

MICHEL GOMES DE MELO



**DESEMPENHO DE MEMÓRIA EM PACIENTES COM
EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL: CONTRIBUIÇÕES DAS
SUBPARTES DA FORMAÇÃO HIPOCAMPAL**

RECIFE

2016

MICHEL GOMES DE MELO

**Desempenho de memória em paciente com Epilepsia do
Lobo Temporal: contribuições das subpartes da formação
hipocampal**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento, na área de concentração em Neurociências, do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito para obtenção do título de Mestre em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Paula Rejane Bezerra Diniz.

RECIFE

2016

MICHEL GOMES DE MELO

**DESEMPENHO DE MEMÓRIA EM PACIENTES COM EPILEPSIA DO
LOBO TEMPORAL: CONTRIBUIÇÕES DAS SUBPARTES DA
FORMAÇÃO HIPOCAMPAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Neurociências.

Aprovado em: 04/03/2016.

BANCA EXAMINADORA

Profª Drª Rhowena Barbosa de Matos
Universidade Federal de Pernambuco-CAV

Profª Drª Carine Carolina Wiesiolek
Universidade Federal de Pernambuco

Profª Drª Paula Rejane Beserra Diniz
Universidade Federal de Pernambuco
Presidente da Banca

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROPSIQUIATRIA E CIÊNCIAS DO
COMPORTAMENTO

Pró-Reitoria para Assuntos de Pesquisa e Pós-Graduação
Programa de Pós-Graduação

REITOR

Prof. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

VICE-REITOR

Prof^a. Florisbela de Arruda Câmara e Siqueira Campos

PRÓ-REITOR DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Ernani Rodrigues de Carvalho Neto

DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Prof. Nicodemos Teles de Pontes Filho

COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
NEUROPSIQUIATRIA E CIÊNCIAS DO COMPORTAMENTO

Prof^a. Marcelo Moraes Valença

VICE-COORDENADORA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
NEUROPSIQUIATRIA E CIÊNCIAS DO COMPORTAMENTO

Prof^a. Sandra Lopes de Souza

CORPO DOCENTE

Ângela Amâncio dos Santos
Ana Elisa Toscano
Amaury Cantilino
Belmira Lara da Silveira Andrade da Costa
Claudia Jacques Lagranha
Everton Botelho Sougey
Gilson Edmar Gonçalves e Silva
Hilton Justino da Silva
Hildo Rocha Cirne Azevedo Filho
Hugo André de Lima Martins
João Ricardo Mendes de Oliveira
João Henrique da Costa Silva
Kátia Karina do Monte Silva
Luciana Patrízia A. de Andrade Valença
Lucio Vilar Rabelo Filho
Luiz Ataíde Junior
Marcelo Moraes Valença
Marcelo Cairrão Araújo Rodrigues
Maria Lúcia de Bustamante Simas
Maria Lúcia Gurgel da Costa
Murilo Duarte Costa Lima
Ótávio Gomes Lins
Othon Bastos Filho
Paula Rejane Beserra Diniz
Pedro Augusto Sampaio Rocha Filho
Raul Manhães de Castro
Rosana Christine C. Ximenes
Sandra Lopes de Souza
Sílvia Regina Arruda de Moraes

***A Deus, que todos os dias, incessantemente, não desiste de mim.
A minha família, que me apoia e me ensina a viver em busca de dias melhores.***

AGRADECIMENTOS

A **Deus**, a **Nossa Senhora** e a todas as **luzes** que guiam meus passos e fazem com que eu escape do laço do caçador.

Aos meus pais (**Vera e Valdemir**), por todos os esforços que fizeram e, ainda fazem, para que me tronasse/torne um ser humano ético.

A minha Avó **Severina** (Bida), por ter me ensinado, quando criança, a ter limites, além de todos os ensinamentos sobre a importância das boas relações.

A minha irmã **Michelli**, que cada dia me instiga a tentar ser um ser espiritualmente melhor.

As minhas professoras de infância que, até hoje, trago como exemplo e inspiração: **Tia Márcia, Tia Nalva, Tia Fernanda e Tia Valquíria**.

Ao **Marista**, na pessoa do **Ir. Inácio**, pela rica oportunidade que me concedeu de ter uma educação de qualidade, do ensino fundamental até a graduação, alicerçada em valores éticos.

