



**Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Fernandes Figueira
Pós-Graduação em Saúde da Criança e da Mulher**

**ESTUDO DAS CARACTERÍSTICAS NEUROFISIOLÓGICAS E
NEUROPSICOLÓGICAS NA DISGENESIA DO CORPO CALOSO**

Myriam de Carvalho Monteiro

Rio de Janeiro

Março/ 2010



**Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Fernandes Figueira
Pós-Graduação em Saúde da Criança e da Mulher**

**ESTUDO DAS CARACTERÍSTICAS NEUROFISIOLÓGICAS E
NEUROPSICOLÓGICAS NA DISGENESIA DO CORPO CALOSO**

Myriam de Carvalho Monteiro

Dissertação apresentada à Pós-Graduação em Saúde da Criança e da Mulher, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof^o. Dr^o. Vladimir Lazarev
Co-orientadora: Dr^a Fernanda Freire Tovar-Moll

**Rio de Janeiro
Março/ 2010**

Dedico esta dissertação
aos meus primeiros e grandes mestres,
meus pais.

AGRADECIMENTOS

Diversas pessoas contribuíram direta ou indiretamente para a realização deste trabalho; alguns com idéias, sugestões e conhecimento; outros, com carinho, amizade e afeto. A todos o meu mais sincero agradecimento.

Aos meus pais, Maria do Socorro e Roberto, meus maiores mestres, agradeço o amor, o carinho e o apoio que me permitem trilhar os caminhos com confiança. A estes não basta um muito obrigada.

Aos meus irmãos, Ana Cristina e João Roberto, que tornam os meus dias mais felizes, e que estão ao meu lado em todos os momentos, o meu agradecimento.

A todos os meus familiares, fundamentais para minha formação pessoal, em especial a minha madrinha Antonia, agradeço o apoio, a força e o carinho.

Ao meu namorado Alessandro, a paciência nos momentos mais estressantes, e o incentivo constante na busca dos meus sonhos.

A todos os meus amigos, em especial à Gisele, a presença e os sentimentos verdadeiros nos diversos momentos da minha vida.

Ao Dr Vladimir Lazarev, a orientação e a generosidade de partilhar comigo seus conhecimentos.

À Dr^a Fernanda Tovar-Moll, agradeço a orientação, o apoio, e por dividir comigo seu tema de pesquisa.

Ao Dr Ricardo de Oliveira e Souza, a fundamental participação na pesquisa.

Ao Dr Leonardo Azevedo, responsável por me inserir no fascinante mundo das Neurociências.

Ao Dr Roberto Lent, agradeço suas idéias e sugestões valiosas.

As equipes do Laboratório de Neurobiologia e Neurofisiologia Clínica do Instituto Fernandes Figueira e da Unidade de Morfometria Cerebral e Neuroimagem Quantitativa do Instituto D'Or de Pesquisa, em especial, Adailton Pontes, Maria Alice Genofre, Aldenys Peres, Débora Oliveira Lima, Fernando Paiva; agradeço a inestimável ajuda e apoio.

Aos professores da Pós-Graduação, aos colegas do curso e aos membros da secretaria acadêmica, muito obrigada.

A todos os voluntários e seus familiares, sem os quais esta pesquisa não poderia ter sido realizada, agradeço a disponibilidade.

“Quanto mais acredito na ciência, mais acredito em Deus”.

Albert Einstein

RESUMO

A presente pesquisa buscou avaliar as alterações neuroanatômicas, neurofisiológicas e neuropsicológicas em pacientes com disgenesia do corpo caloso. Para tal, utilizou métodos de ressonância magnética, eletroencefalografia quantitativa e testes neuropsicológicos. Foram examinados 5 pacientes e 7 voluntários controles. A avaliação neuroanatômica revelou alterações morfológicas no corpo caloso dos pacientes, tais como a ausência parcial, total ou hipoplasia desta estrutura, e a presença de feixes anômalos. A avaliação neurofisiológica pela coerência da atividade elétrica do cérebro nas diferentes faixas de frequência apontou, em geral, um aumento de conexões intra-hemisféricas em detrimento da diminuição das conexões inter-hemisféricas em indivíduos com disgenesia do corpo caloso. Além disto, foi percebido um relativo aumento de conectividade inter-hemisférica na área frontal do cérebro em 3 pacientes com o joelho do corpo caloso. O aumento na conectividade intra-hemisférica em comparação com controles, mais pronunciada no hemisfério esquerdo, pode estar provavelmente relacionado à presença do feixe de Probst; assim como a relativa prevalência de conexões da região frontal direita com a parietal esquerda em 3 pacientes pode refletir a presença do feixe Sigmóide detectado pela ressonância magnética. A avaliação neuropsicológica apontou que indivíduos com disgenesia do corpo caloso, em relação aos controles, apresentam um quociente de inteligência esperado para a população geral, ausência de comprometimento de funções cognitivas em teste de rastreio, e um desempenho inferior da mão direita na avaliação da percepção tátil, o que possivelmente reflete um déficit da conectividade inter-hemisférica mediada pelo corpo caloso.

Palavras-chave: disgenesia do corpo caloso, imagem do tensor de difusão, coerência eletroencefalográfica, avaliação neuropsicológica, alterações funcionais nos hemisférios cerebrais.

ABSTRACT

In the present research, the neuroanatomical, neurophysiological and neuropsychological alterations in the dysgenesis of the corpus callosum were studied. For this reason, magnetic resonance, quantitative electroencephalography and neuropsychological methods were used. Five patients and 7 control subjects were examined. The neuroanatomical evaluation has revealed in different patients various types of morphological alterations of the corpus callosum such as its partial or total absence or hypoplasia, and also the presence of aberrant bundles. The neurophysiological evaluation by means of electroencephalographic coherence in different frequency bands has detected in the patients a general trend to increase of the intra-hemispheric coherence connectivity and decrease of the interhemispheric one, except for the 3 patients with the genu of corpus callosum that demonstrated a relatively augmented interhemispheric coherence in the frontal areas. An increase in the intra-hemispheric connectivity as compared to control group may be related to the presence of the Probst bundle. It was more pronounced in the left hemisphere. It was also observed a relative prevalence of the coherence connectivity between the right frontal and contralateral left parietal areas in 3 patients with the corresponding Sigmoid bundle detected by the magnetic resonance. The neuropsychological evaluation has demonstrated that the patients with dysgenesis of the corpus callosum, as compared to the controls, have an intelligence quotient expected to the general population. They have not shown deficits in cognitive functions in a screening test. However, these patients showed a worse performance with the right hand in a tactile form perception test, which is probably related to a deficit in the interhemispheric connectivity mediated by the corpus callosum.

Key Words: dysgenesis of the corpus callosum, diffusion tensor imaging, electroencephalographic coherence, neuropsychological evaluation, functional alterations in the cerebral hemispheres.

LISTA DE ABREVIATURAS

ACC	Agenesia do Corpo Caloso
FA	Anisotropia Fracional (<i>Fractional Anisotropy</i>)
BI	Índice de Barthel (<i>Barthel Index</i>)
CC	Corpo Caloso
CCA	Conexões com Alta Coerência
CChr	Coeficiente de Coerência (<i>Coherence Coefficient</i>)
DCC	Disgenesia de Corpo Caloso
DTI	Imagem do Tensor de Difusão (<i>Diffusion Tensor Imaging</i>)
EEG	Eletroencefalograma
EEGq	Eletroencefalografia Quantitativa
FC	Feixe do Cíngulo
FP	Feixe de Probst
IE	Inventário de Edimburgo (<i>Edinburgh Inventory</i>)
QI	Quociente de Inteligência
RM	Ressonância Magnética
SNC	Sistema Nervoso Central
TFP	Teste de Percepção da Forma pelo Tato (<i>Tactile Form Perception Test</i>)
TSI	Teste para Comprometimento Cognitivo Grave (<i>Test for Severe Impairment</i>)
WAIS III	Escala Wechsler de Inteligência para Adultos (<i>Wechsler Adult Intelligence Scale – III</i>)
WISC III	Escala Wechsler de Inteligência para Crianças (<i>Wechsler Intelligence Scale for Children – III</i>)

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Segmentação do Corpo Caloso segundo Witelson	22
Figura 2	Topografia do Corpo Caloso segundo Hofer e Frahm	23
Figura 3	Projeções Calosas pela técnica de DTI	23
Figura 4	Reconstrução das fibras calosas através de fascigrafia demonstrando a organização ântero-posterior	25
Figura 5	Reconstrução das fibras calosas através de fascigrafia demonstrando a organização dorso-ventral	25
Figura 6	Principais características anatômicas dos pacientes com DCC	32
Figura 7	Movimento randômico de moléculas de água no tempo e no espaço	47
Figura 8	Mapas derivados da imagem do tensor de difusão	49
Figura 9	Espectro do EEG no domínio da frequência	65
Figura 10	Sistema Internacional de colocação de eletrodos 10-20	72
Figura 11	Exemplo de gravação do EEG de um dos pacientes	73
Figura 12	Esquema topográfico das derivações EEG sujeitas à análise de coerência	74
Figura 13	Exemplo de traçados do EEG decompostos em oscilações nas quatro faixas de frequência	76
Figura 14	Imagens ponderadas em T1 no plano sagital dos pacientes	77
Figura 15	Mapa de anisotropia fracional na agenesia parcial	79
Figura 16	Mapa de anisotropia fracional na agenesia total	80
Figura 17	Reconstrução por fascigrafia dos feixes do Cíngulo e Probst	81

Figura 18	Reconstrução por fascigrafia do remanescente caloso e do feixe Sigmóide	81
Figura 19	Reconstrução do feixe Sigmóide por fascigrafia em pacientes com agenesia parcial do corpo caloso	82
Figura 20	Mapas do cérebro com conexões de coerência com CCr $\geq 0,5$ médios para o grupo de 5 pacientes nas 5 faixas de frequência	88
Figura 21	Mapas do cérebro com conexões de coerência com CCr $\geq 0,5$ médios para o grupo de 7 controles nas 5 faixas de frequência	89
Figuras 22 - 26	Gráficos para as 5 faixas de frequência com coeficientes de coerência entre todas as áreas homólogas dos hemisférios em pacientes e controles	98 - 101
Figura 27 - 31	Coeficientes de coerência intra-hemisférica de curta distância entre derivações vizinhas para as 5 faixas de frequência	103 -105
Figuras 32 - 36	Coeficientes de coerência longitudinal intra-hemisférica alongada entre derivações para as 5 faixas de frequência	107 - 109
Figura 37 - 41	Mapas com conexões de coerência com coeficientes $\geq 0,4$, médios no grupo de 5 pacientes para 5 faixas de frequência	110- 112

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Principais achados de neuroimagem dos cinco pacientes com disgenesia do corpo caloso	78
Tabela 2	Distribuição de frequência da preferência manual entre os grupos	85
Tabela 3	Distribuição dos escores dos participantes nos instrumentos de avaliação neuropsicológica	86
Tabelas 4-8	Relações entre as conexões de coerência inter- e intra-hemisféricas das 25 conexões mais altas para cada paciente e controles nas 5 faixas de frequência	90 - 93

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
1.1 JUSTIFICATIVAS	15
1.2 OBJETIVO GERAL	18
1.3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	18
1.4 ESTRUTURA DA DISSERTAÇÃO	19
2. O CORPO CALOSO	21
2.1 FUNÇÃO DO CORPO CALOSO - CALOSOTOMIA E DISGENÉSIA DO CORPO CALOSO	28
2.2 ACHADOS DE NEUROIMAGEM NA DISGENÉSIA DO CORPO CALOSO	30
2.3 QUADRO CLÍNICO E NEUROPSICOLÓGICO NA DISGENÉSIA DO CORPO CALOSO	33
2.4 ACHADOS ELETROFISIOLÓGICOS NA DISGENÉSIA DO CORPO CALOSO	40
3. RESSONÂNCIA MAGNÉTICA	42
3.1 IMAGEM DO TENSOR DE DIFUSÃO E FASCIGRAFIA	45
4. NEUROPSICOLOGIA	50
4.1 INDEPENDÊNCIA FUNCIONAL	51
4.2 RASTREIO COGNITIVO	53
4.3 QUOCIENTE DE INTELIGÊNCIA	55
4.4 PREFERÊNCIA MANUAL	58
4.5 PERCEPÇÃO DA FORMA PELO TATO	59
5. ELETROENCEFALOGRAFIA	62
5.1 ELETROENCEFALOGRAFIA QUANTITATIVA	63
5.2 ANÁLISE DE COERÊNCIA	66
6. MATERIAIS E MÉTODOS	68

7. RESULTADOS	77
8. DISCUSSÃO	116
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	126
10. ANEXOS	137

1. INTRODUÇÃO

Apesar do grande avanço das pesquisas científicas sobre o sistema nervoso humano, alguns de seus aspectos morfológicos e fisiológicos ainda são pouco conhecidos. O corpo caloso (CC), devido à sua complexidade de desenvolvimento estrutural e funcional assim como à diversidade de alterações clínicas relacionadas à sua malformação, tem exercido enorme fascínio como objeto de estudo por mais de cem anos (Kamnasaran, 2005).

O termo disgenesia do corpo caloso (DCC) aplica-se a variáveis graus de malformação do CC, desde a sua ausência até a mínima deficiência no seu desenvolvimento (Kendal, 1983). Na presente pesquisa, este termo refere-se à agenesia total, agenesia parcial e hipoplasia do CC.

A DCC pode aparecer isoladamente ou estar associada a demais malformações do sistema nervoso central (SNC) ou somáticas (cardiovasculares, gastrointestinais, entre outras), síndromes genéticas ou metabólicas, e quadros neuropsiquiátricos (Paul *et al.*, 2007). Estas associações determinam um amplo espectro de variações no quadro clínico (Lassonde *et al.*, 2003).

A fim de que os resultados encontrados não pudessem ser atribuídos a outras anomalias que não a DCC, privilegiou-se compor a amostra desta pesquisa por indivíduos sem demais malformações associadas.

Através dos métodos de ressonância magnética (RM), eletroencefalografia quantitativa (EEGq) e de neuropsicologia, a presente pesquisa descreve as alterações morfológicas, eletrofisiológicas e

neuropsicológicas na DCC em comparação aos achados nestes mesmos métodos em controles.

A RM é um método diagnóstico de alta definição e precisão que possibilita o estudo *in vivo* do sistema nervoso central humano em seu estado normal e patológico (Moll e Bramati, 2001). A técnica complementar de RM, Imagem do Tensor de Difusão – *Diffusion Tensor Imaging* (DTI) foi utilizada na avaliação dos principais feixes de substância branca por intermédio da quantificação da difusão da água.

Utilizou-se a Eletroencefalografia Quantitativa (EEGq), que realiza o processamento matemático e estatístico do eletroencefalograma (EEG), na análise dos aspectos neurofuncionais na DCC.

O EEG é um método indicado e sensível na avaliação do estado funcional do cérebro, por oferecer o registro direto e contínuo das flutuações da atividade elétrica do tecido nervoso. O aspecto mais importante do EEGq para o estudo proposto é a possibilidade de descrever as interconexões funcionais entre diferentes áreas do cérebro, através de medidas de coerência, já que o papel fundamental das fibras calosas é possibilitar a conectividade dos dois hemisférios.

Os aspectos cognitivos e comportamentais em pacientes com DCC foram analisados através de instrumentos de mensuração neuropsicológica com enfoque principal nas seguintes áreas: independência funcional, quociente de inteligência, preferência manual, percepção da forma pelo tato, e rastreamento de algumas funções cognitivas. Este tipo de avaliação é sugerido sempre que se suspeita que alguma alteração neurológica possa estar causando prejuízos a nível cognitivo e comportamental (Costa *et al.*, 2004).

O uso conjugado destes métodos é de fundamental importância neste estudo, já que pacientes com alterações anatômicas semelhantes no corpo caloso e sem demais alterações associadas, exibem padrões neurofisiológicos e neuropsicológicos distintos, como será exposto a seguir.

É importante ressaltar que o presente trabalho é fruto de colaboração entre o laboratório de Neurobiologia e Neurofisiologia Clínica do Instituto Fernandes Figueira da Fundação Oswaldo Cruz, a Unidade de Morfometria Cerebral e Neuroimagem Quantitativa do Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino da Rede LABS-D'Or, e do Laboratório de Neuroplasticidade da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

1.1 JUSTIFICATIVAS

O quadro clínico na DCC não é homogêneo (Lassonde *et al.*, 1995; Paul *et al.*, 2007) mesmo nas situações nas quais é uma malformação isolada (Pisani *et al.*, 2006). Quando acompanhado por outras anomalias, o espectro de prognósticos torna-se ainda mais diferenciado. Na DCC podem coexistir, portanto, desde casos assintomáticos a quadros com comprometimento cognitivo severo.

Desta forma, a DCC é um tema de grande importância nas pesquisas científicas na medida em que portadores desta condição podem apresentar prejuízo cognitivo e social. Segundo Maciel (2006), a incapacidade física e mental decorrentes de anomalias congênitas [como ocorre em alguns casos de

DCC], o sofrimento para o paciente e para a família, e os custos para a atenção justificam a necessidade de pesquisas sobre tais temas.

A escassez de estudos em humanos que abordem e correlacionem as três abordagens propostas (neuroanatômica, neurofisiológica e neuropsicológica) nos mesmos pacientes, aumenta a relevância deste trabalho. Além disso, na literatura os dados encontrados ou são extraídos de amostras nas quais existem comorbidades, ou apenas indivíduos com agenesia do corpo caloso (ACC) são considerados (Badaruddin *et al.*, 2007; Moutard *et al.*, 2003 Taylor e David, 1998).

Os dados epidemiológicos sobre a distribuição da DCC na população são pouco precisos. Verifica-se na literatura uma grande variação do índice de prevalência, conforme a população estudada (Taylor e David, 1998). Além disto, o acesso mais freqüente a técnicas diagnósticas, como método de imagem pré-natal, tem modificado estas taxas ao longo do tempo (Moutard *et al.*, 2003), possibilitando o reconhecimento de freqüências mais altas das malformações congênitas do CC (Gutiérrez, 2002).

Segundo Gutiérrez (2002) em cada 1000 nascimentos são encontradas de 1 a 3 crianças com disgenesia do corpo caloso. Em outro estudo, a taxa de prevalência estimada de disgenesia do CC é de 0.3 a 0.7% na população geral, e de 2 a 3% na população de indivíduos com transtornos do desenvolvimento (Chen, 2006). Em uma pesquisa epidemiológica conduzida por Glass e colaboradores (2008) na Califórnia, a prevalência de DCC encontrada foi de 1.8 a cada 10000 nascimentos.

Os índices de prevalência são de fundamental importância para a implementação de políticas públicas voltadas para os cuidados relativos às

doenças crônicas, como a DCC. Desta forma, tornam-se cada vez mais necessários estudos sobre as características clínicas, anatômicas e neurofisiológicas desta condição, a fim de auxiliar no reconhecimento de portadores de DCC, contribuindo, assim, para práticas futuras de mapeamento destes indivíduos na população e elaboração de dados epidemiológicos.

Deve-se destacar também que no Brasil, a mortalidade infantil devido às malformações congênitas vem aumentando proporcionalmente sem que haja um incremento de políticas públicas a elas relacionadas (Horovitz *et al.*, 2005).

No Brasil, houve uma redução proporcional dos óbitos por causas infecciosas e respiratórias, e as malformações congênitas passaram da quinta para a segunda causa de mortalidade infantil entre 1980 e 2000, conforme dados do Sistema de Informações de Mortalidade do Ministério da Saúde (Horovitz *et al.*, 2005). Desta forma, estudos relacionados a malformações congênitas, como a DCC, e que possam contribuir para as práticas de diagnóstico, intervenção precoce, atendimento e tratamento, tornam-se cada vez mais necessários em nosso país.

A presente pesquisa poderá contribuir futuramente para a difusão de novas tecnologias de diagnóstico, como é o caso da eletroencefalografia quantitativa; na medida em que o Instituto Fernandes Figueira é centro de referência do Sistema Único de Saúde na área de saúde materno-infantil.

O conhecimento gerado por pesquisas sobre a DCC, que quando isolada tem prognóstico favorável em 85% dos casos (Gupta e Lilford, 1995), tem também importância em práticas futuras de aconselhamento genético aos pais, cujo filho, através de método pré-natal, é diagnosticado como sendo

portador desta malformação (Goodyear, 2001; Gupta e Lilford, 1995; Chadie *et al.*, 2008).

Ademais, a melhor definição das características anatômicas e funcionais desses indivíduos, e de suas capacidades neurocognitivas contribuem para a antecipação de repertórios, que podem, então, ser trabalhados antes de se manifestarem. Desta forma, o conhecimento produzido pela presente pesquisa, que pretende ir além desta dissertação, poderá produzir benefícios futuros na assistência aos pacientes através de práticas de atendimento e tratamento mais direcionadas às suas necessidades, contribuindo para melhoria do quadro clínico e, até mesmo para a elaboração de políticas públicas direcionadas a esta população.

1.2 OBJETIVO GERAL

Avaliar as alterações do corpo caloso e feixes anômalos em pacientes com DCC por meio da ressonância magnética, e revelar seus possíveis correlatos neurofisiológicos e neuropsicológicos através de técnicas de eletroencefalografia quantitativa e testes neuropsicológicos.

1.3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analisar o corpo caloso e feixes aberrantes em pacientes com DCC através da técnica de tensor de difusão e fascigrafia.
- Analisar a funcionalidade das conexões inter e intra-hemisféricas por meio das medidas de coerência do eletroencefalograma nas diferentes faixas de frequências em pacientes com DCC, comparando-os ao grupo controle; assim como buscar evidências eletrofisiológicas da funcionalidade de feixes anômalos (Probst e Sigmóide).
- Comparar o desempenho dos pacientes com DCC ao grupo controle em instrumentos de avaliação neuropsicológica.

1.4 ESTRUTURA DA DISSERTAÇÃO

O desenvolvimento da presente dissertação foi dividido nos seguintes capítulos:

No capítulo 1, são apresentadas idéias a respeito do tema escolhido, justificativas e objetivos.

No capítulo 2, é feita uma descrição sobre o corpo caloso, sua função, e os achados neuroanatômicos, neuropsicológicos e neurofisiológicos na disgenesia do corpo caloso.

No capítulo 3, o método de ressonância magnética é apresentado ao leitor.

No capítulo 4, o método de avaliação neuropsicológica e seus respectivos instrumentos são descritos.

No capítulo 5, o método de eletroencefalografia quantitativa é apresentado e detalhado.

No capítulo 6, é apresentado um resumo da metodologia utilizada.

No capítulo 7, são apresentados os resultados relativos à avaliação pela neuroimagem, pela eletroencefalografia e pela neuropsicologia.

No capítulo 8, os resultados obtidos nas três abordagens são discutidos. Também são apresentadas ao leitor as limitações do estudo, as perspectivas futuras assim como elaborada uma conclusão geral dos achados.

Nos capítulos 9 e 10 encontram-se as referências e os anexos da dissertação respectivamente.

2. O CORPO CALOSO

O corpo caloso é a maior comissura cerebral, sendo composto por mais de 300 milhões de fibras (Holfer e Frahm, 2006) que possibilitam a transferência de informações e uma atuação harmônica dos hemisférios cerebrais (Minguetti *et al.*, 2007).

Inicialmente descrito por Reil (1812), acredita-se que o surgimento evolutivo do CC tenha permitido a transferência de informações entre as regiões homólogas dos hemisférios cerebrais de forma mais rápida e eficaz (Tovar-Moll, 2007).

A idéia inicial do funcionamento do CC enquanto uma unidade foi substituída pela concepção de que esta comissura é composta por diferentes seções que fazem o processamento de informações variadas (Banich, 1995). A segmentação topográfica das funções do CC pode ser comprovada através de estudos sobre seção parcial ou lesões adquiridas do CC, como isquemia focal, traumas ou neoplasias, que permitiram o estudo da função de segmentos específicos dessa estrutura (Risse *et al.*, 1989, Corballis *et al.*, 2001).

Witelson (1995) propôs o seguinte modelo de divisão topográfica do CC (**Figura 1**): o terço anterior possibilita a conexão das áreas pré-frontais, pré-motoras e motoras suplementares; o corpo anterior é composto por fibras que conectam o córtex motor; o corpo posterior do CC está relacionado às regiões do córtex somestésico e parietal posterior; e as regiões do terço posterior do CC, que incluem o istmo e o esplênio, realizam a conexão das áreas corticais parietais, temporais e occipitais.

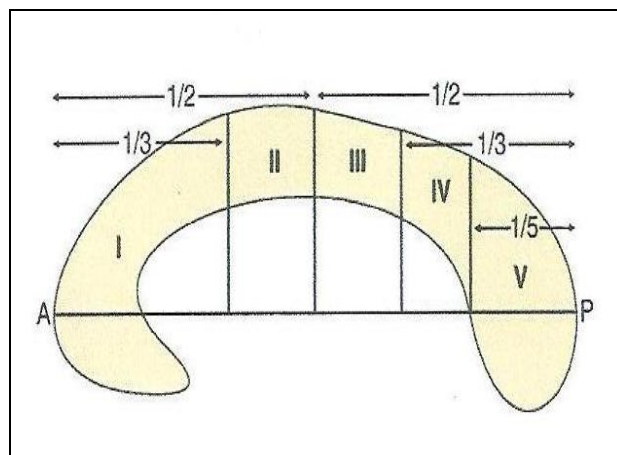


Figura 1: Segmentação do corpo caloso segundo o Modelo de Witelson (1995) região (I) terço anterior: córtex prefrontal, premotor e motor suplementar; região (II) corpo anterior: motor; região (III) corpo posterior: córtex somestésico e parietal posterior; região (IV) istmo: parietal posterior, temporal superior; região (V) esplênio: occipital e temporal inferior. (Adaptado de Hofer e Frahm, 2006).

Mais recentemente, Hofer e Frahm (2006) descreveram a anatomia e a trajetória das fibras calosas estudadas em humanos *in vivo* por DTI, e compararam seus resultados com dados até então baseados em primatas não-humanos.

Este novo modelo (Hofer e Frahm, 2006) de segmentação topográfica das fibras calosas (**Figuras 2 e 3**) apresenta diferença em relação ao modelo de Witelson principalmente no terço anterior do CC e no corpo médio. O terço anterior (região I) encontra-se diminuído, enquanto que o corpo anterior (região II) aparece aumentado. Além disto, conforme descrito por Hofer e Frahm (2006), as fibras motoras realizam o cruzamento na segunda metade do CC, região posterior a indicada por Witelson (1995).

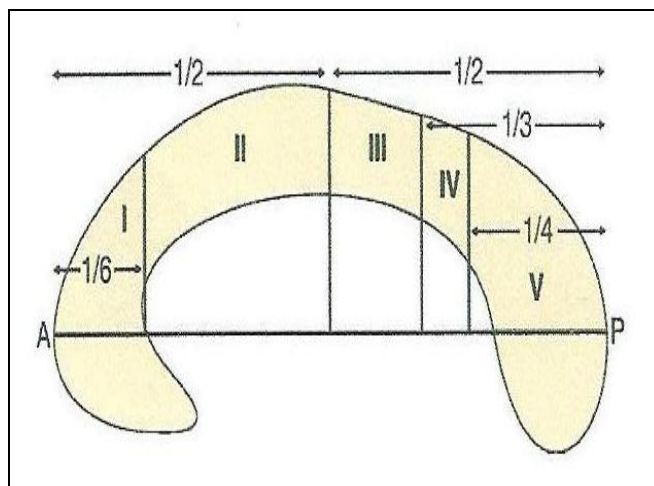


Figura 2: Topografia do corpo caloso segundo Hofer e Frahm (2006)- região I: córtex pré-frontal; região II: córtex pré-motor e motor suplementar; região III: córtex motor primário; região IV: córtex sensorial primário; região V: têmporo-parietal e occipital. (Adaptado de Hofer e Frahm, 2006).

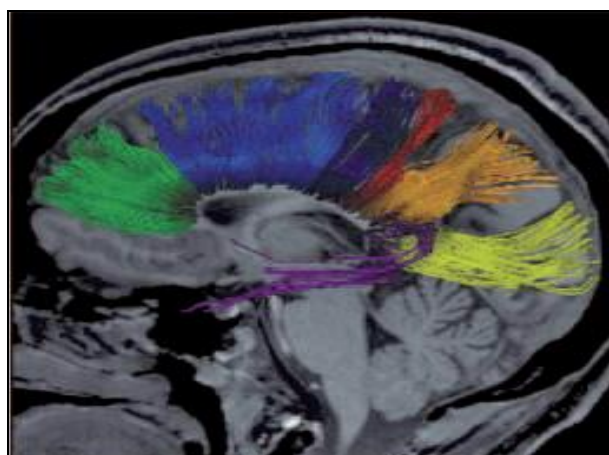


Figura 3: Projeções calosas através de técnica de DTI: lobo pré-frontal (verde); áreas motoras suplementares e pré-motora (azul claro); córtex motor primário (azul escuro); córtex sensitivo primário (vermelho); lobo parietal (laranja); lobo occipital (amarelo); lobo temporal (violeta). (Retirada de Hofer e Frahm, 2006).

É importante destacar que o CC não é formado integralmente ao mesmo tempo. Existe uma forma ordenada de desenvolvimento dos seus segmentos. Esta comissura começa a se formar em humanos ao redor da 12^a semana de gestação, neste momento é possível perceber fibras calosas na porção

anterior, o joelho. Posteriormente é formado o corpo, seguido do esplênio, que se forma ao redor da 18ª semana. O rostro, anterior ao joelho, é o último segmento a se desenvolver, entre a 18ª e 20ª semana de gestação (Lassonde *et al.*, 2003).

Desta forma, o desenvolvimento do CC se inicia em torno da 12ª semana de gestação, e ao redor da 18ª - 20ª semana de vida intra-uterina, ele encontra-se completamente formado (Rakic e Yakovlev, 1968). Durante este período, o cérebro também está se desenvolvendo como um todo. Isto explica o fato de anomalias no corpo caloso estarem frequentemente associadas a outras malformações congênitas, como: Chiari tipo II, síndrome de Dandy Walker, cistos inter-hemisféricos, encefalocelos, entre outras (Abreu *et al.*, 2005).

A topografia das fibras calosas obedece a um gradiente tanto ântero-posterior (Rakic e Yakovlev, 1968) como dorso-ventral (Kier e Truwit, 1996; 1997). Estudos mais recentes de DTI com fascigrafia, uma técnica que possibilita a reconstrução de feixes de substância branca, são capazes de demonstrar o padrão topográfico do CC (Tovar-Moll, 2007). Assim, por exemplo, a organização das fibras no sentido ântero-posterior pode ser percebida através das conexões das regiões pré-frontais pelo joelho, as parietais através do corpo, e as occipitais pelo esplênio (**Figura 4**). Da mesma maneira, a orientação dorso-ventral, é demonstrada pelas fibras mediais corticais que cruzam dorsalmente dentro do CC, enquanto axônios mais laterais ocupam os setores ventrais do CC (**Figura 5**).

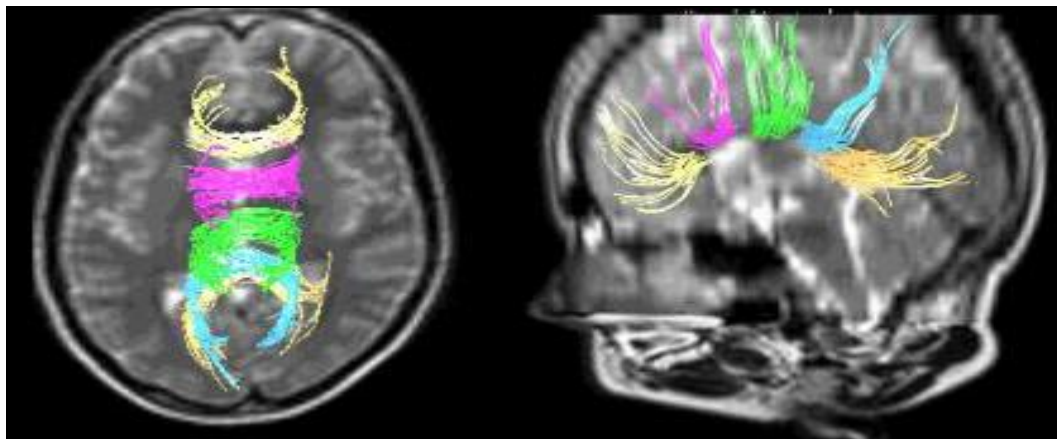


Figura 4: Reconstrução das fibras calosas através de fascigrafia demonstrando a organização ântero-posterior. (Adaptado de Tovar-Moll, 2007).

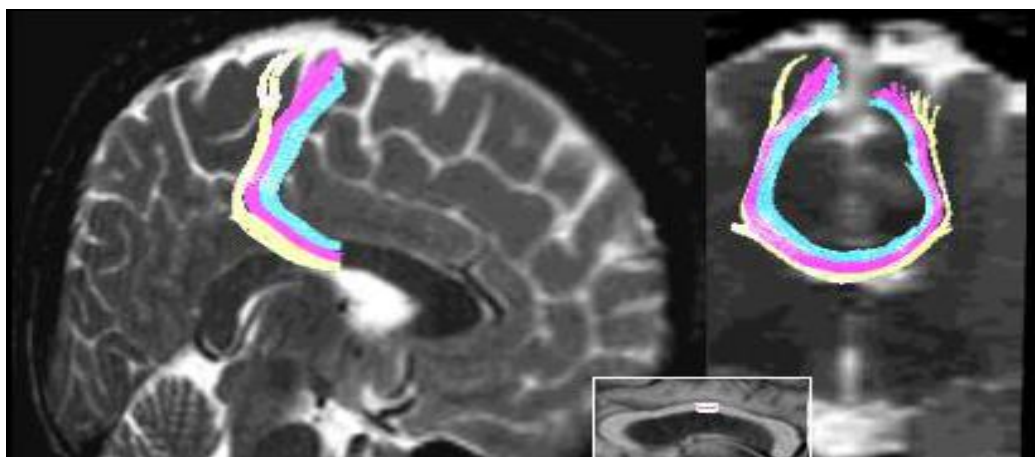


Figura 5: Reconstrução das fibras calosas através de fascigrafia demonstrando a organização dorso-ventral. (Adaptado de Tovar-Moll, 2007).

O desenvolvimento do CC envolve diversas etapas: correta delimitação da linha média, formação dos hemisférios cerebrais, nascimento e especificação dos neurônios comissurais, e orientação dos axônios desde a linha média até seu alvo final no hemisfério contralateral (Paul *et al.*, 2007).

Existem múltiplos fatores envolvidos na malformação do corpo caloso: fatores genéticos, desnutrição, infecções virais intra-uterinas, erros inatos do

metabolismo, uso abusivo de drogas ou álcool pela mãe. Pesquisas sugerem que 30% a 45% dos casos de agenesia do corpo caloso possuem causas identificáveis (Paul *et al.*, 2007). Aproximadamente 10% apresentam anomalias cromossômicas, e os restantes 20 – 35 % são devido a síndromes genéticas conhecidas (Bedeschi *et al.*, 2006). Fatores ambientais podem contribuir para agenesia do corpo caloso, estes, porém, são menos conhecidos que os genéticos.

Dependendo do momento de desenvolvimento, os insultos podem levar a diferentes tipos de malformações no CC. Desta forma, algum prejuízo entre a 7^a e 12^a semana de gestação pode resultar em agenesia total, caso ocorra entre a 12^a e 20^a semana, provavelmente não impedirá o desenvolvimento do joelho, mas poderá resultar na ausência de outras partes do CC, determinando formas diferentes de DCC (Lassonde *et al.*, 2003).

