de informações não verbais (PORTUGUEZ; CHARCHAT, 1998).

A ablação de um hipocampo só é bem tolerada se o hipocampo contralateral é normalmente funcional. Assim, além de se assegurar de que as estruturas contra-laterais ao foco epilético são capazes de assumir a maior parte das funções mnésicas, é importante também determinar o grau de funcionamento da região a ser retirada para que não ocorram perdas cognitivas, como um déficit mnésico global maior. Caso a memória do paciente esteja preservada, isto indica que o hipocampo tem uma capacidade funcional e por isto não deve ser desprezado. Nestes casos vem se optando por um procedimento cirúrgico que limite a ressecção, preservando o máximo de função, sem abdicar do controle das crises (NETO; CENDES, 2000).

1.5 REORGANIZAÇÃO FUNCIONAL E DOMINÂNCIA HEMISFÉRICA NA EPILEPSIA

Em pessoas com dominância manual esquerda o percentual de sujeitos que tendem a ter o hemisfério direito dominante para a linguagem aumenta entre 5% a 25%. Quando ocorre esclerose hipocampal com início precoce a distribuição funcional tende a se modificar, levando em muitos casos, à apropriação do hemisfério direito de funções não originalmente a ele associadas, no caso ao processamento da memória verbal. Deve-se considerar, contudo, que existem variações funcionais. Sabe-se que a própria localização atípica da linguagem está relacionada com injúrias precoces no cérebro infantil, levando-o a uma re-organização funcional (LEFÈVRE, 2005).

Conforme Damasceno e Leone (2000) apontam,

o grau de lateralização funcional hemisférica é bastante variável nos diferentes indivíduos e diz respeito apenas a determinados componentes das funções psicológicas superiores. Por exemplo, quanto à linguagem, a dominância é esquerda para os componentes fonológico, sintático e semântico-lexical, mas não o pragmático, ou semântico-discursivo.

De acordo com Portuguese e Charchat (1998), o período crítico para a lateralização cerebral parece ser ao redor dos cinco anos de idade. Como uma patologia precoce pode levar a uma re-organização funcional do cérebro (KINSBOURNE, 1989; GOLBY et al., 2002), é importante determinar tanto o lado da linguagem quanto as reservas funcionais de memória em cada um dos sistemas hipocampais, o que é feito através do uso de instrumentos de avaliação padronizados, incluídos na avaliação neuropsicológica. Assim, a adoção de instrumentos sensíveis e específicos torna-se cada vez mais imprescindível nesta área.

1.6 ASSIMETRIAS INTER-HEMISFÉRICAS

É de conhecimento comum a assimetria hemisférica (LURIA, 1981) que aponta a diferença do funcionamento entre o hemisfério esquerdo e direito do cérebro. O hemisfério esquerdo, normalmente dominante para funções de linguagem (onde se

situam tanto a área de Broca quanto a área de Wernicke) processa predominantemente informação de cunho verbal e isto se aplica também aos processos de memória.

Muito embora haja o consenso de que existem diferenças inter-hemisféricas, grande debate se estende no sentido de melhor caracterizar estas diferenças. Atualmente existem duas grandes hipóteses sendo a primeira, a hipótese da especificidade do material e a segunda a hipótese do modo de processamento. De acordo com a primeira hipótese, a diferenciação reside no tipo de material que o hemisfério processa sendo que o hemisfério esquerdo processaria material verbal enquanto o direito processaria material não-verbal, detalhes perceptuais ou atributos espaciais do material processado (MOSCOVITCH; McANDREWS, 2002).

Vários trabalhos reforçam a hipótese da especificidade do material, conforme pode ser observado nos trabalhos com pacientes portadores de esclerose mesial temporal (MILNER, 1968; RAUSCH, 1992, PORTUGUEZ; CHARCHAT, 1998), mesmo antes da ressecção cirúrgica. De acordo com o paradigma de Blaxton e Theodore, existe grande diferença em termos de como a informação é processada no hemisfério direito e no esquerdo.

Recente trabalho de Moscovitch e McAndrews (2002) reforçou, através do uso do Paradigma de Tulving (procedimento de lembrar – saber) utilizando estímulos verbais (palavras) e visuais (faces), que a diferenciação inter-hemisférica está fortemente associada com a especificidade de material.

Já na hipótese de modo de processamento, o hemisfério esquerdo processaria informações de um modo analítico, fragmentado e dependente do tempo enquanto o hemisfério direito processaria informações de uma forma mais holística e em paralelo (MOSCOVITCH; McANDREWS, 2002).

Evidências sobre a contribuição diferenciada dos hemisférios cerebrais mesmo em testes de memória espacial com paradigma de localização de objetos foram apresentadas por Kessels et al. (2002) em um trabalho com pacientes que sofreram acidentes vasculares cerebrais, reforçando o pressuposto de que há certa lateralização em componente do processo cognitivo sendo nesta tarefa o hemisfério esquerdo crucial

para o processamento da informação espacial categorial ao passo que o direito é essencial ao processamento de relações espaciais coordenadas.

Contudo deve-se ter em mente que existem tarefas cognitivas que são 'não lateralizadas', como é o caso da evocação livre do nome de objetos que implica na codificação dupla (dual-tasks), formando tanto traço de memória verbal quanto visual, razão pela qual Nunn et al. (1999) observaram desempenho preservado neste tipo de procedimento tanto em pacientes submetidos à lobectomia direita quanto esquerda quando comparados a um grupo controle. Estas controvérsias reforçam a necessidade de se utilizar instrumentos de avaliação sensíveis (ou seja, que detectem alterações funcionais) e específicos (relacionados preferencialmente a determinada região cerebral) quando se pretende diferenciar o funcionamento do hemisfério esquerdo e do direito.

Sabe-se ainda que um determinado teste pode avaliar diversos aspectos de uma mesma função, ou até mesmo, funções diferentes, dependendo da complexidade da tarefa. Assim, um mesmo teste pode, por exemplo, avaliar a codificação de informações e posteriormente avaliar a capacidade de reconhecimento destas informações, sendo que estas duas tarefas são dependentes de regiões cerebrais diferentes para que ocorram (SQUIRE; KANDEL, 2003).

1.7 MEMÓRIA ESPACIAL

Embora seja bem menos estabelecido o conhecimento do funcionamento do hemisfério direito (HD) (não-dominante) (GOLBY et al., 2002), sabe-se que ele é responsável pelo processamento de informações perceptuais. Embora não participe dos processos da fala, "participa diretamente de processos perceptivos, sendo responsável por formas mais diretas, visuais, de relações com o mundo exterior" (LURIA, 1981). Este autor descreve quadros clínicos de lesões em HD nos quais os pacientes passam a desenvolver desorientação espacial e perda da capacidade de reconhecer relações espaciais familiares (LURIA, 1981).

Ao longo das últimas décadas, através dos estudos com pacientes submetidos a ressecções das estruturas mesiais temporais, vem se demonstrando a participação destas através da realização de testes com componentes de memória espacial, como aprendizagem de labirintos (MILNER, 1968), e evocação de seqüências espaciais, dando origem às teorias para delimitar o papel do sistema hipocampal direito na memória não verbal.

O processamento da informação espacial envolve áreas cerebrais como o córtex occipital e além deste, dois sistemas neurais separados especializados em funções visuo-espaciais conhecidos como sistema ventral e sistema dorsal.

O sistema ventral (occipito-temporal) é relacionado com a identificação de estímulos visuais, possuindo neurônios sensíveis à propriedade dos estímulos como forma, cor e textura. Lesões envolvendo este sistema ocasionam déficits seletivos em testes de discriminação e identificação de objetos.

O sistema dorsal (occipito-parietal) é relacionado com a percepção espacial e com o controle dos movimentos guiados visualmente, possuindo neurônios sensíveis às propriedades dos estímulos como direção do movimento assim como a alternância da atenção espacial (CHEN et al., 2000). Lesões envolvendo este sistema ocasionam déficits seletivos na habilidade de *reconhecer* relações espaciais (CHEN et al., 2000). Embora se reconheça que existe uma troca de informações entre estes dois sistemas, eles compõem processos cognitivamente distintos. Contudo, não existe um consenso ainda sobre em que medida esta dissociação também se aplica à memória espacial (KESSELS et al., 2001).

A memória espacial envolve a habilidade para codificar, armazenar e recuperar informações sobre localizações espaciais, configurações ou rotas (KESSELS et al., 2001). É esta função que permite lembrar da localização de objetos ou encontrar o caminho dentro do meio ambiente.

Os estudos com animais demonstram a grande importância do sistema hipocampal na memória espacial de roedores (EICHENBAUM, 2002) e de primatas (BRASTED; BUSSEY; MURRAY, 2003). Vários esforços vêm sendo feitos no sentido

de se compreender qual a contribuição individual das estruturas que compõem este sistema no processamento da memória espacial em humanos (JOHNSRUDE et al., 1999), embora não exista ainda um consenso.

Em linhas gerais o hipocampo é tido como envolvido na formação de uma representação mental da informação espacial. Na atualidade existem algumas teorias que tentam explicar como isto ocorre, todos eles levando em consideração a noção de um sistema com componentes múltiplos: a teoria do mapeamento cognitivo de O'Keef e Nadel (SPIERS et al., 2001); a teoria da memória operacional de Olton¹ (apud ABRAHAMS, 1997); e a hipótese do hipocampo como um sistema de estratégias de ligação (KESSELS et al., 2001; EICHENBAUM, 2002).

1.8 TEORIAS DA MEMÓRIA ESPACIAL

1.8.1 Teoria do Mapeamento Cognitivo

De acordo com a teoria do **mapeamento cognitivo** (BURGESS; MAGUIRE; O'KEEFE, 2002), o hipocampo codifica relações espaciais na forma de um mapa cognitivo aloentríco (centrado no mundo) o que significa que a representação é formada com base em informações sobre a localização absoluta em nosso ambiente (tanto a distância quanto a direção), independente do observador. Assim a memória espacial teria seu funcionamento baseado neste mapa armazenado no hipocampo de uma forma muito similar a dos infra-humanos. (XAVIER, 1993).

1.8.2 Teoria da Memória Operacional

Em contraste com a hipótese do mapeamento cognitivo, a teoria de Olton advoga que o hipocampo não é especializado na memória espacial, mas sim em um

¹ OLTON, D.S.; BECKER, J.T.; HANDELMANN, G.E. Hippocampus, space, and memory. **The behavioural and Brain Sciences**, v.2, p.313-365, 1979.

processo mais geral de memória que consiste em manter e manipular informações pertinentes ao presente momento ou contexto (ABRAHAMS et al., 1997). Este processo, denominado como memória operacional codifica o contexto temporal no qual os eventos ocorrem e desta forma o déficit de memória espacial ocorreria porque a localização espacial seria codificada como um tipo de evento ou contexto.

Normalmente a memória operacional de Olton é colocada em oposição à memória de referência, de acordo com a qual a informação permanece constante através das situações, sendo, portanto, independente do tempo. Assim, o princípio de seu conceito pode ser definido como a "memória para episódios únicos" (EINCHENBAUM, 2002).

1.8.3 Teoria das Estratégias de Ligação

A terceira hipótese foi desenvolvida por Einchenbaum e Cohen (EINCHENBAUM, 2002) e considera que o sistema hipocampal direito forma estratégias de ligação, integrando características contextuais diferentes da informação em nosso ambiente. Características distintas de um objeto ou de uma cena podem ser processadas através de vias separadas no cérebro, mas que eventualmente devem ser conectadas. Einchenbaum e Cohen sugerem que o sistema hipocampal dá suporte a uma representação relacional de memórias que apresenta duas características principais: a capacidade de comparar e contrastar informações e a capacidade de fazer uso inferente da memória em novas situações, sendo esta última denominada como "flexibilidade representacional".

O sistema hipocampal não teria sua função associada apenas à memória espacial, mas seria especializado no ato de "conectar informações", princípio este derivado do modelo animal de associação de odores desenvolvido com ratos (EINCHENBAUM, 2002).

A diversidade de teorias para explicar o funcionamento da memória espacial só evidencia o quanto ainda não existe um consenso sobre como ela funciona e quais suas propriedades.

1.9 MEMÓRIA ESPACIAL – EVIDÊNCIAS E CONTROVÉRSIAS

Dados sobre a importância do funcionamento do sistema hipocampal provém de estudos com pacientes portadores de epilepsia, com diagnóstico por imagem de esclerose hipocampal esquerda ou direita. A maioria dos estudos com pacientes operados forma uma população submetida a lobectomia padrão (*standard*), na qual é feita a ressecção da ponta do lobo temporal, juntamente com parte do hipocampo, uncus, giro parahipocampal e amígdala, o que significa que poucos estudos apresentam pacientes com amigdaló-hipocampectomia seletiva, fato este que dificulta o estudo, em pacientes operados, das contribuições individuais das estruturas integrantes do sistema hipocampal. Existem, porém, exceções, como o trabalho de Walton et al. (1999) e Kessels et al. (2004) que estudaram pacientes com amigdaló-hipocampectomia seletiva. Pacientes submetidos a lobectomia temporal direita revelam déficits na capacidade de aprendizagem, reconhecimento espacial (ABRAHAMMS et al., 1997 ; NUNN et al., 1999; JOHNSRUDE et al., 1999) e memória para localização de objetos (NUNN et al., 1999).

Devido à grande variedade de procedimentos usados, Kessels et al. (2001) fizeram uma meta-análise de trabalhos envolvendo testes de memória espacial e hipocampo em humanos, encontrando quatro tipos de paradigmas: 1 - aprendizagem de labirintos (os procedimentos tinham em comum o uso de aprendizagem espaço-temporal ou de seqüências (ABRAHAMMS et al., 1997)); 2 - memória operacional espacial (implicando na manutenção ativa durante um breve período de tempo de informações sobre disposições espaciais); 3 - memória posicional (mapeamento de informação espacial euclidiana, métrica (MILNER, 1968)); e 4 - memória para localização de objetos (envolvendo a junção ou integração de informação sobre o item e sua localização (NUNN; POLKEY; MORRIS, 1998)).

Os autores destes artigos não enfocavam necessariamente as teorias já descritas, e houve certa variabilidade nos testes usados, porém o trabalho os agrupa de forma didática. Foram analisados seguindo os parâmetros de: comparação do

grupo de pacientes versus grupo controle; pacientes com comprometimento de sistema hipocampal direito versus esquerdo (efeito de lateralização). Entretanto cabe salientar que a maioria dos trabalhos analisados, continha populações que já haviam sido submetidas ao lobectomia temporal, tendo, portanto, ressecção tanto do hipocampo quanto das estruturas adjacentes (giro parahipocampal, ou lobo temporal mesial).

Pouco efeito foi observado quanto ao paradigma de memória operacional. Evidências através do estudo com pacientes submetidos a lobectomia temporal não mostraram diferença significativa em teste de memória operacional espacial entre os que sofreram cirurgia à direita e à esquerda (ABRAHAMMS et al., 1997, ABREU, 2002), conforme também apontou a análise de Kessels et al. (2001).

Já o paradigma de aprendizagem de labirintos, como, por exemplo, o *nine box maze* revelou moderado efeito de lateralização em pacientes com esclerose hipocampal (ABRAHAMMS et al., 1997) na tarefa de memória de referência espacial, que implica na formação de um mapa aloentríco, evidenciando moderado papel destas estruturas no processamento espacial, em especial quando são manipuladas variáveis ambientais que sustentam o uso de pistas aloentrícas (ABREU, 2002).

Na meta-análise de Kessels et al. (2001), o paradigma que mais apontou piora estatística foi o de memória posicional, que implica na aprendizagem de relações métricas precisas (euclidianas), função esta essencial para a formação de um mapa aloentríco. A memória posicional também pode ser observada em outros testes de memória espacial como, por exemplo, em testes de memória para localização de objetos (KESSELS et al., 2002; NUNN et al., 1999, JOHNSRUDE et al., 1999). A memória para localização de objetos implica em três etapas: formação de associação entre a identidade do objeto e posições em nível de itens independentes da informação métrica (*object location binding*); informação métrica precisa (co-ordenadas), processada independente da identificação do objeto (*Euclidean positional memory*) e mecanismo que integra estes dois processos no qual a informação posicional deve ser combinada com as associações entre identidade de objetos e localização (condição combinada).

Ao comparar sujeitos com infarto em hemisférios e regiões cerebrais distintas, Kessels et al. (2002) verificaram que a associação entre objetos e posições é mais afetada por lesões em hemisfério esquerdo, ao passo que as lesões em hemisfério direito afetam mais o processamento da informação métrica precisa, o que aponta certa especialização nestas funções. Não houve diferenças significativas na condição combinada entre os dois grupos e nem em comparação com o grupo controle. Em trabalho posterior, os mesmos autores (2004), estudando pacientes com amigdaló-hipocampectomia seletiva (AHS) sugerem que o hipocampo esquerdo participa da memória espacial quando se trata de juntar informações sobre o objeto e sua localização enquanto o direito está associado com alterações da memória espacial quanto às coordenadas posicionais.

Este dado fornece indícios de que embora a memória espacial não seja uma função unicamente de hemisfério não dominante, o papel do hipocampo esquerdo consiste em juntar informações ao passo que o papel do hipocampo direito é o de identificar relações espaciais métricas precisas. Assim, testes que ativem preferencialmente esta estrutura cerebral devem conter este componente.

Dados obtidos através de estudos de imagem funcional (GOLBY et al., 2002) apontam a participação do hipocampo no processamento de informações novas. Ao comparar a intensidade de ativação hipocampal entre estímulos novos e estímulos repetidos observa-se que à medida que o estímulo se torna familiar, a ativação do hipocampo diminui o que aponta a participação deste no processo de aprendizagem de informações novas.