Aos mestres que encontrei na minha formação profissional, as professoras: **Elisângela Castanha, Izabel Barreto e Paula Lima**, que para mim são modelos de excelência enquanto docentes.

As minhas amigas, enfermeiras lindas, que a graduação nos uniu. Hoje me orgulho de vocês: **Midiã e Thais**. Obrigado pela paciência de ouvir tantas e tantas vezes: “Eu tenho uma dissertação para escrever”.

A **Juamedys Pereira**, pela parceria, paciência e companheirismo. Sem seu apoio, seria mais difícil concluir essa etapa.

Ao **Café com Ciência**, obrigado por todo o companheirismo e por todas as aventuras que já passamos juntos. As melhores farras científicas são com vocês.

Ao grupo de pesquisa em Neurociência Comportamental, obrigado pelas contribuições neste trabalho.

Aos meus amigos: **Marília Gomes, Sérgio Soares, Iris Interaminense, Martha Cruz e Aislan Rafael**. Obrigado pelo apoio de todos vocês.

A banca da qualificação e defesa. Ao **Prof. Erick Conde**, obrigado pelas contribuições desde o primeiro congresso, onde apresentei meus primeiros resultados do mestrado, até as contribuições para a conclusão desta dissertação. A **Profª Rhowena Matos**, obrigado por todos os ensinamentos, principalmente no que diz respeito ao rigor metodológico, és um lindo exemplo de pesquisadora. A **Profª Sandra Lopes**, agradeço imensamente por todas as oportunidades e ensinamentos,

você é uma das pessoas que mais me inspiram, desde a graduação até hoje. A **Profª Carine Wiesiolek**, na qual me ensinou que devemos acreditar que podemos alcançar nossos objetivos, mesmo quando tudo conspira contra.

A minha SUPER orientadora, **Profª Paula Diniz**. Que sorte a minha, tê-la em minha vida profissional. É fantástico como uma única pessoa possui tantas qualidades. Eu só tenho a agradecer por todos os ensinamentos, orientações, puxões de orelha, oportunidade e amor que recebi ao longo desses, quase, quatro anos de colaboração.

A Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento, pelo acolhimento desde a graduação até hoje: **Prof. Marcelo Valença, Prof. Everton Sougey, Solange, Fátima e Thays**.

Ao **Núcleo de Telessaúde**, em especial à **Profª Magdala Novaes**, pelo acolhimento e as oportunidades.

Ao Núcleo de Enfermagem do Centro Acadêmico de Vitória, que me acolheu no período de professor substituto: **Profª Carolina Peixoto, Profª Sueli Sena, Profª Suzana Manguiera e Prof. Luiz Miguel**, obrigado pela oportunidade de aprender mais com vocês.

Aos colaboradores do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto: **Prof. Antônio Carlos, Prof. Garrido** e ao pessoal do Centro de Ciências das Imagens e Física Médica.

A **FACEPE** pelo financiamento desta pesquisa e a **CAPES** pelo apoio ao grupo de pesquisa.

***"Mesmo quando tudo parece desabar, cabe a mim decidir entre
rir ou chorar, ir ou ficar, desistir ou lutar; porque descobri,
no caminho incerto da vida, que o mais importante é o decidir."***

Cora Carolina

RESUMO

A Epilepsia do Lobo Temporal (ELT) é a forma mais refratária ao tratamento farmacológico. Esse tipo de epilepsia tem origem nas estruturas do lobo temporal, sendo o hipocampo uma das estruturas mais afetadas, apresentando diminuição do volume e, conseqüentemente, gliose, caracterizando a Esclerose Hipocampal (EH). É sabido que o hipocampo desenvolve importante papel no processo mnemônico, sendo o déficit de memória a alteração mais importante nesses pacientes. Neste contexto, o presente trabalho tem como objetivo investigar a relação do desempenho de memória nos pacientes com ELT com as subpartes da formação hipocampal. Trata-se de um estudo retrospectivo, transversal, analítico, utilizando imagens de ressonância magnética (IRM) e escores de testes neuropsicológicos de memória verbal e visual, obtidos a partir de um grupo de 60 pacientes atendidos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo, no período de 2008 a 2011. Para a obtenção dos volumes das subpartes da formação hipocampal das IRM, foi utilizado a segmentada automática pelo software FreeSurfer®, obtendo os volumes da cauda do hipocampo, pré-subículo, CA1, CA2/3, CA4/GD, subículo, fímbria e fissura hipocampal. Posteriormente, foram correlacionadas com variáveis clínicas e escores de memória. A análise das imagens revelou atrofia generalizada nas subpartes da formação hipocampal ipsilateral (EH), exceto da fissura hipocampal. Essa redução do volume interferiu diretamente no desempenho de memória verbal e visual, desses pacientes. Os pacientes com EH à direita apresentaram déficit significativos na memória visual. Já os pacientes com EH à esquerda, apresentaram déficit na memória verbal e na memória visual. Foi possível avaliar, também, que a atrofia na região CA1 está relacionada com a diminuição do desempenho de memória declarativa e que os danos no CA2/3 e CA4/GD estão envolvidos com baixo desempenho das memórias de longo prazo. Neste contexto, é possível concluir que o desempenho de memória depende de uma rede de integração íntegra e não só de regiões especializadas. Concluímos, também, que tanto a memória verbal, quando a memória visual, possui um hemisfério dominante, no entanto, o hemisfério não dominante, quando lesionado, também interfere no desempenho de memória.