O corpo caloso está entre as últimas estruturas cerebrais a completar sua maturação pós-natal, o seu crescimento ocorre até o início da fase jovem adulto. Acredita-se que isto está relacionado à mielinização que ocorre durante a adolescência, que tem fundamental importância para a propagação do impulso nervoso pelo neurônio, e, conseqüentemente, para o desenvolvimento motor e cognitivo normais. Há também a hipótese de que o crescimento do corpo caloso até o início da idade adulta ocorre devido ao aumento do diâmetro das fibras axônicas relativo à idade (Keshavan *et al.*, 2002).

Existem discussões acerca da natureza das conexões calosas, pois existem alguns estudos que apontam que elas são excitatórias, integrando as informações; e outros que demonstram que elas são inibitórias, possibilitando

cada hemisfério inibir um ao outro para que sejam maximizadas as funções independentes de cada um (Bloom e Hynd, 2005).

Diante da complexidade do funcionamento neural, há a hipótese de que as fibras calosas possibilitam conexões ora excitatórias, ora inibitórias e em alguns momentos ambos os tipos, dependendo da tarefa a ser executada (Bloom e Hynd, 2005).

Em seres humanos, as fibras calosas conectam regiões homólogas do hemisfério contralateral; em casos de malformações congênicas do CC, entretanto, feixes anômalos já foram descritos apresentando um padrão de conectividade diferenciado do esperado nas condições normais (Probst, 1901 *apud* Springer e Deutsch, 2008; Tovar-Moll *et al.*, 2006).

O sistema nervoso apresenta a capacidade de reorganização estrutural e funcional em resposta às condições ambientais, conhecida como neuroplasticidade (Lent, 2001). O grau das alterações plásticas assim como as condições que as induzem são bastante diversificadas. Estas últimas, por exemplo, podem variar de lesões traumáticas ou congênicas a processos de aprendizagem e memorização, entre outros.

Nas anomalias do corpo caloso, a neuroplasticidade se manifesta, por exemplo, pelo feixe de Probst (FP) (Probst, 1901 *apud* Springer e Deutsch, 2008), formado por fibras calosas não decussadas que passam paralelamente à fissura inter-hemisférica na parede medial do ventrículo lateral, são mais espessas anteriormente e reduzem-se no sentido posterior (Montadon *et al.*, 2003). Este feixe mantém organização topográfica, embora ipsilateral, como as fibras do CC o fazem inter-hemisféricamente (Tovar-Moll, 2007). Mais recentemente uma nova evidência desta capacidade plástica do sistema

nervoso foi descoberta: o feixe Sigmóide (Tovar-Moll, 2007), que conecta a região frontal à região parieto-occipital contralateral.

Desta forma, em casos nos quais os neurônios são impedidos de cruzar a linha média a fim de atingir seus alvos nos hemisfério contralateral, há uma reorganização dos mesmos e formação de feixes anômalos, como os feixes de Probst e Sigmóide.

2.1 FUNÇÃO DO CORPO CALOSO – CALOSOTOMIA E DISGENESIA DO CORPO CALOSO

Dentre os estudos realizados para verificar a função das fibras calosas, a grande maioria foi desenvolvido ao se acompanhar e analisar pacientes submetidos à calosotomia cirúrgica como tratamento para epilepsia refratária ao tratamento farmacológico. Sperry e seus colaboradores observaram que estes pacientes, conhecidos como *split-brains*, desenvolviam uma síndrome de desconexão inter-hemisférica no pós-operatório (Sperry 1970 *apud* Tovar-Moll, 2007; Gazzaniga, 1995, 2005).

Esta síndrome é caracterizada pelo comprometimento da transferência de informações pela via inter-hemisférica, gerando prejuízo, por exemplo, na integração de informações sensitivas que são apresentadas individualmente a um dos hemisférios (Sperry, 1970 *apud* Tovar-Moll, 2007 *apud* Tovar-Moll, 2007; Gazzaniga, 1995, Paul *et al.*, 2007).

Desta forma, ao ser projetada uma imagem no hemisfério visual direito - ou seja, para o hemisfério esquerdo - os pacientes calosotomizados conseguiam descrever o que viam. Entretanto, quando a mesma imagem era apresentada ao hemisfério visual esquerdo, os pacientes afirmavam não ver coisa alguma. Quando foi pedido, porém, que eles apontassem com a mão esquerda um objeto similar ao projetado, eles conseguiram fazê-lo sem problemas. Desta forma, o hemisfério direito vê a imagem e, apesar de poder mobilizar uma resposta não-verbal, indicando que também possui compreensão, é incapaz de falar sobre o que vê.

Kamnasaran (2005) descreveu alguns sintomas característicos da síndrome de desconexão inter-hemisférica: apraxia unilateral, ou seja, incapacidade de resposta a comando verbal utilizando a mão esquerda; agrafia unilateral com a mão esquerda; anosmia verbal com a narina direita, a informação verbal é percebida superiormente à direita; hemianopsia dupla, que é a incapacidade de identificar estímulos visuais apresentados aos hemisférios esquerdo ou direito com a mão contralateral; apraxia de construção unilateral; anomia unilateral, ou seja, comprometimento na identificação de objetos palpados pela mão esquerda; e mão alienígena, caracterizada pela ausência de coordenação dos movimentos das mãos. Também foram descritas perda de memória em um grau moderado e alexitimia.

As descobertas geradas pelo estudo com estes pacientes assim como os achados de Paul Broca (1861) e Carl Wernicke (1874) tiveram grande contribuição na compreensão das assimetrias cerebrais, as quais refletem especialização e não dominância, já que ambos hemisférios têm que estar integrados para um bom desempenho das funções.

Mais recentemente tem se destacado outra população para o estudo do corpo caloso e da conectividade inter-hemisférica: os indivíduos que apresentam alterações congênitas no CC, ou seja, portadores de DCC.

De maneira geral, pacientes com agenesia do corpo caloso possuem uma integração inter-hemisférica melhor que indivíduos submetidos à secção do corpo caloso, porém inferior a indivíduos sem alterações neurológicas (Brown *et al.*, 1999, Chiarello, 1980). Por outro lado, existem também indivíduos com DCC que são assintomáticos ou que apresentam déficits cognitivos sutis, que só são revelados através de uma avaliação mais complexa (Lassonde *et al.*, 1995).

De acordo com os dados encontrados na literatura, as funções do corpo caloso estão principalmente relacionadas à transferência de informação sensorial complexa, coordenação motora bimanual, resolução de problemas novos e complexos, uso pragmático da linguagem e compreensão de comportamento psicossocial (Brown *et al.*, 1999; Paul *et al.*, 2007).

2.2 ACHADOS DE NEUROIMAGEM NA DISGENESIA DO CORPO CALOSO

Os métodos de imagem (ressonância magnética e tomografia computadorizada) podem classificar os tipos de DCC em: a agenesia total, em que o corpo caloso está completamente ausente; agenesia parcial ou hipogenesia, na qual o corpo caloso apresenta graus variados de encurtamento (normalmente esplênio, ou corpo e o esplênio estão ausentes); e hipoplasia,

onde o corpo caloso é completamente formado, porém apresenta redução em seu tamanho, podendo ser focal ou difusa (Montadon *et al.*, 2003; Jinkins *et al.*, 1989; Utsunomiya *et al.*, 1997) (**Figura 6 A-C**).

Um aspecto peculiar da DCC é a presença dos feixes de Probst. Estes feixes são formados por fibras presumivelmente comissurais que não conseguiram cruzar a linha média e estabeleceram-se ipsilateralmente assumindo disposição longitudinal paralela aos ventrículos laterais em cada hemisfério cerebral (Tovar-Moll, 2007) (**Figura 6 D**).

Os achados de imagem variam de acordo com o grau de acometimento do CC. Segundo Abreu e colaboradores (2005), as características mais comuns demonstradas pela tomografia computadorizada e pela ressonância magnética na disgenesia do corpo caloso são:

- * aspecto “em garfo” dos cornos frontais dos ventrículos laterais, devido à localização do FP paralelamente ao cíngulo, determinam a invaginação das bordas mediais dos ventrículos laterais, conferindo-lhes este aspecto “em garfo,” especialmente anteriormente;
- * paralelismo dos ventrículos laterais (**Figura 6 D**);
- * colpocefalia, pois a ausência das fibras calosas, em particular do esplênio, leva a alteração das dimensões dos cornos posteriores, que se dilatam;
- * elevação do III ventrículo.

A imagem por RM possibilita ainda demonstrar outros achados mais específicos, como:

* eversão do giro do cíngulo, devido à ausência de fibras calosas que normalmente cruzam a linha média e possibilitam o seu processo de inversão (**Figura 6 E**);

* extensão do III ventrículo para a fissura inter-hemisférica;

* inversão incompleta da formação hipocampal nos lobos temporais mediais.

Devido ao gradiente crânio-caudal de formação do CC, em casos de disgenesia parcial, o remanescente do CC geralmente ocupa a topografia do joelho ou do joelho e do corpo (Tovar-Moll, 2007).

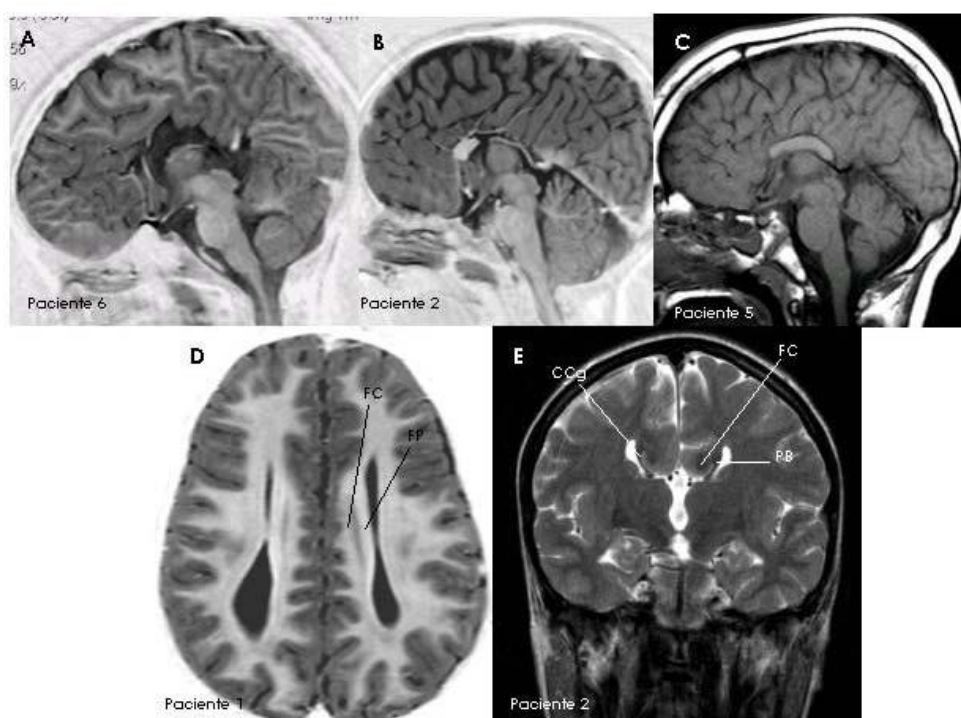


Figura 6 A-E: Imagens de ressonância magnética (RM) ponderada em T1 no plano sagital de pacientes com agenesia do corpo caloso (CC) (**A**), disgenesia parcial do CC (**B**) e hipoplasia do CC (**C**); **D.** Imagem de RM ponderada em T1 no plano axial de paciente com disgenesia parcial do CC. Note o paralelismo dos ventrículos laterais e presença do feixe de Probst paralelo ao feixe do cíngulo. **E.** Imagem de RM ponderada em T2 no plano coronal de paciente com disgenesia parcial do CC. Note o córtex do cíngulo evertido, o feixe de Probst e o feixe do cíngulo evidentes neste plano. (Retirada de Tovar-Moll, 2007).

2.3 QUADRO CLÍNICO E NEUROPSICOLÓGICO NA DISGENESIA DO CORPO CALOSO

Devido à associação da DCC a síndromes genéticas, metabólicas, e demais alterações no sistema nervoso e somáticas (Pisani *et al.*, 2006; Sztriha, 2005), o quadro clínico e neuropsicológico desta condição é marcado por uma grande variabilidade (Lassonde *et al.*, 2003; Paul *et al.*, 2007).

A DCC pode ser acompanhada por outras malformações do sistema nervoso ou por alterações somáticas com uma taxa de frequência que varia de 44 - 85% (Parrish *et al.*, 1979; Pisani *et al.*, 2006). Dentre estas anomalias, destacam-se: cisto de Dandy Walker, cisto inter-hemisférico, hidrocefalia, lipoma da linha média, malformação de Arnold-Chiari, encefalocele de linha média, prosencefalia, holoprosencefalia, hipertelorismo e fenda mediana, polimicrogiria, heteretopia de substância cinzenta, e alterações cardiovasculares, gênito-urinárias e gastrointestinais (Kuker *et al.*, 2003). A disgenesia do corpo caloso também pode estar associada a mais de 50 síndromes genéticas e metabólicas (Richards *et al.*, 2004).

É importante notar que nas situações de agenesia do corpo caloso isolada, o prognóstico é favorável em 85% dos casos, enquanto que a associação a outras alterações cerebrais ou orgânicas gera comprometimento clínico em 56% dos casos (Gupta e Lilford, 1995). Em um trabalho conduzido por Chadie e colaboradores (2008) em uma população com ACC isolada diagnosticada durante a fase pré-natal, o prognóstico neurocognitivo foi bom em 80% dos casos; destes, 55% apresentaram um desenvolvimento normal e

25%, um grau moderado de comprometimento. Em contrapartida, dados de uma pesquisa com período de acompanhamento relativamente longo (24 meses-16 anos), demonstraram que todos os pacientes com alterações associadas à ACC apresentaram retardo mental, atraso psicomotor, epilepsia (Pisani *et al.*, 2006).

Os dados relativos aos impactos clínicos dos tipos de agenesia não são homogêneos. Assim, há estudos que apontam que ausência total do corpo caloso produz maiores prejuízos (Goodyear *et al.*, 2001), e outros afirmam não haver diferenças no prognóstico clínico nestas duas situações (Moutard *et al.*, 2003; Moes *et al.*, 2009). Uma das causas de tal controvérsia pode estar relacionada à escolha da população de estudo no que diz respeito, por exemplo, as demais alterações associadas.

Da mesma maneira, não há um consenso sobre a prevalência de DCC entre os sexos. Algumas pesquisas com indivíduos com malformações no CC apontam para uma maior prevalência em indivíduos do sexo masculino que feminino (Goodyear *et al.*, 2001; Michael e Shevell, 2002; Moutard *et al.*, 2003), e outras pesquisas que não demonstram esta diferença (Glass *et al.*, 2009).

É importante também ressaltar que a maior parte dos estudos encontrados na literatura é voltada para casos de ACC parcial ou total. Existem poucos dados disponíveis acerca da hipoplasia do CC, e não há estudos publicados sobre o prognóstico clínico nesta situação (Chadie *et al.*, 2008).

A ausência de sintomas na DCC sem demais malformações associadas é uma condição rara, pois quase todos os pacientes apresentam no mínimo problemas comportamentais e cognitivos leves, comprometimento da comunicação social, déficits na conectividade inter-hemisférica (Moutard *et al.*,

2003; Paul *et al.*, 2007, Moes *et al.*, 2009), que muitas vezes são revelados com o passar da idade (Moutard *et al.*, 2003), ou quando expostos a avaliações mais complexas (Paul *et al.*, 2007; Lassonde *et al.*, 1995). Desta forma, mesmo que alguns indivíduos com agenesia do CC isolada sejam assintomáticos (Pisani *et al.*, 2006), a idéia de ausência total de sintomas vem se modificando diante de avaliações mais sensíveis aos déficits decorrentes da DCC (Lassonde *et al.*, 1995; Brown e Paul, 2000; Moes *et al.*, 2009).

Os índices de quociente de inteligência, que avaliam o funcionamento intelectual, demonstram que indivíduos com DCC apresentam QI dentro dos padrões esperados para a população geral (Moutard *et al.*, 2003; Brown e Paul, 1980; Chiarello, 1980), porém o desempenho geralmente encontra-se na faixa mais baixa do padrão considerado normal (Sauerwein e Lassonde, 1994). Em algumas pesquisas (Chadie *et al.*, 2008; Brown e Paul, 2000; Sauerwein e Lassonde, 1994) foram encontradas diferenças entre o QI Verbal e QI de Execução nos pacientes com DCC, porém não há evidências científicas que justifiquem a diferença entre os tipos de QI, ou a supremacia de um sobre o outro (Sauerwein e Lassonde, 1994).

Já foi demonstrado que indivíduos com ACC primária, ou seja, sem demais alterações associadas e com QI ≥ 80 (Paul *et al.*, 2007), podem apresentar prejuízo no raciocínio abstrato, na resolução de problemas e na capacidade de generalização (Paul *et al.*, 2007), além de déficit de atenção (Moutard *et al.*, 2003; Badarruddin *et al.*, 2007; Paul *et al.*, 2007).

A função cognitiva mais estudada em acalosos é a linguagem. Seu processamento ocorre em regiões específicas do cérebro, desta forma, uma

comunicação eficiente exige integridade funcional e comunicação dos dois hemisférios (Alvarez *et al.*, 2008).

Nesse sentido, alguns pacientes com ACC primária apresentam comprometimento na expressão e descrição de conteúdos emocionais (Buchanan *et al.*, 1980; Paul *et al.*, 2007). Este quadro, caracterizado como alexitimia (Buchanan *et al.*, 1980), também muito comum nos indivíduos submetidos a calosotomia (Kamnasaran, 2005), pode ocorrer devido a falha de comunicação entre os hemisférios, já que o lado esquerdo é especializado em aspectos sintáticos e semânticos da língua enquanto que a prosódia, que confere caráter emocional à fala, através dos gestos, expressões faciais, mudanças de tons de voz (Lent, 2001), é de responsabilidade do hemisfério direito (Friederici e Alter, 2004). Desta forma, na ACC pode haver uma falha na integração dos aspectos semânticos e prosódicos da linguagem.

Este comprometimento do aspecto afetivo e subjetivo da linguagem causa prejuízos em seu uso social, ou seja, em seu nível pragmático, que possibilita a compreensão não literal da linguagem, com metáforas, ironias, duplo sentido, informações não verbais, e a intenção do outro (Paul *et al.*, 2007). Em uma pesquisa realizada por O' Brien (1994) em uma população de indivíduos com agenesia do corpo caloso com diversos graus de comprometimento, foi encontrada ausência de comunicação social em 61.5% dos participantes, e 16% da amostra foi caracterizada como socialmente indiferente. Badaruddin e colaboradores (2007) igualmente reportam a dificuldade destes indivíduos no estabelecimento de relações sociais e na comunicação com o outro.

Dentre as manifestações clínicas da DCC, existem alguns sintomas que são pertencentes a quadros neurológicos e psiquiátricos. Métodos

diagnósticos, entretanto, podem revelar que os sinais clínicos apresentados por acalosos são produtos de déficits na conectividade córtico-cortical (Paul *et al.*, 2007).

É importante ressaltar, contudo, que déficits morfológicos do corpo caloso podem ser encontrados em indivíduos com transtornos psiquiátricos e do desenvolvimento, como por exemplo, na esquizofrenia, autismo, retardo mental, síndrome de Down, déficit de atenção e hiperatividade (Bloom, 2005). Desordens neuropsiquiátricas como dislexia, autismo e *stress* pós-traumático também estão associadas a mudanças do CC (Keshavan *et al.*, 2002).

Em uma pesquisa conduzida por Raine e colaboradores (2003) foi verificado, através da ressonância magnética, que pacientes com transtorno anti-social, apresentam alterações morfológicas no CC e um aumento também estatisticamente significativo da conectividade funcional inter-hemisférica. Da mesma maneira, foi observada diminuição no CC de pacientes esquizofrênicos (Keshavan *et al.*, 2002).

É também relevante notar que os indivíduos que tiveram o corpo caloso seccionado desde cedo e crianças com agenesia demonstram poucas evidências de desconexão inter-hemisférica, enquanto que adolescentes e adultos com CC seccionado cirurgicamente apresentam sintomas relacionados a déficits de transferência entre os hemisférios (Lassonde *et al.*, 1991). Este achado sugere que a capacidade adaptativa do sistema nervoso é maior em crianças, e que a intervenção cirúrgica gera maiores prejuízos à organização funcional do cérebro do que alterações congênitas do CC (Guiterréz, 2002).

Entretanto, em situações nas quais testes requerem transferência ou integração de processos cognitivos complexos, processamento mais rápido e

que não são influenciados por experiências prévias, o desempenho de indivíduos com agenesia congênita é inferior ao de controles (Brown *et al.*, 1999, Lassonde *et al.*, 1995). Isto sugere que um dos papéis do corpo caloso parece estar relacionado à transferência de informações novas, mais rápidas e complexas (Paul *et al.*, 2007).

Em atividades simples e cujas características dos estímulos são familiares, o desempenho de indivíduos com agenesia total ou parcial do CC é semelhante ao de controles. Isto ocorre, por exemplo, na avaliação do efeito de interferência de *Stroop* (Brown *et al.*, 2001), que se dá através da mensuração do tempo de reação na identificação de uma característica de um estímulo quando há uma tendência para caracterizá-lo de outra forma. Isto ocorre no caso de maior lentidão na resposta quando se deve nomear uma cor apresentada a um campo visual, quando outra cor diferente é simultaneamente apresentada ao outro campo visual.

Neste caso, a integração normal das informações inter-hemisféricas sugere que mecanismos de neuroplasticidade podem compensar a ausência do CC (Kamnasaram, 2005). Nesse contexto, alguns pesquisadores acreditam que a comissura anterior pode cumprir este papel na ausência do CC (Fischer *et al.*, 1992; Brown *et al.*, 2001 Paul *et al.*, 2007).

Em uma pesquisa conduzida por Fischer e colaboradores (1992) com pacientes acalosos com inteligência normal foi demonstrado que, em testes taquitoscópicos, há maior lentidão na nomeação de objetos apresentados ao campo visual esquerdo, o que não é compatível ao encontrado em indivíduos da mesma faixa etária e nível sócio-econômico.

Da mesma maneira, dificuldades na execução de tarefas que exigem coordenação bimanual de maneira rápida e acurada (Jeeves *et al.*, 1988), e maior lentidão na resposta a situações sociais novas e complexas (Brown e Paul, 2000) em indivíduos com DCC e inteligência normal são indicadores da limitação da conectividade entre os hemisférios na ausência do corpo caloso.

As informações a respeito do quadro clínico na DCC encontradas na literatura não são uniformes. Além dos vieses que podem ser gerados na escolha dos participantes ao se colocar, por exemplo, em uma mesma amostra indivíduos com diferentes tipos alterações no SNC, outros fatores têm comprometido a elaboração de um quadro cognitivo e comportamental mais preciso, como: a existência de estudos predominantemente retrospectivos ou com um período de *follow up* curto, pois as alterações cognitivas variam com a idade e necessitam de acompanhamento por tempo mais prolongado para que se tenha a real estimativa do prognóstico destes pacientes; descrição pobre dos instrumentos de avaliação utilizados, entre outros (Moutard *et al.*, 2003).

Cabe lembrar também que mesmo no quadro de DCC isolada, as alterações anatômicas que o acompanham, como a colpocefalia, encontrada em 40% (Montadon *et al.*, 2003), e também a presença de feixes anômalos indicadores de neuroplasticidade, como é o caso do feixe de Probst e do feixe Sigmóide, podem gerar alguma alteração a nível comportamental (Paul *et al.*, 2007) e cognitivo, já que até então não se conhece a função destas fibras aberrantes e suas implicações clínicas.

2.4 ACHADOS ELETROFISIOLÓGICOS NA DISGENESIA DO CORPO CALOSO

De maneira geral, o eletroencefalograma (EEG) convencional apresenta-se quase sem alterações em indivíduos com DCC, provavelmente porque a organização rítmica do EEG na maior parte é mediada por outras estruturas que não o corpo caloso (Jeret *et al.*, 1987), como o tálamo, um dos principais responsáveis pela geração dos ritmos cerebrais, particularmente os mais rápidos (Duffy *et al.*, 1998). Além disto, o desenvolvimento de mecanismos compensatórios funcionais também pode evitar a possível manifestação de sinais de patologia do corpo caloso no EEG convencional.

Em uma pesquisa conduzida por Moutard e colaboradores (2003) com 17 indivíduos portadores de ACC isolada, o traçado eletrofisiológico mostrou-se alterado em 5 pacientes. Em 3 deles (17%), um assincronismo inter-hemisférico persistiu após um ano de idade. O exame de uma criança revelou ondas delta posteriormente mesmo em estado de vigília; e o EEG de outro participante revelou *spikes* isolados sem uma localização específica. Em outro estudo com 9 participantes com ACC, apenas 1 deles apresentou assimetria inter-hemisférica (Pisani *et al.*, 2006).

Com relação às medidas de coerência inter-hemisférica, as pesquisas demonstraram que estas encontram-se diminuídas em recém-nascidos (Kuks *et al.*, 1987), em crianças e em adultos acalosos quando comparados a controles (Koeda *et al.*, 1995). Além disto, a coerência intra-hemisférica no hemisfério direito mostrou-se menor que nos controles na faixa de frequência

beta. Os autores interpretaram esta assimetria pelos prováveis mecanismos compensatórios relacionados às funções da linguagem através da plasticidade do cérebro de indivíduos acalosos durante desenvolvimento (Koeda *et al.*, 1995). Em outra pesquisa com pacientes sem o corpo caloso, a diminuição de coerência inter-hemisférica foi confirmada durante o batimento dos dedos (*finger tapping*), com exclusão da coerência entre áreas temporais dos hemisférios, que foi aumentada (Knyazeva *et al.*, 1997). Neste mesmo trabalho também foi revelado o aumento da coerência intra-hemisférica nas linhas sagitais e diminuição deste tipo de coerência nas áreas temporais. Os autores sugerem que o aumento da coerência sagital pode estar relacionado ao feixe de Probst, apesar de não terem as confirmações da neuroimagem.

Os estudos durante o sono também apontam a diminuição de medidas de coerência inter-hemisférica em indivíduos acalosos (Nielsen *et al.*, 1993). Os autores revelaram menor prejuízo nas regiões posteriores, e relacionaram este achado à influência da comissura posterior. Eles não conseguiram detectar as diferenças dos controles nas conexões longitudinais (que foram medidas somente para os eletrodos adjacentes), e atribuíram este fato à ausência de mecanismos compensatórios intra-hemisféricos.

Uma das questões mais importantes em pesquisas de DCC é a relação entre os mecanismos compensatórios estruturais e funcionais que se desenvolvem na ontogênese. Por isso, a utilização conjunta dos métodos de neuroimagem, neurofisiologia e neuropsicologia parece particularmente promissora no trabalho proposto.

3. RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

A ressonância magnética (RM) é um método diagnóstico de alta definição e precisão que possibilita o estudo *in vivo* do sistema nervoso humano em seu estado normal e patológico (Moll e Bramati, 2001). A RM é capaz de realizar o diagnóstico acurado das diversas afecções do corpo caloso (Montadon *et al.*, 2003), já que permite estudar com detalhes suas várias partes e demais alterações encefálicas associadas (Abreu *et al.*, 2005).

Este método apresenta vantagens de não utilizar radiação ionizante e apresentar uma alta resolução espacial. As formas mais leves de disgenesia do corpo caloso são difíceis de serem caracterizadas pela tomografia computadorizada, ao passo que a RM é capaz de explorar com clareza todo o espectro de más-formações (Barkovich, 1990 *apud* Abreu *et al.*, 2005). Diversas pesquisas utilizam este método no estudo das alterações do CC (Tovar-Moll *et al.*, 2007; Wahl *et al.*, 2009; Montadon *et al.*, 2003).

O princípio fundamental da RM se baseia nas propriedades magnéticas do núcleo atômico. Alguns núcleos apresentam movimento em volta do seu próprio eixo, denominado spin. Devido à carga elétrica desses núcleos atômicos, este movimento gera um pequeno campo magnético na direção do seu eixo de rotação. É a partir deste momento magnético que se fundamenta o fenômeno de RM.

Os átomos com spin $\frac{1}{2}$ apresentam distribuição de carga com simetria esférica e as propriedades de dipolos magnéticos. Isto os torna bastante interessantes para o fenômeno de ressonância magnética (Paiva, 2004).

Dentre as partículas atômicas com estas propriedades, o hidrogênio, devido a sua abundância natural no corpo humano, constitui a principal fonte de sinal em RM.

Ao receberem ondas eletromagnéticas, estes átomos absorvem esta energia e a devolvem ao meio também em forma de rádio frequência, possibilitando a formação das imagens.

Na ausência de um campo magnético, os momentos angulares dos átomos de hidrogênio estão distribuídos aleatoriamente, apontando para todas as direções de maneira que o vetor resultante que representa a soma de todos estes movimentos é nulo.

Entretanto, quando submetidos a um campo magnético B_0 , estes momentos magnéticos se alinham em sua direção. Uma parcela dos núcleos se alinha no mesmo sentido do campo magnético principal, enquanto a outra se alinha no sentido oposto.

Os núcleos que estão alinhados, quando em equilíbrio térmico, no mesmo sentido e no sentido oposto do campo magnético estão, respectivamente, em estados de mais baixa e mais alta energia.

Desta forma, a soma vetorial de todos os spins já não é mais zero. Neste caso, passa a existir uma magnetização longitudinal na direção do campo externo B_0 , resultante dos núcleos que não foram cancelados pelo vetor anti-paralelo.

Estes spins que compõe o vetor resultante fazem um movimento secundário em torno de B_0 , denominado precessão. Este movimento de precessão ocorre com uma frequência determinada, a frequência de Larmor ω_L ,

que é proporcional ao B_0 e à constante giromagnética γ de cada núcleo ($\omega_L = \gamma B_0$), isto é, cada núcleo tem uma ω_L característica.

É importante ressaltar que estes spins resultantes que precessionam na direção de B_0 e que possibilitarão a formação de imagens, constituem uma parcela mínima do total.

Embora se tenha uma magnetização diferente de zero, esta não é suficiente para levar à formação de imagens; para isso, em um segundo momento, a magnetização dos spins resultantes (componente longitudinal de magnetização), é deslocada para um eixo perpendicular ao definido pelo campo magnético B_0 .

Para a magnetização passar do eixo longitudinal ao transversal, um novo campo, denominado B_1 emitido. Se a frequência deste novo campo for igual a ω_L , o sistema atinge a condição de ressonância. Neste caso, o vetor de magnetização precessionará em torno deste campo de radio frequência.

Quando esta onda de radiofrequência deixa de ser emitida, os núcleos atômicos devolvem ao meio magnético a energia absorvida e a magnetização tende a se realinhar com a condição de equilíbrio anterior (B_0). Isto é chamado de relaxação, ou seja, o grau de magnetização longitudinal é recuperado enquanto que a magnetização transversal sofre declínio.

A recuperação de 63% da magnetização longitudinal é conhecida como tempo de relaxação longitudinal T_1 , e o declínio de 63% da magnetização transversal, devido à interação dos átomos com núcleos vizinhos, denomina-se tempo de relaxação transversal T_2 . O tempo de relaxação T_1 é, tipicamente, maior que T_2 .

O contraste das imagens é consequência principalmente dos mecanismos de recuperação T1 e declínio T2 e a quantidade de núcleos atômicos presentes na amostra. Os valores do tempo de relaxação dependem da espécie nuclear e da composição dos tecidos, já que estão relacionados à quantidade de átomos de hidrogênio presentes e ao meio no qual estão inseridos.

Esta capacidade de diferenciar tecidos estende-se a diversas partes do corpo, além disto, a RM explora aspectos anatômicos e também funcionais (Mazzola, 2009). Dentre os métodos que complementam a RM Estrutural, a técnica avançada de Imagem do Tensor de Difusão – *Diffusion Tensor Imaging* (DTI), utilizada na presente pesquisa, será descrita a seguir.

3.1 IMAGEM DO TENSOR DE DIFUSÃO E FASCIGRAFIA

A Imagem do Tensor por Difusão (DTI), um dos métodos de ressonância magnética estrutural, tem como princípio básico a aferição do deslocamento das moléculas de água no tecido cerebral *in vivo*. A partir de informações sobre a intensidade e direcionalidade das moléculas de água, esta técnica é capaz de detalhar a estrutura anatômica e oferecer informações sobre a integridade de estruturas da substância branca, como o corpo caloso.

O movimento aleatório de moléculas em um fluido foi descrito inicialmente por Robert Brown, no início do século XIX. A difusão randômica da água em si é chamada de “*self-diffusion*” ou difusão própria e obedece às

mesmas leis de difusão. Matematicamente, entretanto, o primeiro tratamento teórico do movimento browniano foi provido por Albert Einstein em 1905 (Einstein, 1956 *apud* Behrens, 2004).

De uma forma geral, a intensidade da movimentação das moléculas de água depende do meio em que ocorre. Desta forma, ela é menos intensa nos tecidos cerebrais, como nos feixes mielinizados da substância branca, e mais livre em meios com menor restrição, por exemplo, no interior dos ventrículos cerebrais.

Em meios que restringem o deslocamento aleatório das moléculas de água, a difusão não ocorre igualmente em todas as direções, exibindo propriedade anisotrópica, diferentemente de um meio isotrópico, como o interior dos ventrículos, em que não existe restrição alguma e em que as moléculas se deslocam igualmente em todas as direções isotropicamente.

Nos grandes feixes de substância branca, por exemplo, este movimento é altamente anisotrópico e corre preferencialmente em direção paralela aos feixes axonais, em detrimento do movimento perpendicular a eles.

De uma maneira simplista, pode-se descrever o movimento de uma molécula de água em um intervalo de tempo (ΔT), iniciado em $t_1=0$ até $T_2=\Delta$. A molécula exibirá um movimento randômico, mas se deslocará uma distância resultante vetorial “r”, como observado na **Figura 7** abaixo, adaptada de Haggmann e colaboradores (2006).

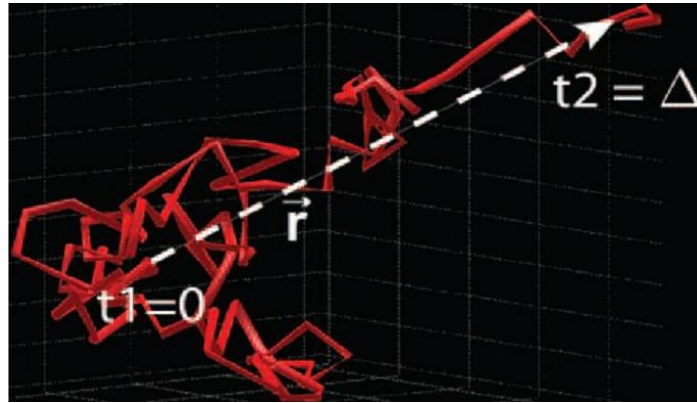


Figura 7: Movimento randômico das moléculas de água no tempo e no espaço. O processo de difusão da água livre em função do tempo pode ser representado por vetores e somas vetoriais, e ocorre igualmente em todas as direções (difusão isotrópica). A difusão anisotrópica, por sua vez, ocorre diferencialmente em direções preferenciais, e pode ser modelada através de formas elipsóides simples ou superpostas, refletindo características complexas da organização de tecidos como o músculo ou os feixes de substância branca. (Adaptado de Hagmann *et al.*, 2006)

Na interpretação da imagem do tensor de difusão por ressonância magnética, Peter Basser, em 1994 (Basser *et al.*, 1994), propôs um modelo para medir a difusão anisotrópica em tecidos com tais estruturas, ao considerar portanto que a difusão nos mesmos não seria igual em todas as direções. Os princípios da imagem do tensor de difusão consideram que a difusão pode ser gaussiana, mas que também pode ser anisotrópica, podendo ser representada por uma elipsóide (quando anisotrópica), mas também por uma esfera (quando isotrópica).