1.10 A AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA NO BRASIL HOJE

No Brasil existem vários centros especializados no atendimento de portadores de epilepsia, incluindo também o procedimento cirúrgico. Há certo consenso quanto aos testes normalmente usados nos protocolos neuropsicológicos integrantes de investigação pré-operatória de candidatos à cirurgia de epilepsia. De acordo com

Damasceno e Leone (2000), a maioria deles ainda não se encontra validado ou mesmo traduzido para o Brasil, razão pela qual configura-se um problema metodológico importante (ROCHA, 2002). Entre os testes usados na avaliação de memória os mais empregados são:

- Memória Verbal: Escala de Memória Wechesler (*Wechsler Memory Scale, revised*), Teste de Aprendizagem verbal de Rey (*Rey auditory verbal learning test – RAVLT*), Teste de aprendizagem verbal Califórnia (*California verbal learning test – CAVLT*).
- Memória não verbal: Teste de aprendizagem visual de Rey (*Rey visual learning test*), Teste de retenção visual de Benton (*Benton visual retention test, revisado – BVRT-R*), Figura complexa de Rey-Osterrieth (*Rey-Osterrieth Complex Figure Test - CFT*), (DAMASCENO e LEONE, 2000; PORTUGUEZ e CHARCHAT, 1998; ROCHA, 2002).

Os testes de memória verbal normalmente utilizados vêm demonstrando grande sensibilidade às disfunções em hemisfério dominante. Entretanto todos os testes usados na avaliação de memória não verbal citados acima envolvem a memorização de desenhos e todos eles podem ser verbalizáveis em alguma extensão (JONES-GOTMAN; SMITH; ZATORRE, 1993). Este fato diminui o poder de discriminação do teste entre disfunção do lobo temporal direito e esquerdo. Entre eles o mais utilizado é a Figura Complexa de Rey-Osterrieth (CFT), que muito embora tenha um caráter visuo-espacial importante, ainda pode sofrer uma estratégia de verbalização no seu processamento, o que implicaria na contribuição do hemisfério dominante na execução da tarefa. Neste sentido Jamus e Mader (2005) ressaltam que pacientes com epilepsia do lobo temporal esquerdo "tendem a manter a memória da estrutura global do desenho, porém com simplificações e perda de detalhes". Já os pacientes com lesão do hipocampo direito do cérebro perdem muitos elementos do desenho e tendem a apresentar uma reprodução crescentemente empobrecida, quando partem do desenho original para a memória imediata e tardia.

Segundo Portuguez e Charchat (1998), a lobectomia temporal direita "não necessariamente afeta a memória não verbal, talvez devido às habilidades de alguns pacientes em codificar estes estímulos em significados verbais". É possível que isto ocorra justamente pela falta de sensibilidade do instrumento em avaliar funções significativamente dependentes do lobo temporal direito, tendo levado a ser subestimado o déficit pós-operatório da ressecção desta área.

Outra razão para que se pesquisem instrumentos mais sensíveis provém do fato de que os testes usados na avaliação de memória não verbal apresentam uma heterogeneidade bem maior do que os testes usados na avaliação de memória verbal. Vários procedimentos como a memorização de desenhos abstratos (JONES-GOTMAN, 1986) e de faces (WARRINGTON, 1984), vêm sendo utilizados, porém estes variam bastante, sendo por vezes seu uso restrito aos centros onde foram desenvolvidos, dificultando até mesmo a comparação entre os resultados obtidos pelos diversos grupos.

Chiaravalloti e Glosser (2004) compararam o desempenho de sujeitos com esclerose mesial temporal esquerda e direita tanto em teste de memória espacial quanto em teste de memória para faces. Estes autores sugerem que o sistema hipocampal direito é mais relacionado com a memória para faces do que para a memória espacial. Outros trabalhos como de Tuon, Portuguez e Da Costa (2006) já apontam que a memória de localização espacial, que funciona com o uso de pistas ambientais não depende exclusivamente do sistema hipocampal direito.

Com o avanço da neuroimagem funcional, por exemplo, a Ressonância Magnética Funcional (fMRI), a avaliação do funcionamento hipocampal direito vem sendo objeto de estudo mais intenso ao longo da última década e vários instrumentos vêm sendo usados com este propósito (ABRAHAMS et al., 1999; SPIERS et al., 2001), enfocando o funcionamento da memória espacial.

Alguns procedimentos como o teste de "*nine-box maze*" (ABRAHAMS et al., 1997) mostraram-se interessantes. Este teste em especial no estudo de Abrahams mostrou sensibilidade à disfunção do sistema hipocampal direito. Contudo seu procedimento requer o uso de pistas e manipulações ambientais, em uma situação difícil

de ser reproduzida na prática clínica uma vez que o teste deve ser aplicado sempre em um local no qual as pistas ambientais (ex: quadro na parede) possam ser manipuladas. Esta necessidade impõe limitações ao seu uso. Na prática clínica, procedimentos mais fáceis de serem utilizados são essenciais. Assim, o estudo de instrumentos nos quais as variáveis possam ser mais bem controladas e mais facilmente manipuladas e que sejam "ecologicamente" válidos, torna-se relevante.

Os dados recentes encontrados na literatura apontam que o funcionamento do lobo temporal direito também se relaciona à memória espacial, embora este ainda seja um tema muito controverso, sobretudo no que diz respeito ao que exatamente é englobado neste tipo de memória.

Alem disto o perfil cognitivo dos pacientes pode sofrer variações culturais, razão pela qual um procedimento utilizado em outro país pode apresentar um resultado diferenciado na população brasileira. Assim, a comparação entre grupos similares (ex: pacientes com epilepsia) pertencentes a culturas diferentes favorece a análise dos resultados encontrados.

Diante do fato de que o paradigma que mais parece relacionado ao funcionamento do sistema hipocampal direito é o que envolve relações métricas euclidianas, e de que a capacidade de evocação mede melhor seu funcionamento do que a capacidade de reconhecimento, assim como a capacidade de lidar com informações novas, entende-se que um teste que envolva estes pressupostos pode ser uma ferramenta útil para a avaliação da memória espacial.

Sendo assim, nosso objetivo é testar este procedimento uma vez que o emprego de testes que englobem estas características pode resultar em uma ferramenta útil a ser utilizada na avaliação pré-operatória para candidatos à cirurgia de epilepsia, visto que os testes usados rotineiramente nos centros especializados não apresentam suficiente sensibilidade (WALTON et al., 1999).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliação da sensibilidade de um teste de memória não verbal (espacial) ainda não utilizado no Brasil, em pacientes com epilepsia do lobo temporal direito (ELTD) e esquerdo (ELTE), não submetidos à lobectomia temporal, em comparação com um grupo controle (GC).

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Aplicação de teste de memória espacial de localização de desenhos em portadores de epilepsia do lobo temporal (ELT) e em controles sadios;
- Comparação do desempenho de sujeitos com ELTD não operados com o desempenho de sujeitos com ELTE não operados e com grupo controle (GC);
- Comparação do desempenho dos sujeitos nos testes de memória espacial com a queixa relatada no questionário de auto-avaliação de habilidades (MASQ).

3 METODOLOGIA

3.1 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL EM HUMANOS

Os pacientes foram triados pelo serviço de Psicologia do Hospital Ecoville representados por portadores de epilepsia do lobo temporal.

Os pacientes selecionados tinham entre 16 e 58 anos de idade e escolaridade entre primário incompleto e superior completo. Todos estavam em uso de alguma DAE, usando entre 1 a 3 medicações. Na primeira entrevista foram esclarecidos sobre os objetivos e métodos do estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 1) aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital Ecoville, local onde foi realizado o estudo.

Posteriormente, os pacientes foram avaliados através da Escala Adverse Events Profile (AEP) para que os efeitos adversos farmacológicos pudessem ser avaliados. Através deste questionário pudemos avaliar o nível de efeitos colaterais, relatados pelos pacientes, associados com o uso de DAEs. O preenchimento do questionário foi acompanhado pela examinadora uma vez que muitos efeitos colaterais podem ser confundidos com sintomas comuns em outras condições clínicas e era necessário delinear bem o sintoma em função do uso da DAE.

A verificação da esclerose hipocampal foi feita pela equipe de Epilepsia do Instituto de Neurologia de Curitiba (INC) do Hospital Ecoville (HE).

Na segunda entrevista os pacientes passaram pela bateria de testes neuropsicológicos conduzida pela autora Samanta Fabrício Blattes da Rocha.

3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos da amostra pacientes portadores de epilepsia extra temporal (em outras regiões cerebrais), com outras causas de epilepsia (ex: neurocisticercose) bem como outras doenças que afetassem o sistema nervoso central.

Foram excluídos pacientes que não tinham exames prévios de imagem (RNM) confirmatórios de atrofia hipocampal no grupo de pacientes portadores de epilepsia. Pacientes com atrofia hipocampal bilateral também foram excluídos da amostra.

A escolarização mínima requerida foi o Ciclo Básico de Alfabetização completo (CBA): (4.^a série).

Grupo controle - Para o grupo controle os critérios de inclusão englobaram pacientes sem histórico de crise convulsiva, alteração de memória ou outros déficits neurológicos sintomáticos, pacientes não poderiam estar em uso de antidepressivos, hipnóticos, sedativos, psicotrópicos, estimulantes do SNC ou drogas antiepilépticas. Deveriam ter exame de imagem (RNM) que descartasse a possibilidade de quadro de esclerose hipocampal.

3.3 GRUPOS EXPERIMENTAIS

Os pacientes foram divididos em três grupos experimentais, homens e mulheres com faixa etária entre 16 e 60 anos, a saber:

- grupo com esclerose mesial temporal à direita (EMTD);
- grupo com esclerose mesial temporal à esquerda (EMTE);
- grupo Controle com indivíduos normais (GC).

3.4 INSTRUMENTOS

Os pacientes selecionados já tendo assinado os termos de consentimento, foram submetidos ao AEP (Adverse Events Profile) (para avaliação de efeitos colaterais medicamentosos) e ao questionário de auto-avaliação da memória MASQ (HERMANN et al., 1995) (para comparação entre o desempenho real do indivíduo e a percepção que ele tem de suas dificuldades (BANOS et al., 2004; MARTIN et al., 2005)). Em seguida foram submetidos à avaliação cognitiva, conforme descrita a seguir.

Quanto aos testes aplicados os pacientes foram submetidos à:

- **Teste de Vocabulário** - pertencente à escala WAIS – (Weschler Adult Intelligence Scale) – como teste de desempenho verbal.

Descrição do teste - Neste teste são apresentadas verbalmente palavras comuns e é solicitado ao paciente que dê sua definição. O teste é interrompido após seis (6) erros consecutivos.

- **Teste de Semelhanças** - pertencente à escala WAIS – (Weschler Adult Intelligence Scale) - como teste de desempenho verbal.

Descrição do teste - Neste teste são apresentados verbalmente pares de palavras e o paciente é instruído a dizer o que este par tem em comum, ou qual a semelhança entre as palavras. O teste é interrompido após quatro (4) erros consecutivos.

- **Teste de Cubos** - pertencente à escala WAIS – (Weschler Adult Intelligence Scale) - como teste de desempenho não verbal.

Descrição do teste - Neste teste são apresentados cubos contendo dois lados brancos, dois lados vermelhos e dois lados com as cores branca e vermelha, divididos na diagonal. O paciente é instruído a copiar alguns desenhos que lhe são apresentados, utilizando apenas os cubos. Este teste tem limite de tempo para a cópia de cada figura e os cinco desenhos iniciais são realizados com quatro cubos e os cinco desenhos finais são realizados com nove cubos. O teste é interrompido após três erros consecutivos, o que inclui: consecução errada dos desenhos ou extrapolação do tempo limite.

- **Teste de Completar Figuras** - pertencente à escala WAIS – (Weschler Adult Intelligence Scale) - como teste de desempenho não verbal.

Descrição do teste - Neste teste são apresentados ao paciente 25 desenhos, um de cada vez, e solicitado ao paciente que diga o que observa de errado ou faltante no desenho que está vendo. O paciente

tem 20 segundos para responder a cada uma das questões e o teste é interrompido após cinco (5) erros consecutivos.

- **Teste de Memória Lógica** - pertencente à escala WMS – (Wechsler Memory Scale) – como parâmetro de memória verbal.

Descrição do teste - São apresentadas verbalmente duas histórias, contendo 25 itens cada uma delas. As duas histórias são contadas sucessivamente e após a segunda história o paciente deve recontar as mesmas duas histórias ao examinador, com o máximo de detalhes que conseguir. Após um intervalo de 30 minutos o paciente deve novamente recontar as duas histórias, sem escutá-las de novo.

- **Teste da Figura Complexa de Rey** - (Rey-Osterrieth Complex Figure) – como parâmetro de memória não verbal.

Descrição do teste - O paciente é instruído a fazer a cópia de um desenho complexo em uma folha A4 em branco, sem girar o desenho ou a folha para a realização da cópia. O desenho é copiado inicialmente com uma caneta azul, depois passa ao uso de uma caneta vermelha e termina o desenho com uma caneta preta. Após intervalo de três (3) minutos, deve reproduzi-lo de memória. Após um intervalo de 30 minutos deve fazer novamente o desenho sem vê-lo.

- **Teste de Posição Espacial** (adaptado de NUNN; POLKEY; MORRIS, 1998) e Jones-Gotman (1986)) – como teste de memória espacial

Descrição do teste - O paciente é apresentado a grupo de oito desenhos (adaptado de NUNN; POLKEY; MORRIS, 1998) colocados em um arranjo pseudo-randomizado em uma folha de papel de 21 cm quadrados, conforme pode ser visto abaixo (figura 1):

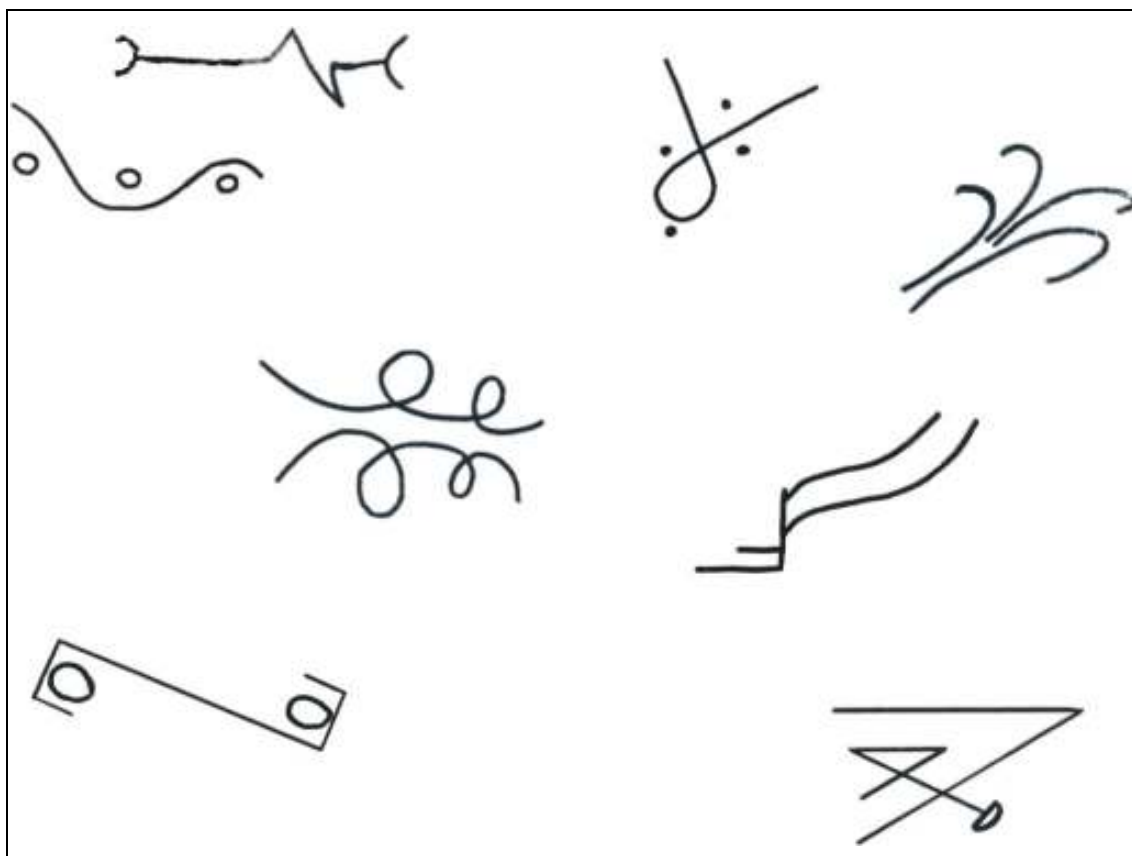


FIGURA 1 - DESENHOS ABSTRATOS UTILIZADOS NO TESTE DE MEMÓRIA ESPACIAL

A - Fase de aprendizagem: o sujeito deve copiar cada desenho em um papel separado (7,0 cm X 7,0 cm) em qualquer ordem. O tempo para cada cópia foi livre e os pacientes apenas foram instruídos que fizessem a cópia da forma mais parecida possível com o desenho original (esta parte do procedimento foi modificada do original, no qual os pacientes tinham cerca de 10s para a realização de cada cópia). A modificação desta parte do procedimento deveu-se a dois fatores: 1 - tornar o procedimento mais similar ao usado na cópia da figura de Rey, visto que neste teste não há tempo limite para a cópia do desenho; 2 - diminuir o nível de ansiedades dos pacientes diante da avaliação.

Após, todo arranjo é coberto por um anteparo e o sujeito deve fazer os desenhos de memória em um pedaço de papel de 21 cm². O tamanho da folha de apresentação e de reprodução foi modificado do teste original, com o objetivo de tornar

o procedimento mais fácil de ser aplicado e o material mais facilmente armazenado uma vez que neste, o modelo contendo os desenhos era de 60 cm².

O procedimento é repetido até que o sujeito consiga recuperar corretamente 6 dos 8 desenhos. Mesmo que o sujeito não conseguisse até a 6.^a tentativa, o teste era continuado. Este critério também foi modificado do estudo original, no qual os sujeitos que não alcançassem a reprodução de ao menos seis desenhos até a sexta tentativa eram excluídos do estudo. Aqui optamos por manter estes sujeitos na pesquisa, considerando esta mais uma variável presente no estudo: quantos dos pacientes não conseguiriam fazer a reprodução imediata dos desenhos. O efeito de lateralização sobre esta variável também seria observado.

A pontuação seguiu o sistema elaborado por Jones-Gotman (1986) definido assim:

- 0 - não identificável
- 1 - pobre mas identificável
- 2 - correto mas com distorções, omissões ou inversões
- 3 - bom mas não quase perfeito
- 4 - quase perfeito / perfeito

Foram considerados corretos os desenhos com escores igual ou acima de 2.