Palavras-chaves: Epilepsia do Lobo Temporal. Memória. Imagem por Ressonância Magnética.

ABSTRACT

The Temporal Lobe Epilepsy (TLE) is the most resistant form of epilepsy to pharmacology treatment. This epilepsy type has its origin on the temporal lobe, which the hippocampus is one of the most affected structures, presenting volume decreasing and gliosis, characterizing the Hippocampal Sclerosis (HE). It is known that the hippocampus has an important role in the mnemonic process and the memory deficit is the most important change in these patients. So, this work aims to investigate the relationship between the memory development in the TLE patients and the hippocampal formation subparts. It is a retrospective study, transversal, analytic, using Magnetic Resonance Images (MRI) and verbal and visual memory neuropsychological tests scores obtained from a group of 60 (sixty) patients from the Hospital das Clínicas of the Ribeirão Preto Medical School, University de São Paulo between 2008 and 2011. To measure the hippocampal formation subparts volume of IRM, it was used the automatic segmented by the FreeSurfer® software, getting the volume of the hippocampo tail, presubiculum, CA1, CA2/3, CA4/DG, subiculum, fimbria and hippocampal fissure, that had been correlated with clinical variables and memory scores. The image analysis revealed a general atrophy in the hippocampal formation subparts, except the hippocampal fissure. This volume reduction had directly interfered in the declarative memory performance, verbal and visual, of these patients. The Right HE patients, presented significant visual memory deficit. The Left EH patients presented both verbal and visual memory deficit. It was also possible to evaluate that CA1 region atrophy is related to the declarative memory performance decrease and the damage in the CA2/3 and CA4/DG are related to the low performance of the long term memories. In this way, we conclude that memory performance depends on a whole integration network and not only an specific region. We also conclude that both verbal and visual memory has a dominant hemisphere, eventhough damages to the non dominant hemisphere will also interfere in te memory performance.

Keywords: Temporal Lobe Epilepsy. Memory. Magnetic Resonance Imaging.

LISTA DE ABREVIATURAS

CA – Corno de Ammon
CAAE – Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
DAE – Drogas Antiepilépticas
Dr^a – Doutora
EEG – Eletroencefalograma
EH – Esclerose Hipocampal
ELT – Epilepsia do Lobo Temporal
FMRP – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
GD – Giro Dentado
HM – Henry Molaison
IRM – Imagem por Ressonância Magnética
mm- milímetros
mm³ – milímetro cúbicos
ms – Milissegundos
mt – Transferência de Magnetização
QI – Quociente de Inteligência
RM – Ressonância Magnética
SNC – Sistema Nervoso Central
SPGR - Spoiled Gradient Recalled
TE – Tempo de Echo
TR – Tempo de Repetição
UFPE – Universidade Federal de Pernambuco
USP – Universidade de São Paulo
WMS-III – Escala Wechsler de Memória III

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Correlações do volume das subpartes da formação hipocampal com o desempenho de memória verbal e visual, imediata e tardia, nos pacientes do grupo geral (EH à esquerda ou à direita).	31
Tabela 2. Correlações do volume das subpartes da formação hipocampal com o desempenho de memória verbal e visual, imediata e tardia, nos pacientes do grupo com EH à direita.....	34
Tabela 3. Correlações do volume das subpartes da formação hipocampal com o desempenho de memória verbal e visual, imediata e tardia, no grupo de pacientes com EH à esquerda.....	37