O cálculo matemático do tensor de difusão permite a extração de várias medidas escalares. Cálculos matemáticos complexos permitem descrever as propriedades do tensor, caracterizando as propriedades relacionadas à difusibilidade geral e /ou anisotropia da água.

Várias medidas podem então ser obtidas, como:

(i) medidas da intensidade da difusibilidade geral da água no tecido, independente de direção: *TRACE* ($T = E_1 + E_2 + E_3$) ou difusibilidade média ($DM = T/3$). O mapa de difusibilidade em um corte axial de um cérebro humano normal é representado na **Figura 8B**.

(ii) anisotropia mede o quanto a difusão em uma das direções é preponderante em relação às outras. Existem vários índices de anisotropia, sendo Anisotropia Fracional (FA, do inglês *Fractional Anisotropy*) o índice mais comumente usado. O mapa de FA em um corte axial de um cérebro humano normal é representado na **Figura 8C**.

O valor da FA de um dado volume de tecido cerebral pode ainda ser unida à informação da direção em que a difusão ocorre preferencialmente neste volume. Isto pode ser representado por um mapa de cores (Pajevic e Pierpaolli, 1999). São os chamados mapas de FA codificados em cores segundo a orientação dos feixes. A convenção mais usada é a que representa em azul quando o movimento preferencial da água ocorre na direção do eixo súpero-inferior (eixo z) do corpo humano, em verde quando este se encontra na direção do eixo ântero-posterior (eixo y) e, em vermelho quando na direção látero-lateral (eixo x). O mapa de FA codificado em cores segundo o principal *eigenvector* em um corte axial de um cérebro humano normal é representado na **Figura 8D**.

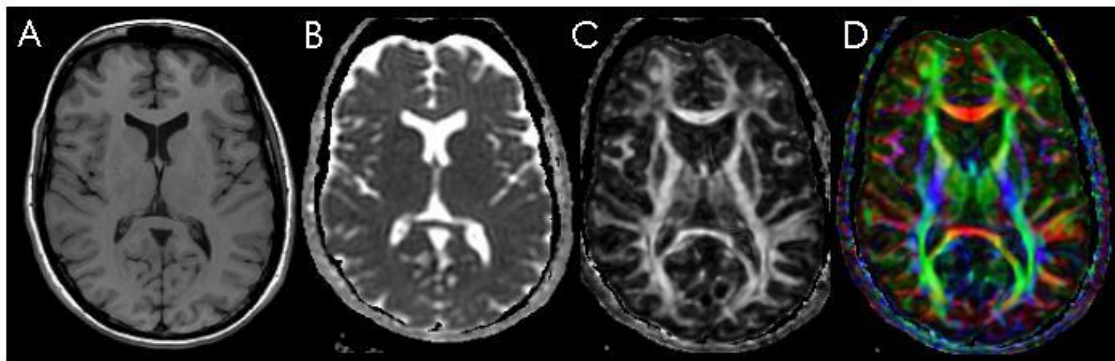


Figura 8 A-D: Imagens de ressonância magnética (RM) de indivíduo-controle no plano axial de mesma localização. **A.** RM ponderada em T1; **B.** mapa de difusibilidade Trace; **C.** mapa de anisotropia fracional (FA); **D.** mapa de FA codificado em cores segundo orientação dos feixes: fibras em disposição látero-lateral em vermelho, fibras em disposição ântero-posterior em verde e fibras em disposição supero-inferior em azul.

Comparando mapas, o mapa de FA informa somente sobre a magnitude da anisotropia, enquanto o mapa de FA colorido confere informação sobre a magnitude e a direcionalidade da anisotropia do tecido.

A fascigrafia, como um desmembramento da DTI, permite a construção, por computação gráfica, de linhas que representam os feixes de SB *in vivo*. Tais linhas são construídas obedecendo à difusão predominante, ou seja, o grau de FA e qual a direção preferencial voxel a voxel (unidade de volume cerebral utilizado em RM). Esta técnica permite a reconstrução de grandes feixes de substância branca normais, como o corpo caloso, e também desvendar a estrutura anatômica de feixes anormais robustos, como o feixe de Probst, presentes em pacientes com DCC (Tovar-Moll *et al.*, 2006; Mori e Zhang, 2006; Lee *et al.*, 2004).

4. NEUROPSICOLOGIA

A avaliação neuropsicológica possibilita uma investigação do funcionamento cerebral, desta forma, é recomendada nos casos em que se suspeita que alterações neurológicas possam estar causando dificuldade cognitiva ou comportamental, como em quadros de anomalias congênitas cerebrais. Segundo Consenza e colaboradores (2008), a neuropsicologia busca entender as relações entre o funcionamento do sistema nervoso central, as funções cognitivas e o comportamento, tanto nas condições normais quanto nas patologias.

O quadro clínico de pacientes com disgenesia do corpo caloso apresenta grande variabilidade, devido especialmente a sua associação com outras alterações do sistema nervoso (Moutard *et al.*, 2003). Desta forma, privilegiou-se compor a amostra por indivíduos sem outras malformações a fim de que os resultados obtidos não sofressem a influência de outras anomalias que não a DCC.

A avaliação neuropsicológica contemplou as seguintes áreas: independência funcional (Índice de Barthel – *Barthel Index*), rastreio cognitivo (Teste para Comprometimento Cognitivo Grave – *Test for Severe Impairment*), quociente de inteligência, (Escala Wechsler de Inteligência, Forma Reduzida – *Wechsler Scales of Intelligence, Short Form*), preferência manual (Inventário de Edimburgo – *Edinburgh Inventory*), percepção da forma pelo tato (Teste da Percepção da Forma pelo Tato – *Tactile Form Perception Test*).

4.1 INDEPENDÊNCIA FUNCIONAL

O Índice de Barthel (*Barthel Index*) (BI) (Mahoney e Barthel, 1965) (**Anexo 1**) foi o instrumento utilizado para avaliar quantitativamente a capacidade funcional dos participantes, ou seja, o grau de independência na realização de atividades básicas de vida diária. Estas se referem a cuidados pessoais (Duarte *et al.*, 2007) e a sobrevivência (Paixão e Reichenheim, 2005); e, neste caso, estão distribuídas em dez itens: alimentação, higiene pessoal (banho e asseio), vestimenta, controle esfinteriano intestinal, controle miccional, uso do sanitário e mobilidade (cama/cadeira, superfícies planas e escadas).

A capacidade funcional pode ser entendida como produto do grau de preservação das habilidades físicas e mentais que possibilitam o indivíduo viver de forma autônoma e independente (Santos *et al.*, 2007).

Desde sua criação, o BI já sofreu algumas alterações em sua forma. O BI usado nesta pesquisa, versão traduzida da forma original pelo neurologista Ricardo de Oliveira Souza, inclui 2 itens (asseio e banho) com pontuação de 0 e 5; 6 itens (alimentação, evacuação, micção, vestuário, toalete, escadas) com pontuação de 0, 5 e 10; e 2 itens (transferência e mobilidade) com pontuação de 0, 5, 10 e 15. A pontuação total varia de 0 a 100, conforme o grau de assistência exigido, sendo, a nota, portanto, proporcional à independência do examinando.

Dentre as vantagens deste instrumento, pode-se destacar sua simplicidade e fácil aplicabilidade. Paixão Jr. e Reichenheim (2005)

identificaram o BI como um dos instrumentos mais utilizados (73,7%) no Brasil para avaliar as atividades da vida diária.

Em relação às suas propriedades psicométricas como validade e fidedignidade, o BI já foi analisado por diversos autores (Collin *et al.*, 1988; Loewen e Anderson, 1988; Roy *et al.*, 1988). Em uma revisão da literatura, Paixão e Reichenheim (2005) encontraram 20 trabalhos reportando a confiabilidade intra e inter-observador, consistência interna, validade conceitual, validade de critério, preditiva e concorrente. Estes estudos apontaram um bom grau de confiabilidade e excelente validade deste instrumento.

Na população pediátrica, o BI também já foi utilizado no acompanhamento de crianças portadoras de polineuropatia (Vondracek e Bednari, 2006); na avaliação pós-cirúrgica de reconstrução do quadril em pacientes com paralisia cerebral espástica (Krebs *et al.*, 2008); na avaliação a longo prazo de crianças portadoras da distrofia muscular de Duchenne (Thong *et al.*, 2005), entre outros.

Uma pesquisa na base de dados *PUBMED*, utilizando os descritores *Barthel Index* e *Corpus Callosum*, foi encontrado apenas um trabalho em que estes itens aparecem correlacionados. Andersen e colaboradores (1996) realizaram um estudo com pacientes submetidos à secção do corpo caloso a fim de avaliar o efeito da calosotomia na frequência das crises epiléticas, em especial em suas as conseqüências psicossociais. Utilizou-se o Índice de Barthel para comparar o grau de independência dos indivíduos após a cirurgia.

O presente trabalho faz o uso pela primeira vez deste instrumento em uma população que apresenta uma malformação congênita no corpo caloso.

Como já mencionado, a variabilidade clínica presente na disgenesia do corpo caloso é grande, o que gera diferentes conseqüências no grau de autonomia destes indivíduos frente às funções de vida diária. Indivíduos com DCC (mesmo com ausência total do CC) podem levar uma vida relativamente normal, com pouca ou nenhuma interferência em atividades de vida diária, enquanto outros, com alterações anatômicas muito semelhantes, podem apresentar limitações, como grave retardo mental (Tovar- Moll, 2007).

Na literatura são encontrados pontos de corte distintos do BI em diversos trabalhos (Azeredo e Matos, 2003; Diogo, 2003; Wade e Collin, 1988), porém, não foi objetivo desta pesquisa classificar os indivíduos segundo seus escores, mas sim, comparar o desempenho dos portadores de DCC e os controles, a fim de verificar se esta alteração anatômica se reflete a nível cognitivo e comportamental, o que inclui a medida de independência funcional.

4.2 RASTREIO COGNITIVO

O instrumento utilizado para o rastreio cognitivo foi o Teste para Comprometimento Cognitivo Grave – *Test for Severe Impairment* (TSI) (Albert e Cohen, 1992) (**Anexo2**) que avalia as seguintes funções cognitivas: memória (imediate e após intervalo), linguagem (compreensão e produção), desempenho motor, formação de conceitos e conhecimentos gerais.

A população na qual esta ferramenta foi utilizada inicialmente compunha-se de 40 idosos (72 - 98 anos) com quadros demenciais, residentes do *Hebrew*

Rehabilitation Center for Aged em Boston, Estados Unidos (Albert e Cohen, 1992).

Albert & Cohen (1992) verificaram a validade e a fidedignidade deste instrumento através da análise de alguns parâmetros psicométricos: validade de constructo, fidedignidade externa, consistência interna. A validade de constructo foi avaliada através da comparação com o Mini Exame do Estado Mental (Folstein *et al.*, 1975), o índice de correlação encontrado foi de 0.83 ($p < 0.0001$); em relação a fidedignidade externa foi feito o teste-reteste, que alcançou um índice de correlação de 0.96 ($P < 0.0001$); a consistência interna da escala foi analisada através do coeficiente alpha, e ficou em torno de 0.91. Desta forma, o TSI mostrou-se válido e fidedigno na avaliação de pacientes com comprometimento cognitivo grave.

Outras pesquisas também comprovaram a validade e a confiabilidade deste instrumento (Jacobs *et al.*, 1999; Appollonio *et al.*, 1999; Foldi *et al.*, 1999). Foldi e colaboradores (1999) demonstraram que o TSI é válido também nas formas mais leves de comprometimento cognitivo. Da mesma forma, Appollonio e colaboradores (1999) verificaram a confiabilidade deste instrumento em quadros demenciais de moderado a severo.

A escolha do TSI para o rastreio das funções cognitivas deve-se ao fato de ser um instrumento simples, que pode ser aplicado facilmente e cuja duração é de aproximadamente 10 minutos. Além disto, como o quadro clínico de DCC é marcado por uma grande variabilidade, optou-se utilizar esta ferramenta a fim de que mesmos nos casos de pacientes mais comprometidos, pudesse ser feito um rastreio de algumas funções cognitivas.

O TSI apresenta a vantagem de não exigir o uso muito extenso da fala. Dentre os 24 itens, apenas 8 exigem o uso da linguagem oral. Nos demais itens a avaliação é feita através da observação do desempenho do examinando, já que as respostas se dão principalmente por meio de gesticulação e manipulação de objetos, os quais são familiares ao examinando e de fácil acesso ao examinador (pente, caneta, barbante). Isto não causa prejuízo na avaliação dos demais domínios cognitivos de indivíduos com déficit de linguagem expressiva.

O TSI é indicado nas situações nas quais, devido a quadros clínicos mais severos, o desempenho em testes de rastreio, como o Mini Exame do Estado Mental, é muito baixo, e, portanto, não é possível avaliar o grau de comprometimento das diferentes funções cognitivas (Albert e Cohen 1992, Cosgrave *et al.*, 1998).

Desta forma, este instrumento pode ser bastante útil no rastreio cognitivo de pacientes com DCC mais comprometidos, já que alguns autores relatam dificuldades na avaliação neurocognitiva de acalosos com deficiências na linguagem e compreensão (Chadie *et al.*, 2008).

O instrumento utilizado na presente pesquisa foi traduzido pelo neurologista Ricardo de Oliveira Souza.

4.3 QUOCIENTE DE INTELIGÊNCIA

A avaliação do quociente de inteligência (QI) foi realizada através da versão reduzida Vocabulário e Cubos (Silverstein, 1982) das Escalas Wechsler de Inteligência para Crianças e Adultos (Wechsler, 1991 e 1997), padrão-ouro internacional para a mensuração das capacidades intelectuais (Costa *et al.*, 2004).

As Escalas Wechsler de Inteligência geram o QI Total do examinado a partir de dois índices: o QI Verbal, neste caso representado pelo subteste vocabulário, que está relacionado aos processos verbais e ao conhecimento adquirido; e o QI de Execução, relacionado à organização perceptual e à capacidade de manipular estímulos visuais com rapidez, avaliado pelo subteste cubos.

O conceito de inteligência que norteou Wechsler na construção das escalas refere-se à “capacidade conjunta ou global do indivíduo para agir com finalidade, pensar racionalmente e lidar efetivamente com seu meio ambiente” (Wechsler, 1944:3). Desta forma, segundo Wechsler (*apud* Nascimento e Figueiredo, 2002), a inteligência é o produto da interação das capacidades cognitivas que se manifestam sob diferentes circunstâncias.

A utilização de Formas Reduzidas da WISC-III é sugerida sempre que a aplicação de todos os subtestes não pode ser realizada devido a limitações temporais ou a fadiga (Simões, 2002). Da mesma forma, a demanda muito grande de tempo, o custo da aplicação completa da escala e o quadro clínico do examinando determinam, em algumas situações, a utilização de formas reduzidas da bateria WAIS III (Jeyakumar *et al.*, 2004).

O número de testes que constitui as formas reduzidas oscila entre dois, quatro, cinco ou mesmo seis subtestes. Frazen e Smith-Seemiller (2001)

verificaram que o uso de formas reduzidas constituídas por seis subtestes não apresenta vantagens em relação as que incluem dois subtestes, e que a combinação Vocabulário e Cubos deve ser aplicada preferencialmente em situações que o teste completo não pode ser administrado, já que índice de correlação desta díade com a escala completa foi o mais alto (0.93 - 0.95) que o de outras seis formas abreviadas analisadas.

A combinação Vocabulário e Cubos apresenta alta fidedignidade (0.93), um bom índice de correlação com a forma completa (0.89), e tempo de administração de aproximadamente 26 minutos (Jeyakumar *et al.*, 2004; Sattler e Ryan, 2001).

Cyr e Brooker (1984) demonstraram que esta díade e a tétrade Vocabulário, Semelhança, Aritmética e Cubos do WAIS R (versão anterior ao WAIS III) são as formas abreviadas mais válidas em termos psicométricos na estimativa da escala total do QI. Da mesma forma, outros autores (Goh, 1980, Sattler, 1992; Silverstein, 1985) apontaram a combinação Vocabulário e Cubos como um dos melhores preditores da escala completa do QI. Wechsler (1991) no Manual WISC III indica que estes subtestes apresentam uma alta correlação com a escala completa.

As formas reduzidas devem, entretanto, ser utilizadas com cautela, pois apesar de serem recomendadas em situações de rastreio cognitivo, como na presente pesquisa, em casos de casos de tomadas de decisão diagnóstica ou em contexto psicoeducacional, elas não são recomendadas por alguns autores (Herrera-Graf *et al.*, 1996; Finch Jr e Kendall, 1974; Simões 2002).

É importante ressaltar que o objetivo da aplicação deste instrumento não foi categorizar os participantes em relação ao nível de QI individual, mas

comparar os pacientes e controles através de uma ferramenta confiável; já que sendo a inteligência um resultado do funcionamento integrado das diversas funções cognitivas frente ao meio, é importante verificar se indivíduos com alteração em uma estrutura como o corpo caloso apresentam algum prejuízo nesta função.

4.4 PREFERÊNCIA MANUAL

A avaliação da preferência manual foi realizada através da forma abreviada do Inventário de Edimburgo (IE) (Oldfield, 1971) (**Anexo 3**) modificado e validado para a população brasileira por Brito e colaboradores (1989). A versão utilizada na presente pesquisa inclui 10 itens e o quociente de lateralidade pode variar de - 100 a +100 (canhoto - destro).

Oldfield (1971) desenvolveu este instrumento com o objetivo de avaliar de forma quantitativa a preferência manual. O uso deste instrumento no meio científico é bastante conhecido, sendo reportado em diversos trabalhos, inclusive brasileiros (Knecht *et al.*, 2000; Brito e Morales 1999; Souza *et al.*, 2005; Dias, 2005).

A preferência manual, assimetria comportamental mais conhecida no ser humano, reflete uma estratégia funcional diferenciada nos hemisférios (Lent, 2001, Souza *et al.*, 2005). Como se sabe, as regiões cerebrais são funcionalmente distintas, e algumas funções, como a fala, são lateralizadas. Como a maioria das pessoas são destros, cerca de 95% da população (Lent,

2001), acredita-se que o hemisfério esquerdo, que dirige a motricidade fina da mão direita, seja dominante neste aspecto.

O corpo caloso parece cumprir um papel importante no estabelecimento das assimetrias cerebrais, já que suas conexões inter-hemisféricas têm também a função de transmitir informações inibitórias entre os hemisférios cerebrais (Springer e Deutsch, 2008). Em casos nos quais esta estrutura é seccionada, alguns sintomas da Síndrome de Desconexão Inter-Hemisférica parecem refletir uma ausência de inibição de regiões cerebrais do hemisfério contralateral, como, por exemplo, no caso em que ambas as mãos competem na realização de tarefas. Desta forma, pode-se esperar que indivíduos com malformação nesta estrutura apresentem uma preferência no uso de uma das mãos menos evidente do que a população geral.

Na literatura, a ausência de medidas de preferência manual em acalosos é inclusive alvo de críticas (Moutard *et al.* 2003). Existem pesquisas que apontam uma maior prevalência de canhotos em pacientes com DCC (Moes *et al.*, 2009). Outros, contudo, apontam um percentual (87.5%) de acalosos destros semelhante à população geral (Moutard *et al.*, 2003).

Diante da escassez e da controvérsia de dados a respeito da preferência manual na literatura, optou-se por avaliá-la quantitativamente e compará-la ao grupo de controles.

4.5 PERCEPÇÃO DA FORMA PELO TATO

O teste de percepção da forma pelo tato (TFP) (Benton *et al.*, 1994) foi utilizado na presente pesquisa para avaliar o desempenho de pacientes com DCC em relação ao grupo controle, e detectar possíveis déficits resultantes de alterações na conectividade inter-hemisférica.

O TFP é também chamado de teste de estereognosia (Spreeen e Strauss, 1998) já que seu objetivo é avaliar o reconhecimento de diferentes formas geométricas através do tato. Durante a avaliação, o indivíduo, com uma das mãos, explora uma figura feita com papel lixa fora do alcance de sua visão, e com a outra aponta para a figura que corresponda à que explora manualmente. Isto é feito com ambas as mãos, cada uma faz o reconhecimento de 11 figuras diferentes, sendo uma delas o exemplo.

A estereognosia, ou seja, dificuldade no reconhecimento de objetos pelo tato está associada a lesões no hemisfério direito, dominante para a função de reconhecimento espacial, especialmente no lobo temporal, próximo às áreas de projeção somatossensorial (Springer e Deutsch, 2008).

Um estudo de fidedignidade para avaliar este instrumento revelou que os dois grupos de figuras (Forma A e Forma B) apresentam o mesmo grau de dificuldade, e que não há influência da preferência manual no desempenho do indivíduo no teste (Benton *et al.*, 1994).

Em uma pesquisa (Rey *et al.*, 1999) para a validação de alguns instrumentos para a população hispânica, o TFP apresentou a mesma mediana e ponto de corte da pesquisa conduzida por Benton e colaboradores (1994), o que confirma a validade e confiabilidade deste instrumento.

Dentre suas vantagens, o TFP assim como parte do TSI descrito anteriormente, não requer o uso da linguagem expressiva, o que permite seu uso em indivíduos com afasia.

Franco e Sperry (Franco e Sperry, 1977 *apud* Springer e Deutsch, 2008) avaliaram o desempenho das duas mãos de pacientes submetidos à secção do corpo caloso em um teste de percepção de objetos que não podiam ser vistos, mas com formas equivalentes para serem reconhecidas apresentadas à visão. O resultado nesta avaliação mostrou um desempenho superior da mão esquerda nestes pacientes, enquanto que indivíduos normais exibiam habilidades equivalentes com as duas mãos.

O interesse pelo TFP na presente pesquisa deve-se ao fato da percepção tátil ocorrer no hemisfério contralateral e de haver uma assimetria funcional na percepção de formas com um predomínio do hemisfério direito nesta questão (Benton *et al.*, 1994; Springer e Deutsch, 2008); desta forma, o uso deste instrumento possibilita a avaliação da conectividade inter-hemisférica.

5. ELETROENCEFALOGRAFIA

O eletroencefalograma (EEG) é o método mais indicado e sensível na avaliação do estado funcional do cérebro normal e patológico, por ser o único exame que registra diretamente as flutuações da atividade elétrica do tecido nervoso (Lazarev, 2006).

O EEG representa as oscilações bioelétricas do cérebro de várias frequências, registradas na superfície do escalpo que são amplificadas pelos aparelhos eletrônicos, e apresentadas em forma de curvas gráficas no domínio de tempo (tempo - amplitude) no papel ou na tela. Os ritmos do EEG são os resultados da soma da atividade de milhares de populações neuronais posicionadas no volume de tecido neuronal sob um eletrodo de registro do EEG. As ondas cerebrais refletem o nível de excitação do córtex gerado pelas atividades sinápticas dos neurônios, particularmente as células piramidais (Duffy *et al.*, 1999).

As bandas de frequência do EEG são divididas em quatro categorias, denominadas ritmos. O ritmo delta é o mais lento, composto por frequências menores que 4 Hz; o teta compreende uma faixa de frequência de 4 a 7 Hz; o alfa situa-se entre 8 a 13 Hz e está associado a estados de vigília, em repouso; o beta é o mais rápido, maior que 14 Hz, e sinaliza um córtex ativado (Bear *et al.*, 2002). As delimitações entre as faixas de frequência podem variar até ± 1 Hz de acordo com diferentes autores e características das amostras.

O EEG tem as vantagens de representar técnica de alta resolução temporal, de baixo custo e não invasiva que pode refletir ao mesmo tempo

processos neurofisiológicos funcionalmente diferentes que se manifestam nas diferentes frequências de oscilações bioelétricas. Esta capacidade de avaliação “multidimensional” do estado funcional do cérebro é pertinente apenas ao EEG, e é importante para o estudo e diagnóstico das doenças neuropsiquiátricas (Lazarev, 2006).

Outro aspecto muito importante das vantagens do EEG quantitativo em estudos da organização do funcionamento do cérebro é a capacidade deste método de refletir as interconexões funcionais entre diferentes áreas do cérebro, particularmente entre dois hemisférios. Estas interconexões espaciais funcionais podem ser reveladas no EEG através da semelhança entre oscilações bioelétricas nas diferentes faixas de frequência, relacionadas aos diferentes processos neurofisiológicos (Lazarev *et al.*, 1977, 2010; John e Schwartz, 1978; French e Beaumont, 1984 ; Srinivasan *et al.*, 2007).

5.1 ELETROENCEFALOGRAFIA QUANTITATIVA

A utilização de todas as vantagens do EEG referidas acima é possível com a computadorização e o processamento quantitativo dos sinais bioelétricos do cérebro, que possibilitam a elaboração de mapeamentos cerebrais coloridos através dos quais é possível visualizar simultaneamente a topografia de processos neurofisiológicos em diferentes áreas do cérebro em vários aspectos, incluindo amplitudes, frequência das ondas, potência dos diferentes ritmos, fases e coerência (Pizzagalli *et al.*, 2007). Este tipo de processamento é

chamado de eletroencefalografia quantitativa (EEGq), em contrapartida a avaliação visual qualitativa de traçados oscilatórios da eletroencefalografia convencional.

A EEGq proporciona uma avaliação mais precisa da atividade cerebral, dando uma visão da localização de atividades elétricas e alterações patológicas. O mapeamento cerebral gerado pelos computadores representa e permite comparação das diferentes características do EEG em diferentes regiões do cérebro através dos mapas graduais nas diversas tonalidades de cor. A computadorização também proporciona animações dinâmicas das imagens cerebrais, facilitando o estudo da função cerebral e do cérebro em ação.

Para a avaliação quantitativa do EEG geralmente é necessário que seja feita a análise espectral, que se baseia no princípio de que qualquer atividade oscilatória pode ser caracterizada por uma soma de ondas senoidais com diferentes frequências e amplitudes (Pizzagalli, 2007). Esta análise é feita pela Transformação de Fourier que possibilita estimar quantitativamente a contribuição de cada frequência para a geração de um sinal no EEG (Duffy *et al.*, 1999). O método da análise espectral separa uma onda em seus diferentes componentes de frequência; revelando as amplitudes de ondas senoidais de diferentes frequências das quais se compõe a onda; construindo gráficos no domínio da frequência (**Figura 9**).

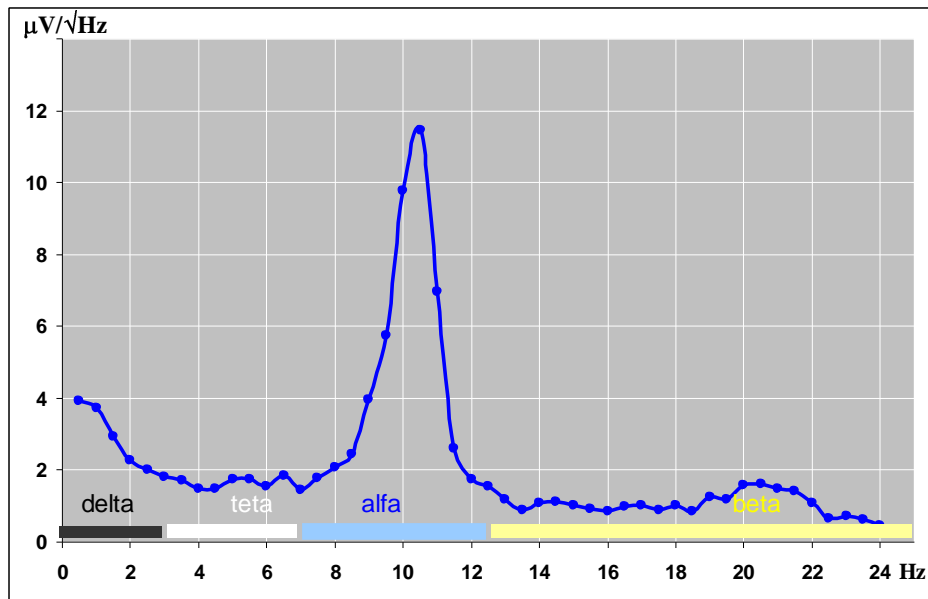


Figura 9: Exemplo do espectro do EEG no domínio da frequência

O EEGq, por contar com o apoio de técnicas computadorizadas modernas e programas estatísticos, possibilita a análise do EEG nas esferas temporal, na medida em que analisa a atividade do cérebro no decorrer do tempo; espectral, pois faz a decomposição da atividade de derivação em seu conteúdo espectral de frequência; e espacial, já que, especialmente pelo mapeamento cerebral é capaz de revelar a distribuição espacial das ondas cerebrais.

O EEGq possibilita que sejam realizadas duas análises que são fundamentais a esta pesquisa: a análise espectral, que possibilita estimar quantitativamente a contribuição de cada frequência para a geração de um sinal no EEG (Duffy *et al.*, 1999); e a análise de coerência, que é a medida de semelhança entre dois sinais do EEG - específica para frequência e independente da fase – que pode refletir uma ligação funcional inter-regional

que depende da conectividade estrutural (Thatcher *et al.*, 1986; Koeda *et al.*, 1995; Lazarev *et al.*, 2010).

As medidas quantitativas dos componentes espectrais do EEG são consideradas ferramenta bastante informativa para avaliar o processamento de informação no cérebro (Rahn e Basar, 1993; Lazarev, 2006).

5.2 ANÁLISE DE COERÊNCIA

A análise de coerência é um método de análise quantitativa do EEG realizado através da medida da covariância da potência espectral, dentro de bandas de frequência específicas, entre pares de canais (normalmente determinada a partir da estimativa do espectro cruzado) do EEG (Anghinah *et al.*, 2005).

A presença de coerência significativa do EEG entre dois pontos corticais tem sido considerada como uma evidência funcional da ocorrência de coativação nestas áreas, que pode indicar a presença de uma interconexão funcional direta ou indireta entre essas áreas (John e Schwartz, 1978; French e Beaumont, 1984; Harmony *et al.*, 1994; Srinivasan *et al.*, 2007).

A informação obtida da função de coerência é essencial para o entendimento de como a inter-relação funcional entre regiões pode mudar sob diferentes condições. Dentro do grande número de possibilidades de correlações entre diferentes áreas cerebrais, a análise de coerência tem sido comprovada como sendo capaz de expor as relações inter-hemisféricas

mediadas pelo corpo caloso (Kuks *et al.*, 1987; Nielsen *et al.*, 1993; Koeda *et al.*, 1995; Knyazeva *et al.*, 1997).

6. MATERIAIS E MÉTODOS

Com base na orientação da Declaração de Helsinki (1996) e na Resolução nº 196, de 10 de outubro de 1996, proposta pelo Ministério da Saúde, que regulamentou as normas e as diretrizes das pesquisas envolvendo seres humanos; o presente projeto foi submetido e aprovado pelo Conselho de Ética em Pesquisa do Instituto Fernandes Figueira da Fundação Oswaldo Cruz; e todos os participantes ou seus responsáveis assinaram o termo de consentimento (**Anexo 4**) antes de serem submetidos aos exames.

Participantes

Em um primeiro momento, foi feita uma consulta aos livros de Radiologia dos anos de 2003 a 2008 do Instituto Fernandes Figueira. Nesta etapa inicial foram selecionados 33 pacientes. Posteriormente, foi feita uma análise dos prontuários dos mesmos, especialmente dos laudos de tomografia computadorizada de crânio para que fosse confirmado o quadro de DCC.

Destes 33 pacientes iniciais, foram excluídos os com idade inferior a 6 anos, pois não poderiam participar da avaliação neuropsicológica, e os com outros comprometimentos associados a DCC.

Após contato telefônico, 9 pacientes se disponibilizam a ser voluntários, entretanto, 4 não puderam participar: 2 devido ao quadro de agitação, e outros 2 devido ao quadro clínico de epilepsia e hidrocefalia. No total, participaram da pesquisa 5 pacientes e 7 controles.

Os pacientes foram submetidos a todas as avaliações (RM, EEG, avaliação neuropsicológica). Com relação aos controles, todos foram submetidos ao EEG, apenas 2 (C1 e C5) foram submetidos a RM, e todos participaram da avaliação neuropsicológica, sendo que um deles (C7) não foi incluído na análise estatística dos dados neuropsicológicos.

Dentre o grupo de pacientes, a média da idade foi de $14 \pm 9,48$, sendo 3 pacientes do sexo feminino e 2 do sexo masculino. Com relação aos controles, a média de idade foi de $12,33 \pm 7,21$, sendo 5 do sexo feminino e 2 do sexo masculino.

Com relação ao uso de medicação apenas um paciente (O1) faz uso para controle de crises.

Ressonância Magnética

As imagens foram adquiridas no formato padrão de imagens médicas (protocolo DICOM 3.0 - Digital Imaging and Communications in Medicine), transferidas para um servidor específico.

Cada indivíduo (paciente ou voluntário normal) fez uma bateria de neuroimagem, efetuada em magneto de RM de 3.0T (Achieva, Philips Medical Systems) (Rede Labs-D'Or, Unidade Botafogo, Diniz Cordeiro 39) contendo as seguintes seqüências específicas e etapas de pós-processamento:

1. Imagens anatômicas foram obtidas com as seguintes seqüências de pulso: seqüência volumétrica ponderada em T1 (TR / TE / Matriz / FOV/ espessura de corte: 7.2ms / 3.4 / 240x240/ 240mmm/ 1mm de espessura), turbo spin-eco

ponderada em T2 em plano axial (TR / TE / Matriz / FOV/ espessura de corte = 3884ms / 120ms / 308 x303 /232mm/ 2.5mm), e FLAIR em plano axial (TR / TE / TI / Matriz / FOV/ espessura de corte/ GAP = 11000ms / 125ms / 2800ms / 352x186 / 230(AP), 183(RL) mm/ 4.5mm / 1.0 mm).

2. Imagem do tensor de difusão (DTI): com seqüência eco-planar *single-shot* adquirida em plano axial TR/TE = 5582/65ms, FOV = 240mm, matriz = 96x96, cortes contínuos de 2.5 mm de espessura; cortes contínuos de 2.5 mm de espessura. Gradientes de difusão foram aplicados em 32 direções não-colineares ($b=1000 \text{ sec/mm}^2$). As imagens foram pós-processadas utilizando-se *software* de fascigrafia (Plataforma PRIDE, Fiber Track 4,1/Philips Medical Systems; DTISTUDIO).

Avaliação Neuropsicológica

A avaliação neuropsicológica da presente pesquisa contemplou as seguintes áreas: capacidade de independência funcional (Índice de Barthel – *Barthel Index*) (Mahoney e Barthel, 1965), rastreio cognitivo (Teste para Comprometimento Cognitivo Grave – *Test for Severe Impairment*) (Albert e Cohen, 1992), quociente de inteligência (Escala Wechsler de Inteligência Forma Reduzida – *Wechsler Scales of Intelligence Short Form*) (Wechsler, 1991 e 1997), preferência manual (Inventário de Edimburgo – *Edinburgh Inventory*) (Oldfield, 1971) e percepção da forma pelo tato (Teste da Percepção da Forma pelo Tato – *Tactile Form Perception Test*) (Benton *et al*, 1994).

O objetivo da utilização de instrumentos de avaliação neuropsicológica não foi categorizar, segundo pontos de corte, o escore de cada participante;

mas sim comparar o desempenho de indivíduos com disgenesia do corpo caloso a controles, e desta forma, avaliar se esta alteração cerebral se repercute no exame das funções cognitivas.