Assim que os sujeitos conseguissem alcançar o número mínimo de seis desenhos, a re-apresentação era interrompida e os sujeitos passavam para a fase de reprodução imediata em si, após intervalo de 3 minutos. Neste sentido o procedimento seria similar ao utilizado no teste da figura complexa de Rey-Osterrieth (LEZAK, 1995). Da mesma forma, os sujeitos não eram instruídos de que seriam requisitados a fazerem esta etapa da reprodução e assim, a aprendizagem incidental seria testada.

B - Fase de reprodução de memória - com 3 minutos, na qual os pacientes eram instruídos a colocarem em uma folha de 21 cm quadrados todos os desenhos do quais se lembrassem. O intervalo entre a fase A e a fase B foi preenchido com os primeiros 4 a 8 itens do sub-teste de Vocabulário do WAIS, colocados como tarefa distratora.

C - Fase de reconhecimento - logo após a fase B na qual o sujeito era apresentado a um par de estímulos por vez (um verdadeiro e um distrator semelhante) e deveria escolher o que lhe foi apresentado previamente. Nesta fase o paciente tinha a oportunidade de perceber os detalhes distorcidos dos desenhos realizados na fase B.

D - Evocação espacial - o intervalo de tempo entre o fim da fase C e o início da fase D foi de 40 minutos, para os pacientes com esclerose hipocampal tanto à direita quanto à esquerda, assim como para o grupo controle. Nesta fase os sujeitos recebiam novamente uma folha de 21 cm² e desta vez eram instruídos a localizarem no espaço, onde estavam os desenhos apresentados originalmente, desenhando-os em uma folha de papel. Não havia limite de tempo para a realização da tarefa. Todos os dados foram anotados em uma folha de registro padronizada.

A memória espacial foi testada dentro do modelo de aprendizagem incidental e por isto os pacientes não eram orientados de que a posição espacial dos desenhos seria posteriormente requisitada. A aprendizagem incidental reduz a probabilidade dos pacientes usarem estratégias "não espaciais" para ajudarem a memorização das localizações (NUNN; POLKEY; MORRIS. 1998).

Na etapa da memória espacial, o paradigma principal presente foi o de localização de objetos, considerando o reconhecimento da posição métrica euclidiana precisa como o parâmetro de memória espacial. Contudo a comparação entre a correta reprodução e a localização métrica precisa também foi avaliada, com o intuito de se observar o processo de ligação, ou seja, de associação, uma vez que este pressuposto parece presente no paradigma de localização de objetos (KESSELS et al., 2001).

O método usado na avaliação cognitiva seguiu os procedimentos preconizados nos respectivos manuais dos testes. Para evitar conflitos de informações para os pacientes, nenhum teste de memória foi intercalado com outro de modo que o próximo teste de memória só era iniciado quando o procedimento relativo ao teste anterior era finalizado. Por fim, para preencher o tempo livre em todos os testes de memória entre a apresentação inicial e a fase de evocação, foram usados procedimentos "não-concorrentes", ou seja, de natureza diferente do teste de memória em questão.

Assim, entre a apresentação das histórias (memória lógica - WMS) e a evocação das mesmas após 30 minutos, o tempo era preenchido com tarefas não verbais. Nos testes de memória não verbal o tempo era preenchido com tarefas verbais.

3.5 VARIÁVEIS OBTIDAS NA COLETA DE DADOS

TESTE DE INTELIGÊNCIA – WAIS		
Verbal	Vocabulário	VOC
Não verbal	Semelhanças	SEM
	Completar figuras	C FIG
	Cubos	CUB

TESTE DE MEMÓRIA VERBAL – MEMÓRIA LÓGICA – WMS	
Memória imediata verbal	MIV
Memória tardia verbal	MTV

TESTE DE MEMÓRIA NÃO VERBAL – FIGURA DE REY	
Cópia da figura	COP
Memória imediata não verbal	MINV
Memória tardia não verbal	MTNV

TESTE DE DESENHOS ABSTRATOS	
Total de tentativas	TOT TENT
Qualidade da primeira tentativa de reprodução	QL TENT 1
Total de desenhos reproduzidos na tentativa inicial	TOT TENT INIC
Memória desenhos 3min	REP 3 MIN
Reconhecimento	REC
Memória espacial 30min – quantidade de desenhos	TOT DES REP 30 M
Coordenadas métricas acumuladas – soma total	ACUM TOT
Coordenadas métricas acumuladas – vertical	ACUM TOT VERT
Coordenadas métricas acumuladas – horizontal	ACUM TOT HORIZ
Percentual de deslocamentos	% DESLOC

3.6 FLUXO GERAL DA PESQUISA

3.6.1 Fase de Captação de Sujeitos para Pesquisa

Psicóloga: Entrevista com os pacientes da equipe de epilepsia do INC do HE e separação de indivíduos para participarem da pesquisa, indicados pelos médicos da equipe. Fluxo de captação de pacientes:

- a) Obtenção de lista de pacientes;
- b) Revisão dos prontuários;
- c) Telefonema de recrutamento;
- d) Seleção / captação de controles sadios.

3.6.2 Fase Inicial

Avaliação da elegibilidade dos pacientes para pesquisa excluindo os pacientes com graves efeitos colaterais à terapia medicamentosa através do uso do AEP; firmando termo de consentimento livre e esclarecido junto aos pacientes triados.

Neurologista: Identificação do lado da esclerose através do exame de imagem.

Psicóloga: Avaliação das funções cognitivas através da aplicação dos testes.

3.6.3 Fase Final

Análise dos dados coletados e elaboração dos resultados da pesquisa.

3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados dos dados são expressos como média \pm EPM (erro padrão da média) e analisados por ANOVA de uma via, seguida pelo teste de Duncan.

3.8 CARACTERIZAÇÃO DOS GRUPOS EXPERIMENTAIS

Foram avaliados 24 sujeitos, sendo que 13 eram do sexo feminino e 11 do sexo masculino. A idade variou entre 16 e 58 anos (média= 35,64 \pm 10,77). De todos

os sujeitos avaliados, 10 pertenciam ao grupo com esclerose mesial temporal direita – grupo EMTD, 7 pertenciam ao grupo com esclerose mesial temporal esquerda – grupo EMTE; 7 participantes eram do grupo controle. Todos os participantes preencheram o termo de consentimento livre e esclarecido e todos apresentaram os resultados da RNM, comprovando esclerose mesial temporal do lado direito ou do lado esquerdo, exceto para o grupo controle que também apresentou os exames de imagem comprovando, porém, ausência de lesões estruturais.

No grupo EMTE todos os pacientes estavam em uso de politerapia (quadro 1). Dos pacientes do grupo EMTD, seis estavam em uso de politerapia e quatro usando apenas uma medicação (monoterapia) (quadro 2). Nenhum participante do grupo controle estava sob o efeito de qualquer medicação de ação em SNC. O quadro das medicações usadas pode ser observado abaixo:

QUADRO 1 - TABELA DEMONSTRATIVA DAS MEDICAÇÕES E RESPECTIVAS DOSES USADAS PELOS PACIENTES COM EMTE

IDADE	SEXO	MEDICAÇÕES					
		Droga 1	Dose	Droga 2	Dose	Droga 3	Dose
35	F	Fenobarbital	100 mg	Fenitoína	300 mg	Ácido valpróico	500 mg
44	M	Clonazepam	1100 mg	CBZ	2 g	Clobazan	10 mg
16	F	Clonazepam	1 mg	Fenitoína	500 mg	Lamotrigina	75 mg
39	F	CBZ	1 g	Ácido valpróico	250 mg		
18	M	Topiramato	250 mg	Carbamazepina	600 mg	Clobazan	20 mg
52	F	Carbamazepina	1400 mg	Clobazan	10 mg		
33	M	Carbamazepina	600 mg	Ácido valpróico	1800mg		

QUADRO 2 - TABELA DEMONSTRATIVA DAS MEDICAÇÕES E RESPECTIVAS DOSES USADAS PELOS PACIENTES COM EMTD

IDADE	SEXO	MEDICAÇÕES					
		Droga 1	Dose	Droga 2	Dose	Droga 3	Dose
29	F	Carbamazepina	600 mg				
35		Fenobarbital	100 mg				
58	F	Clonazepam	2 mg				
49	M	Clonazepam	2 mg				
41	F	Oxcarbazepina	1200 mg	Clobazan	10 mg		
36	M	Clobazam	200 mg	Carbamazepina	800 mg		
40	F	Oxcarbazepina	600 mg	Fenitoína	200 mg	Clonazepam	1/4 cp
49	M	Carbamazepina	1400 mg	Ácido Valpróico	3 g		
33	M	Divalproato de sódio	1500 mg	Lamotrigina	1 g		
26	F	Topiramato	300 mg	Clobazan	40 mg	oxcarbazepina	2400 mg

As drogas mais usadas foram a carbamazepina, seguida pelo clobazam, clonazepam, oxcarbazepina e ácido valpróico, respectivamente (quadro 3).

QUADRO 3 - MEDICAÇÕES MAIS FREQUENTEMENTE USADAS

DROGA	N.º PCTES
CBZ	9
Clobazam	6
Clonazepam	5
OXC	4
Ácido Valpróico	4
Fenitoína	3
Fenobarbital	2
lamotrigina	2
TOPIRAMATO	2
Divalproato de Sódio	1
TOTAL	36

Todos os pacientes com EMTE tiveram dominância manual direita. Dos pacientes com EMTD avaliados, dois tiveram dominância manual esquerda (20%) e oito tiveram dominância manual direita (80%), conforme pode ser observado nos quadros 4 e 5, a seguir:

QUADRO 4 - DOMINÂNCIA MANUAL NO GRUPO COM EMTE

PACIENTE	LADO LESÃO	DOMINÂNCIA MANUAL
1	Esquerda	Destro
3	Esquerda	Destro
11	Esquerda	Destro
14	Esquerda	Destro
16	Esquerda	Destro
17	Esquerda	Destro
25	Esquerda	Destro

QUADRO 5 - DOMINÂNCIA MANUAL NO GRUPO COM EMTD

PACIENTE	LADO LESÃO	DOMINÂNCIA MANUAL
2	Direita	Destro
4	Direita	Destro
6	Direita	Destro
7	Direita	Destro
8	Direita	Destro
10	Direita	Canhoto
13	Direita	Canhoto
18	Direita	Destro
18	Direita	Destro
20	Direita	Destro

A escolaridade dos participantes variou de primário incompleto à superior completo. Do total, somente dois tinham apenas o primário, perfazendo o total de 8,33% da amostra. Onze sujeitos da amostra (45,83%) chegaram ao ensino médio sendo que destes, sete concluíram o curso. Onze participantes chegaram ao ensino superior (45,83%). Destes, sete concluíram o curso universitário e os outros quatro já haviam interrompido os estudos, de forma que nenhum dos participantes deste grupo estava ainda cursando a faculdade.

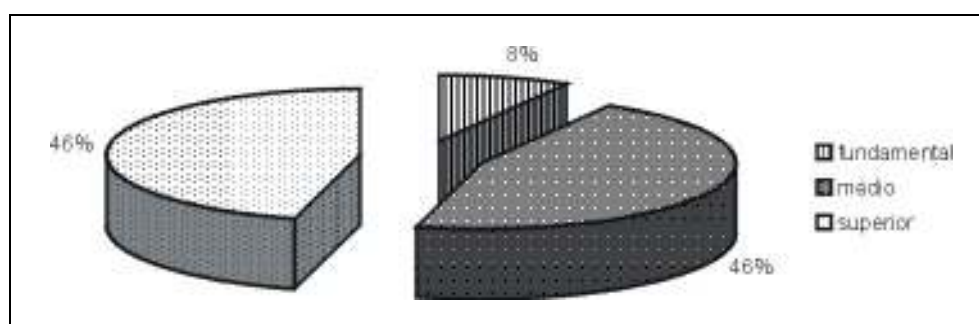


FIGURA 2 - GRÁFICO DEMONSTRATIVO DO PERCENTUAL RELATIVO À ESCOLARIDADE DOS VOLUNTÁRIOS DA PESQUISA ENGLOBALANDO GRUPO COM EMTE, EMTD E GC

4 RESULTADOS

4.1 QUESTIONÁRIOS DE AUTO-AVALIAÇÃO DA MEMÓRIA (MASQ)

Todos os sujeitos com EMT direita ou esquerda preencheram o questionário de auto-avaliação da memória. Todos apresentaram algum tipo de queixa. A média das queixas dos sujeitos com EMTE foi de $6,57 \pm EP 1,13$ e dos sujeitos com EMTD foi de $5,70 \pm EP 1,26$. A aplicação da ANOVA revelou que esta diferença não é significativa ($F(1,15)=0,24$; $p<0,6316$), o que aponta que o volume de queixas em ambos os grupos foi igual, conforme mostra a figura 3.

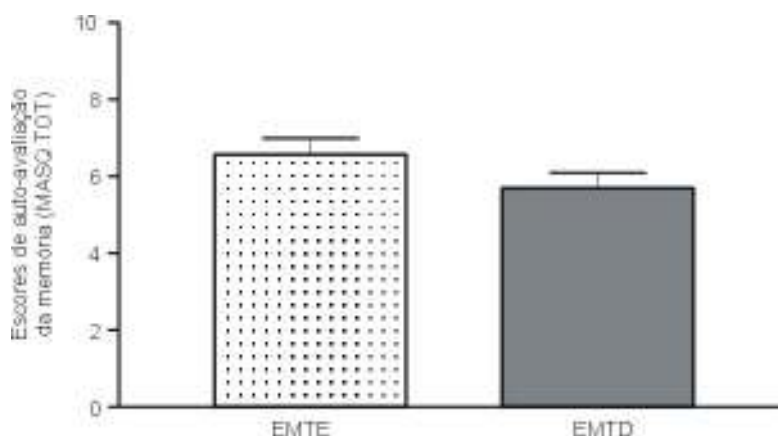


FIGURA 3 - HISTOGRAMA COMPARATIVO DA MÉDIA DE QUEIXAS DE DIFICULDADES DE MEMÓRIA REFERIDAS PELOS GRUPOS COM EMTD E EMTE. OS VALORES DOS ESCORES TOTAIS SÃO EXPRESSOS EM MÉDIA \pm EPM. ANOVA DE UMA VIA SEGUIDA PELO TESTE DE DUNCAN ($p<0,6316$)

Análise separada das queixas verbais também não mostrou diferença significativa entre os grupos (ANOVA de uma via $F(1,15)=0,22$; $p<0,6430$) bem como as queixas não verbais (ANOVA de uma via $F(1,15)=0,15$; $p<0,7008$). Estes dados apontam que o uso do questionário não auxiliou a discriminar entre déficits de memória verbal e não verbal (figura 4).

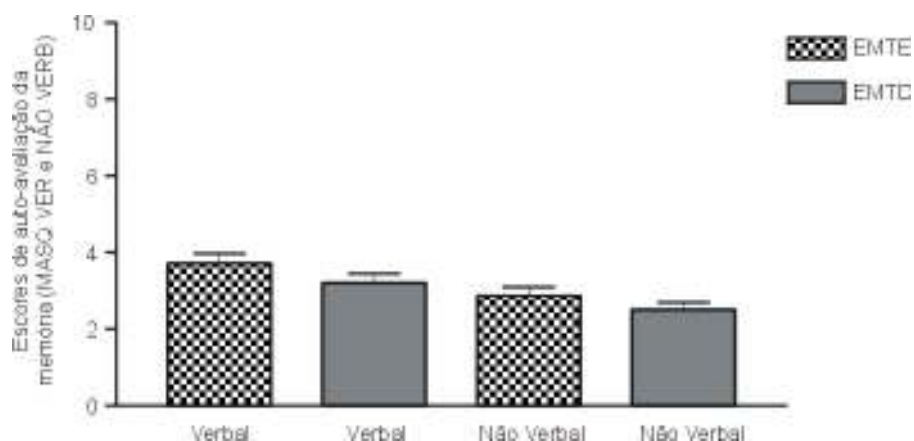


FIGURA 4 - HISTOGRAMA COMPARATIVO DA MÉDIA DE QUEIXAS DE DIFICULDADES DE MEMÓRIA VERBAL E NÃO VERBAL, REFERIDAS PELOS GRUPOS COM EMTD E EMTE. OS VALORES DOS ESCORES TOTAIS SÃO EXPRESSOS EM MÉDIA \pm EPM. MEMÓRIA VERBAL (MASQ VERB): ANOVA DE UMA VIA SEGUIDA PELO TESTE DE DUNCAN ($P < 0,6430$). MEMÓRIA NÃO VERBAL (MASQ N VERB): ANOVA DE UMA VIA SEGUIDA PELO TESTE DE DUNCAN ($p < 0,7008$)

4.2 QUESTIONÁRIO DE AUTO-AVALIAÇÃO DE EFEITOS FARMACOLÓGICOS - ADVERSE EVENTS PROFILE (AEP)

Conforme pode ser observado na figura 5, o uso do AEP não revelou diferença significativa entre os grupos em uso de politerapia ou monoterapia quanto às queixas de efeitos medicamentosos (ANOVA de uma via $F(1,15)=0,16$; $p < 0,6990$).

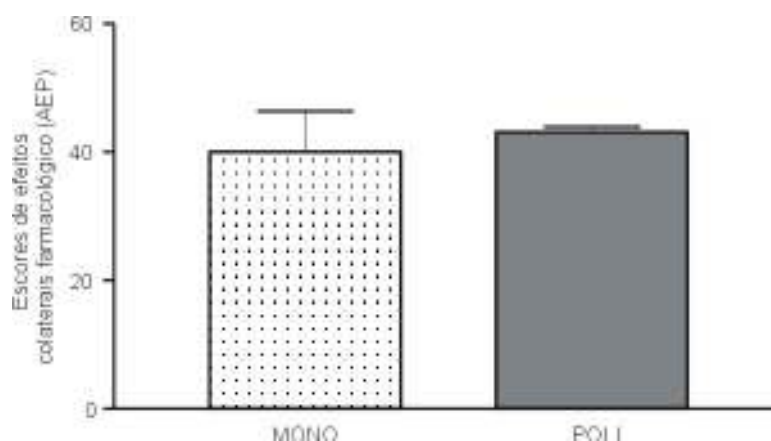


FIGURA 5 - HISTOGRAMA COMPARATIVO DA MÉDIA DE QUEIXAS DE EFEITOS COLATERAIS MEDICAMENTOSOS REFERIDOS PELOS GRUPOS EM USO DE POLITERAPIA (POLI) E MONOTERAPIA (MONO). OS VALORES DOS ESCORES TOTAIS SÃO EXPRESSOS EM MÉDIA \pm EPM. ANOVA DE UMA VIA SEGUIDA PELO TESTE DE DUNCAN ($p < 0,6990$)

Comparação entre o grupo com EMTD e EMTE também não revelou diferença significativa quanto à queixa de efeitos colaterais medicamentosos (ANOVA de uma via $F(1,15)=0,35$; $p<0,5647$) (figura 6).