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Volume das subpartes da formação hipocampal dos pacientes com ELT com EH à esquerda ou à direita, obtidas através de segmentação automática. Todas as subpartes da formação hipocampal apresentaram diferenças significativa de volume, quando comparada as subpartes ipsi e contralateral, avaliado pelo Teste de Mann-Whitney.29
- Figura 2.** Volume das subpartes da formação hipocampal dos pacientes com Epilepsia do Lobo temporal com EH à direita, obtidas através de segmentação automática. Todas as subpartes da formação hipocampal apresentaram diferenças significativa de volume, quando comparada as subpartes ipsi e contralateral, avaliado pelo Teste de Mann-Whitney.33
- Figura 3.** Volume das subpartes da formação hipocampal dos pacientes com Epilepsia do Lobo Temporal com EH à esquerda, obtidas através de segmentação automática. Todas as subpartes da formação hipocampal apresentaram diferenças significativa de volume, quando comparada as subpartes ipsi e contralateral, avaliado pelo Teste de Mann-Whitney.36

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
1.1	Epilepsia do Lobo Temporal	16
1.2	Fisiopatologia da Epilepsia do Lobo Temporal	16
1.3	Desempenho de memória em pacientes com ELT	17
2	OBJETIVOS	22
2.1	Geral	22
2.2	Específicos	22
3	MATERIAL E MÉTODO	24
3.1	Aspectos éticos	24
3.2	Desenho de estudo	24
3.3	Local do estudo	24
3.4	Material do estudo	24
3.5	Amostra	25
3.5.1	Critérios de inclusão	25
3.5.2	Critérios de exclusão:	26
3.6	Procedimentos metodológicos	26
3.7	Análise estatística	27
4	RESULTADOS	29
5	DISCUSSÃO	40
6	CONCLUSÃO	44
	REFERÊNCIAS	46
	ANEXO	50

Introdução

1 INTRODUÇÃO

1.1 *Epilepsia do Lobo Temporal*

A Epilepsia do Lobo Temporal (ELT) é o subtipo mais comum e refratário à terapia farmacológica dentre as epilepsias no adulto, correspondendo a 40% dos casos¹⁻³. As causas da ELT ainda não são bem elucidadas, mas alguns estudos relacionam o surgimento da ELT com históricos de lesões perinatais, traumas cranianos, crises febris, tumores, displasias corticais e fatores genéticos^{4, 5}.

Devido à tolerância as Drogas Antiepilépticas (DAE), os pacientes com ELT convivem com frequentes crises epilépticas, tendo como região de gatilho as estruturas do sistema límbico, que podem resultar em consequências cognitivas e psicossociais, comprometendo as atividades de vida diária destes pacientes^{2, 6, 7}.

Atualmente, a identificação destas regiões epileptogênicas, através de exames eletrofisiológicos e de imagem, permite maior precisão para realização de ressecção cirúrgica deste tecido, tendo como objetivo principal, o controle das crises^{3, 8-10}. Porém, não são todos os pacientes que possuem indicação e acesso ao procedimento cirúrgico e mesmo quando o procedimento é realizado, cerca de 30% a 50% dos casos não conseguem o controle total das crises, tendo que conviver com a doença pelo resto da vida⁸.

1.2 *Fisiopatologia da Epilepsia do Lobo Temporal*

Dentre as regiões do sistema límbico, o hipocampo é a estrutura mais referida como a região epileptogênica na ELT, caracterizando a Esclerose Hipocampal (EH)¹¹. A EH é o substrato fisiopatológico mais comum e clássico na ELT, identificado pela atrofia resultante da degeneração e perda seletiva de neurônios piramidais, principalmente no Corno de Ammon (CA) 1 e 3, e, também, pela reação glial grave, onde a célula da glia aumenta patologicamente, o seu citosol, caracterizando a gliose^{7, 12, 13}. Essa EH pode ser unilateral ou bilateral³.