Durante esta avaliação também foram colhidas informações sobre os dados sociodemográficos (idade, sexo, escolaridade, ocupação, endereço, nome dos pais e escolaridade dos mesmos). Assim como realizadas medições antropométricas do crânio: distância ântero-posterior, bi-auricular e perímetro cefálico; e altura. O peso foi informado pelo responsável. Posteriormente foi aferido o Índice de Massa Corporal, que é determinado pela divisão da massa do indivíduo pelo quadrado de sua altura.

O escore de cada participante nos instrumentos de avaliação foi obtido a partir dos critérios de correção dos respectivos testes. Em relação à avaliação da preferência manual, através do Inventário de Edimburgo, foram considerados canhotos os que apresentaram escores de -100 a -40, misto de -40 a +40, e destros acima de +40 (Souza *et al.*, 2005).

O desempenho dos indivíduos com disgenesia do corpo caloso foi comparado ao de controles através da análise estatística pelo teste T de diferenças entre médias, pelo programa SPSS versão 12. Os valores foram considerados significativos na presença de um *p value* menor ou igual a 0,05.

Eletroencefalografia quantitativa

Gravação do EEG

O EEG foi registrado pelo equipamento BIO-LOGIC CEEGRAPH (EUA) de 32 canais, com derivações monorreferenciais em 19 pontos do escalpo, de acordo com o Sistema Internacional 10-20, com referências nas orelhas ipsilaterais (**Figura 10**). Além disto, 1 canal foi utilizado para registrar a diferença de potenciais entre as duas orelhas, e 1 para o registro do eletro-oculograma com objetivo de controle dos artefatos (**Figura 11**). A frequência de digitalização foi 256 Hz.

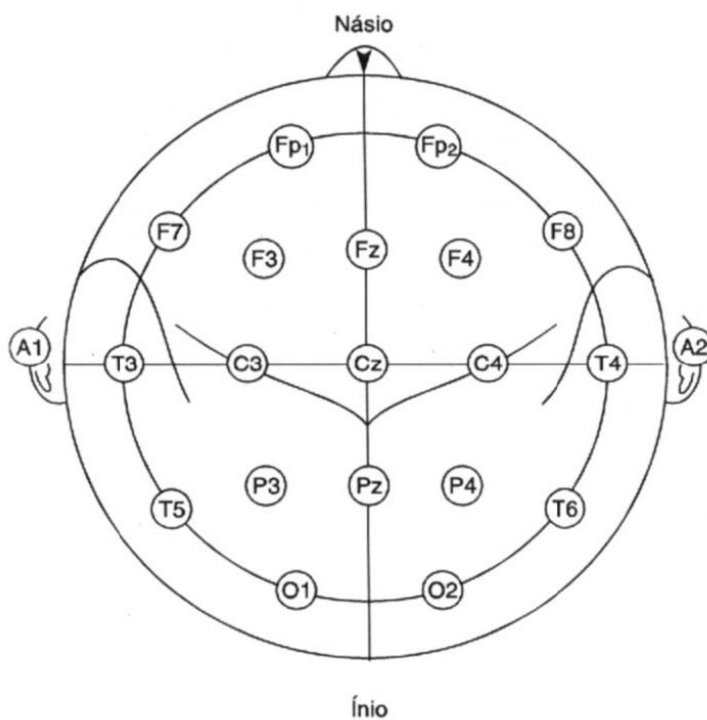


Figura 10: Sistema Internacional de Colocação de Eletrodos 10-20

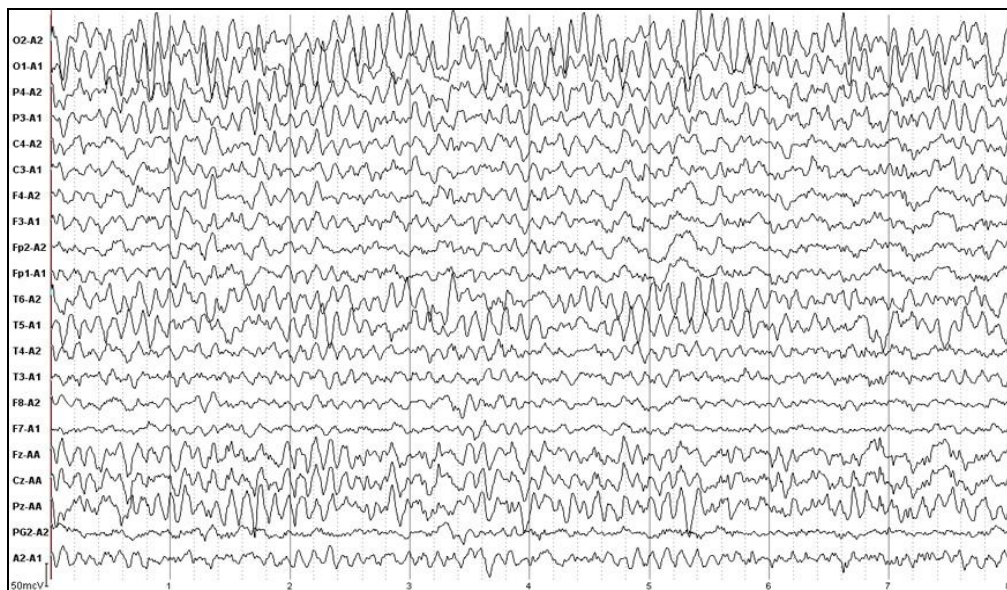


Figura 11: Exemplo de gravação do EEG de um dos pacientes. O1, O2 – áreas occipitais, P3, P4, Pz – parietais, C3, C4, Cz – centrais, F3, F4, Fz – frontais, Fp1, Fp2 – frontopolares, T5, T6 – temporais posteriores, T3, T4 – temporais médias, F7, F8 – temporais frontais, A1, A2 – orelhas. Abcissa – amplitude (μV), ordenada – tempo (seg). Números ímpares – hemisfério esquerdo, Números pares – hemisfério direito, z – linha central sagital.

A gravação com controle visual dos artefatos foi feita durante o estado de vigília em repouso psico-sensorial (*background*) de 3 a 5 minutos de duração. Os indivíduos durante o exame encontravam-se deitados em ambiente escuro, com olhos fechados e acordados, com controle do estado de vigília pelo EEG.

A partir da gravação total do EEG de cada um paciente ou controle, foi extraído um grande fragmento de 1,5 – 2,5 minutos com mínimo de artefatos, tais como movimentos excessivos dos olhos ou outros potenciais elétricos musculares. Ainda neste fragmento foram retirados todos os artefatos restantes visualmente detectáveis, e desta forma, a duração geral do EEG analisado em cada indivíduo foi de 64 a 130 seg.

Processamento de dados

O EEG foi analisado pelo sistema computadorizado “Brainsys” (Neurometrics, Moscou, Rússia). A duração das épocas do EEG submetidas para a análise espectral (transformação de Fourier) e cálculo de coerência foi de 1 segundo.

A função complexa de coerência foi calculada como espectro cruzado de potência normalizado (Zaveri *et al.*, 1999). Os resultados estão apresentados em mapas topográficos individuais ou mapas da média dos grupos, com marcação das 25 conexões de coerência inter- e intra-hemisféricas mais altas (CCA) para 16 derivações do EEG homólogas dos dois hemisférios, excluindo as 3 derivações da linha sagital central (Fz, Cz, Pz) entre os hemisférios (**Figura 12**). As conexões de coerência foram avaliadas pelos coeficientes de coerência (CCr) – a raiz quadrada da coerência espectral (*magnitude squared coherence*) (Lazarev *et al.*, 2010).

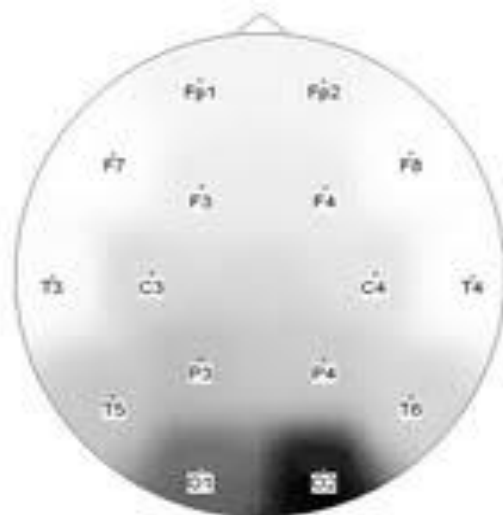


Figura 12: Esquema topográfico das derivações EEG sujeitos à análise de coerência no mapa cerebral.

A apresentação nos mapas de coerência de uma quantidade fixa de CCA para cada indivíduo foi feita para melhor comparabilidade dos dados entre indivíduos e grupos por causa de grande variação inter-individual do nível geral de coerência. A quantidade de 25 CCA foi determinada com referência ao trabalho anterior (Lazarev *et al.*, 2010).

Foram avaliadas as razões entre quantidades totais das CCA e CCr inter-e intra-hemisféricas, e a distribuição das CCA inter-hemisféricas entre as áreas anteriores e posteriores, excluindo as conexões entre as áreas centrais. Também foram analisados os valores absolutos de todos os CCr inter-hemisféricos entre derivações homólogas dos dois hemisférios, e dos CCr intra-hemisféricos longitudinais. A coerência EEG foi avaliada para 5 faixas de frequências: delta de 2 a 3,5 Hz (as frequências delta mais baixas foram excluídas para evitar a influência dos possíveis movimentos dos olhos não detectados visualmente), teta de 3,5 a 7,5 Hz, alfa de 7,5 a 13 Hz, beta1 de 13 a 20 Hz e beta2 de 20 a 30 Hz (**Figura 13**) filtradas através de análise espectral do sinal original de um dos pacientes da **Figura 11**. Os valores dos CCr em pacientes e indivíduos normais foram comparados estatisticamente pelo teste *t de Student*.

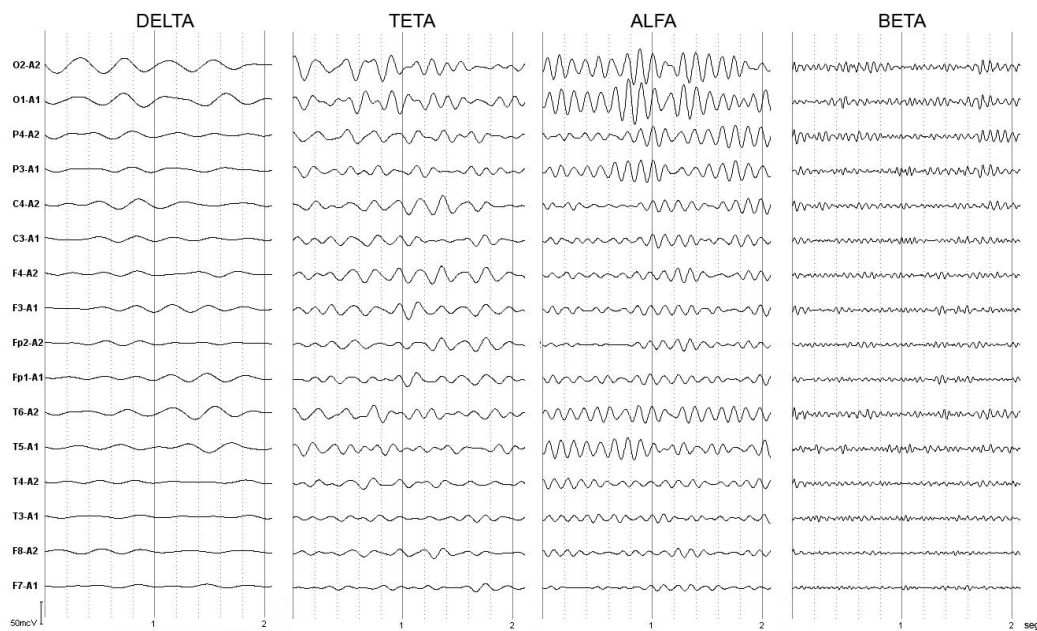


Figura 13: Exemplo de traçados do EEG da **Figura 11** decompostos em oscilações de quatro faixas de frequência pela análise espectral (as faixas beta1 e beta2 não estão separadas) (ver legenda da **Figura 11**).

7. RESULTADOS

Avaliação Neuroanatômica

As imagens de RM convencional dos cinco pacientes (**Figura 14**) revelaram anomalias tipicamente encontradas na DCC, incluindo paralelismo dos ventrículos laterais com colpocefalia, eversão do giro do cíngulo e formação dos FP. Além disto, as técnicas complementares de imagem do tensor de difusão e fascigrafia possibilitaram informações importantes sobre os feixes de substância branca assim como sua reconstrução. O feixe de Probst foi encontrado em todos os pacientes e o feixe Sigmóide em 3 (O2, O3 e O4). As características dos pacientes analisadas pelos métodos de RM encontram-se reportadas resumidamente na **Tabela 1**.

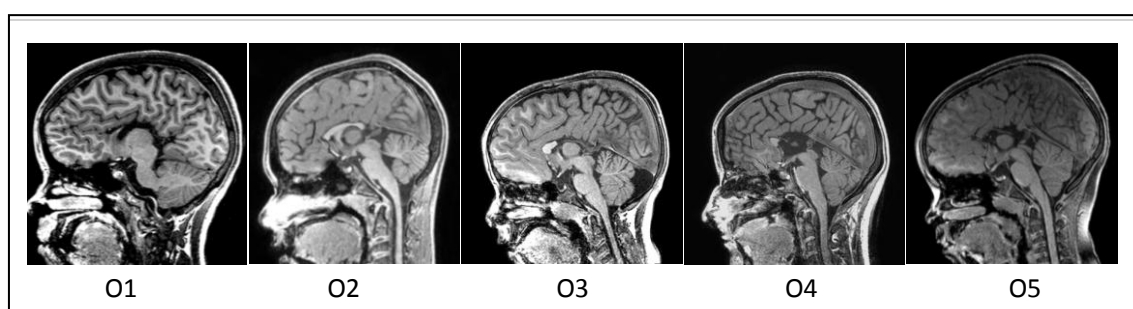


Figura 14: Imagens ponderadas em T1 no plano sagital dos cinco pacientes (O1-O5) com disgenesia do corpo caloso.

Tabela 1: Principais achados de neuroimagem dos cinco pacientes (O1-O5) com disgenesia do corpo caloso

	O1	O2	O3	O4	O5
Sexo	feminino	masculino	masculino	feminino	feminino
Idade	12	10	9	30	6
Lateralidade	canhota	destro	destro	canhota	destra
Quociente de Inteligência	92,5	85	105	72,5	110
Tipo de Disgenesia	Agenesia Total	Hipoplasia	Agenesia Parcial	Agenesia Parcial	Agenesia Total
Feixe de Probst	Presente	Não dissociado do feixe do Cíngulo	Presente	Presente	Presente
Feixe Sigmóide	Ausente	Aparentemente Presente	Presente	Presente	Ausente
Giro do Cíngulo	Evertido	Aparentemente Normal	Evertido	Evertido	Evertido
Ventrículos Laterais	Paralelos Colpocefalia	Paralelos Colpocefalia	Paralelos Colpocefalia	Paralelos Colpocefalia	Paralelos Colpocefalia
Outras Alterações Cerebrais	Heterotopia	Não	Não	Não	Não
Alterações Somáticas	Não	Não	Não	Não	Não

A seguir são apresentados mapas coloridos de anisotropia fracional, que informam a magnitude e a direcionalidade da anisotropia do tecido, no caso, do CC, do feixe do cíngulo (FC) e do FP. Eles estão codificados em cores segundo orientação dos feixes: fibras em disposição látero-lateral em vermelho,

fibras em disposição ântero-posterior em verde, e fibras em disposição súpero-inferior em azul. A **Figura 15** trata-se de uma caso de agenesia parcial (O4), enquanto que a **Figura 16** refere-se à agenesia total (O5).

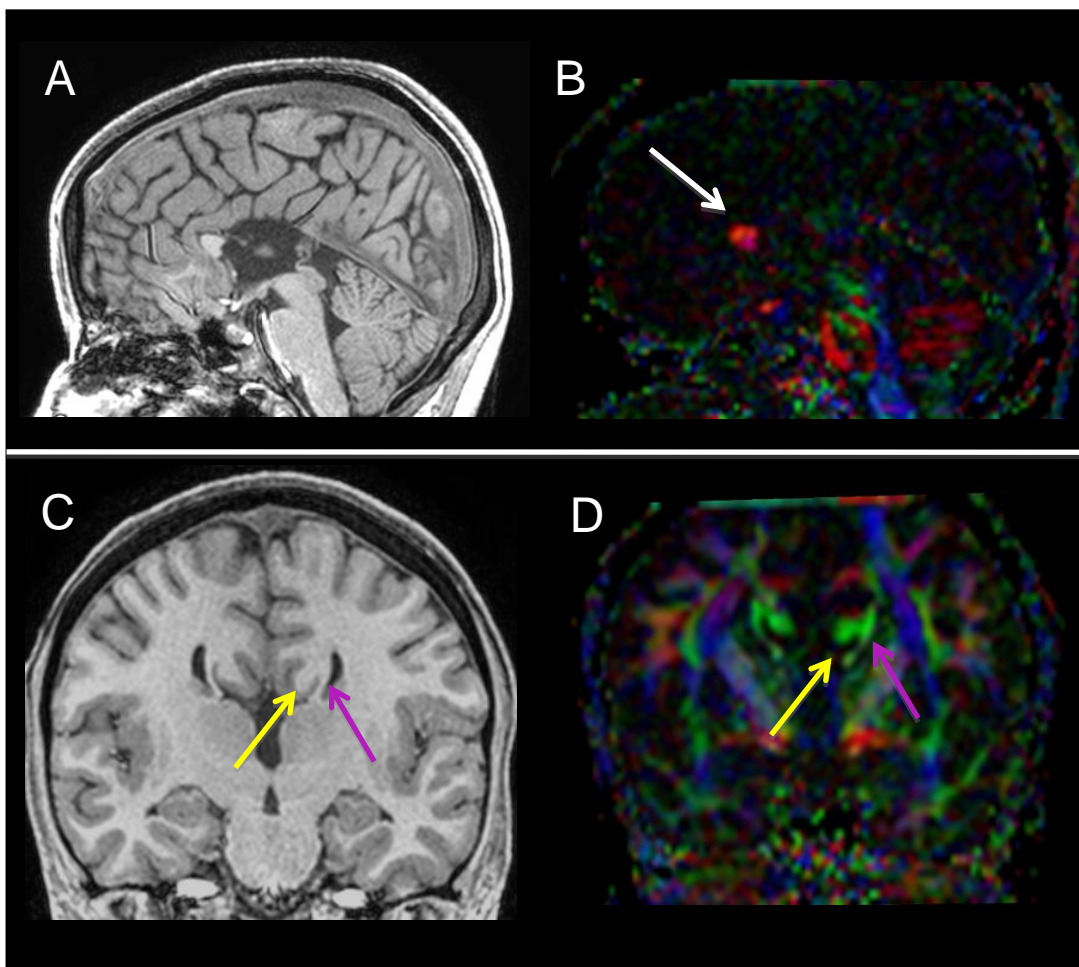


Figura 15: Agenesia parcial do corpo caloso. A. Imagem ponderada em T1 no plano sagital. B. Mapa de FA codificada em cores segundo orientação dos feixes no plano sagital (correspondente a imagem em A); seta branca: remanescente caloso. C. Imagem ponderada em T1 no plano coronal; seta amarela: feixe do cíngulo (FC) e seta rosa: feixe de Probst (FP). D. Mapa de FA codificada em cores segundo orientação dos feixes no plano coronal (correspondente a imagem em C); seta amarela: FC e seta rosa: FP

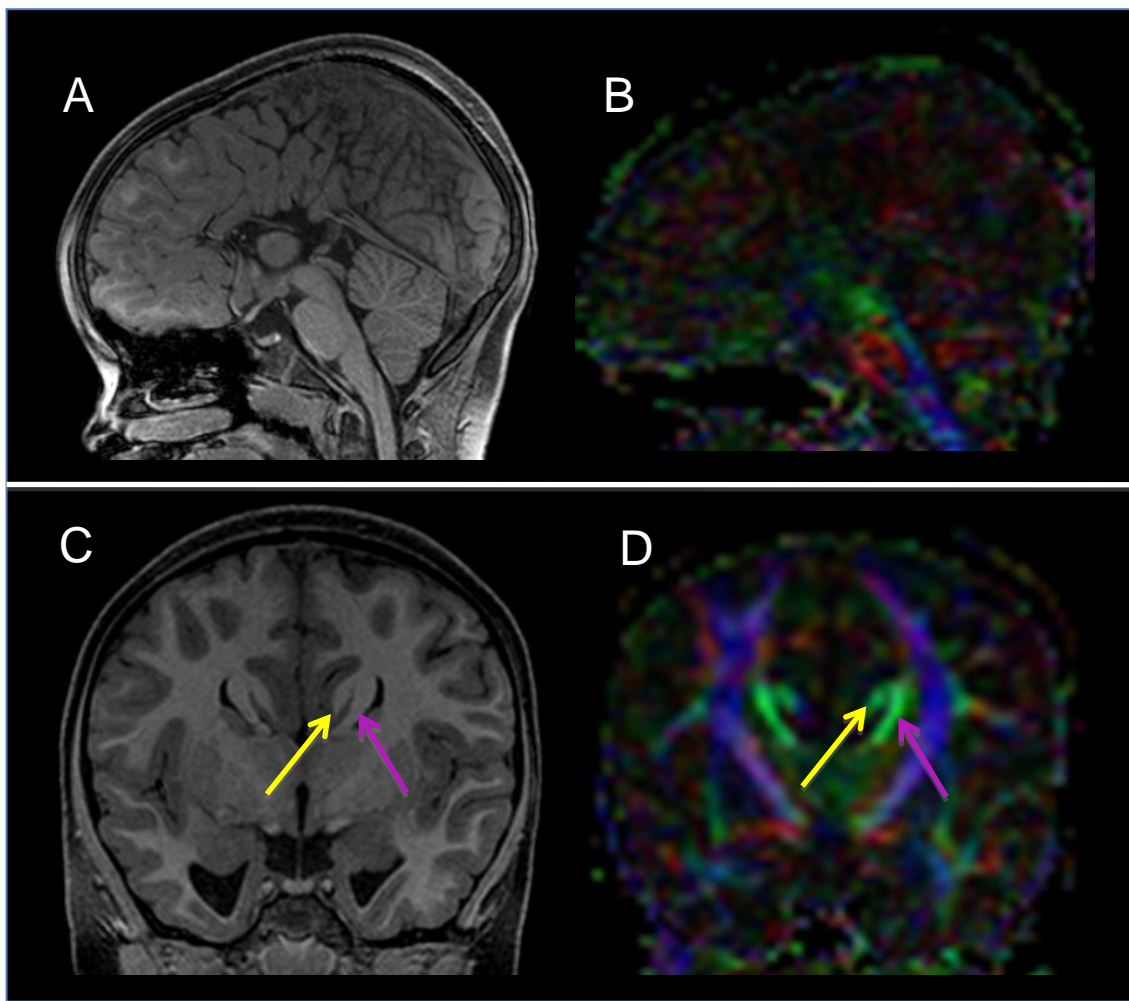


Figura 16: Agenesia total do corpo caloso. Imagem ponderada em T1 no plano sagital. B. Mapa de FA codificada em cores segundo orientação dos feixes no plano sagital (correspondente a imagem em A). C. Imagem ponderada em T1 no plano coronal; seta amarela: feixe do cíngulo (FC) e seta rosa: feixe de Probst (FP). D. Mapa de FA codificada em cores segundo orientação dos feixes no plano coronal (correspondente a imagem em C); seta amarela: FC e seta rosa: FP.

A técnica de fascigrafia possibilitou a reconstrução dos feixes de substância branca, como o feixe de Probst (**Figura 17**) e o feixe Sigmóide, que apresenta-se bilateralmente (**Figuras 18 e 19**).

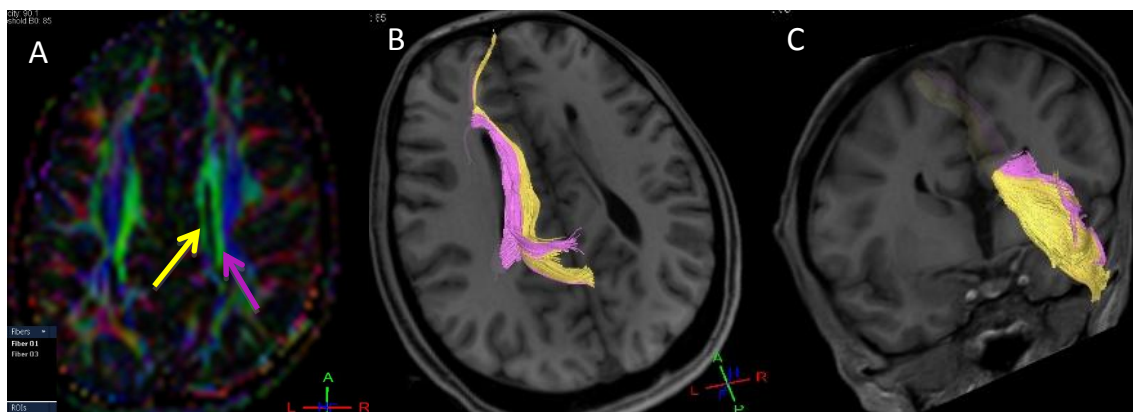


Figura 17: Reconstrução por fascigrafia dos feixes do Cíngulo e Probst.
 A. Mapa de FA codificada em cores segundo orientação dos feixes no plano axial; seta amarela: feixe do cíngulo (FC) e seta rosa: feixe de Probst (FP). B e C: Fibras dos FC (amarelo) e FP (rosa) reconstruídas e projetadas em imagens de RM ponderadas em T1 nos planos axial (B) e coronal (C).

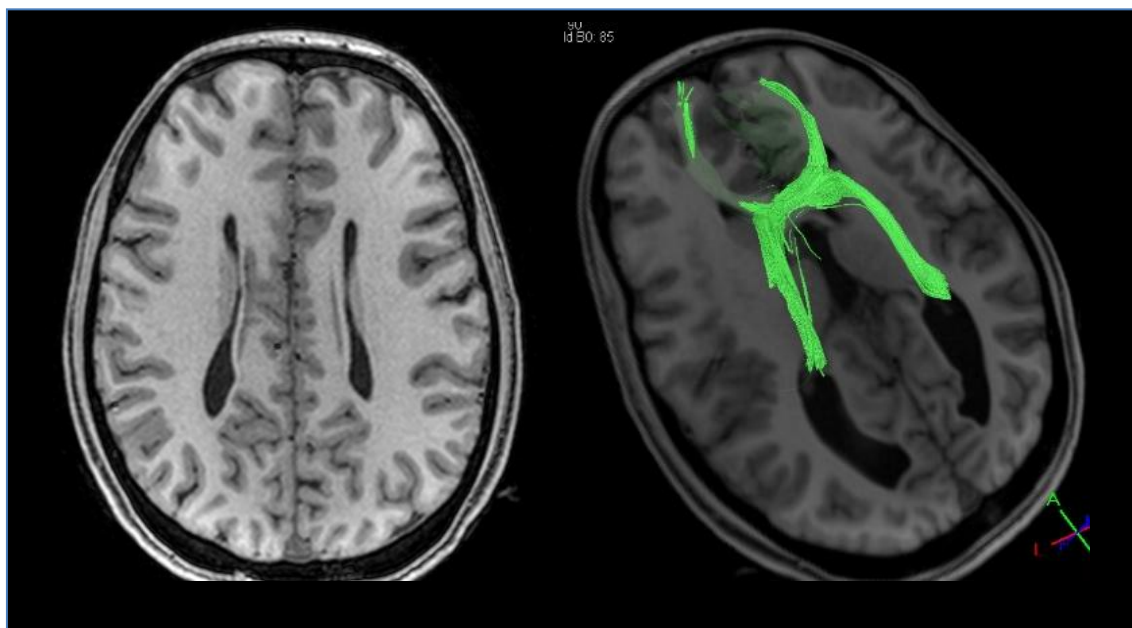


Figura 18: Reconstrução por fascigrafia do remanescente caloso e do feixe Sigmóide. A. Imagem ponderada em T1 do plano axial de paciente com agenesia parcial do corpo caloso. B. Fibras reconstruídas do remanescente caloso e feixe Sigmóide bilateralmente e projetadas em imagens de RM ponderadas em T1 no plano axial.

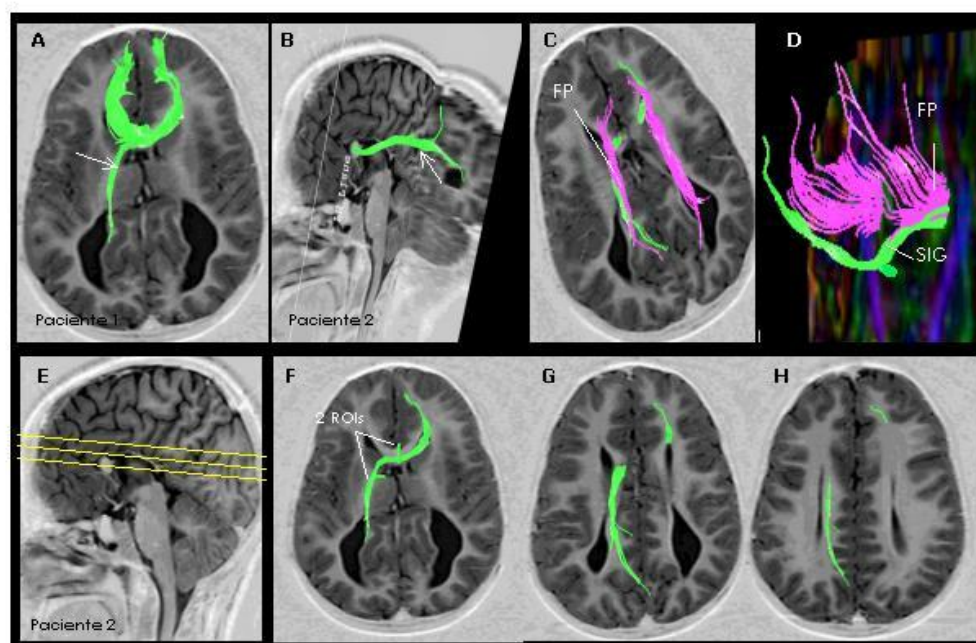


Figura 19 A-H: Reconstrução do feixe Sigmóide por fascigrafia em pacientes com agenesia parcial do CC. **A-B.** Feixes Sigmóides (seta) projetados em imagens de RM ponderadas em T1 no plano axial (A), coronal e sagital (B). **C-D.** Relação entre o feixe Sigmóide e feixe de Probst. Feixes projetados em RM ponderadas em T1 no plano axial (C) e em mapa de FA codificada em cores no plano coronal (D). **E-H.** Detalhe da trajetória do Sigmóide. Projetados em imagens ponderadas em T1 no plano axial. **E.** Imagem ponderada em T1 no plano sagital, indicando a localização das imagens axiais (F-H). Em F, regiões de interesse utilizadas para a reconstrução do Sigmóide identificado em F, G e H.

Avaliação Neuropsicológica

Independência Funcional

Com relação à independência funcional, foi encontrada diferença estatisticamente significativa (p value = 0,0352) entre os grupos. A média dos resultados dos indivíduos com DCC no BI foi inferior aos controles.

Este achado reforça a necessidade de mais estudos sobre o prejuízo cognitivo e comportamental produzido por alterações congênitas no CC, as quais se repercutem na capacidade funcional, ou seja, na autonomia dos indivíduos frente à realização de tarefas que fazem parte do cotidiano (Rebelatto e Morelli, 2004).

Rastreio Cognitivo

O desempenho dos pacientes no teste TSI não mostrou diferença significativa em relação ao grupo controle (p value = 0,2657). Este resultado corrobora os achados anteriores de que a DCC, enquanto manifestação isolada, não está relacionada a déficits cognitivos aparentes, e testes de rastreio podem não ser sensíveis as alterações, já que muitos pacientes são aparentemente assintomáticos e apenas uma avaliação mais complexa é capaz de revelar algum comprometimento (Lassonde *et al.*, 1995; Brown e Paul, 2000; Moes *et al.*, 2009).

A isto acrescenta-se o fato de que a amostra da presente pesquisa foi constituída por acalosos, em sua maioria, sem demais alterações, condição que está associada a um prognóstico favorável, exceto uma paciente (01) que ao exame de neuroimagem apresentou heterotopia predominantemente na região occipital.

Quociente de Inteligência

Os escores obtidos pelos indivíduos com DCC na forma reduzida Vocabulário e Cubos da Escala Wechsler diferiram significativamente dos controles (*p value* 0,0007) no que diz respeito ao QI total.

O QI total médio dos controles foi aproximadamente 128, considerado superior pela padronização brasileira das Escalas Wechsler, ao passo que o dos pacientes foi 93, que é classificado como médio (**Tabela 3**).

Desta forma, como apontado em pesquisas anteriores, indivíduos com DCC apresentam um QI dentro dos padrões esperados para a população geral (Moutard *et al.*, 2003; Brown e Paul, 1980; Chiarello, 1980). Na presente pesquisa, entretanto, a média do QI dos acalosos não esteve em um padrão médio inferior, mas na faixa média do QI esperado para a população geral, estando, portanto em um nível superior ao do estudo anterior (Sauerwein e Lassonde, 1994). Este achado talvez possa ser justificado pela ausência de outras alterações no SNC, como exposto anteriormente.

A análise estatística separada do QI verbal e de execução apontou uma diferença significativa relacionada ao QI verbal (*p value* = 0,007) entre pacientes e controles.

Estudos anteriores (Brown e Paul, 2000; Sauerwein e Lassonde, 1994) demonstram diferenças entre as medidas de QI verbal e de execução em pacientes acalosos. Entretanto, não há consenso das pesquisas em relação ao QI com maior comprometimento (Paul *et al.*, 2007), além de não haver evidências consistentes de que indivíduos com DCC apresentam um domínio de um tipo de QI sobre o outro (Sauerwein e Lassonde, 1994). A comparação dos tipos de QI não pode ser realizada na presente pesquisa devido ao pequeno número de participantes com DCC.

Tabela 2 - Distribuição de frequência da preferência manual entre os grupos

	DCC	Controles
Destro	3 (60%)	5 (83%)
Canhoto	2 (40%)	-
Misto	-	1 (17%)

Embora haja uma maior prevalência de indivíduos canhotos na DCC e em com desordens neurológicas de maneira geral (Moes *et al.*, 2009), não foi encontrada diferença estatística significativa entre pacientes e controles no que diz respeito à preferência manual ($p\ value = 0,1097$).

Percepção da Forma pelo Tato

O desempenho obtido pelos participantes foi analisado separadamente no que diz respeito ao uso da mão direita e da esquerda. Devido ao número reduzido de participantes, não foi possível correlacionar a preferência manual com o desempenho no TFP.

Não foi encontrada diferença significativa entre pacientes e controles quanto ao uso da mão esquerda ($p\ value = 0,13$). Em relação à mão direita, entretanto, foi encontrado um $p\ value = 0,0095$.

O desempenho inferior dos acalosos pode refletir déficits na conectividade inter-hemisférica mediada pelo CC, pois sendo o hemisfério direito o responsável pelo reconhecimento tátil de formas (Deutsch e Springer,

2008; Flanery e Balling, 1979), a informação da mão direita direcionada ao hemisfério esquerdo, pode ter dificuldade para atingir o hemisfério contralateral, dominante para esta função.

Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos relacionadas à idade (p value = 0, 7544), peso (p value = 0, 6672), altura (p value = 0,5542) e índice de massa corporal (p value = 0,7993).

Dentre as medidas antropométricas do crânio, a única que mostrou ter significância estatística foi à distância ântero-posterior, com p -value = 0, 0214. O valor de p encontrado nas demais foram: medida bi-auricular=0,4256, e perímetro cefálico = 0,4381.