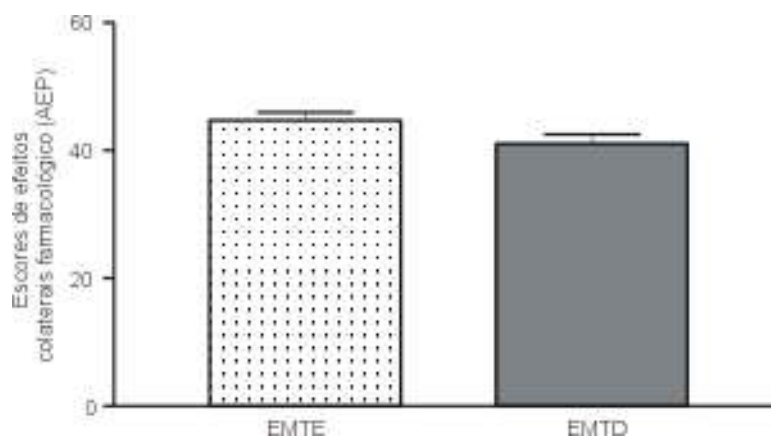


FIGURA 6 - HISTOGRAMA COMPARATIVO DA MÉDIA DE QUEIXAS DE EFEITOS COLATERAIS MEDICAMENTOSOS REFERIDOS PELOS GRUPOS COM EMTD E EMTE. OS VALORES DOS ESCORES TOTAIS SÃO EXPRESSOS EM MÉDIA \pm EPM. ANOVA DE UMA VIA SEGUIDA PELO TESTE DE DUNCAN ($p<0,7008$)

Análise separada dos dois fatores ligados à cognição (concentração e memória) foi realizada e não houve diferença entre os grupos com EMTD e EMTE (ANOVA de uma via $F(1,15)=0,42$; $p<0,5269$) (figura 7). Na figura 8 pode-se observar que não houve diferença significativa na comparação dos grupos que utilizaram politerapia ou monoterapia, em relação à queixa de memória. (ANOVA de uma via $F(1,15)=0,00$; $p<1,000$).

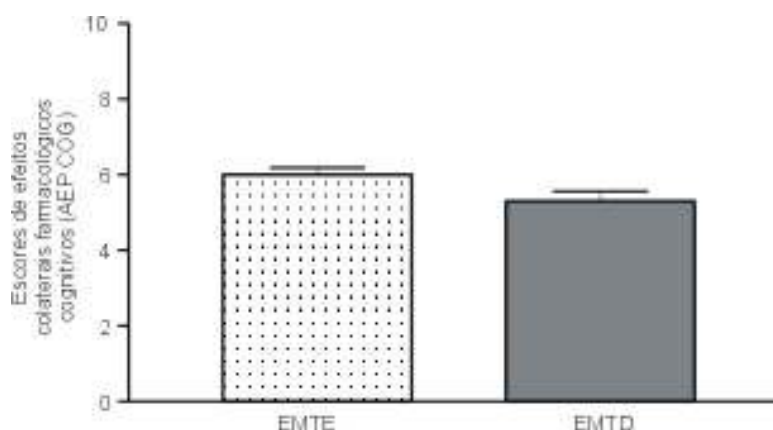


FIGURA 7 - HISTOGRAMA COMPARATIVO DA MÉDIA DE QUEIXAS DE EFEITOS COLATERAIS DOS DOIS FATORES LIGADOS À COGNIÇÃO (CONCENTRAÇÃO E MEMÓRIA) REFERIDOS PELOS GRUPOS COM EMTD E EMTE. OS VALORES DOS ESCORES TOTAIS SÃO EXPRESSOS EM MÉDIA \pm EPM. ANOVA DE UMA VIA SEGUIDA PELO TESTE DE DUNCAN ($p<0,5269$)

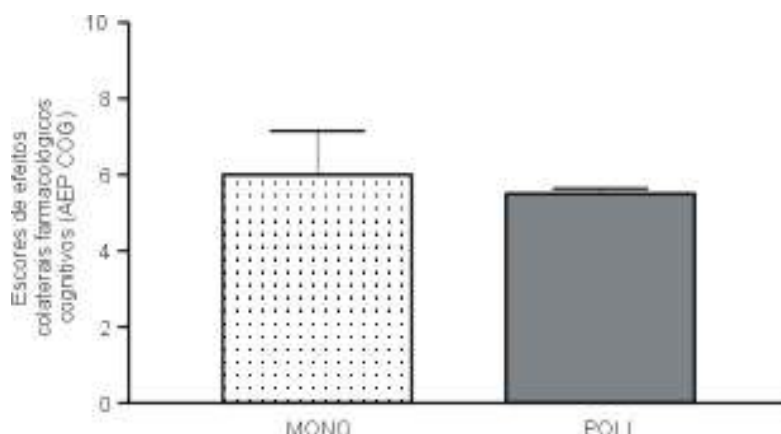


FIGURA 8 - HISTOGRAMA COMPARATIVO DA MÉDIA DE QUEIXAS DE EFEITOS COLATERAIS DOS DOIS FATORES LIGADOS À COGNIÇÃO (CONCENTRAÇÃO E MEMÓRIA) REFERIDOS PELOS GRUPOS EM USO DE POLITERAPIA (POLI) E MONOTERAPIA (MONO). OS VALORES DOS ESCORES TOTAIS SÃO EXPRESSOS EM MÉDIA \pm EPM. ANOVA DE UMA VIA SEGUIDA PELO TESTE DE DUNCAN ($p < 0,1000$)

Os sujeitos em monoterapias usavam carbamazepina (1), fenobarbital (1) e clonazepan (2).

4.3 TESTE DE INTELIGÊNCIA (WAIS) - SUBTESTES: VOCABULÁRIO, SEMELHANÇAS, COMPLETAR FIGURAS E CUBOS

Ao comparar o desempenho dos pacientes nos sub-testes de inteligência não foram observadas diferenças significativas entre os grupos nos itens de vocabulário (ANOVA de uma via $F(2,21)=1,03$; $p < 0,3741$), semelhanças (ANOVA de uma via $F(2,21)=1,15$; $p < 0,3368$), completar figuras (ANOVA de uma via $F(2,21)=0,19$; $p < 0,8304$) e cubos (ANOVA de uma via $F(2,21)=1,14$; $p < 0,3399$) (figuras 9 e 10).

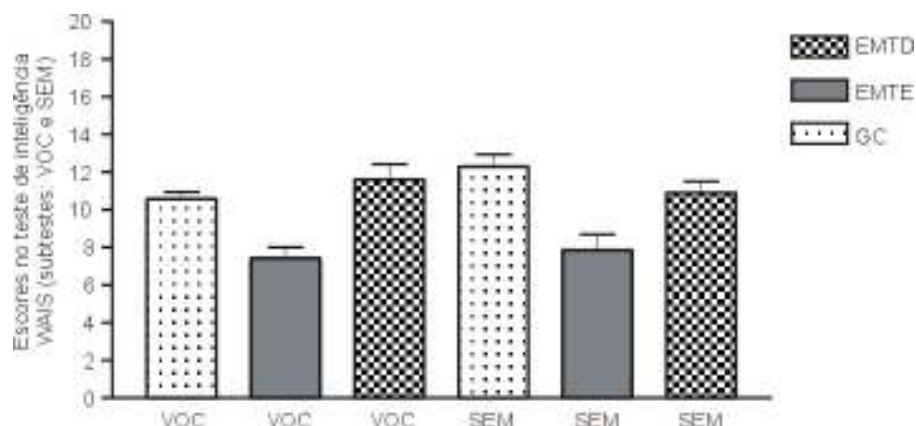


FIGURA 9 - COMPARAÇÃO DA MÉDIA DE DESEMPENHO DOS GRUPOS EXPERIMENTAIS (EMTD, EMTE E GC) NOS SUB-TESTES DE INTELIGÊNCIA VERBAL, VOCABULÁRIO (VOC) E SEMELHANÇAS (SEM) DA ESCALA WAIS. OS VALORES DOS ESCORES TOTAIS SÃO EXPRESSOS EM MÉDIA ± EPM. SUB-TESTE VOC: ANOVA DE UMA VIA SEGUIDA PELO TESTE DE DUNCAN ($p < 0,3741$). SUB-TESTE SEM: ANOVA DE UMA VIA SEGUIDA PELO TESTE DE DUNCAN ($p < 0,3368$)

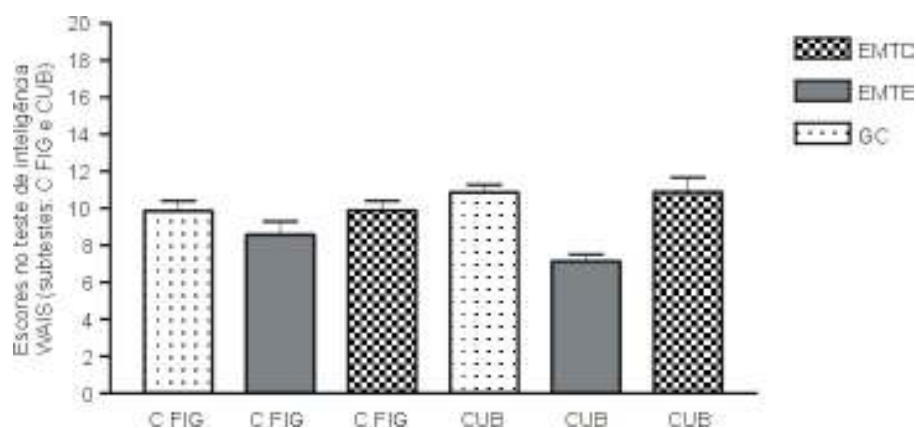


FIGURA 10 - COMPARAÇÃO DA MÉDIA DE DESEMPENHO DOS GRUPOS EXPERIMENTAIS (EMTD, EMTE E GC) NOS SUB-TESTES DE INTELIGÊNCIA NÃO VERBAL, COMPLETAR FIGURAS (C FIG) E CUBOS (CUB) DA ESCALA WAIS. OS VALORES DOS ESCORES TOTAIS SÃO EXPRESSOS EM MÉDIA ± EPM. SUB-TESTE C FIG: ANOVA DE UMA VIA SEGUIDA PELO TESTE DE DUNCAN ($p < 0,8304$). SUB-TESTE CUB: ANOVA DE UMA VIA SEGUIDA PELO TESTE DE DUNCAN ($p < 0,3399$)

4.4 TESTE DE MEMÓRIA VERBAL (WMS) - MEMÓRIA LÓGICA

Quanto ao teste de memória verbal (memória lógica – WMS, parte I – memória imediata), na figura 11 observa-se que houve um efeito marginalmente significativo (ANOVA de uma via $F(2,21)=3,13$; $p < 0,0647$). A análise *post hoc* aponta diferença significativa entre o grupo controle e o grupo com EMTE ($p < 0,0229$).

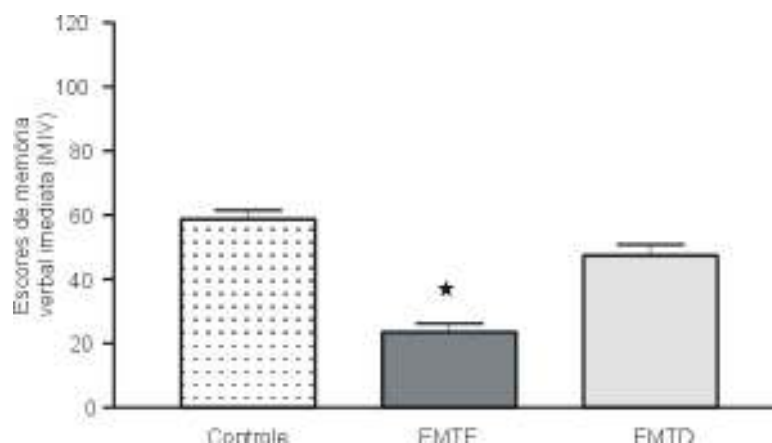


FIGURA 11 - COMPARAÇÃO DA MÉDIA DE DESEMPENHO DOS GRUPOS EXPERIMENTAIS (EMTD, EMTE E GC) NO TESTE DE MEMÓRIA VERBAL IMEDIATA (MIV) DA ESCALA WMS. OS VALORES DOS ESCORES TOTAIS SÃO EXPRESSOS EM MÉDIA \pm EPM. ANOVA DE UMA VIA SEGUIDA PELO TESTE DE DUNCAN ($p < 0,0647$). HÁ DIFERENÇA SIGNIFICATIVA ENTRE O GRUPO COM EMTE E O GC ($p < 0,0229$)

Na parte II do teste (memória tardia – após 30min), verificou-se diferença significativa entre os grupos (ANOVA de uma via $F(2,21)=8,76$; $p < 0,0017$), conforme pode ser verificado na figura 12.

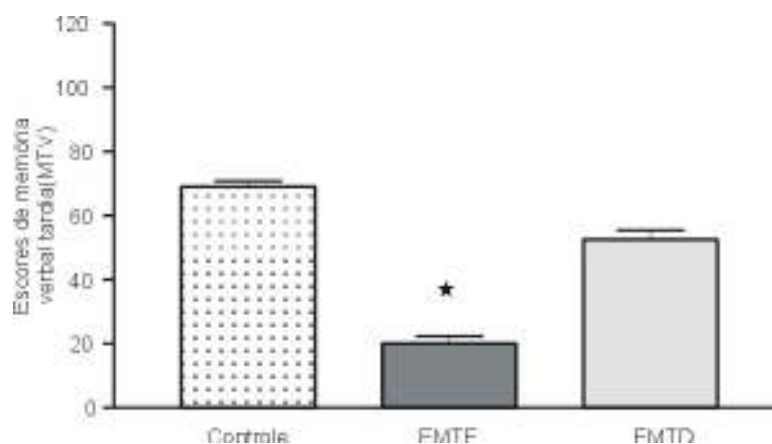


FIGURA 12 - COMPARAÇÃO DA MÉDIA DE DESEMPENHO DOS GRUPOS EXPERIMENTAIS (EMTD, EMTE E GC) NO TESTE DE MEMÓRIA VERBAL TARDIA (MTV) DA ESCALA WMS. OS VALORES DOS ESCORES TOTAIS SÃO EXPRESSOS EM MÉDIA \pm EPM. ANOVA DE UMA VIA SEGUIDA PELO TESTE DE DUNCAN ($P < 0,0017$). HÁ DESEMPENHO SIGNIFICATIVAMENTE INFERIOR DO GRUPO COM EMTE COMPARADO AO GC ($p < 0,0005$) BEM COMO QUANDO COMPARADO AO GRUPO COM EMTD ($p < 0,0095$)

Análise *post hoc* pelo teste de Duncan revelou que entre o grupo com EMTD e o grupo controle não houve diferença significativa ($p < 0,1609$), ao passo que o desempenho do grupo com EMTE foi inferior ao do GC ($p < 0,0005$). Foi observado ainda desempenho significativamente inferior do grupo com EMTE em relação ao grupo com EMTD ($p < 0,0095$).

4.5 TESTE DE MEMÓRIA NÃO VERBAL - TESTE DA FIGURA COMPLEXA DE REY (CFT)

Em relação ao teste de memória não verbal (CFT – parte I – cópia) não houve diferença no desempenho comparado dos grupos (ANOVA de uma via $F(2,21)=0,87$; $p < 0,4329$) nesta etapa de organização visuo-espacial (figura 13).

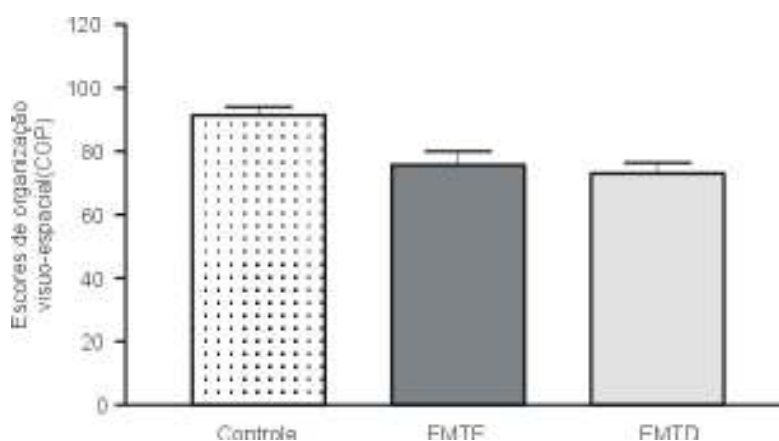


FIGURA 13 - COMPARAÇÃO DA MÉDIA DE DESEMPENHO DOS GRUPOS EXPERIMENTAIS (EMTD, EMTE E GC) NO TESTE DE MEMÓRIA NÃO VERBAL, NA ETAPA DE ORGANIZAÇÃO VISUO-ESPACIAL (COP). OS VALORES DOS ESCORES TOTAIS SÃO EXPRESSOS EM MÉDIA \pm EPM. ANOVA DE UMA VIA ($p < 0,4329$)

Na primeira parte da avaliação da memória deste teste (memória imediata) observou-se diferença significativa entre os grupos (ANOVA de uma via $F(2,21)=5,76$; $p < 0,0101$). De acordo com a figura 14, a análise *post hoc* pelo teste de Duncan revelou que o grupo com EMTD foi significativamente inferior ao GC ($p < 0,0048$). Entretanto não foram observadas diferenças significativas tanto entre o grupo com EMTE e GC ($p < 0,1031$), bem como entre os grupos com EMTD e EMTE ($p < 0,1281$).