Essas alterações relacionadas com a ELT são facilmente visualizadas em exames de Imagem por Ressonância Magnética (IRM), através da identificação da atrofia hipocampal, nas imagens ponderadas em T1, e da hiperintensidade, relacionada com o acúmulo de água durante o processo de gliose, nas imagens em FLAIR^{13, 14}. Atualmente, a IRM qualitativa é considerada o exame padrão ouro para diagnóstico da ELT e vem sendo empregada com outras técnicas de avaliação

quantitativas, potencializando a identificação dessas regiões epileptogênicas, antes mesmo do surgimento de alterações volumétricas^{13, 15}.

Além das regiões do lobo temporal mesial, outras alterações em regiões extra hipocampais e extra temporais já foram observadas nos pacientes com ELT, tais como alterações de volume e de sinal na amígdala e no corno temporal do ventrículo lateral, alteração de volume no lobo frontal, lobo temporal e núcleos da base, que podem estar relacionadas com a epileptogênese ou serem resultantes de alterações causadas pelas recorrentes crises^{3, 16}.

Ainda não se tem claro a real causa para o surgimento dessas regiões epileptogênicas, no entanto, entre as principais hipóteses estão as possíveis injúrias ao Sistema Nervoso Central (SNC), ocorridas durante a fase de desenvolvimento do encéfalo, tendo esta sido confirmada em 87% dos casos e em uma série de 572 pacientes estudados por Mathern e colaboradores^{17, 18}.

As crises epiléticas provocam uma fisiopatologia específica da ELT, que ainda não é bem elucidada, acometendo e provocando mecanismos de morte celular. Como já é sabido, as recorrentes crises estão relacionadas com altas descargas de mediadores químicos excitatórios na fenda sináptica como, por exemplo, o glutamato¹⁹. A hipótese é que essa hiperexcitabilidade pode estar relacionada com a degeneração e morte neuronal, acometendo consideravelmente mais o hipocampo, pois este possui maior susceptibilidade por possuir maior quantidade de terminações nervosas excitatórias, quando comparado com outras estruturas temporais²⁰.

1.3 Desempenho de memória em pacientes com ELT

A função de memória é crítica para o desenvolvimento das tarefas de vida diária e inclui uma variedade de habilidades específicas, em cujo núcleo está a capacidade de codificar, armazenar e evocar informações por períodos variáveis de segundos a anos²¹. Embora, frequentemente, se empregue o termo no singular, o mais adequado é referir-se às memórias, dadas suas múltiplas formas já documentadas, genericamente divididas em memória explícita e implícita^{21, 22}.

A memória de trabalho possibilita armazenar informações por curtos espaços de tempo, frequentemente para atingir objetivos imediatos, como lembrar um número de telefone ou o local onde colocou chaves. No entanto, a memória de trabalho também responde pela compreensão de sentenças durante a leitura, pela realização de cálculos matemáticos, pelo registro de novas informações ou por realizar múltiplos movimentos que compõem uma tarefa^{21, 22}.

Já a memória de longo prazo se divide em explícita, ou declarativa, refere-se ao acesso consciente a informações, diferindo da memória implícita que se expressa por modificações comportamentais ou fisiológicas na ausência de acesso consciente, do que deriva a denominação memória não declarativa^{21, 22}.

A memória implícita caracteriza-se por um domínio que inclui diversas formas de aprendizagem, as quais ocorrem no desempenho de tarefas, compondo um conjunto, do qual participam: a) a memória processual, que envolve a aprendizagem de movimentos ou ações, como nadar, utilizar talheres, andar de bicicleta, dirigir veículo automotor, entre outras; b) memória emocional, responsável pelas aproximações ou bloqueio de estímulos anteriormente neutros, como por exemplo, a preferência por comidas e a aversão a objetos ou pessoas^{21, 22}.

A memória semântica e a episódica constituem a memória explícita, ambas tem o objetivo de reter informações por longos períodos. A memória semântica envolve informações derivadas do conhecimento factual aprendido, mas cuja origem não foi registrada no tempo e no espaço. A memória episódica compromete a aprendizagem, armazenamento e resgate de informações de experiências pessoais que ocorrem no dia-a-dia, incluindo sua localização no tempo e no espaço, o que permite o detalhamento dessas informações^{21, 22}.

Ainda que os estudos sobre alterações de memória datem do Século XIX, foi o advento da neurocirurgia que possibilitou comprovar as primeiras relações entre déficits cognitivos com as reduções de áreas cerebrais. Mais recentemente, a análise de IRM de alta resolução ensejou condições para corroborar e enriquecer o conhecimento sobre essas correlações, com emprego na prática clínica, como também para análise anatomofisiológica por exames *in vivo*²³.