A diferença na significância estatística da medida ântero-posterior pode ter ocorrido devido à presença de colpocefalia, um aumento dos cornos occipitais do ventrículo lateral, que está presente em 40% dos casos de DCC (Montadon *et al.*, 2004; Pisani *et al.*, 2006). Na presente pesquisa todos os pacientes apresentaram colpocefalia ao exame de neuroimagem.

Tabela 3 - Distribuição dos escores dos participantes nos instrumentos de avaliação neuropsicológica

<i>Participantes</i>	<i>Barthel</i>	<i>Edinburgh</i>	<i>TSI</i>	<i>Qlv</i>	<i>Qle</i>	<i>Ql t</i>	<i>TFPR</i>	TFP L
O1	90	-100	23	28	26	92,5	10	10
O2	80	100	23	14	23	85	5	5
O3	100	100	23	18	27	105	6	10
O4	80	-60	12	10	5	72,5	2	1
O5	100	60	23	19	6	110	6	4

Média	90	20	20,800	17,800	17,400	93	5,800	6
Variância	100	8800	24,200	45,200	120,300	229,375	8,200	15,500
Desvio Padrão	10	93,808	4,919	6,723	10,968	15,145	2,864	3,937
Erro Padrão	4,472	41,952	2,200	3,007	4,905	6,773	1,281	1,281
C1	100	40	24	56	41	122,5	10	10
C2	100	100	23	46	46	132,5	10	10
C3	100	100	23	34	46	140	10	10
C4	100	100	23	46	32	122,5	9	9
C5	100	100	23	32	28	127,5	9	10
C6	100	100	23	40	19	122,5	10	8
Média	100	90	23,167	42,333	35,333	127,917	9,667	9,500
Variância	0	600	0,167	79,067	118,267	51,042	0,267	0,700
Desvio Padrão	0	24,5	0,408	8,892	10,875	7,144	0,516	0,837
Erro Padrão	0	10	0,167	3,630	4,440	2,917	0,211	0,342

Avaliação Neurofisiológica

Os mapas topográficos para os grupos de 5 pacientes (**Figura 20**) e 7 controles (**Figura 21**) apresentam a distribuição das conexões de coerência

relativamente altas (CCA) com $CCr \geq 0,5$. Estes mapas mostram que em pacientes com DCC há as CCA inter-hemisféricas em todas as 5 faixas de frequência analisadas (delta, teta, alfa, beta 1 e beta 2), assim como as CCA intra-hemisféricas. É importante perceber que, em média, as quantidades totais de CCA no grupo de pacientes: 43 na faixa delta, 46 na teta, 48 na alfa, 26 na beta1 e 22 na beta2 são respectivamente 1,23, 1,31, 1,55, 1,24 e 1,38 maior do que no grupo de controles. Entretanto, estas diferenças são estatisticamente não significativas.

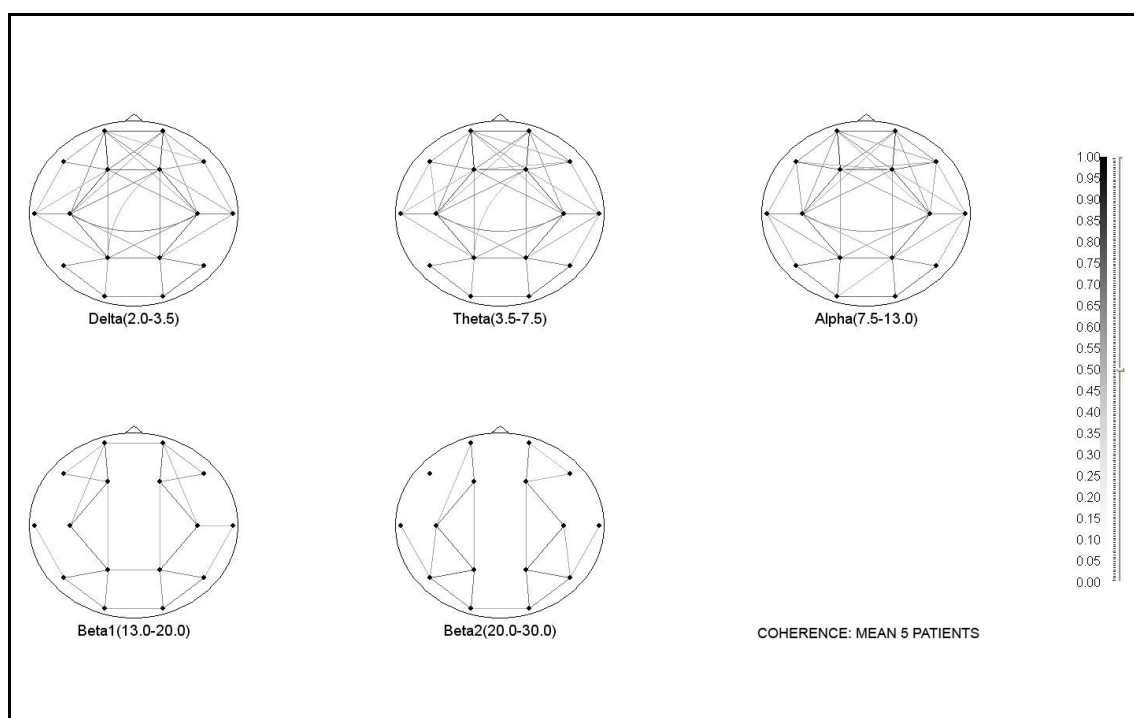


Figura 20: Mapas do cérebro com conexões de coerência com coeficientes (CCr) $\geq 0,5$ médios para o grupo de 5 pacientes nas 5 faixas de frequência.

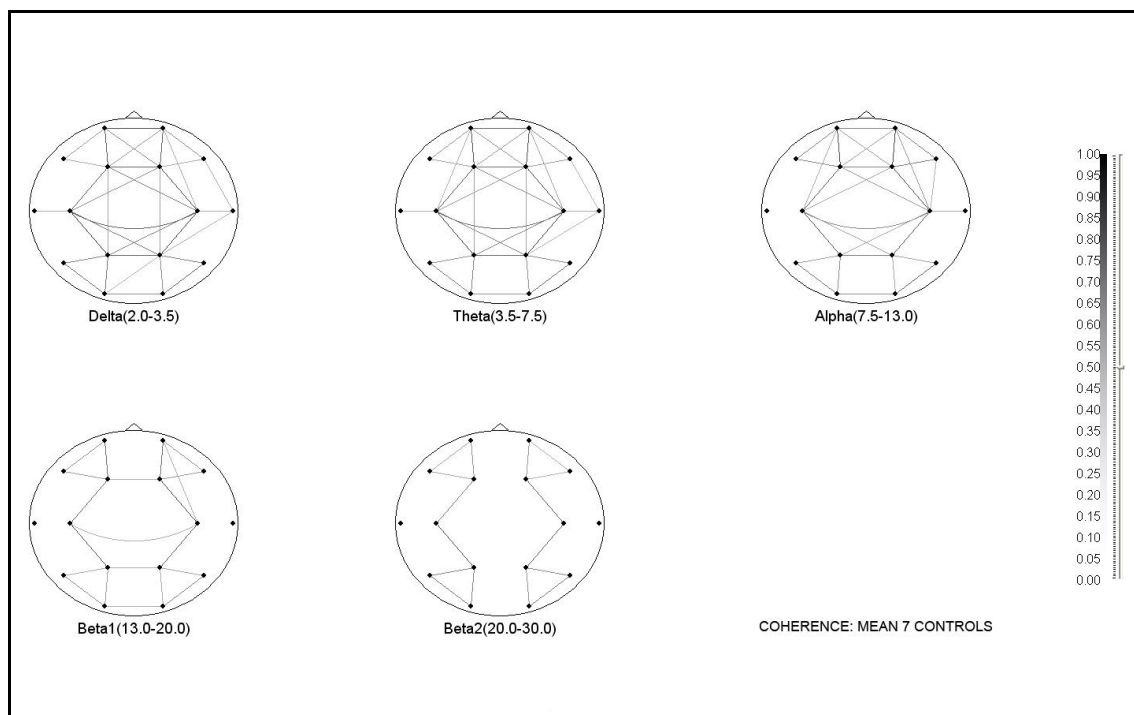


Figura 21: Mapas do cérebro com conexões de coerência com coeficientes (CCr) $\geq 0,5$ médios para o grupo de 7 controles nas 5 faixas de frequência.

Nas figuras acima citadas, pode-se notar as diferenças entre os grupos em relação à distribuição topográfica das CCAs, já que com um coeficiente de coerência (CCr) $\geq 0,5$, os pacientes parecem ter um número relativamente maior destas conexões nas áreas anteriores e na parte intra-hemisférica.

Para a avaliação das possíveis diferenças topográficas entre indivíduos, foi mostrado que a abstração do nível geral inter-individual da coerência do EEG é mais produtivo e sensível para revelação de peculiaridades mais detalhadas (Lazarev *et al.*, 2010). Isto pode ser feito através de consideração em cada indivíduo de uma quantidade fixa das CCA mais altas, que no caso da presente pesquisa foram 25.

Distribuição topográfica das 25 conexões de coerência mais altas

De acordo com as **Tabelas 4-8**, para as 25 CCA mais altas, os limiares médios de CCr (os CCr mínimos entre 25) (coluna B) também são mais altos em pacientes, com prevalência sobre o grupo controle de 9 a 25 % ($p < 0,02$ para faixa alfa e $p = 0,07$ para faixa beta2).

Tabelas 4-8: Relações entre conexões de coerência inter- (inter-h) e intra-hemisféricas (intra-h) das 25 conexões mais altas (CCA) para cada paciente (O1-O5) e controles (C1-C7), nas 5 faixas de frequência. CCr – coeficiente de coerência, FpF – áreas frontopolar e frontal, PO – áreas parietal e occipital.

EEG DELTA 2,0-3,5 Hz - 25 max CCr								
A	B	C	D	E	F	G	H	I
Pacientes(O), Controles (C)	Limiar mínimo para 25 CCr máximos	CCr médio inter-h entre áreas homólogas	CCr médio intra-h	CCr inter- hem % intra-hem	Número de CCA inter-h	Número de CCr inter- h % de 25max	Número de CCr inter-h em FpF/PO	Número de CCr inter-h FpF/(FpF+PO)
O1	0,68	0,71	0,79	90,47	6	24	3/2	0,50
O5	0,54	0,57	0,66	85,89	5	20	2/2	0,50
O2	0,66	0,85	0,81	104,45	7	29	7/0	1,00
O3	0,66	0,80	0,80	101,14	10	40	6/6	0,67
O4	0,73	0,83	0,82	100,75	9	36	6/2	0,75
Med	0,65	0,75	0,77	96,54	7,40	29,80		0,68
Desv.Padr.	0,07	0,12	0,07	7,93	2,07	8,26		0,21
C1	0,78	0,87	0,86	101,61	9	36	5/3	0,63
C2	0,55	0,74	0,72	104,05	11	44	6/4	0,60
C3	0,51	0,70	0,70	101,38	11	44	5/5	0,50
C4	0,55	0,70	0,71	99,25	9	36	5/3	0,63
C5	0,54	0,72	0,69	104,57	10	40	5/4	0,56
C6	0,52	0,68	0,67	101,92	9	36	4/4	0,50
C7	0,64	0,79	0,74	106,28	8	32	4/3	0,57
Med	0,58	0,74	0,72	102,72	9,57	38,29		0,57
Desv.Padr.	0,09	0,07	0,06	2,37	1,13	4,54		0,05
O/C	1,12	1,01	1,07	0,94	0,77	0,78		1,20
p (O/C)	0,17	0,90	0,21	0,16	0,08	0,08		0,29

EEG TETA 3,5-7,5 Hz - 25 max CCr								
A	B	C	D	E	F	G	H	I
Pacientes(O), Controles (C)	Limiar mínimo para 25 CCr máximos	CCr médio inter-h entre áreas homólogas	CCr médio intra- h	CCr inter- hem % intra- hem	Número de CCA inter-h	Número de CCA inter-h % de 25max	Número de CCr inter-h em FpF/PO	Número de CCr inter-h FpF/(FpF+PO)
O1	0,62	0,66	0,75	88,00	4	16	3/2	0,60
O5	0,62	0,63	0,72	87,50	3	12	3/0	1,00
O2	0,63	0,80	0,77	103,90	10	40	6/3	0,67
O3	0,67	0,75	0,81	93,17	9	36	7/1	0,88
O4	0,67	0,76	0,78	97,44	8	32	5/2	0,71
Med	0,64	0,72	0,77	94,00	6,80	27,20		0,77
Desv.Padr.	0,03	0,07	0,03	6,87	3,11	12,46		0,16
C1	0,77	0,86	0,83	103,61	10	38,46153846	5/4	0,56
C2	0,56	0,72	0,72	100,00	11	44	6/4	0,60
C3	0,48	0,62	0,67	92,54	10	40	4/5	0,44
C4	0,49	0,65	0,68	95,59	9	36	5/3	0,63
C5	0,53	0,68	0,68	100,00	10	40	5/4	0,56
C6	0,58	0,69	0,70	98,57	7	28	3/3	0,50
C7	0,63	0,76	0,74	102,70	9	36	5/3	0,63
Med	0,58	0,71	0,72	99,00	9,43	37,49		0,56
Desv.Padr.	0,10	0,08	0,06	3,89	1,27	5,01		0,07
O/C	1,11	1,01	1,07	0,95	0,72	0,73		1,38
p (O/C)	0,14	0,85	0,09	0,19	0,13	0,14		0,04

EEG ALFA 7,5-13,0 Hz - 25 max CCr								
A	B	C	D	E	F	G	H	I
Pacientes(O), Controles (C)	Limiar mínimo para 25 CCr máximos	CCr médio inter-h entre áreas homólogas	CCr médio intra- h	CCr inter-h % de intra-h	Número de CCA inter-h	Número de CCA inter-h % de 25max	Número de CCr inter-h em FpF/PO	Número de CCr inter-h FpF/(FpF+PO)
O1	0,59	0,70	0,72	97,22	3	12	0/3	0,00
O5	0,71	0,76	0,78	97,44	6	24	2/9	0,18
O2	0,68	0,80	0,82	97,56	12	48	2/9	0,18
O3	0,67	0,76	0,84	89,88	6	24	6/0	1,00
O4	0,71	0,79	0,83	95,18	9	37,5	6/2	0,75
Med	0,67	0,76	0,80	95,46	7,20	29,10		0,42
Desv.Padr.	0,05	0,04	0,05	3,26	3,42	13,89		0,43
C1	0,72	0,83	0,83	100,00	11	44	6/4	0,60
C2	0,58	0,70	0,74	94,59	10	40	7/2	0,78
C3	0,47	0,56	0,62	90,32	8	32	4/4	0,50
C4	0,58	0,68	0,71	96,34	9	34,61538462	2/6	0,25
C5	0,49	0,63	0,68	92,65	10	40	5/4	0,56
C6	0,57	0,63	0,72	87,22	6	24	2/3	0,40

C7	0,54	0,59	0,70	83,57	3	12	1/1	0,50
Med	0,56	0,66	0,71	92,10	8,14	32,37		0,51
Desv.Padr.	0,08	0,09	0,06	5,58	2,79	11,12		0,16
O/C	1,19	1,15	1,12	1,04	0,88	0,90		0,83
p (O/C)	0,02	0,03	0,03	0,22	0,63	0,67		0,68

EEG BETA1 13,0-20,0 Hz - 25 max CCr								
A	B	C	D	E	F	G	H	I
Pacientes(O), Controles (C)	Limiar mínimo para 25 CCr máximos	CCr médio inter-h entre áreas homólogas	CCr médio intra- h	CCr inter-h % de intra-h	Número de CCA inter-h	Número de CCA inter-h % de 25max	Número de CCA inter-h em FpF/PO	Número de CCr inter-h FpF/(FpF+PO)
O1	0,51	0,62	0,67	93,23	3	12	0/3	0,00
O5	0,52	0,60	0,64	93,70	1	4	0/1	0,00
O2	0,46	0,56	0,66	84,85	7	28	2/4	0,33
O3	0,51	0,51	0,68	75,00	1	4	0/1	0,00
O4	0,59	0,71	0,74	95,81	4	16	4/0	1,00
Med	0,52	0,60	0,68	88,52	3,20	12,80		0,27
Desv.Padr.	0,05	0,07	0,04	8,64	2,49	9,96		0,43
C1	0,69	0,77	0,80	96,50	7	29,16666667	5/1	0,83
C2	0,48	0,55	0,63	88,00	9	34,61538462	5/3	0,63
C3	0,45	0,52	0,60	87,39	4	16,66666667	2/2	0,50
C4	0,41	0,45	0,60	75,63	4	16	2/1	0,67
C5	0,38	0,47	0,58	81,55	7	28	2/4	0,33
C6	0,44	0,53	0,61	86,89	4	16,66666667	0/3	0,00
C7	0,47	-	0,63	0,00	0	0	0/0	-
Med	0,47	0,55	0,63	73,71	5,00	20,16		0,49
Desv.Padr.	0,10	0,12	0,08	33,12	2,94	11,54		0,29
O/C	1,09	1,09	1,07	1,20	0,64	0,63		0,54
p (O/C)	0,33	0,41	0,24	0,30	0,28	0,27		0,36

EEG BETA2 20,0-30,0 Hz - 25 max CCr								
A	B	C	D	E	F	G	H	I
Pacientes(O), Controles (C)	Limiar mínimo para 25 CCr máximos	CCr médio inter-h entre áreas homólogas	CCr médio intra-h	CCr inter-hem % intra-hem	Número de CCA inter-h	Número de CCA inter-h % de 25max	Número de CCA inter-h em FpF/PO	Número de CCr inter-h FpF/(FpF+PO)
O1	0,64	0,68	0,80	85,53	3	12,5	0/3	0,00
O5	0,48		0,62	0,00	0	0	0/0	-
O2	0,41	0,49	0,64	76,56	3	12	1/2	0,33

O3	0,45	0,48	0,63	76,19	1	4	0/1	0,00
O4	0,56	0,65	0,71	91,55	1	4	1/0	1,00
Med	0,51	0,58	0,68	65,97	1,60	6,50		0,33
Desv.Padr.	0,09	0,10	0,07	37,44	1,34	5,50		0,47
C1	0,49	0,56	0,69	81,16	3	12,5	1/2	0,33
C2	0,37	0,47	0,58	81,03	7	28	2/4	0,33
C3	0,32	0,41	0,53	77,36	3	12	1/2	0,33
C4	0,47		0,63	0,00	0	0	0/0	-
C5	0,34	0,42	0,56	75,68	5	21	0/4	0,00
C6	0,40	0,47	0,58	81,74	3	12	0/2	0,00
C7	0,46		0,62	0,00	0	0	0/0	-
Med	0,41	0,47	0,60	56,71	3,00	12,21		0,20
Desv.Padr.	0,07	0,06	0,05	38,80	2,52	10,21		0,18
O/C	1,25	1,23	1,14	1,16	0,53	0,53		1,67
p (O/C)	0,07	0,13	0,07	0,69	0,24	0,24		0,62

O número médio de CCA inter-hemisféricas (coluna F) no grupo controle é de 1,28 a 1,88 vezes (de faixa delta a beta2 respectivamente) maior do que nos pacientes, exceto a faixa alfa onde a prevalência dos controles é apenas 1,13. Entretanto, somente na faixa delta esta prevalência se mostra estatisticamente como uma tendência ($p=0,08$). Isto provavelmente ocorre por causa de heterogeneidade do grupo de pacientes no qual apenas 2 pacientes com agenesia total do CC (O1 e O5) são responsáveis por esta diferença nas faixas delta, teta e parcialmente alfa, mostrando os números de CCA bem mais baixos do que os outros três pacientes e os controles.

Os resultados também apontam uma tendência de prevalência relativa das CCA intra-hemisféricas sobre inter-hemisféricas nos pacientes em comparação com os controles, como será descrito adiante.

Os valores dos CCr mostram que nas faixas delta e teta, os CCr intra-hemisféricos médios (coluna D) dos pacientes ($0,77 \pm 0,07$ na faixa delta e $0,77 \pm 0,03$ na teta) são maiores do que os dos controles ($0,72 \pm 0,06$ em as ambas faixas) ($p=0,09$ apenas para teta). Na faixa teta, a prevalência do CCr médio

intra-hemisférico em pacientes (0,77) sobre o dos normais (0,72) ($p=0,09$) também acontece predominantemente pela contribuição dos pacientes com agenesia total. Na faixa beta 2, há uma tendência de maior prevalência do CCr intra-hemisféricos dos pacientes (0,68) sobre o dos controles (0,60) ($p=0,07$).

Na faixa delta, os controles têm prevalência do CCr médio inter-hemisférico (coluna C) (0,74) sobre o intra-hemisférico (0,72) ($p=0,02$), e os pacientes tem a razão contrária (0,75 contra 0,77) mas não significativo por ser mais evidente apenas nos dois pacientes (O1 e O5) com agenesia total. Nas outras faixas, os CCr inter-hemisféricos são significativamente menores (exceto a faixa teta) do que os intra-hemisféricos em ambos grupos.

As **Tabelas 4-8** também permitem descrever as peculiaridades da distribuição das CCA inter-hemisféricas entre partes anterior (frontopolar e frontal) e posterior (parietal e occipital) do cérebro (colunas H e I). Nos pacientes com agenesia total do CC (O1 e O5), as CCA da faixa delta estão distribuídas por igual (50%), enquanto aqueles com joelho do CC preservado (O3 e O4) e com hipoplasia do CC (que também tem joelho – O2), têm uma predominância das partes anteriores ($81\pm 17\%$), mais pronunciada do que no grupo controle ($57\pm 5\%$). Na faixa teta, todos os pacientes têm estas prevalências das partes anteriores ($77\pm 16\%$) bem maior do que nos controles ($56\pm 7\%$) ($p=0,04$ para diferença entre os grupos).

Na faixa alfa, ao contrário, os pacientes com agenesia total (O1 e O5) e hipoplasia do CC (O2) mostram predominância total das partes posteriores ($88\pm 10,4\%$), enquanto que nos pacientes com joelho do CC há predomínio das conexões anteriores (O3 – 100% e O4 - 75%). No grupo controle, ambas as

partes, em média, são iguais ($51 \pm 16\%$ das partes anteriores) ($p=0,004$ para diferença do primeiro subgrupo).

Na faixa beta1, o primeiro subgrupo dos pacientes (O1 e O5), um com joelho do CC (O3) e o paciente O2 mostram a predominância das partes posteriores (92%) ($p=0,02$ em relação aos controles com 51%), enquanto o outro paciente com joelho (O4) tem todas as 4 CCA nas partes anteriores. Na faixa beta2 não se observa diferenças notáveis.

No grupo dos pacientes com DCC, as CCA entre os pontos homólogos das áreas occipitais, parietais, centrais, frontais e frontopolares dos hemisférios constituem uma parte bem menor dos 25 CCA mais altas do que no grupo controle (CCA entre os pontos homólogos temporais não se encontram no grupo de 25 mais altas por causa da maior distância entre os eletrodos).

Na faixa EEG delta, 97% destas CCA entre pontos homólogos dos hemisférios cerebrais de todos os sete indivíduos estão entre as 25 CCA mais altas, enquanto que nos pacientes apenas 76%. As CCA relativamente mais baixas observam-se principalmente nas áreas posteriores dos pacientes com joelho do CC (O2, O3 e O4). Na faixa teta, esta razão é 94% em controles e 72% em pacientes, sendo as CCA que não estão entre as 25 máximas situam-se também nas áreas occipitais dos mesmos três pacientes e de outro acaloso (O5), que têm CCA baixas também nas áreas parietal e central.

Na faixa alfa, há 86% em controles contra 60% em pacientes. Nestes últimos, as CCA mais baixas estão na área occipital dos pacientes com joelho do CC (O3 e O4) e com agenesia total (O5), e ainda nas áreas parietal e central em O3 e O5 e nas áreas central, frontal e frontopolar em outro paciente (O1).

Na faixa beta1, observa-se 69% em controles contra 40% em pacientes, respectivamente. Em pacientes, as CCA que não estão entre 25 máximas situam-se nas áreas anteriores e centrais, excluindo um paciente com joelho do CC (O4) que tem CCA relativamente as mais baixas nas áreas posteriores e centrais.

Na faixa beta2, 46% das CCA inter-hemisféricas homólogas em controles, e apenas 20% em pacientes estão entre 25 CCA máximas. Nestes últimos, as CCA mais baixas também se situam nas áreas anteriores e centrais, exceto o paciente O4 que tem a CCA mais alta somente na área frontopolar. O paciente com hipoplasia e joelho (O2) também tem as CCA elevadas na área frontopolar.

Coeficientes de coerência transversal inter-hemisférica entre pontos homólogos

Os valores dos CCr entre todos os pontos homólogos dos hemisférios são apresentados nas **Figuras 22-26**. Apesar da heterogeneidade do grupo dos pacientes e da alta variação dos dados no grupo controle (que causam observação de poucas diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos), as figuras permitem traçar as principais tendências topográficas através de comparação dos gráficos de cada paciente com os médios dos controles.

Nas faixas EEG lentas delta e teta (**Figuras 22 e 23**), observa-se uma tendência de aumento dos CCr inter-hemisféricos na área frontal em pacientes com joelho do CC (O3,O4) ou hipoplasia com joelho presente (O2), sendo o último (O2) com menor CCr de todos os pacientes e controles na área occipital

e maior na área frontal, na faixa delta. Nestes pacientes (O2, O3 e O4), os CCr nas áreas frontal e frontopolar são maiores do que os médios dos controles e os dos pacientes com agenesia total (O1 e O5). Estes últimos mostram os valores abaixo dos outros pacientes e dos médios dos controles nas áreas de parietal a frontopolar, na faixa teta e na faixa delta. Nesta última faixa, os CCr do paciente acaloso O5 são bem menores do que os do outro acaloso O1 em todas as áreas, incluindo as temporais. Na área temporal posterior, todos os pacientes, excluindo O2 com hipoplasia, têm CCr menores do que todos os controles na faixa delta ($p=0,04$). A mesma tendência é observada na faixa teta em relação ao CCr médio dos controles nas áreas temporais posterior e média. Nestas áreas, o paciente com hipoplasia do CC (O2) tem os CCr bem elevados nas faixas lentas delta e teta. Na área temporal anterior, todos os pacientes menos um com joelho do CC (O4) têm valores dos CCr acima dos médios dos controles na faixa teta.

Figuras 22-26: Gráficos para as 5 faixas de frequência (delta, teta, alfa, beta1 e beta2), coeficientes de coerência (CCr) entre as áreas homólogas dos dois hemisférios em pacientes (O1-O5 – dados individuais com gráficos coloridos) e controles (C1-C7 – dados individuais com gráficos pretos pontilhados finos, C méd – dados médios do grupo com gráficos pretos pontilhados grossos). Abcissa – derivações (ver legenda da **Figura 11**), ordenada – valores de CCr. Elipse preta ininterrupta – $p<0,05$ para diferença entre os grupos, elipse cinza pontilhado – $0,05<p<0,1$.

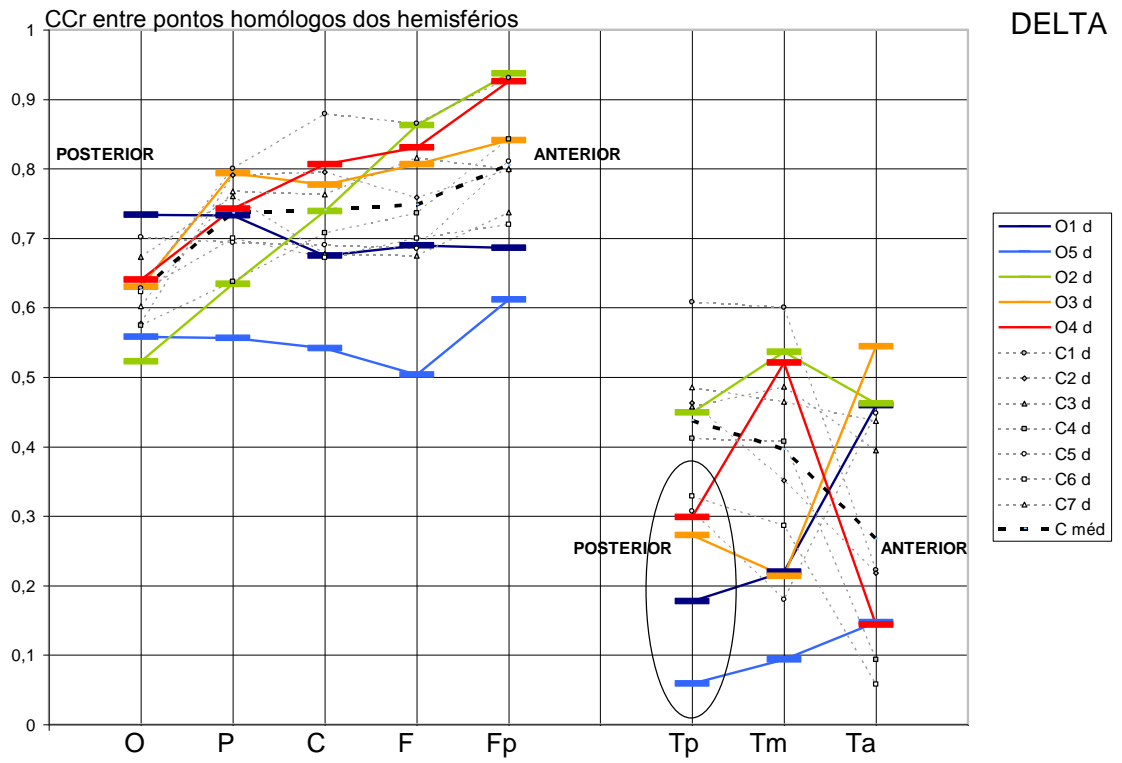


Figura 22

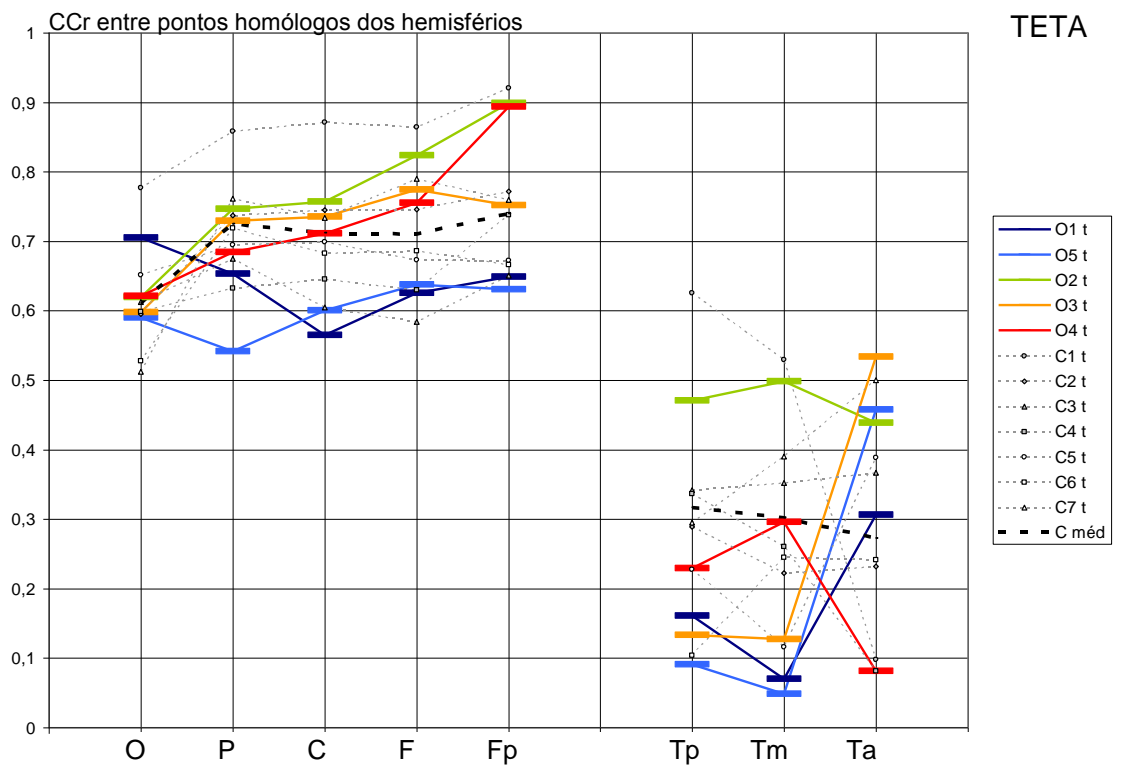


Figura 23

Na faixa alfa (**Figura 24**), todos os pacientes menos um com agenesia total do CC (O1) mostram os CCr maiores do que a maioria dos controles nas áreas anteriores: frontal, frontopolar e temporal anterior. Além disto, os pacientes com joelho do corpo caloso (O3 e O4) e um com agenesia total (O5) mostram prevalência destas áreas sobre occipitais e temporais posteriores, o que não é característico para maioria dos controles. O paciente com hipoplasia do CC (O2) e o O1 têm prevalência nas áreas posteriores (occipital e temporal posterior) sobre outros pacientes e sobre os CCr médios dos controles.

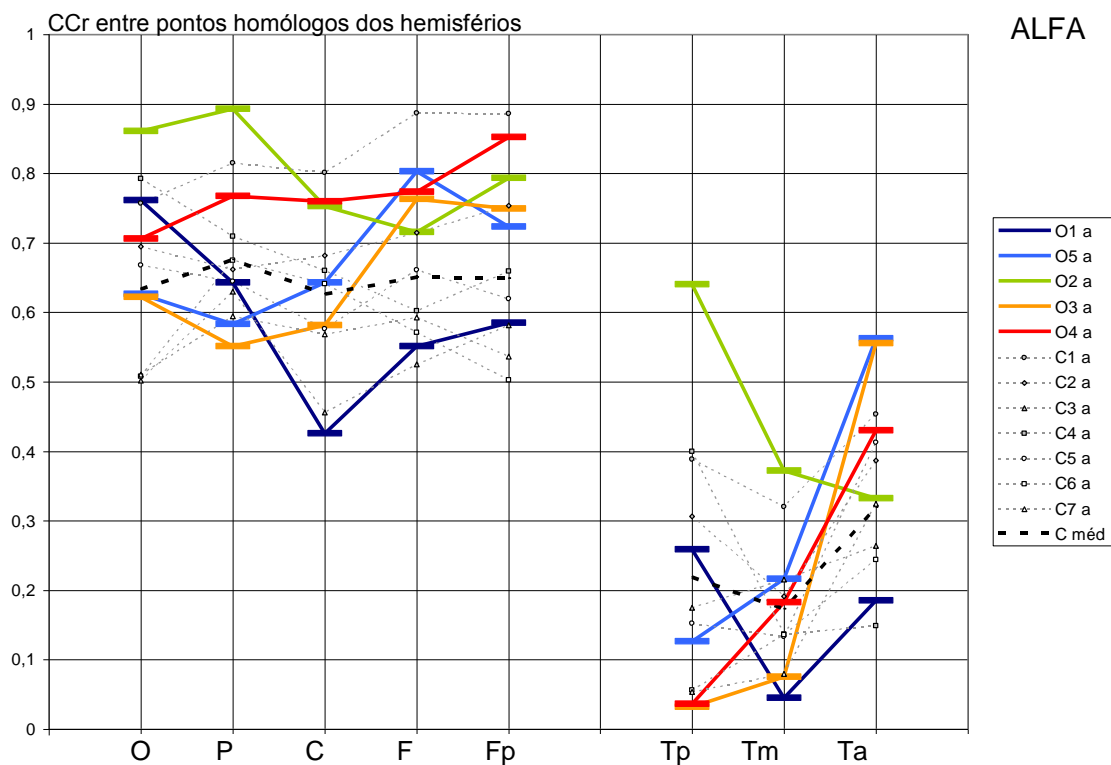


Figura 24

Nas faixas beta1 e beta2 (**Figuras 25 e 26**), a distribuição dos CCr inter-hemisféricos parece relativamente mais variada. Entretanto, pode-se notar a prevalência dos acalosos O1 e O5 sobre os demais e controles na área

occipital na faixa beta1. Ainda destacam-se os CCr de um paciente com joelho do CC (O4), bastante elevados sobre outros nas áreas frontal, frontopolar e temporal anterior, na faixa beta 1, e na frontopolar, na beta2. Na faixa beta2 (**Figura 26**) se destacam os pacientes acalosos O1 e O5. Um deles (O1) tem CCr maiores de todos nas áreas occipital, parietal e central, enquanto o outro (O5) tem os menores nas mesmas áreas (menos occipital) e ainda os CCr baixos nas áreas frontal, frontopolar e temporal anterior. Na área frontopolar, todos os pacientes, exceto O5, têm CCr maiores do que a maioria dos controles.