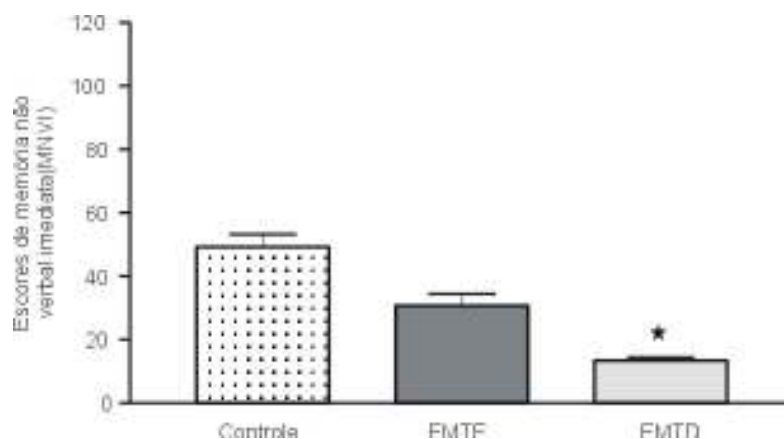


FIGURA 14 - COMPARAÇÃO DA MÉDIA DE DESEMPENHO DOS GRUPOS EXPERIMENTAIS (EMTD, EMTE E GC) NO TESTE DE MEMÓRIA NÃO VERBAL, NA ETAPA DE MEMÓRIA NÃO VERBAL IMEDIATA (MNVI). OS VALORES DOS ESCORES TOTAIS SÃO EXPRESSOS EM MÉDIA \pm EPM. ANOVA DE UMA VIA SEGUIDA PELO TESTE DE DUNCAN ($p < 0,0101$). O DESEMPENHO DO GRUPO COM EMTD FOI INFERIOR AO DO GC ($p < 0,0048$)

Na segunda parte da avaliação de memória da CFT foi observada diferença significativa entre os grupos (ANOVA de uma via $F(2,21)=5,35$; $p < 0,0132$). O grupo com EMTD teve desempenho inferior ao do GC ($p < 0,0063$). O grupo com EMTE não apresentou desempenho inferior ao do GC ($p < 0,1284$). Também não houve diferença significativa entre os grupos com EMTD e EMTE (teste de Duncan $p < 0,1287$) (figura 15).

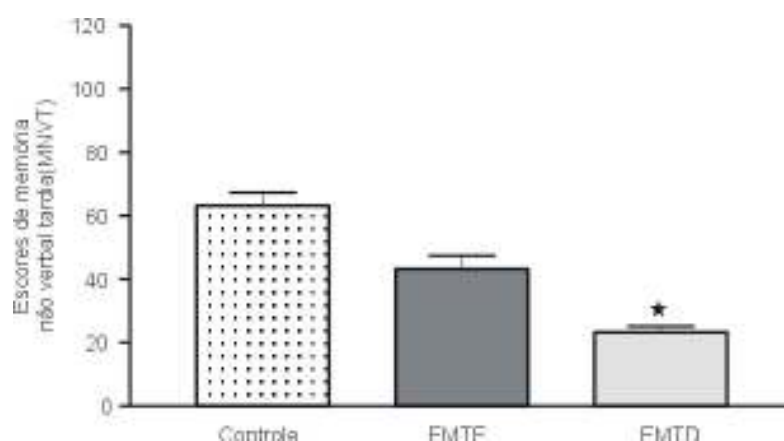


FIGURA 15 - COMPARAÇÃO DA MÉDIA DE DESEMPENHO DOS GRUPOS EXPERIMENTAIS (EMTD, EMTE E GC) NO TESTE DE MEMÓRIA NÃO VERBAL, NA ETAPA DE MEMÓRIA NÃO VERBAL TARDIA (MNVT). OS VALORES DOS ESCORES TOTAIS SÃO EXPRESSOS EM MÉDIA \pm EPM. ANOVA DE UMA VIA SEGUIDA PELO TESTE DE DUNCAN ($p < 0,0132$). O DESEMPENHO DO GRUPO COM EMTD FOI INFERIOR AO DO GC ($p < 0,0063$)

4.6 TESTE DE MEMÓRIA ESPACIAL - TESTE DE DESENHOS ABSTRATOS

Na primeira parte do teste, quando os sujeitos foram expostos aos desenhos com o objetivo de conseguirem reproduzir ao menos seis das oito figuras, o desempenho entre os grupos não diferiu quanto ao número total de tentativas necessárias para conseguir o objetivo proposto (ANOVA de uma via $F(2,21)=2,49$; $p<0,1067$), conforme pode ser observado na figura abaixo (figura 16) – TOT TENT.

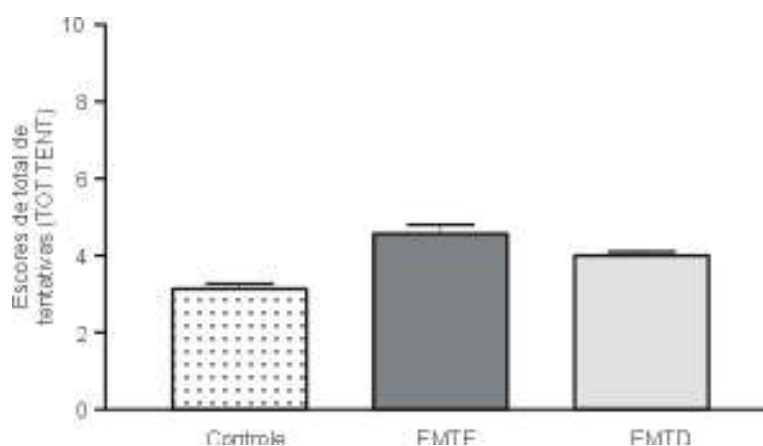


FIGURA 16 - HISTOGRAMA COMPARATIVO DA MÉDIA DE NÚMERO DE TENTATIVAS NECESSÁRIAS PARA QUE OS PARTICIPANTES CONSEGUISSEM REPRODUZIR AO MENOS SEIS DAS OITO FIGURAS (TOT TENT). OS VALORES DOS ESCORES TOTAIS SÃO EXPRESSOS EM MÉDIA \pm EPM. ANOVA DE UMA VIA SEGUIDA PELO TESTE DE DUNCAN ($p<0,1067$)

A aprendizagem inicial, dada pelo número de figuras corretamente reproduzidas na primeira tentativa não foi diferente entre os três grupos (figura 17) (ANOVA de uma via $F(2,21)=1,83$; $p<0,1848$).

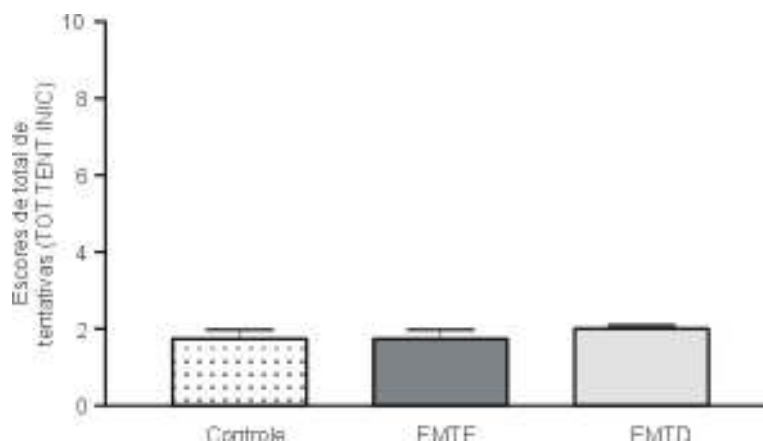


FIGURA 17 - HISTOGRAMA COMPARATIVO DA APRENDIZAGEM INICIAL MÉDIA DOS PARTICIPANTES DOS TRÊS GRUPOS ESTUDADOS (TOT TENT INIC). OS VALORES DOS ESCORES TOTAIS SÃO EXPRESSOS EM MÉDIA \pm EPM. ANOVA DE UMA VIA SEGUIDA PELO TESTE DE DUNCAN ($p < 0,1848$)

A qualidade da reprodução inicial (primeira tentativa) foi significativamente diferente entre os grupos (ANOVA de uma via $F(2,21)=3,47$; $p < 0,0498$). O grupo com EMTE teve desempenho inferior ao do grupo controle (teste de Duncan $p < 0,0178$). Já o grupo com EMTD não obteve desempenho diferente estatisticamente do GC (teste de Duncan $p < 0,4290$). O grupo com EMTE não obteve desempenho diferente do grupo com EMTD (teste de Duncan $p < 0,0739$).

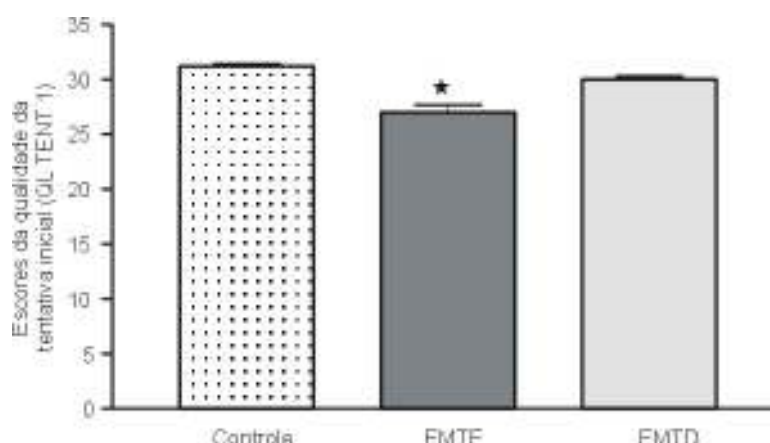


FIGURA 18 - HISTOGRAMA COMPARATIVO DA MÉDIA DA QUALIDADE DA APRENDIZAGEM INICIAL DOS PARTICIPANTES DOS TRÊS GRUPOS ESTUDADOS (QL TENT 1). OS VALORES DOS ESCORES TOTAIS SÃO EXPRESSOS EM MÉDIA \pm EPM. ANOVA DE UMA VIA SEGUIDA PELO TESTE DE DUNCAN ($p < 0,1848$)

(*) O grupo com EMTE se mostrou inferior ao GC ($p < 0,0178$).

Em relação à capacidade de reprodução imediata (com 3 minutos) não foi observada diferença significativa entre os grupos (ANOVA de uma via $F(2,21)=1,01$; $p<0,3814$) conforme pode ser visto na figura 19.

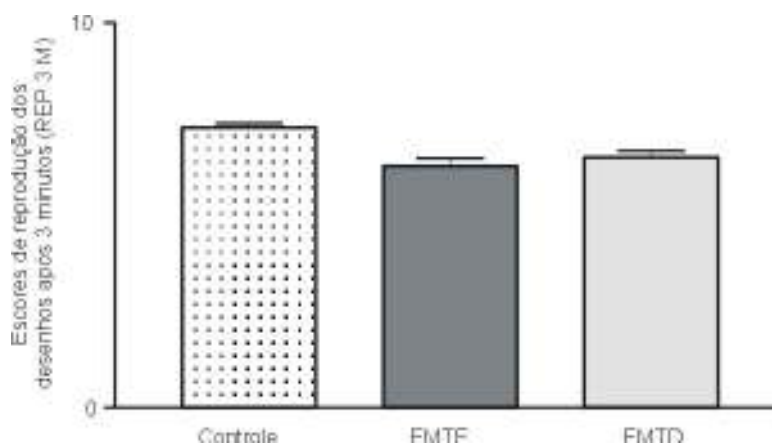


FIGURA 19 - HISTOGRAMA COMPARATIVO DA MÉDIA DE REPRODUÇÃO IMEDIATA (APÓS 3 m) DOS PARTICIPANTES DOS TRÊS GRUPOS ESTUDADOS (REP 3 m). OS VALORES DOS ESCORES TOTAIS SÃO EXPRESSOS EM MÉDIA \pm EPM. ANOVA DE UMA VIA SEGUIDA PELO TESTE DE DUNCAN ($p<0,3814$)

Quanto ao reconhecimento correto dos desenhos apresentados, observável na figura 20, o uso da ANOVA de uma via não revelou diferença significativa entre os grupos ($F(2,21)=1,59$; $p<0,2274$).

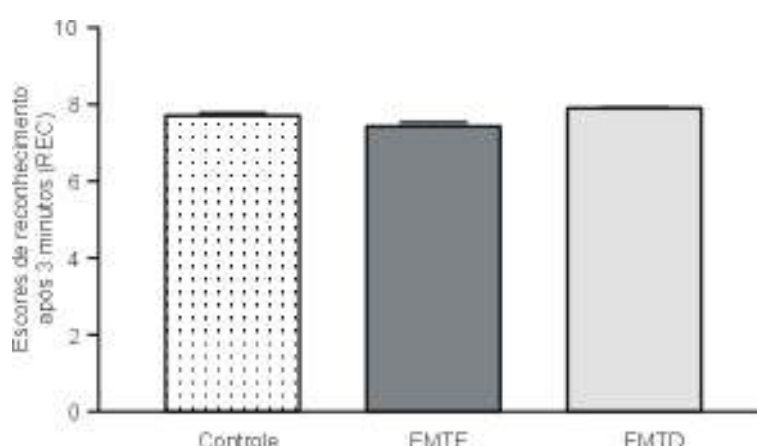


FIGURA 20 - HISTOGRAMA COMPARATIVO DA MÉDIA DE RECONHECIMENTO (APÓS 3 m) DOS PARTICIPANTES DOS TRÊS GRUPOS ESTUDADOS (REC). OS VALORES DOS ESCORES TOTAIS SÃO EXPRESSOS EM MÉDIA \pm EPM. ANOVA DE UMA VIA SEGUIDA PELO TESTE DE DUNCAN ($p<0,2274$)

O número total de desenhos corretamente reproduzidos após intervalo de 30 minutos mostrou-se diferente entre os grupos (ANOVA de uma via ($F(2,21)=3,71$; $p<0,0417$)). Análise *post hoc* revelou diferença significativa entre o grupo com EMTE e o GC (teste de Duncan $p<0,0141$), estando o primeiro com desempenho significativamente inferior ao do GC. Não foi observada diferença entre o desempenho do grupo com EMTE quando comparado com o grupo com EMTD (teste de Duncan $p<0,0719$). Também não houve diferença significativa entre o grupo com EMTD e o GC (teste de Duncan $p<0,3777$).

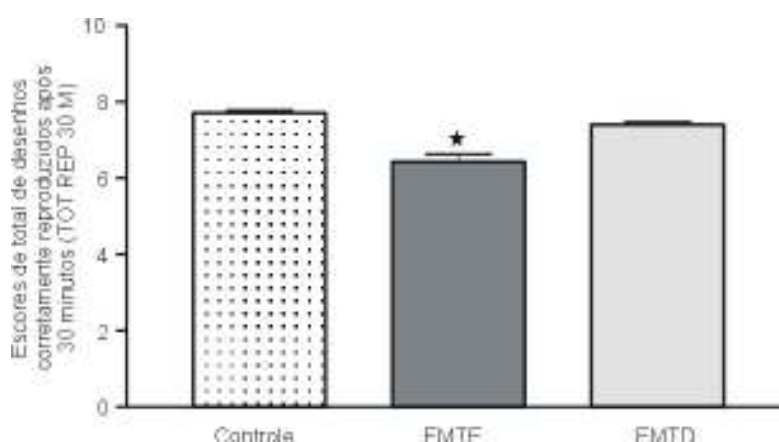


FIGURA 21 - HISTOGRAMA COMPARATIVO DA MÉDIA DE REPRODUÇÃO TARDIA (APÓS 30 m) DOS PARTICIPANTES DOS TRÊS GRUPOS ESTUDADOS (TOT REP 30 m). OS VALORES DOS ESCORES TOTAIS SÃO EXPRESSOS EM MÉDIA \pm EPM. ANOVA DE UMA VIA SEGUIDA PELO TESTE DE DUNCAN ($p<0,3814$)

(*) O grupo com EMTE teve desempenho inferior ao do GC ($p<0,0141$), porém não diferiu do grupo com EMTD ($p<0,0719$).

Quanto ao deslocamento dos desenhos após 30 minutos (etapa principal do teste, na qual era solicitado que tentassem colocar os desenhos na exata posição em que foram observados na folha de apresentação) verificou-se que houve diferença significativa entre os grupos (ANOVA de uma via $F(2,21)=6,66$; $p<0,0058$) (distâncias). Na análise *post hoc* obteve-se um resultado significativamente inferior do grupo com EMTD quando comparado ao GC (teste de Duncan $p<0,0018$) e quando comparado com o grupo EMTE ($p<0,0427$) - figura 22. Não houve diferença significativa entre o grupo com EMTE e o GC ($p<0,2066$).

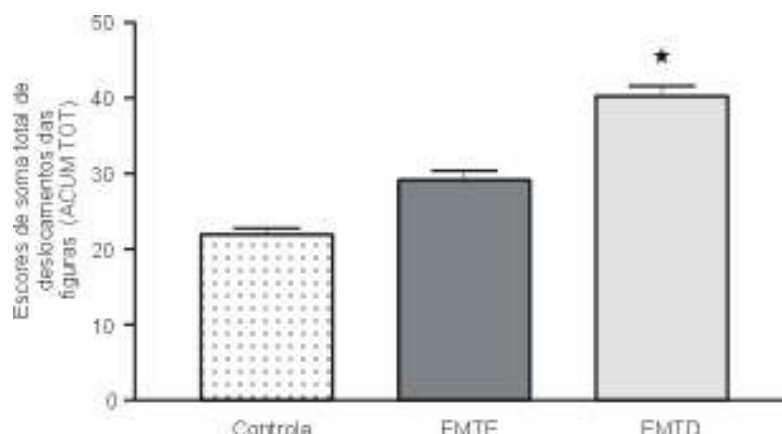


FIGURA 22 - HISTOGRAMA COMPARATIVO DA SOMA ACUMULADA DE DESLOCAMENTOS (APÓS 30 m) DOS PARTICIPANTES DOS TRÊS GRUPOS ESTUDADOS (ACUM TOT). OS VALORES DOS ESCORES TOTAIS SÃO EXPRESSOS EM MÉDIA ± EPM. ANOVA DE UMA VIA SEGUIDA PELO TESTE DE DUNCAN ($p < 0,0058$)

(*) O grupo com EMTD teve desempenho inferior ao do GC ($P < 0,0018$), diferindo também do grupo com EMTE ($P < 0,0427$).