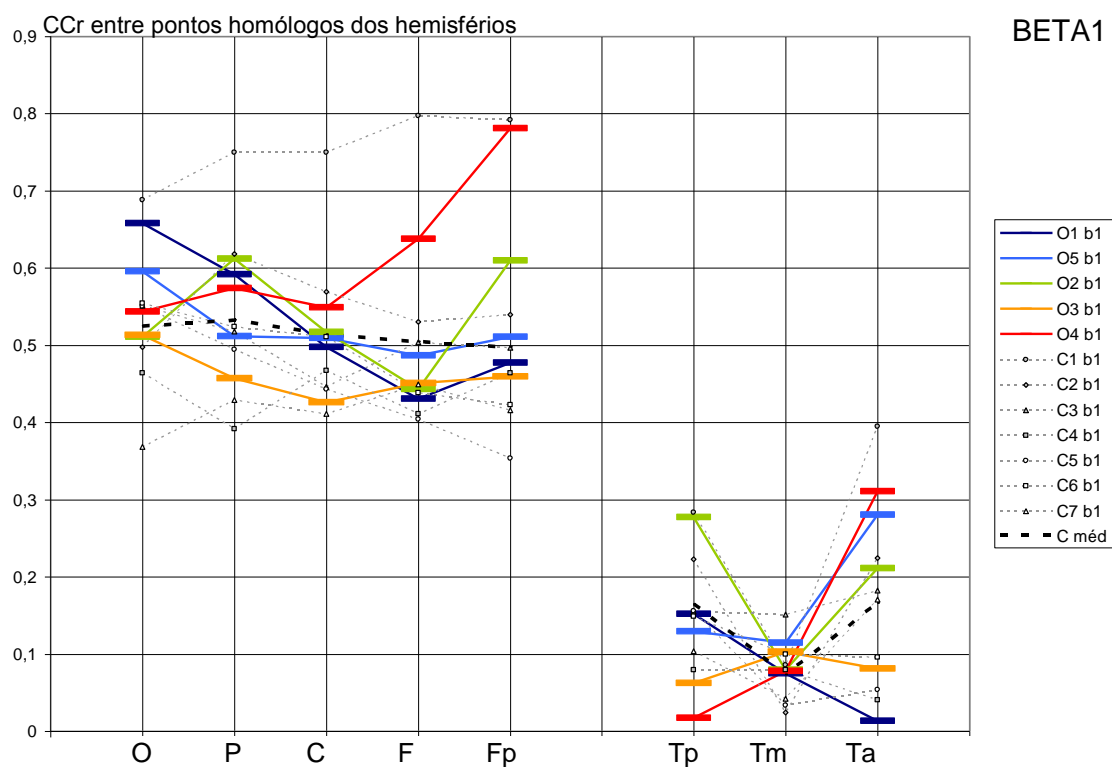


Figura 25

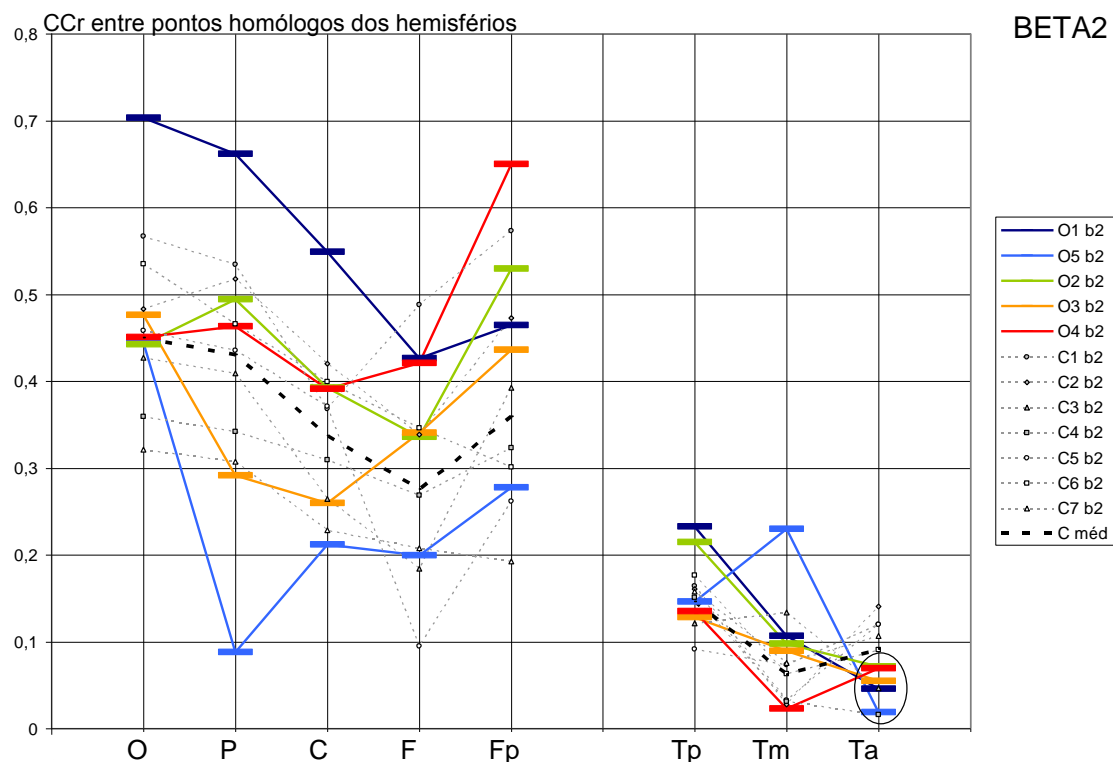


Figura 26

Coeficientes de coerência longitudinal intra-hemisférica

Conexões entre áreas vizinhas

Os CCr longitudinais intra-hemisféricos (exceto regiões temporais) entre as áreas vizinhas estão representados nas **Figuras 27-31**. As diferenças entre os grupos são mais pronunciadas no hemisfério esquerdo nas faixas delta, teta e alfa; e para o direito nas faixas beta1 e beta2.

Pode-se perceber que nas faixas lentas delta e teta (**Figuras 27 e 28**, respectivamente), os valores dos pacientes situam-se acima dos médios dos controles para as conexões entre áreas centrais com frontais (exceto o paciente O5 com agenesia total) e frontais com frontopolares, sendo esta

prevalência mais pronunciada no hemisfério esquerdo (para CCr frontal-frontopolar na faixa delta $p=0,002$ no lado esquerdo, e $p=0,022$ no direito; na faixa teta, $p=0,003$ somente no lado esquerdo). Para as conexões entre as áreas occipitais com temporais, ao contrário, os CCr dos pacientes são mais baixo do que dos controles, exceto o paciente O2 com hipoplasia do CC, que tem os valores acima de todos.

Figuras 27-31: Para 5 faixas de frequência, coeficientes de coerência (CCr) longitudinal intra-hemisférica de curtas distâncias entre derivações vizinhas: occipital e parietal (OP), parietal e central (PC), central e frontal (CF) e frontal e frontopolar (FFp). **Figuras 27 – 29** para hemisfério esquerdo, **Figuras 30 - 31** – para direito. Méd norm – dados médios do grupo com gráficos pretos pontilhados grossos. Ver legenda das **Figuras 22 – 26**.

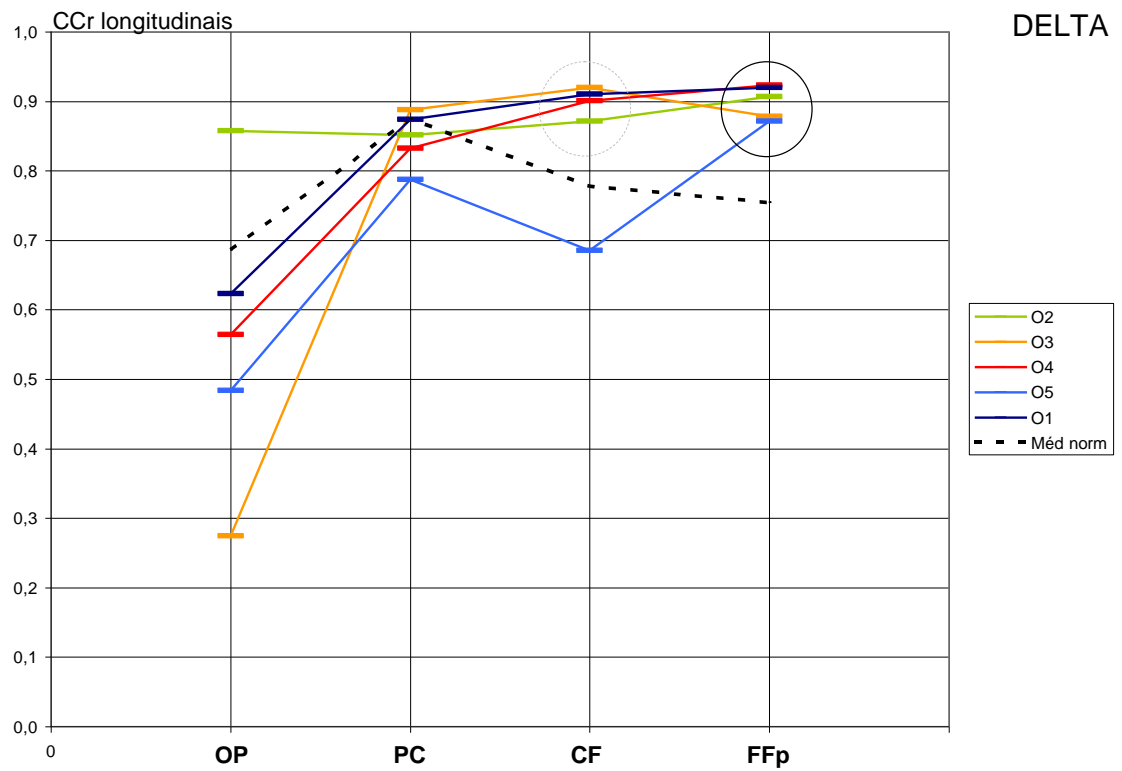


Figura 27

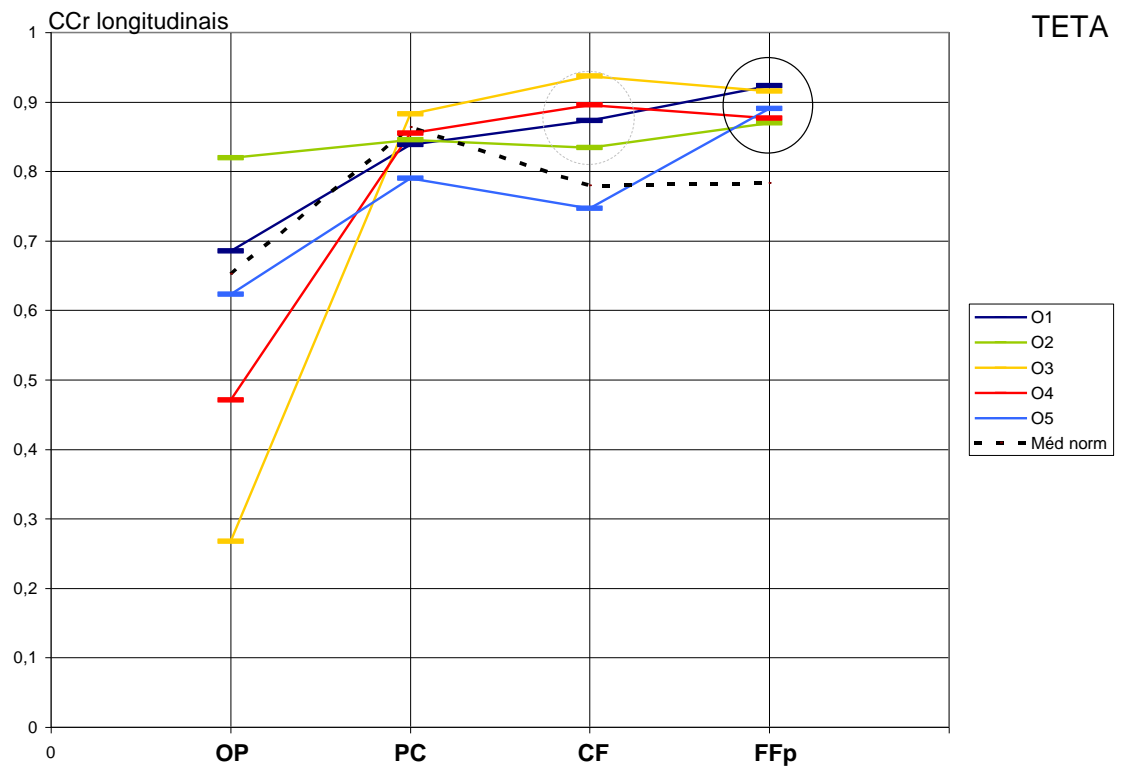


Figura 28

Na faixa alfa (**Figura 29**), encontra-se a mesma prevalência significativa dos pacientes sobre controles nas conexões frontal-frontopolar do hemisfério esquerdo ($p=0,04$). Além disto, os pacientes com joelho do CC (O3 e O4) têm CCr acima dos outros pacientes e dos CCr médios dos controles nas conexões central-frontal e parietal-central. As conexões posteriores occipital-parietal destes pacientes (O3 e O4) têm CCr menores do que os médios dos controles, enquanto os outros pacientes têm CCr maiores.

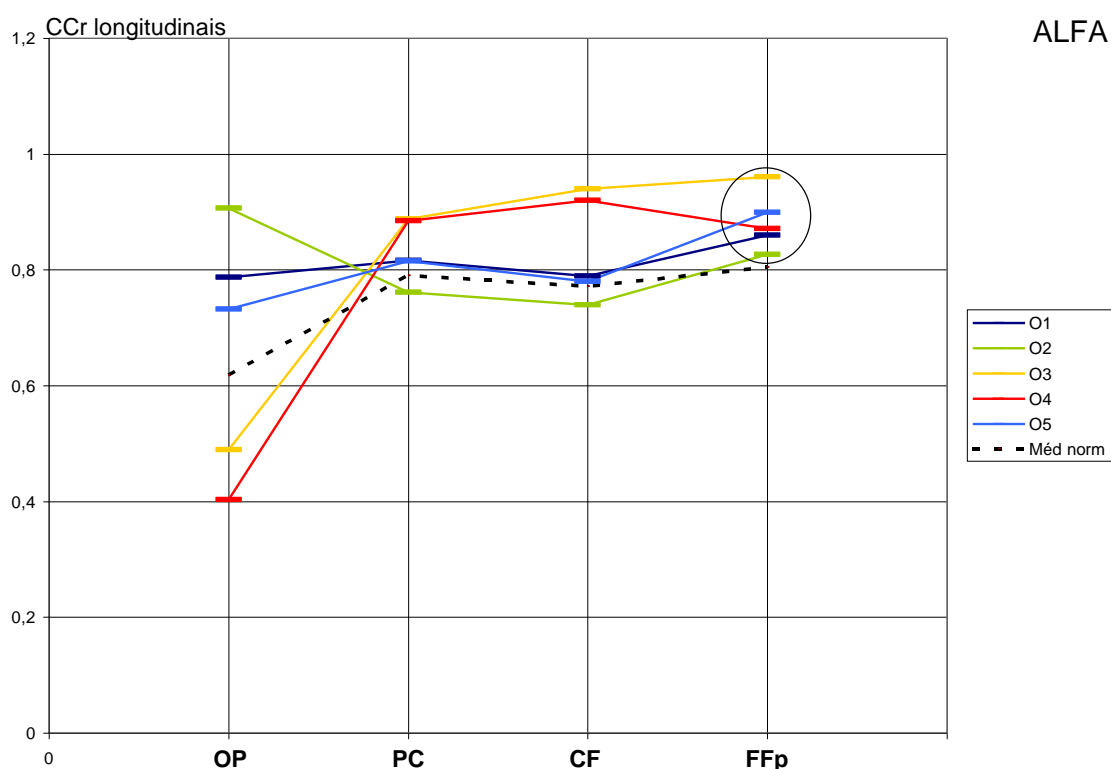


Figura 29

Na faixa beta1 (**Figura 30**) há uma tendência de prevalência dos CCr dos pacientes sobre o nível médio dos controles em todas as conexões menos a central-frontal ($p=0,09$ para CCr entre as áreas occipital e parietal direitos). Na faixa beta2 (**Figura 31**), também existe essa prevalência ($p=0,04$ para CCr parietal-central direito e $p=0,06$ para frontal-frontopolar direito).

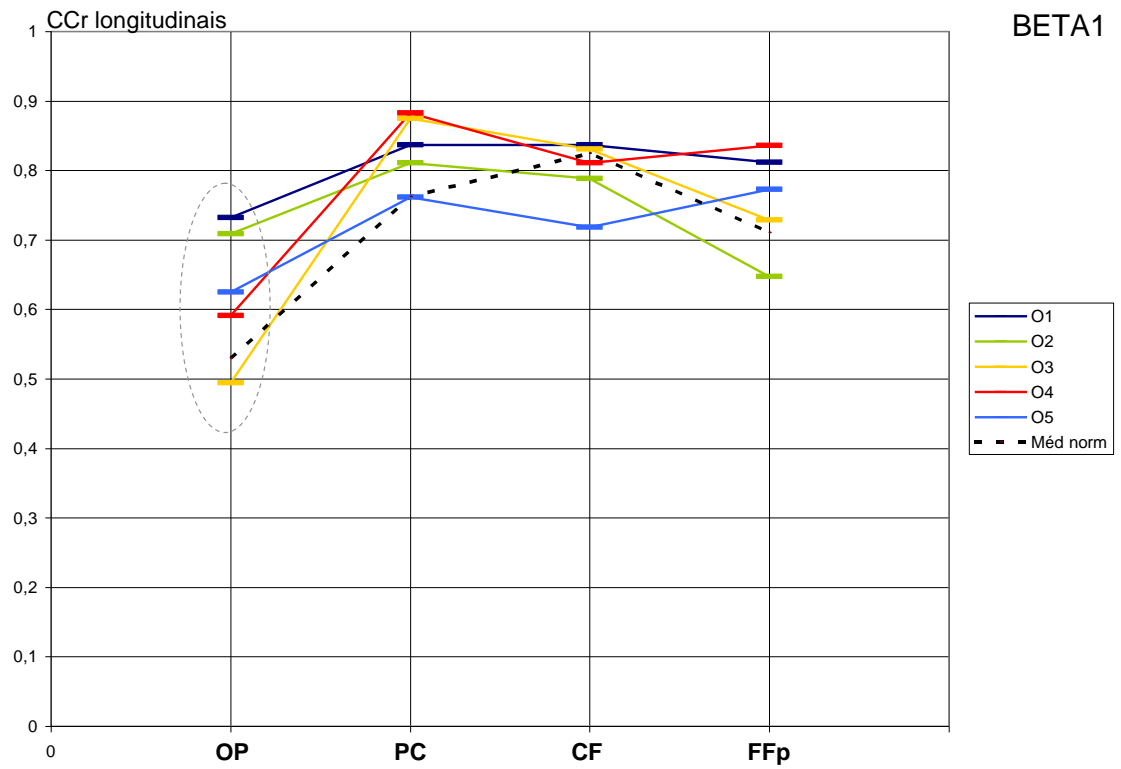


Figura 30

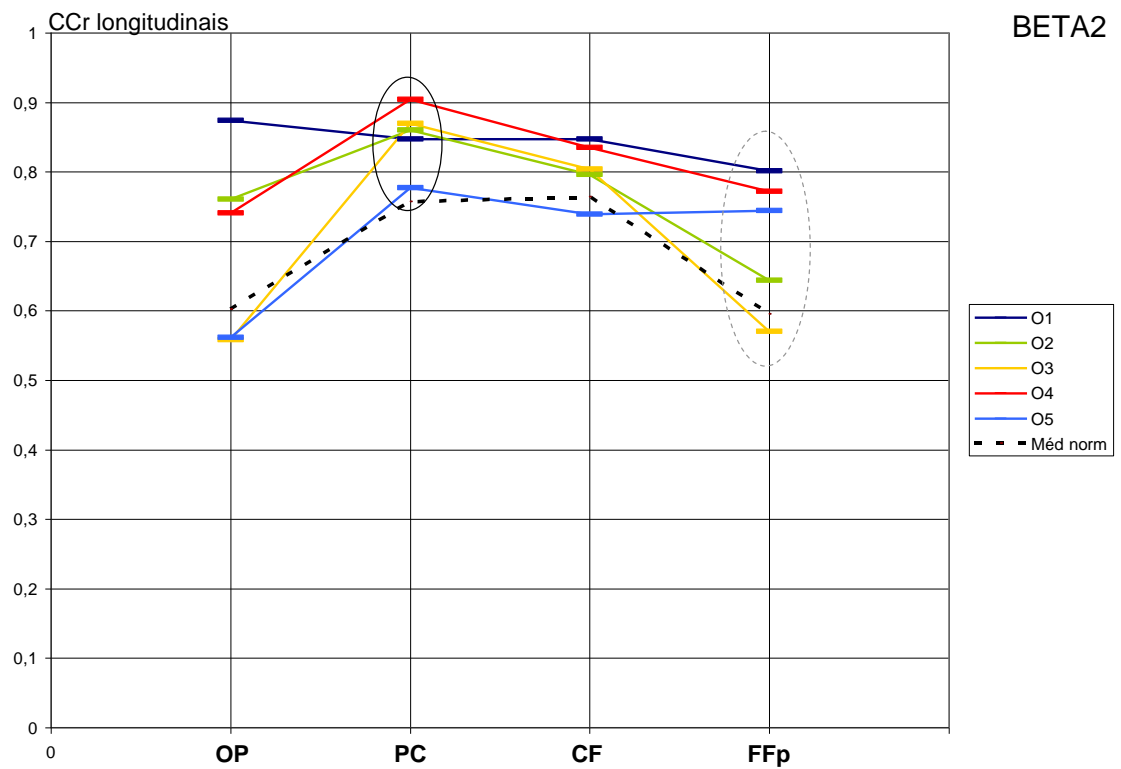


Figura 31

Conexões intra-hemisféricas alongadas

Os CCr para conexões longitudinais mais alongadas são representados nas **Figuras 32-36**. As diferenças entre os grupos são mais pronunciadas nas faixas delta, teta e alfa para o hemisfério esquerdo, e nas beta1 e beta2 para o direito. Nas faixas delta e teta, as diferenças entre os grupos são significativas somente no hemisfério esquerdo e na beta1, no direito, enquanto nas faixas alfa e beta2, as diferenças significativas são relativamente simétricas e estão presentes em ambos hemisférios. Só na faixa delta as diferenças inter-hemisféricas em pacientes tem tendência significativa para conexões central-frontopolar ($p=0,068$) e parietal-frontopolar ($p=0,10$). Levando em conta que muitas das conexões de coerência alongadas tem CCr menores do que as de eletrodos vizinhos por conta da distância entre os eletrodos, serão analisados somente os CCr's acima de 0,4, geralmente considerados como médios e altos.

Figuras 32-36: Para 5 faixas de frequência, coeficientes de coerência (CCr) longitudinal intra-hemisférica alongada entre derivações: occipital e central (OC), parietal e frontal (PF), central e frontopolar (CFp), parietal e frontopolar (PFp), occipital e frontal (OF) e occipital e frontopolar (OFp). **Figuras 32 – 34** para hemisfério esquerdo, **Figuras 35 – 36** – para direito. Ver legenda das **Figuras 27 – 31**.

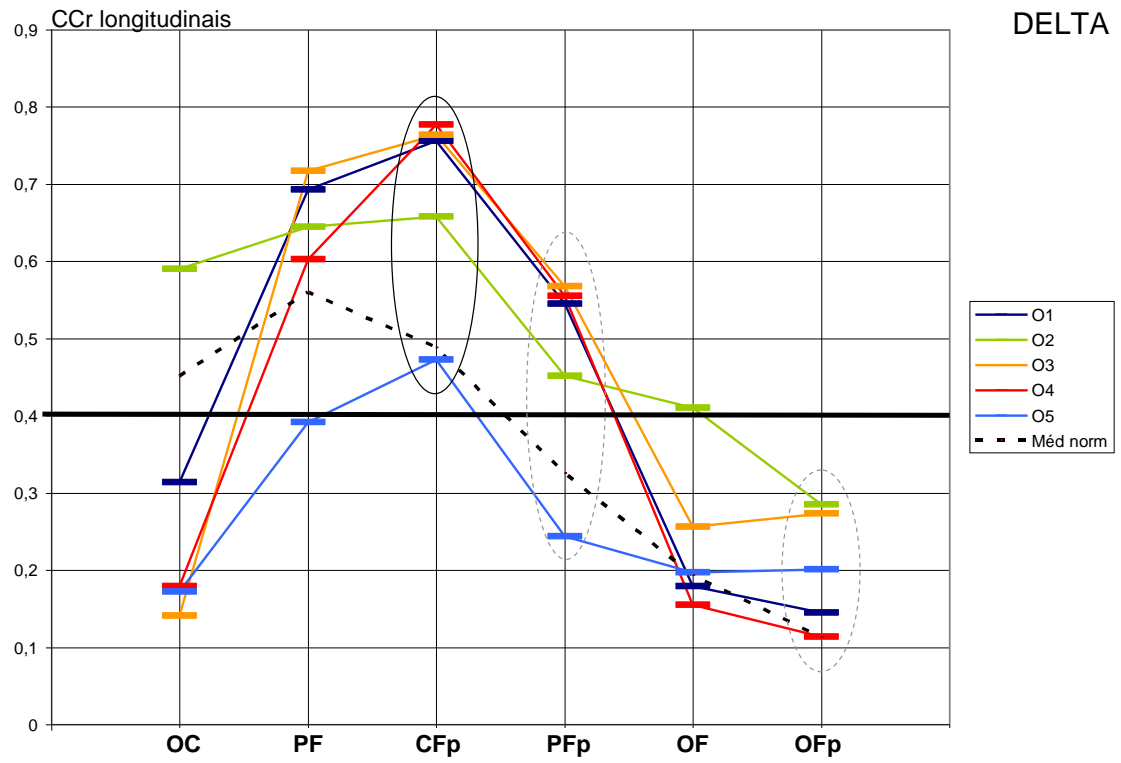


Figura 32

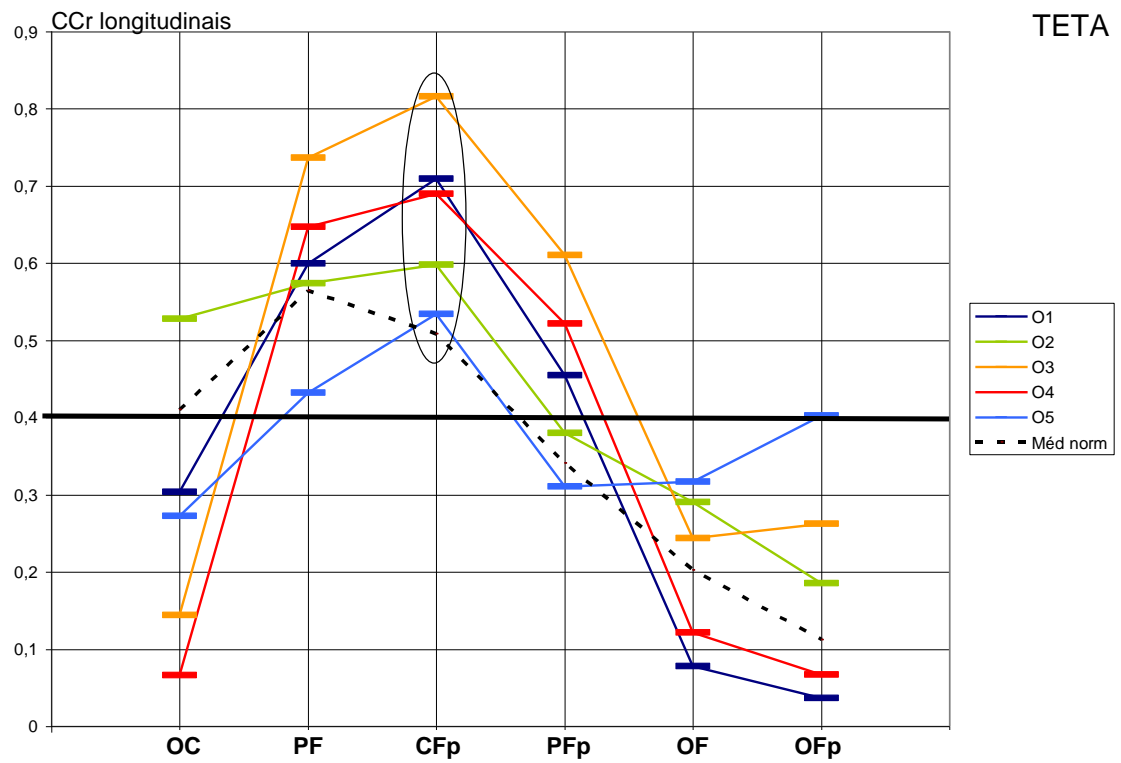


Figura 33

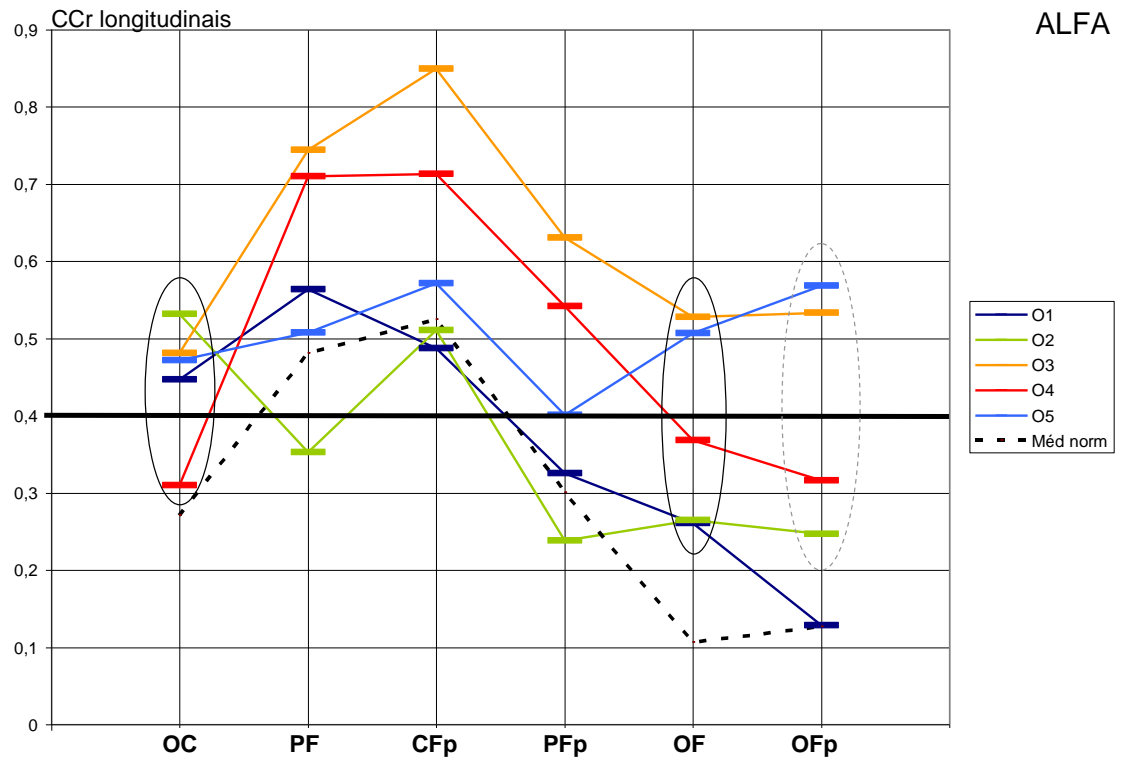


Figura 34

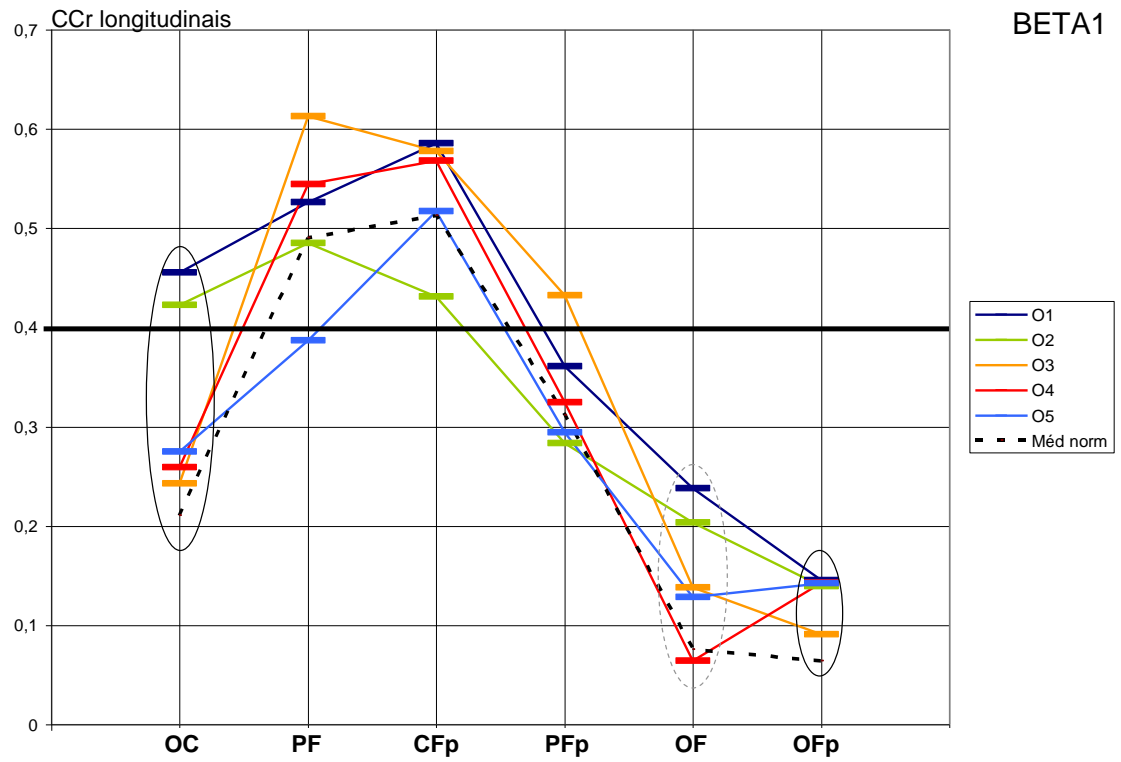


Figura 35

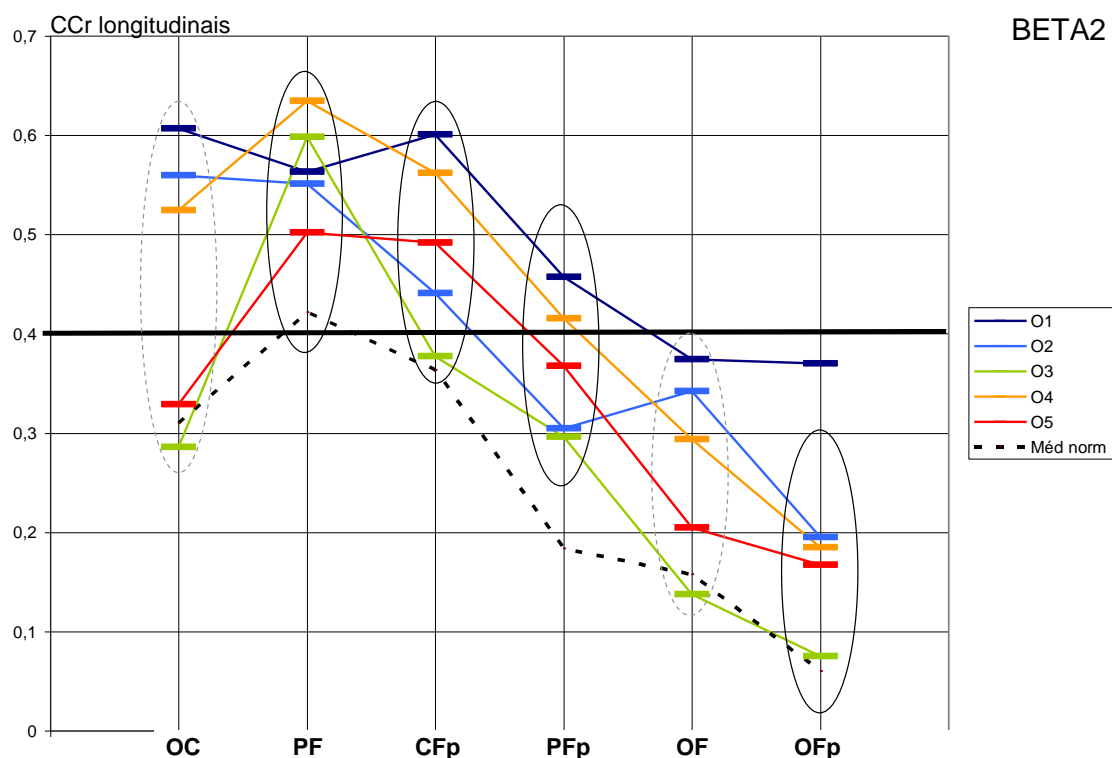


Figura 36

Todas estas conexões (inter e intra-hemisféricas) incluindo aquelas entre os eletrodos vizinhos já apresentadas, estão representadas nos mapas para 5 faixas de frequência com marcação das conexões longitudinais, que mostram diferenças significativas entre os grupos, sempre com prevalência nos pacientes (**Figuras 37-41**).

Figuras 37-41: Para 5 faixas de freqüência, os mapas com todas as conexões de coerência com coeficientes (CCr) $\geq 0,4$, médios para o grupo de 5 pacientes, com destaque para as curvas grossas nas conexões que têm CCr maiores do que no grupo controle. Abaixo dos mapas – sinais convencionais dos níveis de significância estatística destas diferenças.

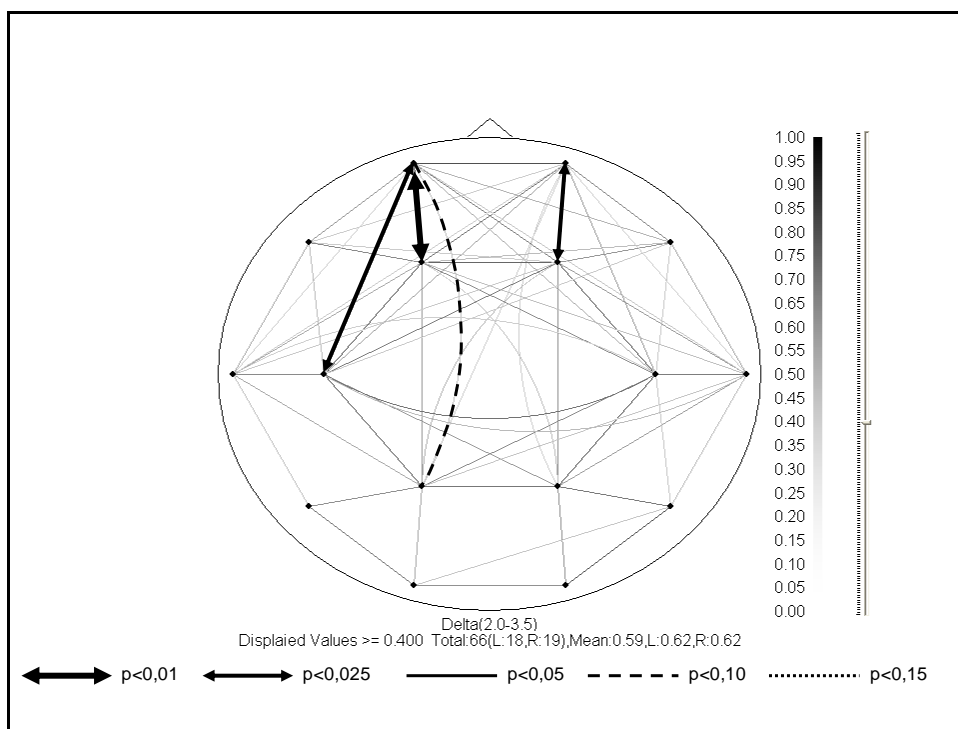


Figura 37

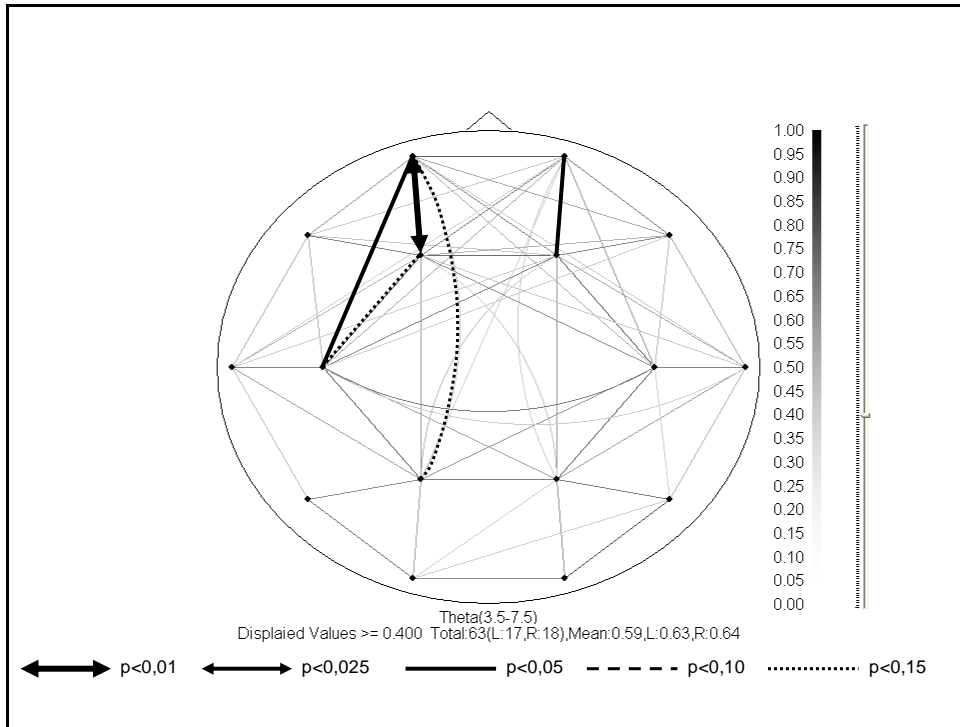


Figura 38

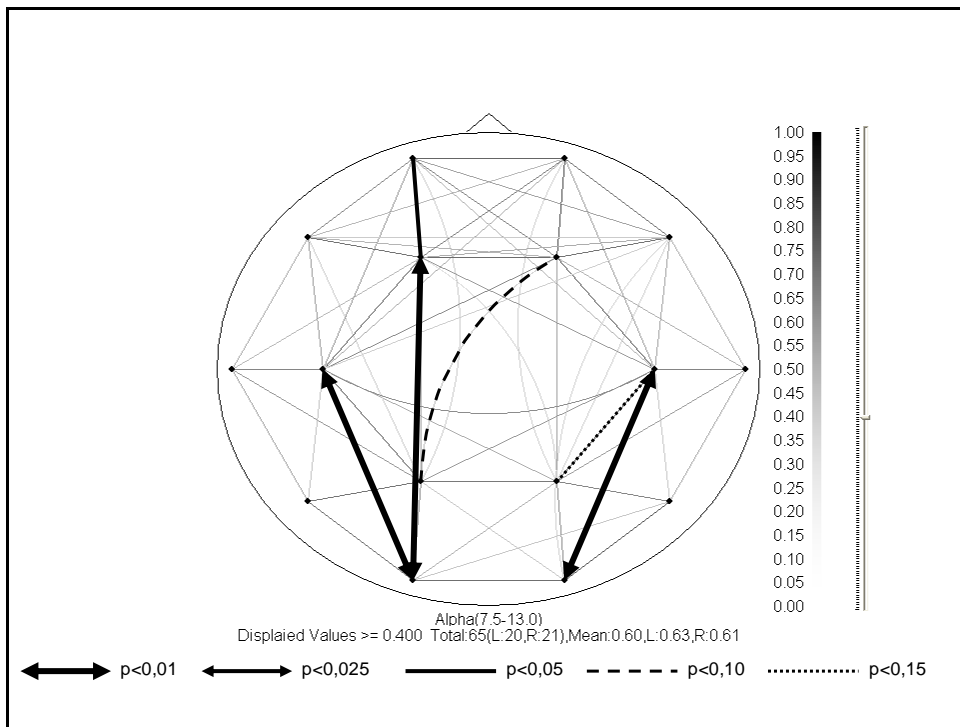


Figura 39

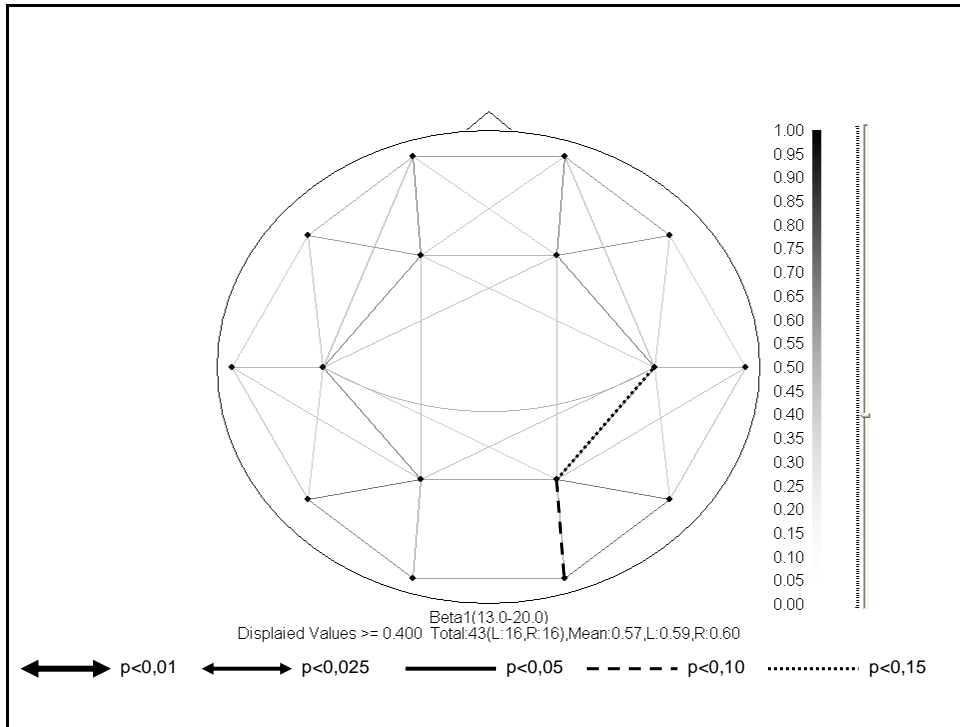


Figura 40

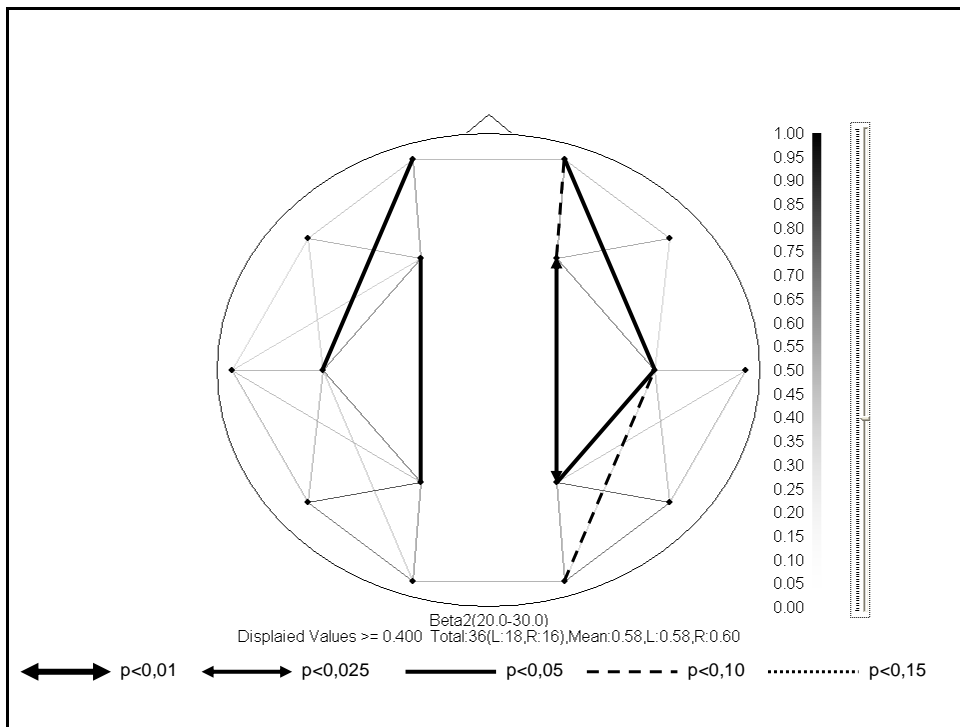


Figura 41

Nas faixas delta e teta (**Figuras 32, 33, 37 e 38**) todos os pacientes, exceto (O5), apresentam no hemisfério esquerdo CCr maiores do que o CCr médios dos controles para conexões parietal-frontal, central-frontopolar ($p < 0,035$ para ambas faixas) e parietal-frontopolar ($p = 0,075$ para faixa delta). Neste grupo de 4 pacientes (O1, O2, O3 e O4) com prevalência sobre controles, o paciente com hipoplasia (O2) tem CCr menores do que os outros 3 pacientes. Na conexão occipital-parietal, ao contrário, os pacientes têm CCr menores do que o médio dos controles, porém o paciente O2 tem os CCr maiores de todos.

Na faixa alfa (**Figuras 34 e 39**), observam-se as diferenças mais pronunciadas entre os grupos. Em ambos hemisférios, os pacientes têm CCr maiores do que os médios dos controles e esta diferença entre os 2 grupos é significativa para conexões occipital-central ($p < 0,01$) e occipital-frontal ($p < 0,01$). Também nas conexões parietal-frontal, os 4 pacientes exceto um com hipoplasia do CC (O2, que tem conexão occipital-central maior de todos) têm CCr maiores do que os médios dos controles. Ainda os pacientes com Joelho do CC (O3 e O4) mostram os CCr das todas as conexões alongadas particularmente altos, com exceção das conexões occipital-central.

Na faixa **beta1 (Figuras 35 e 40)** no hemisfério direito, somente os pacientes com Joelho do CC (O3 e O4) e um com agenesia total (O1) mostram os CCr acima de 0,4 maiores do que os médios dos controles nas conexões parietal-frontal e central-frontopolar, há ainda uma prevalência com uma tendência significativa para todos os pacientes na conexão occipital-central ($p = 0,056$), mas com CCr abaixo de 0,4.

Na faixa beta2, há uma prevalência total em todas as áreas dos CCr dos pacientes sobre os médios dos controles: no hemisfério direito, todas as conexões são significativas ($p < 0,05 - 0,001$) menos a occipital central e occipital-frontal, onde observa-se uma tendência significativa ($p < 0,1$).

Na maioria dos casos em todas as faixas menos na faixa beta2, os CCr do paciente com hipoplasia do CC (O2) situam-se entre os mais baixos, exceto a conexão occipital-parietal, onde são mais altos.

Conexões inter-hemisféricas longitudinais alongadas

Além das interconexões longitudinais intra-hemisféricas, foram avaliadas as inter-hemisféricas cruzadas da área frontal direita (F4) com a área parietal esquerda (P3) e ao contrário (F3-P4) para analisar possíveis correlações eletrofisiológicas do feixe Sigmóide, observado em alguns pacientes pela ressonância magnética (Tovar-Moll, 2007).

Na faixa alfa (**Figura 39**), foi revelado que os CCr da F4-P3 no grupo inteiro dos 5 pacientes ($0,49 \pm 0,11$) são maiores do que nos controles ($0,36 \pm 0,13$, tendência $p=0,1$), e dentre os pacientes, maiores que o lado contrário F3-P4 ($0,41 \pm 0,10$, $p=0,04$).

Se os pacientes acalosos O1 e O5 que não apresentam o feixe Sigmóide pela ressonância magnética forem desconsiderados, os 3 outros pacientes com Sigmóide (F4-P3) têm prevalência sobre os controles na mesma conexão de coerência EEG na faixa delta, com CCr $0,60 \pm 0,05$ contra $0,45 \pm 0,13$ nos controles ($p=0,032$), e teta, com CCr $0,59 \pm 0,03$ contra $0,44 \pm 0,16$ ($p=0,056$), respectivamente. Na faixa alfa, para estes 3 pacientes, a razão para

F4-P3 é $0,53 \pm 0,13$, contra $0,36 \pm 0,13$ nos controles (tendência $p=0,1$), sendo CCr para F3-P4 em pacientes $0,43 \pm 0,13$ ($p=0,035$ para esta diferença inter-hemisférica). Na faixa beta1, não há diferença entre os grupos, mas nos 3 pacientes, o CCr para F4-P3 $0,40 \pm 0,16$ é maior do que para F3-P4 $0,27 \pm 0,06$ ($p=0,024$). Na faixa beta2, os CCr para estas conexões são muito baixos, apesar de o CCr nos pacientes para F4-P3 ser maior (0,26) do que para F3-P4 (0,17; $p=0,024$).

8. DISCUSSÃO

A avaliação do quadro neuropsicológico apontou um desempenho dos pacientes acalosos (média $QI=93 \pm 15,15$) nas Escalas Wechsler de Inteligência inferior aos controles (média $QI=127, 92 \pm 7,14$), mas ainda assim dentro do esperado para a população geral. Este achado é corroborado por estudos anteriores que apontam que acalosos apresentam um QI esperado para a população geral (Moutard *et al.*, 2003; Brown e Paul, 1980; Chiarello, 1980), porém na faixa mais baixa do padrão considerado normal (Sauerwein e Lassonde, 1994). Na presente pesquisa, entretanto, a média do QI dos acalosos não esteve em um padrão médio inferior (Sauerwein e Lassonde, 1994), mas na faixa média do QI (90 - 109). Este achado talvez possa ser justificado pela ausência de comorbidades nos pacientes.

O desempenho dos indivíduos com DCC no instrumento de reconhecimento de formas pelo tato, utilizado para avaliação da conectividade inter-hemisférica, foi inferior com a mão direita quando comparado aos controles. Tal fato sugere prejuízo na conexão mediada pelo corpo caloso, já que o hemisfério direito é dominante para a percepção tátil da forma (Springer e Deutsch, 2008). Déficits na conectividade inter-hemisférica já foram relatados anteriormente em tarefas de coordenação bimanual (Jeeves *et al.*, 1988), testes taquitoscópicos complexos (Fischer *et al.*, 1992), entre outros.

É importante ressaltar, mesmo que a nível descritivo, que os indivíduos com a mesma alteração anatômica no CC, como O3 e O4 (agenesia parcial com presença do feixe de Probst e Sigmóide), apresentaram um desempenho

diferenciado (O3 - QI: 105 - médio / O4-QI: 72,5 - limítrofe) na avaliação do QI, no teste para comprometimento cognitivo grave (O3: 23/ O4: 12) e no Índice de Barthel (O3:100, O4:80). Estudos anteriores já apontaram que uma mesma alteração anatômica no CC, pode estar associada a quadros clínicos variados (Pisani *et al.*, 2006; Paul *et al.*, 2007), o que talvez possa ser justificado por outras alterações mais sutis inacessíveis às técnicas empregadas até então (Tovar-Moll, 2007).

Deve-se destacar também que a presença de feixes aberrantes (Probst e Sigmóide) assim como um desenvolvimento maior de outras estruturas cerebrais, como a comissura anterior, sugerido por alguns autores (Fischer *et al.*, 1992; Brown *et al.*, 2001 Paul *et al.*, 2007), podem gerar algum efeito compensatório (Bloom e Hynd, 2005). Entretanto os dados na literatura sobre tais condições são controversos.

Devido ao número reduzido de participantes não foi possível correlacionar estatisticamente o desempenho obtido na avaliação neuropsicológica com o tipo de disgenesia do CC, incluindo os feixes anômalos indicadores de neuroplasticidade, e as alterações neurofisiológicas. Desta forma, a avaliação neuropsicológica limitou-se ao seu objetivo inicial de comparar os grupos de pacientes e controles.

Na avaliação dos resultados eletrofisiológicos, nem todas as diferenças, mesmo as estatisticamente significativas, reveladas entre os pacientes e controles na coerência EEG podem ser atribuídas a DCC. O pequeno tamanho das amostras, as diferenças anatômicas dos pacientes e a variabilidade inter-individual dos padrões normais do EEG devem ser levadas em conta na análise dos resultados, considerando-os preferencialmente como pontos de

referência de tendências gerais e como guia para pesquisas futuras. Desta forma, foram consideradas como tendências as diferenças estatísticas com $p > 0,05$.

Os resultados revelam que a DCC não afeta radicalmente a conectividade funcional detectável através da coerência das oscilações bioelétricas do cérebro. De forma geral, o nível médio da coerência do EEG nestes pacientes se mostra até mais alto do que no grupo controle tanto pela quantidade das CCA com CCr acima de 0,5, como pelos valores de CCr limiar para separação das 25 CCA individuais. Isso pode ser causado tanto por mecanismos fisiológicos básicos que determinam a variação inter-individual normal nestas amostras pequenas, como pelos mecanismos fisiológicos compensatórios.

Entretanto, as peculiaridades topográficas das CCA nas diferentes faixas do EEG mostram certas alterações quantitativas provavelmente relacionadas às alterações do CC.

Partindo dos dados anatômicos espera-se que pacientes com DCC apresentem primordialmente uma redução das conexões inter-hemisféricas já constatada na literatura (Kuks *et al.*, 1987; Koeda *et al.*, 1995; Knyazeva *et al.*, 1997). Desta forma, considerando a variedade inter-individual do nível de coerência do EEG, mostrou-se produtivo inicialmente avaliar as relações entre as conexões inter e intra-hemisféricas em cada indivíduo somente para as 25 CCA mais altas, abstraindo-se das diferenças inter-individuais do nível geral de coerência (Lazarev *et al.*, 2010).

Neste tipo de avaliação topográfica geral, destacou-se a tendência de prevalência das conexões intra-hemisféricas sobre inter-hemisféricas em

pacientes com DCC, que pode ser observada tanto na quantidade das CCA mais altas quanto nos seus valores médios.

As conexões entre os pontos homólogos dos hemisférios que estão entre 25 CCA máximas são bem menores nos pacientes do que nos controles em todas as 5 faixas de frequência. A comparação dos valores absolutos dos todos os CCr em pacientes e controles confirma de maneira geral esta mesma tendência. Esta prevalência de conexões inter-hemisféricas nos controles acontece principalmente por conta dos 2 pacientes com agenesia total do CC, já que os outros 3 pacientes com preservação parcial das diferentes partes do CC não se diferenciam tanto dos controles nas CCA inter-hemisféricas.

A diminuição das conexões de coerência inter-hemisféricas em pacientes acalosos encontra-se documentada na literatura (Kuks *et al.*, 1987; Koeda *et al.*, 1995). Este achado funcional relacionado diretamente à alteração anatômica pode servir como ponto de referência para a questão fisiológica sobre quais ritmos do EEG estão mais sensíveis à agenesia do CC. Nos pacientes acalosos, a relativa deficiência das CCA inter-hemisféricas se mostra mais evidente nas faixas lentas teta e particularmente delta. De acordo com noções neurofisiológicas gerais, a origem da atividade elétrica de baixa frequência, particularmente delta, ocorre predominantemente em níveis subcorticais profundos (Penfield e Roberts, 1959; Niedermeier e Lopes da Silva, 1987). Esta atividade, no entanto, pode ser afetada pelas alterações funcionais córtico-subcorticais geradas pela DCC, levando assim a um assincronismo subcortical dos hemisférios, que se reflete em uma diminuição de conexões inter-hemisféricas mais proeminente nestas faixas mais lentas.

A topografia das conexões de coerência nas faixas de frequência do EEG também apresentam correlações com as peculiaridades anatômicas do CC. Estas peculiaridades se relacionam principalmente com a distribuição das CCA inter-hemisféricas no eixo longitudinal occipital-frontal. Neste eixo, a faixa delta se correlaciona mais diretamente com localização das partes preservadas do CC em alguns pacientes, mostrando uma forte prevalência das conexões inter-hemisféricas na parte anterior sobre a posterior em pacientes com joelho do CC (O2, O3, O4), bem maior do que a mesma tendência em controles, enquanto os outros pacientes (O1 e O5) têm distribuição quase igual entre partes anteriores e posteriores.

Na faixa teta, a localização das CCA inter-hemisféricas predominantemente nas áreas anteriores em todos os pacientes parece refletir outros aspectos fisiológicos da DCC: os mecanismos da sincronização teta dos lobos frontais e do hipocampo (Niedermeier e Lopes da Silva, 1987; Cantero *et al.*, 2003), que estão preservados nos pacientes. Desta forma, a sincronização posterior inter-hemisférica possivelmente mediada pelo corpo caloso (pelo menos parcialmente) encontra-se diminuída em indivíduos com DCC, tornando a prevalência das partes anteriores dos pacientes bem maior que nos controles.

A sincronização inter-hemisférica das oscilações alfa em pacientes com DCC que predominam nas regiões occipitais provavelmente acontecem graças à prevalência dos mecanismos talâmicos do ritmo alfa “occipital” (Andersen e Andersson, 1968). Existem também as fontes corticais das oscilações do ritmo alfa, geralmente mais lentas e mais pronunciadas nas áreas centrais e frontais (Lehmann, 1971). A sincronização inter-hemisférica destes componentes alfa

provavelmente determina no grupo controle um equilíbrio entre áreas anteriores e posteriores, observado nos resultados obtidos. Estes últimos mecanismos provavelmente estão sob maior influência das conexões calosas em pacientes com joelho do corpo caloso, determinando a predominância da sincronização na parte frontal e frontopolar.

O aumento das interconexões intra-hemisféricas entre 25 CCA mais altas é primeiramente a consequência da diminuição da quantidade das CCA inter-hemisféricas discutida acima. Além disso, os resultados também mostram a prevalência dos pacientes sobre controles nos valores absolutos dos CCr intra-hemisféricos. Estes dados provavelmente podem estar associados com os feixes longitudinais desenvolvidos em pacientes com DCC, como o feixe de Probst e suas funções compensatórias (Knyazeva *et al.*, 1997).

Os pacientes mostram os CCr intra-hemisféricos maiores do que os controles tanto nas distâncias curtas entre os eletrodos quanto nas alongadas. É notável que nas distâncias curtas, a prevalência dos pacientes sobre controles nas frequências mais lentas delta e teta acontece principalmente nas áreas anteriores, particularmente nas conexões frontal-frontopolar, e nas frequências beta – nas partes mais posteriores envolvendo as áreas parietais. Isto pode tanto refletir peculiaridades das estruturas morfológicas dos feixes, quanto uma dependência da organização geral do EEG com predominância dos ritmos lentos nas partes anteriores (Niedermeier e Lopes da Silva, 1987). É interessante que em outro estudo, a avaliação das mesmas conexões intra-hemisféricas de coerência entre os eletrodos adjacentes durante estado de sono em adultos, não foram achadas diferenças entre acalosos e indivíduos normais (Nielsen *et al.*, 1993).

As conexões longitudinais mais alongadas que tem CCr maiores nos pacientes do que nos controles mostram maior envolvimento das outras áreas corticais. Outros autores também observaram aumento das CCr intra-hemisféricos em pacientes com alterações no CC, sugerindo a existência deste aumento graças ao possível feixe de Probst, mas que não foi confirmado claramente pela neuroimagem em seus pacientes (Knyazeva *et al.*, 1997). A significância funcional deste nível elevado da coerência intra-hemisférica e sua relevância à reorganização compensatória do funcionamento do cérebro em acalosos são questionadas pelos autores por não mudar durante atividade motora de batimentos dos dedos (*finger tapping*), ao contrário do que aconteceu no grupo controle (Knyazeva *et al.*, 1997). Esta questão merece pesquisa especial no futuro. Entretanto, é notável nos resultados da presente pesquisa um paciente com hipoplasia do CC e um dos acalosos que têm o feixe de Probst menos robusto, na maior parte dos casos (com exclusão das áreas occipitais e frontopolares) mostram menores CCr intra-hemisféricos do que os outros pacientes. Isso pode servir como uma evidência adicional para relacionar este indicador ao feixe de Probst.

As conexões intra-hemisféricas curtas e alongadas juntas revelam nos pacientes uma alteração provavelmente funcional não detectada nas imagens da ressonância magnética: a assimetria inter-hemisférica nas comparações entre os grupos. Nas faixas delta, teta e alfa observa-se bem evidente a maior prevalência dos pacientes sobre controles no lado esquerdo. Isso pode refletir os mecanismos compensatórios relacionados ao hemisfério esquerdo que é especializado em linguagem até na maioria dos canhotos (Rapin e Klein, 1990).

Além disto, alguns autores acreditam que em pacientes acalosos, a maioria das funções cognitivas é mediada pelo hemisfério esquerdo (Sperry *et al.*, 1969).

Nas faixas beta com seus mecanismos de geração (Papacostopoulos *et al.*, 1980) e sincronização espacial (Thatcher *et al.*, 1986) corticais e tálamo-corticais, a prevalência das conexões intra-hemisféricas nos pacientes sobre controles tem uma tendência de maior expressão no hemisfério direito. Na literatura, pacientes acalosos apresentam uma assimetria na faixa beta com prevalência do hemisfério esquerdo mas, ao contrário, por conta da menor coerência em pacientes do que em controles no hemisfério direito (Koeda *et al.*, 1995). Isso pode ser causado por diferenças nas amostras (como, por exemplo, a razão entre destros e canhotos nos grupos) e técnicas de gravação e análise do EEG. Entretanto, os autores também explicam esta assimetria pelos prováveis mecanismos compensatórios durante desenvolvimento do cérebro relacionados às funções da linguagem.

O feixe Sigmóide provavelmente também se reflete na coerência do EEG. Novamente a prevalência mais evidente dos CCr desta conexão frontal direito com parietal esquerdo (como mostram as imagens da ressonância magnética) sobre os dos controles aparece como uma tendência nas faixas de frequência EEG delta e teta. Entretanto, nas faixas mais rápidas alfa e beta1 e 2, a relação da coerência do EEG em relação ao Sigmóide se mostra provavelmente na assimetria inter-hemisférica pela prevalência significativa desta conexão sobre contrária (frontal esquerdo com parietal direito) nos mesmos pacientes. No grupo controle, nenhuma faixa mostra diferença entre estas duas conexões, o que é justificado pela ausência deste feixe.

De modo geral, os resultados mostram que as peculiaridades anatômicas da disgenesia do corpo caloso e as alterações compensatórias formadas durante o desenvolvimento, tais como os feixes de Probst e Sigmóide, podem apresentar correlatos neurofisiológicos, como nas medidas de coerência do EEG nas diferentes faixas de frequência.

Observa-se em pacientes com DCC uma diminuição das conexões inter-hemisféricas. Tal fato provavelmente reflete a ausência parcial ou total das conexões calosas entre os hemisférios. Esta diminuição não é homogênea ao longo do eixo longitudinal, apresentando variações de acordo com a localização das partes preservadas do CC.

Os feixes longitudinais refletem-se nas conexões de coerência da mesma direção, intra- ou inter-hemisféricas aumentadas em comparação com os indivíduos controles.

As oscilações que parecem mais diretamente relacionadas às alterações anatômicas são predominantemente das faixas lentas delta e teta, apesar de serem geradas das estruturas subcorticais. Entretanto, as conexões de coerência nas faixas mais rápidas alfa e beta de origem tálamo-cortical e cortical, também sofrem influência das alterações anatômicas do CC e feixes anômalos.

Os indicadores funcionais da interconectividade pela coerência do EEG, mesmo tendo uma resolução espacial bem menor quando comparado à ressonância magnética, mostram diferentes aspectos da reorganização do funcionamento do cérebro nem sempre refletido na neuroimagem, tais como a predominância do hemisfério esquerdo na conectividade intra-hemisférica, relacionada, possivelmente, as funções do desenvolvimento da linguagem.

O material disponível não permitiu analisar a correlação entre as alterações funcionais nas conexões de coerência EEG e a idade dos pacientes devido ao tamanho pequeno e a heterogeneidade do grupo.

Desta forma, dentre as perspectivas futuras para esta pesquisa, encontram-se: aumento do número de pacientes e controles com estratificação pela faixa etária, aumento de indivíduos com hipoplasia do CC, já que as informações disponíveis na literatura sobre este grupo são mais raras (Chadie *et al.*, 2008); utilização de testes funcionais que poderiam destacar a conectividade inter-hemisférica como fotoestimulação intermitente durante a gravação do EEG, incluindo as direcionadas aos diferentes hemisférios; correlação dos achados anatômicos, eletrofisiológicos e neuropsicológicos na agenesia total, agenesia parcial e hipoplasia do CC.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS¹

Abreu Jr L, Borri ML, Wolosker AMB, D'Ippolito G, Hartmann LGC, Filho MMG. Disgenesia do corpo caloso e lipoma: considerações embriológicas básicas e aspectos de imagem à ressonância magnética. *Rev Imagem* 2005; 27: 201-06.

Albert M, Cohen C. The Test for Severe Impairment: an instrument for the Assessment of patients with severe cognitive dysfunction. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40: 449-53.

Alvarez AMMA, Sanchez ML, Carvalho IAM. Neuroaudiologia e linguagem. In: Fuentes D, Malloy-Diniz L, Camargo CHP, Consenza RM, organizadores. *Neuropsicologia Teoria e Prática*. Porto Alegre: Artmed; 2008. p.136-50.

Andersen B, Rogvi-Hansen B, Kruse-Larsen C, Dam M. Corpus callosotomy: seizure and psychosocial outcome: A 39-month follow-up of 20 patients. *Epilepsy Res* 1996; 23: 77-85.