Quando o total de deslocamentos foi subdividido em deslocamento vertical (para cima ou para baixo) e deslocamento horizontal (à esquerda ou à direita), não foram observadas diferenças significativas entre os grupos quanto ao deslocamento horizontal (ANOVA de uma via $F(2,21)=1,63$; $p < 0,2207$) (figura 23). Em relação ao deslocamento vertical (ANOVA de uma via $F(2,21)=3,03$; $p < 0,0700$) o efeito mostrou-se marginalmente significativo (figura 24). Por esta razão análise *post hoc* (teste de Duncan) foi feita e apenas um efeito também marginalmente significativo foi encontrado ao se comparar o grupo com EMTD e o GC ($p < 0,0540$), sendo o desempenho do GC superior ao do grupo com EMTD. Não foram observadas diferenças entre o grupo com EMTD e EMTE ($p < 0,0789$) e nem entre o grupo com EMTE e o GC ($p < 0,7704$).

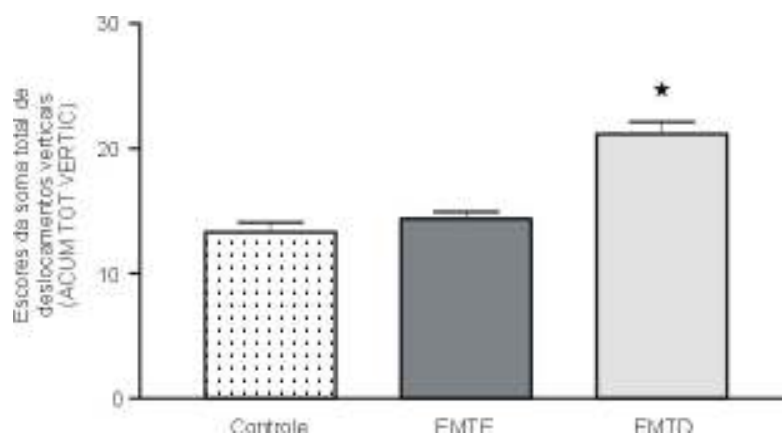


FIGURA 23 - HISTOGRAMA COMPARATIVO DA SOMA ACUMULADA DE DESLOCAMENTOS VERTICAIS (APÓS 30 m) DOS PARTICIPANTES DOS TRÊS GRUPOS ESTUDADOS (ACUM TOT VERTIC). OS VALORES DOS ESCORES TOTAIS SÃO EXPRESSOS EM MÉDIA \pm EPM. ANOVA DE UMA VIA SEGUIDA PELO TESTE DE DUNCAN ($p < 0,0700$)

(*) O grupo com EMTD teve desempenho marginalmente inferior ao do GC ($p < 0,0564$). Não houve diferença em relação ao grupo com EMTE ($p < 0,0789$)

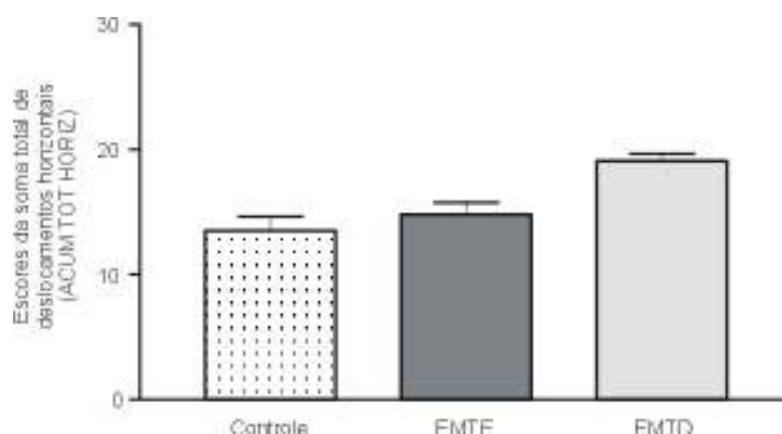


FIGURA 24 - HISTOGRAMA COMPARATIVO DA SOMA ACUMULADA DE DESLOCAMENTOS HORIZONTAIS (APÓS 30 m) DOS PARTICIPANTES DOS TRÊS GRUPOS ESTUDADOS (ACUM TOT HORIZ). OS VALORES DOS ESCORES TOTAIS SÃO EXPRESSOS EM MÉDIA \pm EPM. ANOVA DE UMA VIA SEGUIDA PELO TESTE DE DUNCAN ($p < 0,2207$)

Análise adicional foi realizada com os dados, na qual os deslocamentos inferiores a 0,5mm foram desprezados, ou seja, não foram considerados como deslocamentos, reduzindo assim o rigor métrico. Como as coordenadas envolvem dois eixos (vertical e horizontal), um sujeito poderia deslocar uma figura em um dos eixos e não no outro. Assim, o percentual de deslocamentos foi calculado para cada

paciente. Na figura 25 pode-se observar que a análise pela ANOVA de uma via não revelou diferença significativa entre os grupos em relação ao percentual de deslocamentos considerando este critério ($F(2,21)=0,58$; $p<0,5668$).

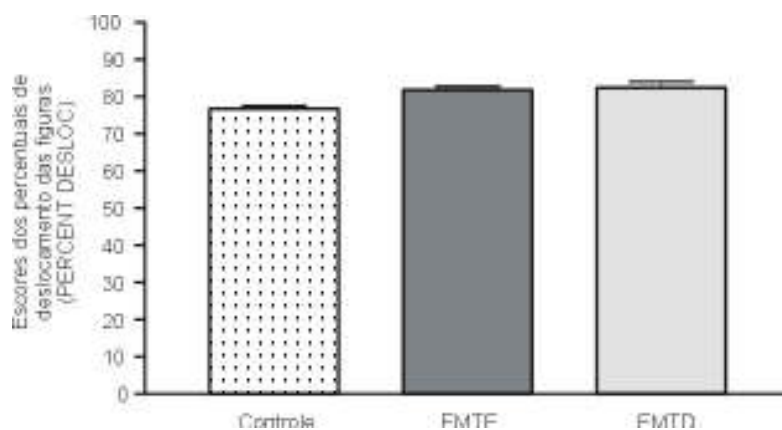


FIGURA 25 - HISTOGRAMA COMPARATIVO DO PERCENTUAL DE DESLOCAMENTOS (APÓS 30 m) DOS PARTICIPANTES DOS TRÊS GRUPOS ESTUDADOS (PERCENT DESLOC). OS VALORES DOS ESCORES TOTAIS SÃO EXPRESSOS EM MÉDIA ± EPM. ANOVA DE UMA VIA SEGUIDA PELO TESTE DE DUNCAN ($p<0,5668$)

5 DISCUSSÃO

A correta compreensão do funcionamento do sistema hipocampal direito ainda permanece não esclarecida, ao contrário do funcionamento do sistema hipocampal esquerdo, cujo papel na memória verbal se encontra mais estabelecido.

Os estudos com animais e a descobertas das células de localização (place cells) no hipocampo de ratos colocou em evidência a participação deste na memória de orientação espacial em situações ambientais (memória de referência). A partir destes estudos começou-se a pesquisar o papel do hipocampo humano na memória espacial, e muitas teorias vêm se desenvolvendo na tentativa de esclarecer este papel.

Toma-se como ponto de partida que o que diferencia os dois sistemas hipocampais (lado direito e lado esquerdo) não é o modo como a informação é processada, mas antes, o tipo de material a ser memorizado. Desta forma o sistema hipocampal direito (SHD) seria especializado na memória não verbal e a memória espacial seria justamente uma das formas de memória não verbal.

Se por um lado testes como a CFT não apresentam grande sensibilidade na discriminação de disfunções do SHD e do SHE, e muitos autores acreditem que isto decorra do fato dela ser facilmente verbalizável (JONES-GOTMAN; SMITH; ZATORRE, 1993; PORTUGUEZ; CHARCHAT, 1998; KNEEBONE et al., 2007), por outro lado, a falta de testes sensíveis ao funcionamento do SHD se deve, em parte, à falta de compreensão de como funciona este sistema.

Assim, o objetivo geral deste trabalho foi o de pesquisar uma abordagem teórica de memória espacial baseada no trabalho de Nadel e O'Keefe (BURGESS; MAGUIRE; O'KEEFE, 2002) que advoga o papel do sistema hipocampal direito como responsável pela memória de orientação espacial sob a forma de mapas espaciais alocléricos.

Trabalhos recentes (TUON; PORTUGUEZ; DA COSTA, 2006) apontam que este tipo de memória é formado por diversos sub-componentes dentre os quais: a correta memorização dos objetos (memória visual), estabelecimento da relação entre

o objeto e o local em que se encontra (conexão com coordenadas espaciais) e orientação corporal, resultando assim em um mapa espacial do ambiente.

Contudo no presente estudo objetivou-se isolar um componente deste tipo de memória que consiste na memória para coordenadas métricas euclidianas (coordenadas espaciais), que serve de sustentação para a localização precisa de objetos no espaço independente do ponto de vista do observador.

Outro objetivo deste trabalho foi utilizar um teste que, partindo do pressuposto de que as coordenadas métricas euclidianas estariam mais associadas com o sistema hipocampal direito, se mostrasse mais sensível na diferenciação entre lesões em hipocampo direito e hipocampo esquerdo do que o teste da figura complexa de Rey.

Segundo trabalhos recentes (KNEEBONE et al., 2007) a figura de Rey, mesmo sendo dividida em aspectos visuais e espaciais não se mostra um procedimento sensível a esta diferenciação, reforçando a possibilidade deste ser um teste de dupla dissociação (dual-task), ou seja, que conta com a participação de dois sistemas hipocampais para ser realizado (JAMUS; MADER, 2005; TUON; PORTUGUEZ.; DA COSTA, 2006). Ainda segundo Jamus e Mader (2005), a análise quantitativa da CFT não é suficiente para diferenciar entre pacientes com ELTD e ELTE. Os dados obtidos no presente estudo estão em conformidade com estes achados uma vez que o desempenho do grupo com EMTD foi significativamente inferior ao GC ($p < 0,0048$). Não apresentou diferença, entretanto, em relação ao grupo com EMTE ($p < 0,1281$), o que, a princípio reforça nossa hipótese inicial da necessidade de testes mais sensíveis.

Conforme pôde ser observado no teste de memória verbal (Memória Lógica - WMS), houve uma diferença significativa, com desempenho inferior do grupo com EMTE quando comparado com o GC na memória imediata ($p < 0,0229$), apontando que o fator aprendido está mais comprometido na EMTE do que em sujeitos normais. Surpreende o fato de não observarmos diferença estatística entre o grupo com EMTE e EMTD na primeira parte do teste de memória verbal ($p < 0,0647$). Entretanto a literatura mostra que nos testes de memória verbal, o aspecto que se mostra mais sensível à diferenciação inter-hemisférica é justamente a capacidade de

evocação tardia tanto de listas de palavras quanto de histórias (testes que medem a memória episódica) (LEZAK, 1995).

Em conformidade com estes dados, na segunda parte do teste, quando se verifica a evocação posterior da informação observou-se diferença significativa (com desempenho inferior do grupo com EMTE) tanto em relação ao GC ($p < 0,0005$) com em relação ao grupo com EMTD ($p < 0,0095$). Estes dados estão de acordo com a literatura que evidencia a estreita correlação entre a esclerose mesial temporal esquerda e o déficit de memória verbal.

O uso do questionário de auto-avaliação da memória (MASQ) não apontou diferença na quantidade de queixas de memória entre os grupos com EMTE e EMTD. Além disto, tanto no grupo com EMTE quanto no grupo com EMTD o questionário também não revelou diferença significativa entre queixas de memória verbal ou não verbal, ou seja: ambos os grupos se queixam igualmente de déficits de memória verbal e não verbal.

O fato de pacientes com EMTE apresentarem um comprometimento mais acentuado de memória verbal do que o grupo com EMTD revela uma diferença objetiva entre os grupos, diferença esta que não foi detectada pelo questionário de auto-avaliação da memória e em relação a este achado, algumas hipóteses podem ser levantadas.

Primeiramente, as perguntas presentes no questionário que descrevem situações do cotidiano podem não ter uma relação direta com a função de memória avaliada. Por exemplo, uma pergunta como "Quando eu vou a um restaurante pela primeira vez, eu consigo facilmente lembrar do caminho de volta para a mesa da qual eu me levantei", pode não ter uma correspondência direta com o aspecto da memória avaliado através do teste de memória lógica. Assim, a adequada compreensão destas correlações também se faz necessária.

Por outro lado, os sujeitos com EMT, habituados ao acompanhamento clínico e familiarizados com a atenção que a equipe de saúde dispensa à cognição,

tendem a serem poliqueixosos em relação à sua memória, não conseguindo discriminar o que realmente é deficitário em seu funcionamento.

Sabe-se que o uso de medicamentos antiepilépticos pode estar relacionado com dificuldades globais de memória, sobretudo para pacientes em uso de politerapia (DAMASCENO; LEONE, 2000). Entretanto a aplicação do AEP não mostrou diferença significativa entre o grupo em uso de monoterapia ou de politerapia, seja no total de possíveis efeitos colaterais ($p < 0,6990$), seja nos possíveis efeitos colaterais específicos relacionados à cognição ($p < 1,000$). Uma explicação para este achado talvez seja a característica do grupo em uso de monoterapia: as drogas usadas desta forma foram a CBZ, PB e CLN. A CBZ atua em canais Na^+ dependentes. Entre os principais efeitos colaterais, dose-dependentes, desta droga, está a sonolência (GUERREIRO; PALMINI, 2000). A PB e a CLN, por outro lado, são as mais incriminadas por alterarem o aprendizado e o comportamento e por afetarem a cognição em altas doses (ELKIS, 1998). Segundo Guerreiro e Palmيني (2000), muito embora o PB tenha grande eficácia terapêutica no controle de crises parciais e crises tônico-clônicas generalizadas (CTCG), seu uso crônico causa muito mais efeitos colaterais ligados à esfera cognitiva (fadiga e falta de concentração), além de efeitos comportamentais (irritabilidade, hipercinesia e agressão em crianças). Já o CLN é um benzodiazepínico de ação anticonvulsivante que aumenta a ação inibitória **GABA** e tem como principal efeito colateral também a sedação, o que limita seu uso em doses mais efetivas. Assim, uma explicação possível para que não observemos diferença significativa entre queixas de pacientes em uso de mono ou politerapia se explique pelo próprio potencial de efeitos colaterais das drogas especificamente usadas em sistema de monoterapia no grupo estudado. Diferente, por exemplo, do uso do VPA, que praticamente não leva a distúrbios cognitivos (GUERREIRO; PALMINI, 2000).

No estudo piloto que havia sido previamente realizado, evidenciou-se a dificuldade que os sujeitos da pesquisa tiveram no preenchimento do questionário AEP. Ressalta-se a tendência que os sujeitos tiveram em atribuir sintomas esporádicos ao uso dos medicamentos, sem que houvesse uma relação direta entre introdução de

medicação nova ou mudança de dose e o surgimento de um novo sintoma. Quando os participantes passaram a serem acompanhados no preenchimento do AEP, sendo interrogados mais detalhadamente sobre os sintomas, o volume de queixas diminuiu. Estes dados relacionados ao uso do MASQ e ao uso do AEP sugerem que o portador de EMT apresenta dificuldades em fornecer informações precisas sobre seu estado de saúde, tratamento e cognição.

A discrepância observada entre as queixas no MASQ e o desempenho real dos sujeitos reforça mais ainda a necessidade de testes que sejam efetivamente sensíveis na detecção das alterações de memória.

Conforme pode ser observado através dos resultados, a escolaridade dos pacientes mostrou-se predominantemente superior (57,1%). Estes dados são atípicos uma vez que grande parte dos estudos é realizada com populações de baixa escolaridade. Muito provavelmente isto decorra do fato de que os pacientes foram selecionados em sua maioria de consultórios particulares e de um serviço hospitalar de atendimento privado, com uma população de nível sócio-econômico mais alto. Estes fatores devem influenciar na escolaridade dos sujeitos da pesquisa. Este fato é corroborado pelo desempenho dos sujeitos dos grupos experimentais (com EMTE e EMTD) que não apresentaram diferença significativa em relação ao GC nos subtestes de inteligência (VOC ($p < 0,3741$), SEM ($p < 0,3368$), C FIG ($p < 0,8304$) e CUB ($p < 0,3399$)).

A representação da memória espacial no cérebro parece ter uma distribuição bem mais difusa, não sendo função exclusiva do SHD (KESSELS et al., 2000).

Ao dividirmos o teste de memória espacial em aprendizagem de desenhos, reprodução imediata de desenhos, reconhecimento de desenhos e localização espacial foram observados dados inicialmente surpreendentes, como o desempenho superior do grupo com EMTD em relação ao grupo com EMTE em dois componentes do teste: a qualidade da reprodução inicial e o número total de desenhos corretamente reproduzidos após intervalo de 30 minutos. Em ambos os aspectos os desempenhos do grupo com EMTE foram significativamente inferiores aos do GC embora não

fossem estatisticamente diferentes do grupo com EMTD. Estes dados sugerem uma participação maior do SHE nestas etapas do teste, sendo que as etapas envolvem respectivamente a capacidade de reprodução e armazenamento de informação visual, podendo ser interpretadas como etapas sem elementos espaciais.

Em vários aspectos do teste, como na parte inicial, quando os sujeitos necessitavam realizar a fase de aprendizagem de desenhos, a quantidade de desenhos aprendidos na primeira tentativa, na reprodução imediata (3') e no reconhecimento, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos.

A exemplo do que ocorre com a CFT, na etapa de cópia dos desenhos, não se observa diferença significativa entre os grupos experimentais e o GC. É possível que isto decorra do fato de que esta etapa necessite mais de uma organização visual e capacidade de planejamento do que de aspectos relacionados à memória.