Andersen P, Andersson SA. *Physiological basis of the alpha rhythm*. New York: Appleton-Century-Crofts; 1968.

Anghinah R, Caramelli P, Takahashi DY, Nitrini R, Sameshima K. Estudo da Coerência do Eletroencefalograma na banda alfa em indivíduos adultos normais. *Arq Neuropsiquiatr* 2005; 63: 83-6.

Appollonio I, Gori C, Riva GP, Spiga D, Ferrari A, Ferrarese C et al. Cognitive Assessment of Severe Dementia: The Test for Severe Impairment. *Arch Gerontol Geriatr* 2001; 7: 25-31.

Azeredo Z, Matos E. Grau de dependência em doentes que sofreram AVC. *Revista da Faculdade de Medicina de Lisboa* 2003; 8: 199-204.

Badaruddin DH, Andrews GL, Bölte S, Schilmoeller KJ, Schilmoeller G, Paul LK, Brown WS. Social and Behavioral Problems of Children with Agenesis of the Corpus Callosum. *Child Psychiatry Human Development* 2007; 38: 287-302.

Banich MT. Interhemispheric processing: Theoretical considerations and empirical approaches. In: Davidson, RJ. E Hugdahl K, organizadores. *Brain Assymetry*. Cambridge: MIT Press, Cambridge; 1995. pp. 427-50.

Basser PJ, Mattiello J, Lebihan D. Estimation of the effective selfdiffusion tensor from the NMR spin echo. *J Magn Reson* 1994; 103: 247-54.

Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. *Neuroscience Exploring the Brain*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1996.

¹ “As normas para elaboração das referências seguem as adotadas pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e da Mulher”

Bedeschi MF, Bonaglia MC, Grasso R, Pellegrini A, Garhentino RR, Battaglia MA. Agenesis of the corpus callosum: clinical and genetic study in 63 young patients. *Pediatr Neurol* 2006; 34: 186–93.

Behrens T. MR diffusion tractography: methods and applications. [Tese de doutorado]. Oxford Center for Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain and Department of Engineering Science, University of Oxford; 2004.

Benton AL, Sivan AB, Hamsher KS, Varney NR, Spreen O. Contributions to Neuropsychological Assessment A Clinical Manual. New York: Oxford University Press; 1994.

Bloom JS, Hynd GW. The Role of the Corpus Callosum in Interhemispheric Transfer of Information: Excitation or Inhibition? *Neuropsychology Review*, 2005; 15: 59-71.

Brito GN, Brito LS, Paumgarten FJ, Lins MF. Lateral preferences in Brazilian adults: an analysis with the Edinburgh Inventory. *Cortex* 1989; 25: 403-15.

Brown WS, Jeeves MA, Dietrich R, Burnison DS. Bilateral Field advantage and evoked potential interhemispheric transmission in commissurotomy and callosal agenesis. *Neuropsychologia* 1999; 37: 1165–80.

Brown WS; Paul LK. Cognitive and psychosocial deficits in agenesis of the corpus callosum with normal intelligence. *Cognitive neuropsychiatry* 2000; 5: 135-57.

Brown WS, Thrasher ED, Paul LK. Interhemispheric Stroop effects in partial and complete agenesis of the corpus callosum. *J. Int. Neuropsychol Soc* 2001; 7: 302–11.

Buchanan DC, Waterhouse GJ, West SCJr. A proposed neurophysiological basis of alexithymia. *Psychother Psychosom* 1980; 34: 248–55.

Cantero JL, Atienza M, Stickgold R, Kahana MJ, Madsen JR, Kocsis B Sleep-dependent theta oscillations in the human hippocampus and neocortex. *J Neurosci* 2003; 23: 10897–903.

Chadie A, Radi S, Trestard L, Charollais A, Eurin D , Verspyck E, Marret S. Neurodevelopmental outcome in prenatally diagnosed isolated agenesis of the corpus callosum. *Acta Pædiatrica* 2008; 97: 420-24.

Chen H. Atlas of Genetic Diagnosis and Counseling. Humana Press, 2005.

Chiarello C. A house divided? Cognitive functioning with callosal agenesis. *Brain and Language* 1980; 11: 128–58.

Collin C, Wade, DT, Davis S, Horne, V. The Barthel ADL Index: A reliability study. *International Disability Studies* 1988; 10: 61-3.

Consenza RM, Fuentes D, Malloy-Diniz LF. A Evolução das idéias sobre a relação entre cérebro, comportamento e cognição. In: Fuentes D, Malloy-Diniz LF, Camargo CHP, Consenza RM e cols. Neuropsicologia teoria e prática. Porto Alegre: Artmed. p. 15-9.

Corballis PM, Inati S, Funnell MG, Grafton ST, Gazzaniga MS. MRI assessment of spared fibers following callosotomy: A second look. *Neurology* 2001; 57: 1345-46.

Cosgrave MP, MacCarron M, Anderson M, Tyrrell J, Gill M, Lawlor BA. Cognitive Decline in Down Syndrome: a Validity/ Reliability Study of the Test for Severe Impairment. *Am J Ment Retard* 1998, 103: 193-97.

Costa DI, Azambuja LS, Portuguez MW, Costa JC. Avaliação neuropsicológica da criança. *Jornal de Pediatria* 2004; 80: 111-16.

Cyr JJ, Brooker BH. Use of appropriate formulas for selecting WAIS-R short forms. *J Consult Clin Psychol* 1984; 52: 903-05.

Dias KZ. Processamento Auditivo em Indivíduos com Síndrome de Asperger. [Tese de Doutorado]. São Paulo: Universidade Federal; Escola Paulista de Medicina; 2005.

Diogo MJD. Avaliação Funcional de Idosos com Amputação de Membros Inferiores Atendidos em um Hospital Universitário. *Rev Latino-am Enfermagem* 2003; 11: 59-65

Duarte YAO, Andrade CL, Lebrão ML. O Índice de Katz na avaliação da funcionalidade dos idosos. *Rev Esc Enferm* 2007; 41: 317-25.

Duffy HF, Iyer VG, Surwillo WW. Eletroencefalograma Clínica e Mapeamento Cerebral Topográfico Tecnologia e Prática. Rio de Janeiro: Revinter; 1999.

Figueiredo VLM. WISC-III: Escala de Inteligência Wechsler para Crianças – Adaptação e Padronização de uma Amostra Brasileira. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2002.

Finch Jr AJ, Kendall PC. WISC short forms with emotionally disturbed children *Journal of Abnormal Child Psychology* 1974; 2: 337-41.

Fischer M, Ryan SB, Dobyns MD. Mechanisms of Interhemispheric Transfer and Patterns of Cognitive Function in Acallosal Patients of Normal Intelligence. *Arch Neurol* 1992; 49: 271-77.

Flanery RC, Balling JD. Developmental Changes in Hemispheric Specialization for Tactile Spatial Ability. *Developmental Psychology* 1979; 15: 364-72.

Foldi NS, Majerovitz SD, Sheikh K, Rodriguez E. The Test for Severe Impairment: Validity with the Dementia Rating Scale and Utility as a Longitudinal Measure. *Clin Neuropsychol* 1999; 13: 22-9.

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-Mental State" A Practical Method for Grading the Cognitive State of Patients for the Clinician. *J. Psychiat* 1975; 12: 189-98.

Franzen MD, Smith-Seemiller L. Comparison among seven different short forms of the WISC-III. *Arch Clin Neuropsychol* 2001; 16: 825.

French CC, Beaumont JC. A critical review of EEG coherence studies of hemisphere function. *Int J Psychophysiol* 1984; 1: 241-54

Friederici AD, Alter K. Lateralization of auditory language functions: a dynamic dual pathway model. *Brain Lang* 2004; 89: 267-76.

Gazzaniga MS. Principles of Human Brain Organization Derived from Split-Brain Studies. *Neuron* 1995; 14: 217-28.

Gazzaniga MS. Forty-five years of split-brain research and still going strong. *Neuroscience* 2005; 6: 653-659.

Glass HC, Shaw GM, Ma C, Sherr EH. Agenesis of the Corpus Callosum in California 1983-2003: A population-Based Study. *American Journal of Medical Genetics* 2008; 146: 2495-2500.

Goh, DS. Note of selection of WISC-R short forms for different uses. *J Clin Psychol* 1980; 3: 319-21.

Goodyear PW, Bannister CM, Russell S, Rimmer S. Outcome in prenatally diagnosed fetal agenesis of the corpus callosum. *Diagn Ther* 2001; 16: 139-45.

Grogono JL. Children with agenesis of corpus callosum. *Dev Med Child Neurol* 1968; 10: 613-16.

Gutiérrez GD. Agenesis and dysgenesis of the Corpus Callosum. *Seminars in Pediatric Neurology* 2002; 9: 292-301.

Gupta JK, Lilford RJ. Assessment and management of fetal agenesis of the corpus callosum. *Prenat Diagn* 1995; 5: 301-12.

Hagmann P, Jonasson L, Maeder P, Thiran JP, Wedeen VJ, Meuli R. Understanding diffusion MR Imaging Techniques: From Scalar Diffusionweighted to Diffusion Tensor Imaging and Beyond. *Radiographics* 2006; 26: 205-23.

Harmony T, Marosi E, Fernández T, Bernal J, Silva J, Rodríguez M, Reyes A, Fernández-Bouzas A, Alonso M, Mendizábal R, et al. EEG coherences in patients with brain lesions. *Int J Neurosci* 1994; 74: 203-26.

Herrera-Graf M, Dipert ZJ, Rinton RN. Exploring the Effective Use of the Vocabulary/Block Design Short form with a Special School Population. *Educ Psychol Meas* 1996; 56: 522-28.

Hofer S, Frahm, J. Topography of the human corpus callosum revisited—Comprehensive fiber tractography using diffusion tensor magnetic resonance imaging. *NeuroImage* 2006; 32: 989-94.

Horovitz DDG, Llerena JR JC, Mattos RA. Birth defects and health strategies in Brazil: an overview. *Cad. Saúde Pública* 2005; 21: 1055-64.

Jacobs DM, Albert SM, Sano M, del Castillo-Castañeda C, Paik MC, Marder K, Bell K, Brandt J, Albert MS, Stern Y. Assessment of cognition in advanced AD: the test for severe impairment. *Neurology* 1999; 52: 1689-91.

Jeeves MA, Silver PH, Milne AB. Role of the corpus callosum in the development of a bimanual skills. *Dev. Neuropsychol* 1988; 4: 305–23.

Jeret JS, Serun C, Wiesniewski K, Fish C. Frequency of agenesis of the corpus callosum in the developmentally disable population as determined by computerized tomography. *Pediatric Neurosci* 1985; 12: 101-03.

Jeyakumar SLE, Warriner EM, Raval VV, Saadia AA. Balancing the Need for Reliability and Time Efficiency: Short Forms of the Wechsler Adult Intelligence Scale-III. *Educ Psychol Meas* 2004; 64: 71-87.

Jenkins JR, Whittemore AR, Bradley WG. MR imaging of callosal and corticocallosal dysgenesis. *Am J Neuroradiol* 1989; 10: 339–44.

John ER, Schwartz EL. The neurophysiology of information processing and Cognition. *Ann Rev Psychol* 1978; 29: 1–29.

Kamnasaran, D. Agenesis of the Corpus Callosum: Lessons from Humans and Mice. *Clin Invest Med* 2005; 28: 267-82.

Kendall BE. Dysgenesis of the corpus callosum. *Neuroradiology* 1983; 25: 239–56.

Keshavan MS, Diwadkar DA, Debellis M, Dick E, Kotwal R, Rosenberg DR, et al. Development of the corpus callosum in childhood, adolescence and early adulthood. *Life Sci*, 2002; 70: 1909-22.

Kier EL, Truwit CL. The lamina rostralis: modification of concepts concerning the anatomy, embryology, and MR appearance of the rostrum of the corpus callosum. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1997; 18: 715-22.

Kier EL, Truwit CL. The normal and abnormal genu of the corpus callosum: an evolutionary, embryologic, anatomic, and MR analysis. *Am J Neuroradiol*, 1996; 17: 1631-41.

Knecht S, Dräger B, Deppe M, Bobe L, Lohmann H, Flöel A, Ringelstein EB Henningsen H. Handedness and hemispheric language dominance in healthy humans. *Brain* 2000; 123: 2512-18.

Knyazeva M, Koeda T, Njiokiktjien C, Jonkman EJ, Kurganskaya M, de Sonnevile L, Vildavsky V. EEG coherence changes during finger tapping in acallosal and normal children: a study of inter- and intrahemispheric connectivity. *Behav Brain Res* 1997; 89: 243-58.

Koeda T, Knyazeva M, Njiokiktjien C, Jonkman EJ, De Sonnevile L, Vildavsky V. The EEG in acallosal children. Coherence values in the resting state: left hemisphere compensatory mechanism? *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1995; 95: 397-407.

Krebs A, Strobl WM, Grill F. Neurogenic hip dislocation in cerebral palsy: quality of life and results after hip reconstruction. *J Child Orthop* 2008; 2: 125–31.

Kuker W, Mayrhofer H, Mader I, Nagele T, Krageloh-Mann I. Malformations of the midline commissures: MRI findings in different forms of callosal dysgenesis. *Eur Radiol*, 2003; 13: 598-604.

Kuks JBM, Vos JE, O'Brien MJ. Coherence patterns of the infant sleep EEG in absence of the corpus callosum. *Electroenceph Clin. Neurophysiol* 1987; 66: 8-14.

Lassonde M, Sauerwein HC, Chicoine AJ. Absence of disconnection syndrome in callosal agenesis and early callosotomy: Brain reorganization or lack of structural specificity during ontogeny? *Neuropsychologia* 1991; 29: 481-95.

Lassonde MC, Sauerwein HC, Lepore F. Extent and limits of callosal plasticity: presence of disconnection symptoms in callosal agenesis. *Neuropsychology* 1995; 33: 989-1007.

Lassonde MC, Sauerwein HC, Lepore F. Agenesis of the corpus callosum. In: Zaidel E, Iacoboni M, eds. *The Parallel Brain*. Cambridge: MIT Press, 2003. p. 357-69.

Lazarev VV, Sviderskaya NE, Khomskaya ED. Changes in spatial synchronization of biopotentials during various types of intellectual activity. *Hum Physiol* 1977; 3: 187–94.

Lazarev VV. The relationship of theory and methodology in EEG studies of mental activity. *Int J Psychophysiol* 2006; 62: 384–93.

Lazarev VV, Pontes A, Mitrofanov AA, deAzevedo L.C. Interhemispheric asymmetry in EEG photic driving coherence in childhood autism. *Clinical Neurophysiology* 2010; 121: 145-52.

Lee SK, Mori S, Kim DJ, Kim SY, Kim DI. Diffusion Tensor MR Imaging Visualizes the Altered Hemispheric Fiber Connection in Callosal Dysgenesis. *Am J Neuroradiol* 2004; 25:25–8.

Lehmann D. Multichannel topography of human alpha EEG fields. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol* 1971; 31: 439-49.

Lent R. Cem bilhões de neurônios: conceitos fundamentais de neurociências. São Paulo: Atheneu; 2001.

Loewen SC, Anderson B. Reliability of the modified motor assessment scale and the Barthel Index. *Physical Therapy* 1988; 68:1077-81.

Maciel ELN, Gonçalves EP, Alvarenga VA, Polone CT, Ramos MC. Perfil Epidemiológico das Malformações Congênitas no Município de Vitória- ES. *Cadernos de Saúde Coletiva* 2006; 14: 507-18.

Mahoney FI, Barthel D. Functional Evaluation: The Barthel Index. *Maryland State Medical Journal* 1965; 14: 56-61.

Mazzola AA. Ressonância magnética: princípios de formação da imagem e aplicações em imagem funcional. *Revista Brasileira de Física Médica* 2009; 3: 117-29.

Michael I. Shevell, MD. Clinical and Diagnostic Profile of Agenesis of the Corpus Callosum. *J Child Neurol* 2002; 17:895-99.

Minguetti G, Furtado K, Agostini LC. Tomografia Computadorizada na Agenesia do Corpo Caloso: Achados em 27 casos. *Arq. Neuro-Psiquiatr* 1998; 56: 601-04.

Moes P, Schilmoeller K, Schilmoeller G. Physical, motor, sensory and developmental features associated with agenesis of the corpus callosum. *Child: care, health and development* 2009; 5: 656–72.

Moll J, Bramati I. Neuroimagem por Ressonância Magnética. In: Lent, R. Cem bilhões de Neurônios. São Paulo: Atheneu; 2001. pp 438-39.

Montadon C, Ribeiro FAZ, Lobo LVB, JR MEM, Teixeira KISS. Disgenesia do Copo Caloso e más-formações associadas: Achados de tomografia computadorizada e ressonância magnética. *Radiol Bras* 2003; 36: 311- 16.

Mori S, Zhang J. Principles of diffusion tensor imaging and its applications to basic neuroscience research. *Neuron* 2006; 51: 527–39.

Moutard ML, Kieffer V, Feingold J, Kieffer F, Lewin F, Adamsbaum C, Gélot A, Plana JC, Bogaert P, André M, Ponsot G. Agenesis of corpus callosum: prenatal diagnosis and prognosis. *Child's Nervous System Volume* 2003; 7: 471-76.

Nascimento E, Figueiredo VLM. WISC-III e WAIS-III: Alterações nas Versões Originais Americanas Decorrentes das Adaptações para Uso no Brasil. *Psicologia: Reflexão e Crítica* 2002; 15: 603-12.

Niedermeyer E, Lopes da Silva FH. *Electroencephalography: basic principles, clinical applications and related fields*. Baltimore: Urban-Schwarzenberg; 1987.

Nielsen T, Montplaisir J, Lassonde M. Decreased interhemispheric EEG coherence during sleep in agenesis of the corpus callosum. *Eur Neurol* 1993; 33: 173-76.

O'Brien. The Behavioral and Developmental Consequences of Corpus Callosal Agenesis and Aicardi Syndrome. In: Lassonde M, Jeeves MA (eds) *Callosal Agenesis: A Natural Split Brain?* New York: Plenum Press; 1994.p.235-46.

Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh Inventory. *Neuropsychologia* 1971; 9: 97–113.

Paiva FF. Metodologia de Imagens de NMR que utiliza um único pulso adiabático de inversão. Pós Graduação da Universidade de São Paulo; 2004.

Paixão CM Jr, Reichenheim ME. Uma revisão sobre instrumentos de avaliação do estado funcional do idoso. *Caderno de Saúde Pública* 2005; 21: 7-19.

Pajevic S, Pierpaoli C. Color schemes to represent the orientation of anisotropic tissues from diffusion tensor data: application to white matter fiber tract mapping in the human brain. *Magn Reson Med* 1999; 42: 526-40.

Papacostopoulos D, Crow H, Newton P. Spatiotemporal characteristics of intrinsic evoked and event related potentials in the human cortex. In: *Phythmic EEG activities and cortical functioning*. Amsterdam: Elsevier, 1980, pp.179-200.

Parrish ML, Roessmann U, Levinsohn MW. Agenesis of the corpus callosum: a study of the frequency of associated malformations. *Ann Neurol* 1979; 6: 349-54.

Paul LK, Brown SW, Adolphs Rh, Tyska JM, Richards LJ, Mukherjee P et al. Agenesis of the corpus callosum: genetic, developmental and functional aspects of connectivity. *Neuroscience* 2007; 8: 289-99.

Penfield W, Roberts, L. *Speech and Brain Mechanisms*. London: Princeton University Press, Princeton, NJ and Oxford University Press; 1959.

Pisani F, Bianchi ME, Piantelli G, Gramellini D, Bevilacqua G. Prenatal diagnosis of agenesis of corpus callosum: what is the neurodevelopmental outcome? *Pediatrics International* 2006; 48: 298-304.

Pizzagalli, DA. Eletroencephalography and High-Density Electrophysiological Source Localization. In: Cacioppo J, Tassinari LG, Bernstn GGH, organizadores. *The Handbook of Psychophysiology*. Cambridge University Press; 2007; 4: 56-84.

Rahn E, Basar E. Prestimulus EEG-activity strongly influences the auditory evoked vertex response, a new method for selective averaging. *International Journal of Neuroscience* 1993; 69: 207-20.

Raine A, Lencz T, Taylor K, Hellige JB, Bihrlé S, Lacasse L, et al. Corpus callosum abnormalities in psychopathic/antisocial individuals. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 1134-42.

Rakic P, Yakovlev PI. Development of the corpus callosum and cavum septi in man. *J Comp Neurol* 1968; 132: 45-72.

Rapin I, Klein MD. Clinical Assessment of Pediatric Disorders of Higher Cerebral Function. *Current Problems in Pediatrics* 1990; 20: 1-60.

Rebelatto JR, Morelli JG. *Fisioterapia geriátrica: a prática da assistência ao idoso*. Brasil: Manole, 2004.

Rey GJ, Feldman E, Vazquez RR. Neuropsychological Test Development and Normative Data on Hispanics. *Archives of Clinical Neuropsychology* 1999; 14: 593-601.

Richards LJ, Plachez C, Ren T. Mechanisms Regulating the Development of the Corpus Callosum and Its Agenesis in Mouse and Human. *Clin Genet* 2004; 66: 276-89.

Risse GL, Gates J, Lund G., Maxweel R, Rubens A. Interhemispheric transfer in patients with incomplete section of the corpus callosum. Anatomic verification with magnetic resonance imaging. *Arch Neurol* 1989; 46: 437-43.

Roy CW, Togneri J, Hay Pentland, B. An inter-rater reliability study of the Barthel Index. *Int J Rehabil Res* 1988; 11: 67-70.

Santos KA, Koszuoski R, Dias-da-Costa JS, Pattussi MP. Fatores associados com a incapacidade funcional em idosos do Município de Guatambu, Santa Catarina, Brasil. *Cad. Saúde Pública* 2007; 23: 2781-88.

Sattler JM. *Assessment of Children*. San Diego: Sattler; 1992.

Sattler JM, Ryan JJ. Wechsler Adult Intelligence Scale III (WAIS III): Description. In: *Assessment of Children: Cognitive Applications*. San Diego: Sattler; 2001.

Sauerwein HC, Lassonde M. Cognitive and sensory-motor functioning in the absence of the corpus callosum: neuropsychological studies in callosal agenesis and callosotomized patients. *Behav Brain Res*, 1994; 64: 229-40.

Spreen O, Strauss E. *A compendium of neuropsychological tests: administration, norms, and commentary*. New York: Oxford University Press; 2008.

Silverstein AB. Two- and four-subtest short forms of the Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised. *J Consult Clin Psychol* 1982; 50: 415-18.

Silverstein AB. An appraisal of three criteria for evaluating the usefulness of WAIS-R short forms. *J Clin Psychol* 1985; 41: 676-80.

Simões MR. Utilizações da WISC III na Avaliação Neuropsicológica de Crianças e Adolescentes. *Paidéia* 2002; 12: 113-32.

Souza SBC, Soncini N, Schönwald S, Chaves MLF. Desempenho cognitivo de pacientes esquizofrênicos destros e voluntários saudáveis. *Rev Psiquiatr RS* 2005; 27: 23-31.

Sperry RW, Gazzaniga MS, Bogen JE. Interhemispheric relationships; the neocortical commissures: syndromes of hemisphere disconnection. In: PJ Vinken e GW Bruyn, organizadores. *Handbook of Clinical Neurology*. North-Holland, Amsterdam: 1969. p. 273-290.

Springer SP, Deutsch G. Cérebro Esquerdo, Cérebro Direito. São Paulo; Santos: 2008.

Srinivasan R, Winter WR, Ding J & Nunez PL EEG and MEG coherence: Measures of functional connectivity at distinct spatial scales of neocortical dynamics. *Journal of Neuroscience Methods* 2007; 166: 41-52.

Sztrilha L. Spectrum of Corpus Callosum Agenesis. *Pediatric Neurology* 2005; 32: 94-101.

Taylor M, David AS. Agenesis of the corpus callosum: a United Kingdom series of 56 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 63: 131-34.

Thatcher, R.W., Krause, P.J. and Hrybyk, M. Cortico-cortical associations and EEG coherence: a two-compartmental model. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1986; 64: 123-43.

Thong MK, Bazlin RIR, Wong KT. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy in a developing country over a 10-year period. *Dev Med Child Neurol* 2005; 47: 474-77.

Tovar-Moll FF. Neuroplasticidade na Disgenesia do Corpo Caloso [Tese de Doutorado]. Rio de Janeiro: Pós-Graduação em Ciências Morfológicas, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2007.

Tovar-Moll F, Moll J, Oliveira-Souza R, Bramati I, Andreiuolo. Neuroplasticity in Human Callosal Dysgenesis: A diffusion tensor imaging study. *Cereb. Cortex* 2006; 17: 531-41.

Utsunomiya H, Ogasawara T, Hayashi T, Hashimoto T, Okazaki, M. Dysgenesis of the corpus callosum and associated telencephalic anomalies: MRI. *Neuroradiology* 1997; 39: 302-10.

Vondraceka P, Bednarikb J. Clinical and electrophysiological findings and long-term outcomes in paediatric patients with critical illness polyneuromyopathy. *Eur J Paediatr Neurol* 2006; 10: 176-81.

Wade D T, Collin, C. The Barthel ADL Index: a standard measure of physical disability? *Introduction Disabilities Studies* 1988; 10: 64-7.

Wahl M, Strominger Z, Jeremy RJ, Barkovich AJ, Wakahiro M. Sherr EH et al. Variability of Homotopic and Heterotopic Callosal Connectivity in Partial Agenesis of the Corpus Callosum: A 3T Diffusion Tensor Imaging and Q-Ball Tractography Study. *Am J Neuroradiol* 2009; 30: 282– 89.

Wechsler D. The measurement of adult intelligence. Baltimore: The Williams & Wilkins; 1944.

Wechsler D. Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-III): Manual. San Antonio: Psychological Corporation; 1991.

Wechsler D. WAIS-III: Administration and scoring manual. San Antonio: The Psychological Corporation; 1997.

Witelson SF. Neuroanatomical bases of the hemispheric functional specialization in the human brain: Possible developmental factors. In: Kitterle FL. *Hemispheric Communications: Mechanisms and Models*. Lawrence Erlbaum Associates; 1995. pp. 61 - 84.

Zaveri HP, Williams WJ, Sackellares JC, Beydoun A, Duckrow RB, Spencer SS. Measuring the coherence of intracranial electroencephalograms. *Clin Neurophysiol* 1999; 110: 1717–25.

10. ANEXOS

(Anexo 1)

Barthel = _____ / 100

_____ / _____ / 2009		
Nome	Nº	Data
_____	_____	_____
Idade	Sx	Escolaridade
		Pref. manual
		Procedência
		Registro

Alimentação

- 0 impossível
- 5 precisa de ajuda para cortar e passar manteiga, ou de dieta adaptada
- 10 independente

Banho

- 00 dependente
- 05 independente (ou de chuveiro)

Asseio

- 00 precisa de ajuda com os cuidados pessoais
- 05 independente: rosto/cabelos/dentes/barba (utensílios fornecidos)

Vestir-se

- 00 dependente
- 05 precisa de ajuda, mas consegue fazer a metade sozinho
- 10 independente (incluindo botões, zíperes, cadarços, etc)

Intestinos

- 0 incontinente (ou precisa de enema)
- 5 acidentes ocasionais
- 10 continente

Bexiga

- 0 incontinente; ou cateterizado e incapaz de se cuidar sozinho
- 5 acidentes ocasionais
- 10 continente

Sanitário

- 0 dependente
- 5 precisa de alguma ajuda, mas consegue fazer alguma coisa sozinho
- 10 independente (sentar e levantar, se limpar e se vestir)

Mobilidade (da cama para a cadeira e de volta)

- 0 incapaz; sem equilíbrio sentado
- 5 ajuda considerável (física, de uma ou duas pessoas); consegue se sentar
- 10 ajuda pequena (verbal ou física)
- 15 independente

Mobilidade (em superfícies planas)

- 0 incapaz de se deslocar; ou < 46 metros
- 5 independente em cadeira-de-rodas, incluindo esquinas; > 46 metros
- 10 anda com ajuda de uma pessoa (verbal ou física) > 46 metros
- 15 independente (pode usar qualquer ajuda; por exemplo: bengala) > 46 metros

Escadas

- 0 incapaz
- 5 precisa de ajuda (verbal, física; apoio: bengala)
- 10 independente

(Anexo 2)

____/____/2009 _____ Total = ____/24 Ne: _____

Teste para Comprometimento Cognitivo Grave

- 1. Desempenho Motor 1**
- A Pente**
Entregue o pente a S e diga: “*Mostre como você usa este pente*”.
1
- B Caneta e tampa**
Remova a tampa da caneta à vista de S e diga: “*Você pode colocar a tampa no alto da caneta?*”
Coloca corretamente a tampa no alto da caneta (não na ponta): 1
- C Caneta e papel**
Coloque uma folha de papel diante de S e entregue a caneta (sem tampa): “*Escreva seu nome*”.
Escreve o primeiro ou o último nome corretamente e legíveis: 1
- 2. Linguagem: Compreensão**
- A Aponte para o ouvido**
Feche os olhos
Aponta para o ouvido 1
Fecha os olhos 1
- B Canetas: vermelha, azul, verde**
Coloque as três canetas diante de S mantendo alguma distância entre elas e diga: “*Me mostre a caneta vermelha... a caneta verde*”.
Aponta a caneta vermelha 1
Aponta a caneta verde 1
- 3. Linguagem: Produção**
- A Aponte para o nariz e pergunte: “Como se chama isso?”**
1
- B Canetas: verde, vermelha**
Pegue uma caneta de cada vez e pergunte a S a cor das canetas vermelha e verde.
vermelha 1
verde 1
- C Chave**
Mostre uma chave a S e pergunte: “*Como se chama isso?*”
Acerto 1
- 4. Memória: Imediata**
- A “Preste atenção” — coloque o clipe em uma das mãos à vista de S e mostre-lhe as mãos abertas: “Em que mão está o clipe?”**
1
- B Com as mãos fechadas: “Em que mão está o clipe?”** 1
- C Mova as duas mãos para trás: “Em que mão/lado está o clipe?”** 1
- 5. Conhecimentos Gerais**
- A “Quantas orelhas nós temos?”** 1
- B Coloque as mãos com os dedos para cima e as palmas voltadas para S: “Conte quantos dedos tem aqui?”**
Considere correta, mesmo que não haja correspondência entre dedos e números. Se S dá a resposta sem contar os dedos, peça que conte de 1 a 10. 1
- C “Quantas semanas há em um ano?”**
Considere correta a resposta “52” 1
- D “Quero que você cante esta música comigo”** 1
Entoe “*Parabéns a você*” e considere a resposta correta se souber a maior parte da letra.

6. Formação de Conceitos

- A** Dois cliques grandes e uma caneta
“Qual destes é diferente do outro?” (aponta ou diz) 1
- B** Duas canetas **vermelhas**, uma caneta **verde**
Coloque uma caneta **vermelha** ao lado da caneta **verde** e entregue a outra caneta **vermelha** a S: “Coloque esta caneta ao lado da caneta de mesma cor”
1
- C** Um clipe grande de papel.
Abra as mãos diante de S e alterne o clipe de uma mão à outra 4 vezes: “Observe eu passar o clipe de uma mão para a outra. Em que mão devo colocá-lo agora?”
1
Depois que S responder, coloque o clipe na mão certa. Se S errar, diga: “Eu colocaria o clipe nesta mão. E agora, em que mão devo colocar o clipe?”
1
- 7. Memória após Intervalo**
Coloque na mesa, à vista de S: **barbante**, chave, clipe.
“Com qual destes ainda não fizemos nada até agora?” 1
- 8. Desempenho Motor 2**
Estenda a mão e diga: “Obrigado por fazer os testes”.
S aperta a mão em cumprimento. 1

(Anexo 3)

QUESTIONÁRIO DE EDIMBURGO

Indique a mão que você NORMALMENTE usa para:

- | | | |
|---|---|---|
| 1. Lançar um objeto | D | E |
| 2. Escrever | D | E |
| 3. Desenhar | D | E |
| 4. Manusear uma tesoura (ex.: para cortar papel) | D | E |
| 5. Escovar os dentes | D | E |
| 6. Cortar com faca (<i>exceto quando com garfo, para comer</i>) | D | E |
| 7. Segurar garfo/colher para comer | D | E |
| 8. Segurar a parte superior do cabo de uma vassoura | D | E |
| 9. Segurar o palito de fósforo para riscar | D | E |
| 10. Abrir a tampa de cima de uma caixa | D | E |

Não escreva abaixo desta linha

Quociente de lateralidade (QL): $QL = ([D - E] / D + E) \times 100$

QL = (_____ — _____ / _____) x 100 = _____

(Anexo 4)**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Você ou seu filho (a) está sendo convidado (a) a participar voluntariamente da pesquisa “Estudo das Alterações Neurofisiológicas em Pacientes com Disgenesia do Corpo Caloso através da Eletroencefalografia Quantitativa.” Leia atentamente as informações abaixo antes de dar o seu consentimento.

- 1) Esta pesquisa tem como objetivo estudar as alterações neurofisiológicas decorrentes de anomalias em uma estrutura cerebral denominada corpo caloso. Para tal, registramos o eletroencefalograma em indivíduos que apresentam alguma alteração nesta estrutura e em indivíduos sem prejuízo algum no corpo caloso.
- 2) Caso concorde em participar ou que seu filho (a) participe, isto não trará nenhum prejuízo ao voluntário. A gravação da atividade elétrica é não invasiva, ou seja, é realizada sem a introdução de nenhum aparelho ou agulha através da pele. Além disto, não produz interferência elétrica. Nenhum remédio será dado, apenas uma luz estroboscópica piscará em várias frequências diante dos olhos fechados do voluntário. O procedimento é absolutamente indolor e não causa nenhum tipo de dano ou seqüela.
- 3) A sua participação ou a de seu filho (a) é voluntária, ou seja, o Sr. (a) poderá negar a sua participação ou a de seu filho (a); ou afastar-se /afastá-lo (a) da pesquisa a qualquer momento, não havendo prejuízo algum ao seu tratamento ou a de seu filho (a) nesta Instituição.
- 4) A sua identidade ou a de seu filho (a) será mantida em sigilo. As informações científicas obtidas na presente pesquisa serão publicadas em meios de divulgação científica, porém a identidade dos participantes não será revelada.

APROVADO
 Válido Até 30/10/2010
 Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
 INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ
 Telefone: 2552-8481 / 2554-1700 r. 1730

Juan C. Fereira
 Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
 INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ



- 5) O Sr (a) terá a liberdade de fazer qualquer pergunta sobre este estudo antes, durante ou após a sua participação ou a de seu filho no mesmo.
- 6) O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Instituto Fernandes Figueira encontra-se a disposição para eventuais esclarecimentos ou outras providências que se façam necessárias através do email: cepiff@iff.fiocruz.br, e dos telefones: (021) 2554-1730/ fax 2552-8491.
- 7) Da mesma maneira, eu, Myriam de Carvalho Monteiro, pesquisadora responsável, coloco-me a disposição para qualquer esclarecimento. Telefones de contato: (021) 2554-1955 ou 2554-1805, email: myriammonteiro@iff.fiocruz.br.

Eu, _____ (responsável pelo voluntário _____), declaro que li (ou me foi lido) e entendi as informações contidas neste termo, que minhas perguntas foram adequadamente respondidas, e que concordo em participar ou que meu filho (a) participe da pesquisa.

Assinatura do Participante /Responsável (número da identidade)

Assinatura do Pesquisador (número da identidade)

Rio de Janeiro, ____ de ____ de ____.

APROVADO
Válido Até 30/03/2010
Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ
Telefone: 2552-8491 / 2554-1700 r. 1730

Myriam de Carvalho Monteiro
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