O mesmo pode ser inferido em relação à etapa de reconhecimento: muitos dos trabalhos (BURGESS; MAGUIRE; O'KEEFE, 2002; RANGANATH; D'ESPOSITO, 2001; NUNN; POLKEY; MORRIS, 1998) usam o reconhecimento (imediate ou posterior) como um parâmetro de desempenho de memória nos estudos, contudo a tarefa de reconhecimento requer muito menos da capacidade de recuperação de informações, exigindo assim, muito menos a participação do sistema hipocampal do que testes que usam a evocação livre como parâmetro da capacidade de recuperação de informações (WALTON et al., 1999).

Em relação à quantidade de desenhos aprendidos na primeira apresentação, é possível que o fato de não se encontrar diferença significativa entre os grupos decorra de dois fatores: 1 - diferente da CFT, os desenhos abstratos são mais simples de serem codificados por não conterem relações espaciais complexas em suas configurações. 2 - os critérios para considerarmos os desenhos corretos foram amplos e comportavam pequenos erros na reprodução. Considerando o sistema de pontuação já descrito anteriormente, foram considerados corretos os desenhos com pontuação igual ou acima de 2, o que abrangiu: desenhos corretos mas com distorções, omissões ou inversões, desenhos bons mas não quase perfeitos e desenhos quase

perfeitos/perfeitos. Possivelmente a adoção deste critério tornou o desempenho do três grupos mais homogêneo. A opção por um critério mais flexível decorreu do fato de não ser este aspecto o enfoque maior do presente estudo.

Além disto, outra hipótese deve ser considerada: o tempo de 3 minutos pode ainda ser considerado um período no qual outras estruturas cerebrais (por exemplo, o córtex pré-frontal) estão colaborando para que a informação se mantenha o mais intacta possível, uma vez que o processo de consolidação da memória, dependente do sistema hipocampal (SH) pode levar horas ou dias para que ocorra (SQUIRE; KANDEL, 2003).

O aspecto principal relacionado com a nossa hipótese inicial que consiste na capacidade de evocação de relações espaciais métricas precisas (ACUM TOT) foi diferente entre os grupos. A análise *post hoc* revelou que houve desempenho significativamente inferior do grupo com EMTD quando comparado ao grupo controle e quando comparado com o grupo com EMTE. Assim, de acordo com os nossos dados, há a sugestão de que a reprodução de relações métricas seja dependente do sistema hipocampal, o que pode ser observado pela diferença entre o grupo com EMTD e o GC. Além disto, o componente espacial estudado diferenciou entre disfunção do SHD e do SHE.

No trabalho original (NUNN; POLKEY; MORRIS, 1998) foram estudados pacientes submetidos à AH unilateral. O autor baseou seu trabalho nos experimentos de Jones-Gotman (1986) que originalmente estudou a memória espacial de pacientes portadores de epilepsia através de uma versão do teste de figuras abstratas que não haviam sido submetidos à cirurgia e observou um desempenho inferior do grupo com lesão à direita quando comparado com o grupo com lesão à esquerda apenas naqueles que eram portadores de lesões extensas no sistema hipocampal. Estes dados em conjunto, se por um lado sugerem uma diferença entre sujeitos operados e não operados (de forma que a cirurgia mais ampla tem um efeito mais intenso sobre o funcionamento da memória espacial por retirar uma área cortical mais extensa), por outro lado enfatizam a noção de que o sistema hipocampal não

dominante tem uma distribuição da função de memória espacial bem mais difusa no córtex. Walton et al. (1999) estudaram uma série de pacientes submetidos a AHS e verificou que não ocorreram mudanças significativas no desempenho do pacientes após a cirurgia, através do uso dos testes normalmente usados para avaliação desta função. Contudo citou a possibilidade de que uma cirurgia menos extensa poderia estar associada com menos déficits cognitivos mesmo do lado não dominante. É possível então, que de modo similar ao que ocorre do lado esquerdo, variações desde a lobectomia temporal *standard* (LTS), lobectomia temporal anterior (LTA) até a amigdaló-hipocampectomia (AH), possam então levar a alterações diferenciadas do funcionamento do sistema hipocampal não dominante. Embora as informações acima não contradigam os nossos resultados, sugerem que uma diferença mais intensa de desempenho possa ser mais evidente em pacientes já submetidos à lobectomia temporal. Todavia, a verificação desta hipótese fugiu ao escopo deste trabalho uma vez que foram examinados apenas pacientes ainda não submetidos ao procedimento cirúrgico.

Tuon, Portuguez e Da Costa (2006) observam em seu trabalho sobre teste de memória de orientação espacial que pacientes submetidos à AHS tiveram resultados superiores aos dos pacientes com EMT. Uma explicação possível para isto talvez decorra do fato de que os pacientes já operados estariam menos sujeitos a crises, apresentando assim uma preservação maior da cognição. Além disto enfatizam que tendo a memória de orientação espacial uma distribuição mais difusa no cérebro, a AHS pouparia tecidos importantes para a realização desta função.

Nunn, Polkey e Morris (1998) aplicaram o mesmo teste utilizado no presente trabalho em uma população de pacientes já operados, submetidos à cirurgia considerada extensa, verificando um comprometimento desta função. Sugere que seus resultados estão relacionados com a extensão desta cirurgia. Seguiu os critérios do Instituto de Neurologia de Montreal, que classifica a cirurgia em pequena ou extensa sendo a primeira aquela restrita ao pé (ou cabeça) do hipocampo ao passo que a

extensa abrangência não só o pé, mas também o corpo do hipocampo (remoção de 2/3 do hipocampo) ou parte do giro hipocampal.

Seus resultados reforçam que o hipocampo em si faz parte de um sistema responsável por este tipo de memória, mas que sozinho (ou seja, sem o córtex entorrinal e outras regiões corticais) não sustentaria a memória espacial. Nossos dados foram positivos para discriminação entre disfunção dos hemisférios direito e esquerdo para o aspecto relacionado com as coordenadas métricas euclidianas de forma que os pacientes com EMTD apresentaram um deslocamento dos desenhos maior do que os pacientes com EMTE. Porém o fato de havermos utilizado uma população relativamente pequena e nesta população podermos observar esta diferença entre o desempenho do lado direito e do lado esquerdo, reforça a existência de uma assimetria entre os dois hemisférios cerebrais. Esta assimetria pode ser observada mesmo em pacientes não operados, auxiliando clinicamente a sugerir o hemisfério cerebral doente.

Uma hipótese para encontrarmos este resultado, em contraste com os dados relatados por Nunn possivelmente decorre do sistema de pontuação utilizado. O autor usou um sistema de escores no qual a distância do desenho reproduzido em relação ao desenho original foi calculada em relação ao ponto médio dos desenhos. Nós utilizamos as bordas mais próximas dos desenhos como referência e calculamos a distância destas em relação às mesmas bordas nos desenhos originais, com o objetivo de considerarmos a menor distância possível. Além disto cada figura gerou duas medidas: uma de deslocamento horizontal e uma de deslocamento vertical; o deslocamento dos desenhos foi considerado com base na somatória destes dois deslocamentos. Possivelmente esta sistemática de pontuação aumentou o rigor dos dados obtidos.

Estes dados são interessantes para que se possa considerar a adoção para a cirurgia do lado direito dos mesmos critérios usados na decisão cirúrgica do lado esquerdo. Ademais, consideramos que o teste utilizado uma vez que se mostra

sensível à disfunção do lado direito, passa a ter uma importância na lateralização da memória em pacientes com lesão extensa deste lado.

Nossos dados são mais condizentes com os encontrados por Kessels et al. (2000) que observam uma disfunção maior em pacientes com lesão à direita do que com lesões à esquerda ao utilizar o modelo de localização espacial de objetos. Em seu trabalho, entretanto verifica que mesmo que as lesões sejam em regiões cerebrais mais posteriores, neste lado do cérebro o comprometimento da memória espacial é maior. Ademais enfatiza uma diferença importante entre a memória para localização precisa de objetos (sendo esta uma memória declarativa espacial) e a memória de orientação espacial (sendo esta uma memória procedural). Esta abordagem explicaria, por exemplo, porque Nunn, Polkey e Morris (1998) observam diferença entre os grupos operados com EMTD e EMTE em seu modelo de memória espacial e Tuon, Portuguez e Da Costa (2006) não encontram diferença entre pacientes com EMTD e EMTE operados em seu teste de memória de orientação espacial.

A discrepância citada acima possivelmente está relacionada com os princípios que utilizamos para a escolha do teste a ser usado: para entendermos a memória espacial, sendo esta uma função complexa seria necessário segmentar o procedimento para isolarmos os componentes cognitivos que estariam envolvidos no teste e então verificar qual etapa falharia nesta população.

Pequenas variações nos métodos e procedimentos adotados podem gerar resultados diferenciados. Algumas diferenças entre o procedimento usado por Nunn, Polkey e Morris (1998) e o nosso foram introduzidas. Por exemplo, não havia limite de tempo para os pacientes fazerem a cópia dos desenhos, na etapa de aprendizagem e não foi dado limite de tempo também para a etapa de evocação espacial. No procedimento de Nunn, Polkey e Morris (1998) os pacientes dispunham de cerca de 10 segundos para fazer cada cópia e na etapa de evocação espacial tinham até 2 minutos para disporem os desenhos nas posições corretas. Outra modificação foi o intervalo de tempo: Nunn, Polkey e Morris (1998) utilizaram a metodologia de intervalo diferenciado, sendo que para o grupo com EMTD o intervalo foi de uma hora e para

os grupos com EMTE e GC o intervalo foi de duas horas. Adotamos o procedimento de dar um intervalo de 30 minutos igualmente para todos os grupos e deixamos o tempo livre para a evocação espacial, da mesma forma que é utilizado na CFT. É possível ainda que a falta de limitação do tempo tenha propiciado um desempenho mais homogêneo entre os grupos, principalmente na quantidade de desenhos corretamente evocados após trinta minutos. O fato de não encontrarmos uma diferença significativa entre os grupos na quantidade de desenhos corretamente evocados sugere, por outro lado, que este componente (considerado visual) foi corretamente isolado do componente espacial, conforme o esperado. Cabe salientar que na etapa de reconhecimento os sujeitos da pesquisa tinham a oportunidade de corrigirem eventuais falhas no seu desempenho, aumentando assim o desempenho dos três grupos (EMTD, EMTE e GC).

O fato de observarmos uma diferença significativa entre os grupos na evocação espacial sugere, por outro lado que o componente espacial também pôde ser isolado neste procedimento.

Dentro deste intervalo de tempo dado para a evocação (trinta minutos), a manutenção da informação visual se manteve homogênea entre os grupos, ao passo que a informação espacial sofreu um efeito diferenciado entre os grupos, sendo sua deterioração mais rápida no grupo com EMTD. Sendo este o mesmo intervalo de tempo fornecido aos pacientes para a evocação posterior da CFT, o efeito do tempo sobre o componente puramente espacial (coordenadas métricas) foi mais significativo no grupo com EMTD do que sobre a evocação de relações visuo-espaciais da CFT que não mostrou diferença significativa entre os grupos experimentais (EMTD e EMTE) após o intervalo de trinta minutos. Assim, de acordo com nossa hipótese inicial, o uso das coordenadas métricas euclidianas parece ter um efeito de lateralização maior do que a CFT nos grupos com EMT após o intervalo de trinta minutos, sugerindo assim que este procedimento é mais sensível do que a CFT à disfunção do lobo temporal, mesmo em pacientes não operados.

Os estudos atualmente sobre a memória espacial e sua distribuição no cérebro ainda não são conclusivos. Embora haja um consenso de que o sistema hipocampal direito (não dominante) participe ativamente neste processo, ainda não se sabe com clareza qual a participação específica das diversas estruturas cerebrais que participam deste sistema.

Ao se isolar subcomponentes específicos (como a evocação espacial ou a evocação visual), a abordagem do desempenho dos pacientes deixa de ser concentrada no uso de um teste específico e passa a ser na etapa do processo cognitivo que depende de determinada estrutura no cérebro. Assim, no procedimento utilizado, ao que tudo indica, há etapas do processo de memória espacial que contam com processos não espaciais (visuais, por exemplo, dependendo, conseqüentemente da integridade do córtex visual) para que ela ocorra. Ademais se deve considerar ainda que trabalhos como de Johnsrude et al. (1999) evidenciam a participação do giro parahipocampal na memória espacial, além da ativação de outras regiões cerebrais como o córtex visual, córtex pré-frontal e o córtex parietal na tarefa de localização espacial de objetos.

Ademais, a participação do hipocampo, do córtex entorrinal e do giro parahipocampal ainda não está esclarecida. É possível que o giro parahipocampal tenha uma participação fundamental na memória espacial.

Contudo é possível também que a falta simultânea do hipocampo e do giro parahipocampal gere um déficit maior e mais perceptível do que uma lesão seletiva no hipocampo ou no giro parahipocampal. Os dados preliminares encontrados aqui evidenciam que mesmo que o hipocampo sozinho não sustente todo o processo de memória espacial, é capaz de lidar com a evocação tardia de relações métricas euclidianas, sendo este um subcomponente da memória espacial. Portanto a adoção de procedimentos que avaliem este tipo de evocação pode auxiliar a diferenciar pacientes com disfunção em hemisfério direito e esquerdo, podendo ser acrescentado aos protocolos de investigação neuropsicológica pré-operatória para cirurgia de epilepsia.

Apesar dos dados encontrados serem bastante sugestivos, a ampliação da amostra pode fornecer dados adicionais sobre como este subcomponente da memória se comporta em pacientes com diferentes graus de esclerose hipocampal. Ademais, a comparação entre grupos de pacientes operados e não operados pode elucidar a participação diferenciada das diferentes estruturas cerebrais participantes do sistema hipocampal na memória espacial.

A falta de associação encontrada entre o desempenho de memória avaliado objetivamente e a percepção da dificuldade relatada pelo próprio paciente reforça ainda mais a necessidade de procedimentos objetivos uma vez que o uso do questionário MASQ não auxiliou de forma precisa a identificação de como possíveis déficits cognitivos podem se refletir nas atividades cotidianas dos pacientes.

6 CONCLUSÕES

Considerando os dados obtidos neste trabalho e os dados encontrados na literatura, podemos concluir que:

- O teste de memória não verbal (espacial) utilizado mostrou sensibilidade à disfunção de memória quando utilizado em pacientes portadores de esclerose hipocampal direita.
- Os portadores de epilepsia do lobo temporal direito, com exames clínicos compatíveis com este diagnóstico apresentam um desempenho inferior ao desempenho dos pacientes com EMTE na evocação tardia de relações métricas euclidianas no teste de memória espacial utilizado, o que não foi observado com o uso da Figura Complexa de Rey
- Acrescentar testes que contenham este componente espacial pode ser útil para auxiliar a diferenciar pacientes com disfunção de SHD e SHE.
- O questionário de auto-avaliação da memória, quando auto-aplicado não revela diferença significativa entre queixas de memória verbal e não verbal para qualquer um dos dois grupos, sejam portadores de EMTD ou de EMTE.
- Uma ampliação da amostra poderia elucidar melhor como a memória espacial se comporta nos pacientes portadores de EMTD, em relação aos seus subcomponentes. A comparação com grupos de pacientes operados pode auxiliar a definir se há diferença no grau em que a memória espacial é afetada nos portadores de ELTD.

REFERÊNCIAS

- ABRAHAMMS, S.; MORRIS, R.G.; POLKEY, C.E.; JAROSZ, J.M.; COX, T.C.S.; GRAVES, M.; PICKERING, A. Hippocampal involvement in spatial and working memory: a structural MRI analysis of patients with mesial temporal lobe sclerosis. **Brain and Cognition**, v.41, p.39-65, 1999.
- ABRAHAMMS, S.; PICKERING, A.; POLKEY, C.E.; MORRIS, R.G. Spatial memory deficits in patients with unilateral damage to the right hippocampal formation. **Neuropsychologia**, v.35, p.11-24, 1997.
- ABREU, J.N.S. **Avaliação neuropsicológica em pacientes com epilepsia do lobo temporal: dissociação interhemisférica das alterações de memória**. 2002. Dissertação (Mestrado) - USP, São Paulo, 2002.
- BANOS, J.H.; LAGORY, J.; SAWRIE, S.; FAUGHT, E.; KNOWLTON, R.; PRASAD, A.; KUZNIECKY, R.; MARTIN, R.C. Self-report of cognitive abilities in temporal lobe epilepsy: cognitive, psychosocial, and emotional factors. **Epilepsy Behav**, v.5, n.4, p.575-579, 2004.
- BRASTED, P.J.; BUSSEY, T.J.; MURRAY, S.P. Role of the hippocampal system in associative learning beyond the spatial domain. **Brain**, v.126, p.1202-1223, 2003.
- BURGESS, N.; MAGUIRE, E.A.; O'KEEFE, J. The human hippocampus and spatial and episodic memory. **Neuron**, v.35, p.625-641, 2002.
- CENDES, F.; BASTOS, A.C. Neuroimagem. In: GUERREIRO, C.A.M.; GUERREIRO, M.M.; CENDES, F.; LOPES-CENDES, I. **Epilepsia**. São Paulo: Lemos Editorial, 2000.
- CHEN, J.; MYERSON, J.; HALE, S.; SIMON, A. Behavioral evidence for brain-based ability factors in visuospatial information processing. **Neuropsychologia**, v.38, p.380-387, 2000.
- CHIARAVALLOTI, N.D.; GLOSSER, G. Memory for faces dissociates from memory for location following anterior temporal lobectomy. **Brain Cognition**, v.54, n.1, p.35-42, 2004.
- DAMASCENO, B.P.; LEONE, A.A. Neuropsicologia. In: GUERREIRO, C.A.M.; GUERREIRO, M.M.; CENDES, F.; LOPES-CENDES, I. **Epilepsia**. São Paulo: Lemos Editorial, 2000.
- EINCHENBAUM, H. **The Cognitive Neuroscience of Memory: an Introduction**. Oxford University Press, 2002.
- ELKIS, L.C. Farmacologia das drogas antiepilépticas. In: DA COSTA, J.C.; PALMINI, A.; YACUBIAN, E.M.T.; CAVALHEIRO, E.A. **Fundamentos neurobiológicos das epilepsias: aspectos clínicos e cirúrgicos**. São Paulo: Lemos Editorial, 1998. v.2. p.721.
- ENGEL JR., J. ILAE Commission Report. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizure and with epilepsy: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. **Epilepsia**, v.42, n.6, p.796-803, 2001.
- ENGELHARDT, E.; ROZENTHAL, M.; LAKS, J. Seção de Neuropsicologia: III - Conceitos básicos. **Revista Brasileira de Neurologia**, v.31, n.3, p.151-159, 1995.

GOLBY, A.J.; POLDRACK, R.A.; ILLES, J.; CHEN, D.; DESMOND, J.E.; GABRIELI, J.D.E. Memory lateralization in medial temporal lobe epilepsy assessed by functional MRI. **Epilepsia**, v.43, n.8, p.855-863, 2002.

GOMES, M.M. Epidemiologia: distribuição, fatores de risco e considerações prognósticas. In: GUERREIRO, C.A.M.; GUERREIRO, M.M.; CENDES, F.; LOPES-CENDES, I. **Epilepsia**. São Paulo: Lemos Editorial, 2000.

GUERREIRO, C.A.M.; GUERREIRO, M.M. Novas drogas. In: GUERREIRO, C.A.M.; GUERREIRO, M.M.; CENDES, F.; LOPES-CENDES, I. **Epilepsia**. São Paulo: Lemos Editorial, 2000.

GUERREIRO, C.A.M.; GUERREIRO, M.M.; CENDES, F.; LOPES-CENDES, I. Considerações gerais. In: GUERREIRO, C.A.M.; GUERREIRO, M.M.; CENDES, F.; LOPES-CENDES, I. **Epilepsia**. São Paulo: Lemos Editorial, 2000.

GUERREIRO, C.A.M.; PALMINI, A. Tratamento medicamentoso das epilepsias. In: GUERREIRO, C.A.M.; GUERREIRO, M.M.; CENDES, F.; LOPES-CENDES, I. **Epilepsia**. São Paulo: Lemos Editorial, 2000.

HERMANN, B.P.; SEIDENBERG, M.; DOHAN JR., F.C.; WYLER, A.R.; HALTNER, A.; BOBHOLZ, J.; PERRINE, A. Report by patients and their families of memory change after left anterior temporal lobectomy: relationship to degree of hippocampal sclerosis. **Neurosurgery**, v.36, n.1, p.39-45, 1995.

JAMUS, D.R.; MADER, M.J. A figura complexa de Rey e seu papel na avaliação neuropsicológica. **Epilepsy Clin Neurophysiology**, v.11, n.4, p.193-198, 2005.

JOHNSRUDE, I.S.; OWEN, A.M.; CRANE, J.; MILNER, B.; EVANS, A.C. A cognitive activation study of memory for spatial relationships. **Neuropsychologia**, v.37, p.829-841, 1999.

JONES-GOTMAN, M. Right hippocampal excision impairs learning and recall of a list of abstract designs. **Neuropsychologia**, v.24, p.659-670, 1986.

JONES-GOTMAN, M.; PORTUGUEZ, M. O procedimento do amobarbital intracarotídeo: avaliação da memória e da linguagem. In: DA COSTA, J.C.; PALMINI, A.; YACUBIAN, E.M.T.; CAVALHEIRO, E.A. **Fundamentos neurobiológicos das epilepsias: aspectos clínicos e cirúrgicos**. São Paulo: Lemos Editorial, 1998. v.2. p.985.

JONES-GOTMAN, M.; SMITH, M.L.; ZATORRE, R.J. Neuropsychological testing for localizing and lateralizing the epileptogenic region. In: ENGEL JR, J. (Ed.). **Surgical Treatment of the Epilepsies**. Second edition. New York: Raven Press Ltd., 1993.

KESSELS, R.P.; HENDRIKS, M.; SCHOUTEN, J.; VAN ASSELEN, M.; POSTMA, A. Spatial memory deficits in patients after unilateral selective amygdalohippocampectomy. **J Int Neuropsychol Soc**, v.10, n.6, p.907-12, 2004.

KESSELS, R.P.C.; HAAN, E.H.F. de; KAPPELLE, L.J.; POSTMA, A. Varieties of human spatial memory: a meta-analysis on the effects of hippocampal lesions. **Brain Research Rev**, v.35, p.295-303, 2001.

KESSELS, R.P.C.; KAPPELLE, L.J.; HAAN, E.H.F. de; POSTMA, A. Lateralization of spatial-memory processes: evidence on spatial span, maze learning, and memory for object locations. **Neuropsychologia**, v.40, p.1465-1473, 2002.

KESSELS, R.P.C.; POSTMA, A.; KAPPELLE, L.J.; HAAN, E.H.F. de. Spatial memory impairment in patients after tumour resection: evidence for a double dissociation. **Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry**, v.69, p.389-391, 2000.

KINSBOURNE, M. Mechanisms and development of hemisphere specialization in children. In: REYNOULDS, C.R.; FLETCHER-JANZENS, E. **Handbook of clinical child neuropsychology**. New York and London: Plenum Press, 1989. p.69-85.

KNEEBONE, A.C.; LEE, G.P.; WADE, L.T.; LORING, D.W. Rey complex figure: figural and spatial memory before and after temporal lobectomy for intractable epilepsy. **Journal of International Neuropsychological Society**, v.13, n.4, p.664-671, 2007.

LEFÈVRE, B.H.W.F. Avaliação neuropsicológica da criança. In: CYPEL, S.; DIAMENT, A. **Neurologia infantil**. 2.ed. São Paulo: Atheneu, 2005.

LEITE, J.P.; CAVALHEIRO, E.A. Neurobiologia da esclerose mesial temporal. In: DA COSTA, J.C.; PALMINI, A.; YACUBIAN, E.M.T.; CAVALHEIRO, E.A. **Fundamentos neurobiológicos das epilepsias: aspectos clínicos e cirúrgicos**. São Paulo: Lemos Editorial, 1998. v.2. p.129-136.

LEZAK, M. **A Compendium of Tests and Assessment Techniques**. New York: Oxford University Press, 1995.

LURIA, A.R. **Fundamentos de neuropsicologia**. Livros Técnicos e Científicos. São Paulo: Ed. da Universidade de São Paulo, 1981.

MARTIN, R.; GRIFFITH, H.R.; SAWRIE, S.; KNOWLTON, R.; FAUGHT, E. Determining empirically based self-reported cognitive change: Development of reliable change indices and standardized regression-based change norms for the multiple abilities self-report questionnaire in an epilepsy sample. **Epilepsy Behav**, v.17, 2005.

MILNER, B. Disorders of memory after brain lesions in man. Preface: material specific and generalized memory loss. **Neuropsychologia**, v.6, p.175-179, 1968.

MOSCOVITCH, D.; McANDREWS, M.P. Material-specific deficits in "remembering" in patients with unilateral temporal lobe epilepsy and excisions. **Neuropsychologia**, v.40, p.1335-1342, 2002.

NETO, E.P.; CENDES, F. Tratamento cirúrgico. In: GUERREIRO, C.A.M.; GUERREIRO, M.M.; CENDES, F.; LOPES-CENDES, I. **Epilepsia**. São Paulo: Lemos Editorial, 2000.

NUNN, J.A.; GRAYDON, F.J.X.; POLKEY, C.E.; MORRIS, R.G. Differential spatial memory impairment after right temporal lobectomy demonstrated using temporal titration. **Brain**, v.122, p.47-59, 1999.

NUNN, J.A.; POLKEY, C.E.; MORRIS, R.G. Selective spatial memory impairment after right unilateral temporal lobectomy. **Neuropsychologia**, v.36, n.9, p.837-848, 1998.

PALMINI, A.; COSTA DA COSTA, J.; CALCAGNOTTO, M.E.; MARTINEZ, J.V.L. Avaliação pré-cirúrgica de pacientes com epilepsia parcial refratária. In: DA COSTA, J.C.; PALMINI, A.; YACUBIAN, E.M.T.; CAVALHEIRO, E.A. **Fundamentos neurobiológicos das epilepsias: aspectos clínicos e cirúrgicos**. São Paulo: Lemos Editorial, 1998. v.2. p.857.

PERRINE, K.; KIOLBASA, T. Cognitive deficits in epilepsy and contribution to psychopathology. **Neurology**, v.53, n.2, p.39-48, 1999.

PORTUGUEZ, M.W.; CHARCHAT, H. Avaliação neuropsicológica do lobo frontal. In: DA COSTA, J.C.; PALMINI, A.; YACUBIAN, E.M.T.; CAVALHEIRO, E.A. **Fundamentos neurobiológicos das epilepsias: aspectos clínicos e cirúrgicos**. São Paulo: Lemos Editorial, 1998. v.2. p.957.

RANGANATH, C.; D'ESPOSITO, M. Medial temporal lobe activity associated with active maintenance of novel information. **Neuron**, v.31, p.865-73, 2001.

RAUSCH, R. Role of the neuropsychological evaluation and the intracarotid sodium amobarbital procedure in the surgical treatment for epilepsy. **Surgical Treatment of Epilepsy**. Epilepsy Res Suppl. 5. Elsevier Science Publishers, 1992.

ROCHA, S.F.B. Avaliação de memória. In: MENESES, M.S.; TEIVE, H. **Doença de Parkinson**. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2002. p.117-128.

ROUGIER, A. Chirurgie de L'épilepsie in **Neurochirurgie**. DECQ P E KÉRAVEL. Ellipses Aupelf/Uref. Paris, 1995.

SPIERS, H.J.; BURGESS, N.; HARTLEY, T.; VARGHA-KADEM, F.; O'KEEFE, J. Bilateral hippocampal pathology impairs topographical and episodic memory but not visual pattern matching. **Hippocampus**, v.11, p.715-725, 2001.

SQUIRE, L.R.; KANDEL, E.R. **Memória: da mente às moléculas**. Porto Alegre: Artmed, 2003.

STEPANKOVA, K.; FENTON, A.; PASTALKOVA, E. et al. Object-location impairment in patients with thermal lesions to the right or left hippocampus. **Neuropsychologia**, v.42, p.1017-1028, 2004.

TUON, L.; PORTUGUEZ, M.; DA COSTA, J.C. Memória de orientação espacial. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v.64, n.2-B, p.490-495, 2006.

WALTON, N.H.; GOODSMAN, C.; MCCARTER, R.; SANDEMAN, D.R.; BIRD, J.M. An analysis of neuropsychological change scores following selective temporal resection of the non-dominant temporal lobe. **Seizure**, v.8, p.241-245, 1999.

WARRINGTON, E.K. **Recognition memory test manual**. Windsor, Berkshire: NFER – Nelson, 1984.

XAVIER, G.F. Memória: correlatos anátomo-funcionais. In: NITRINI, R.; CARAMELLI, P.; MANSUR, L. (Ed.). **Neuropsicologia: das bases anatômicas à reabilitação**. São Paulo. Clínica Neurológica do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 1996.

YACUBIAN, E.M.T. Proposta de classificação das crises e síndromes epilépticas. Correlação videoeletroencefalográfica. **Revista de Neurociências**, v.10, n.2, p.49-65, 2002.

ANEXOS

ANEXO 1

TERMO DE CONSENTIMENTO DE PARTICIPAÇÃO NO ESTUDO CLÍNICO: AVALIAÇÃO DA MEMÓRIA ESPACIAL EM PACIENTES PORTADORES DE EPILEPSIA COM ESCLEROSE HIPOCAMPAL

Pesquisador responsável: Samanta Fabrício Blattes da Rocha

Este é um convite para o (a) sr. (a) participar voluntariamente (por sua livre vontade) de um estudo clínico sobre o perfil da memória espacial em pacientes portadores de epilepsia decorrente de esclerose hipocampal. Por favor, leia com atenção as informações abaixo antes de dar seu consentimento para participar ou não do estudo. Qualquer dúvida sobre o estudo ou sobre este documento pergunte ao pesquisador com que o(a) sr(a) está conversando neste momento.

OBJETIVO DO ESTUDO

O presente estudo tem como objetivo principal avaliar a sua memória espacial. A memória espacial consiste na capacidade para se lembrar de rotas (trajetos, caminhos) aprendidas, bem como da localização no espaço de objetos. Esta investigação está acontecendo porque a memória espacial depende de uma região do cérebro chamada de hipocampo. Sabe-se que a epilepsia (crises convulsivas, convulsões ou ataques epiléticos) do lobo temporal (que consiste em uma região do cérebro) ocorre porque esta região do cérebro apresenta uma atrofia (diminuição do seu volume, tamanho) que causa as descargas elétricas que causam as crises. Sabe-se ainda que o hipocampo do lado esquerdo está relacionado com a memória verbal (historias e listas de palavras) e o hipocampo do lado direito está relacionado com memórias não verbais, entre elas a memória visual (lembrança de rostos) e a memória espacial. Pretendemos saber se a memória espacial encontra-se alterada nos pacientes portadores de epilepsia do lobo temporal direito através de um teste de memória espacial que não foi ainda usado no Brasil. Caso isto ocorra este pode ser um teste a ser incorporado no protocolo de avaliação pré-operatória para candidatos a cirurgia de epilepsia, nos casos nos quais o uso de medicamentos não consegue controlar a ocorrência de crises.

PROCEDIMENTOS

Se o(a) sr(a) participar deste experimento, será submetido a alguns testes cognitivos (que avaliam as habilidades mentais como a linguagem e a memória).

Isto será feito para que possamos comparar se os pacientes que têm esclerose do lado direito ou do lado esquerdo bem como sujeitos normais (sem epilepsia) apresentam um desempenho igual no teste proposto.

Durante o período da pesquisa o sr(a) irá comparecer a duas consultas, sendo a primeira na fase inicial da pesquisa na qual fará uma entrevista clínica semi-estruturada e preencherá dois questionários. Na consulta seguinte (2.^a consulta) irá realizar alguns testes cognitivos para que se possa ver seu desempenho cognitivo global (ou seja, se o senhor está com as funções mentais funcionando da forma esperada para sua idade) bem como as funções de memória. Esta etapa tem o objetivo de verificar como está funcionando sua memória espacial.

MÉTODO EM ESTUDO

O teste de memória espacial é um procedimento experimental sobre o qual não temos certeza da eficácia para detectar alterações do hipocampo direito, motivo pelo qual estamos realizando esta pesquisa.

EFEITOS ADVERSOS/RISCOS/ DESCONFORTOS ESPERADOS OU PREVISTOS

Por não ser um procedimento invasivo e não se estar ministrando qualquer substância ao seu organismo não existem efeitos colaterais neste procedimento.

CONTRA-INDICAÇÕES

Não existem contra-indicações ao procedimento a ser realizado.

BENEFÍCIOS

Sua participação neste projeto poderá ter como benefício direto para você o conhecimento do seu estado cognitivo global, permitindo ainda esclarecer melhor as características da memória espacial em portadores de epilepsia do lobo temporal.

TRATAMENTOS/ PROCEDIMENTOS ALTERNATIVOS DISPONÍVEIS

Atualmente não existem procedimentos alternativos padronizados no Brasil que possam avaliar a memória espacial.

USO DE GRUPO CONTROLE

Neste estudo está previsto o uso de um grupo controle, ou seja, sujeitos normais (não portadores da doença) com a mesma faixa etária e escolaridade para comparação com o desempenho dos dois grupos de portadores de epilepsia (do lado direito e do lado esquerdo).

DESPESAS/ RESSARCIMENTO DE DESPESAS DO VOLUNTÁRIO

Não há despesas previstas para esta pesquisa sendo que gastos com transporte e alimentação são de responsabilidade do voluntário da pesquisa. Não estão previstos problemas médicos que possam decorrer desta pesquisa. Qualquer dúvida poderá ser esclarecida na Avenida Getulio Vargas, 2932, cjto 103, telefone 3029-9540, Curitiba, Paraná.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA

A sua participação neste estudo é *voluntária*. Mesmo que o(a) sr(a) decida participar, terá plena e total liberdade para desistir do estudo a qualquer momento, sem que isso acarrete qualquer prejuízo para o(a) sr(a). Caso o(a) sr(a) tenha algum contratempo e não possa ir ao trabalho, você receberá um atestado para justificar a sua falta.

GARANTIA DE SIGILO E PRIVACIDADE

As informações relacionadas ao estudo poderão ser inspecionadas pelos médicos que executam a pesquisa e pelas autoridades legais, no entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma codificada, para que a confidencialidade seja mantida, ou seja: sua privacidade será completamente preservada, de forma que ninguém saberá nenhum dado pessoal seu, incluindo sua identidade.

ESCLARECIMENTO DE DÚVIDAS

O(A) sr(a) pode e deve fazer todas as perguntas que julgar necessárias antes de concordar em participar do estudo.

IDENTIFICAÇÃO

A sua identificação será mantida confidencial. Os resultados do estudo serão publicados sem revelar a sua identidade.

DESCONTINUIDADE DO ESTUDO

O estudo será descontinuado caso os pacientes se recusem em colaborar com o procedimento em uma quantidade de pacientes superior a 50%.

EQUIPE DE PESQUISADORES

Os pesquisadores envolvidos nesse projeto são:

Samanta Fabrício Blattes da Rocha– Psicóloga – 342-5588/ 9961 8242

Dr.^a Anete Curte Ferraz – Orientadora Responsável – 3361-1722

Os pesquisadores poderão ser contatados para esclarecimentos ou problemas durante a pesquisa.

COMITÊ DE ÉTICA DO SETOR DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

Fui informado que este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Ecoville e que no caso de qualquer problema ou reclamação em relação à conduta dos pesquisadores deste projeto, poderei procurar o referido Comitê, localizado na Rua Jeremias Maciel Perreto, 300, bairro Campina do Siqueira.

Diante do exposto acima eu, _____, declaro que fui esclarecido sobre os objetivos do presente estudo, sobre os desconfortos que poderei sofrer, assim como sobre os benefícios que poderão resultar deste estudo. Concedo meu acordo de participação de livre e espontânea vontade. Foi-me assegurado o direito de abandonar o estudo a qualquer momento, se eu assim o desejar. Declaro também não possuir nenhum grau de dependência profissional ou educacional com os pesquisadores envolvidos nesse projeto (ou seja, os pesquisadores desse projeto não podem me prejudicar de modo algum no trabalho ou nos estudos), não me sentindo pressionado de nenhum modo a participar dessa pesquisa.

Curitiba, de de 200_____

(Nome do Paciente)

RG

(Nome do Pesquisador)

RG