Neste contexto, o hipocampo tem sido apontado como estrutura fundamental para o processamento das memórias associativas, armazenamento informacional e flexibilidade de armazenamento de novas informações²³. Essa área cerebral está responsável, principalmente, pela memória episódica de tal forma que lesões aí localizadas comprometem o reconhecimento de tempo, mas especialmente de espaço e essa associação tem sido comprovada com tal evidência que as células do hipocampo são denominadas células de localização²⁴.

Tais informações relacionadas com a capacidade que o hipocampo de humanos possui para aquisição, armazenamento e evocação das informações episódicas foram comprovadas com o estudo de um paciente com ELT durante a década de 50. Henry Gustav Molaison, mais conhecido como H.M, era um adulto

jovem que apresentava epilepsia de difícil controle, após um traumatismo craniano proveniente de um acidente ao andar de bicicleta, sendo necessária a remoção de ambos os hipocampos para o controle das crises epiléticas. Após a ressecção, a capacidade de H.M para evocação de memórias retrógradas a cirurgia manteve-se intacta. No entanto, H.M não conseguia mais consolidar novas memórias, o que levou Brenda Milner, neuropsicóloga que o acompanhou durante sua vida pós-cirúrgica, a concluir que as memórias explícitas de longa duração dependem do hipocampo para sua consolidação²⁵⁻²⁸.

Como visto, o hipocampo desempenha um papel importante no processamento de memória. No entanto, ele é apenas um dos elementos nas redes de estruturas cerebrais corticais e subcorticais que suportam funções de memória. Diferentes subtipos de memória utilizam diferentes estruturas cerebrais ou redes, mas também há alguma sobreposição. Por exemplo, regiões como o lobo parietal (porção posterior e a inferior); medial do temporal; dorsomedial, ventromedial, inferior e lateral do pré-frontal e cíngulo posterior estão envolvidos no processamento de memória semântica, enquanto o hipocampo, temporal anterior, pré-frontal, precuneus, parietal lateral e cíngulo anterior estão envolvidos na memória episódica^{23, 24}.

Dentro de um circuito, diferentes estruturas cerebrais e, às vezes, até diferentes partes da mesma estrutura cerebral são especializados em diferentes aspectos do processo. Estudos de imagem funcional mostram atividade no córtex pré-frontal esquerdo durante a codificação da informação verbal e no córtex pré-frontal direito durante a recuperação²³. O hipocampo, por outro lado, é um exemplo de especialização dentro de uma única estrutura do cérebro. Ele é composto por subpartes histologicamente distintas, como o subículo, CA 1-4 e giro denteado (GD) e possui regiões circunvizinhas que também estão envolvidas no processo de memória, como o giro parahipocampal e fímbria, constituindo o que chamamos de formação hipocampal²⁹. Estas diferenças histológicas também se traduzem em diferenças funcionais. Estudos em animais sugerem que a GD e CA3 são os principais responsáveis para a codificação e a recuperação imediata, enquanto CA1 é responsável pela recuperação tardia e detecção de novas informações, ou seja, funções associadas com o reconhecimento²³.

Considerando a complexidade dos processos de memória e das redes especializadas, que envolvem estruturas corticais e subcorticais, qualquer interrupção, independentemente da localização, poderá ocasionar prejuízo ao

desempenho da rede, bem como, na função que a mesma desempenha²³. A gravidade do déficit varia dependendo da função da estrutura afetada e da capacidade, dos demais membros desta rede, em compensar a disfunção²³. É de fundamental importância a compreensão dos danos ocasionados pela ELT às subpartes da formação, além de como esses dados interferem no desempenho de memória, para um melhor entendimento do funcionamento do circuito neuronal responsável pelo processo mnemônico, contribuindo para um melhor prognóstico dos pacientes com ELT.

Objetivos

2 OBJETIVOS

2.1 *Geral*

Explorar os danos nas subpartes da formação hipocampal ocasionados pela Epilepsia do Lobo Temporal, associada à Esclerose Hipocampal e verificar como essas alterações interferem para o desempenho de memória verbal e visual.

2.2 *Específicos*

- I. Descrever o perfil clínico dos pacientes com Epilepsia do Lobo Temporal.
- II. Avaliar os volumes das subpartes da formação hipocampal ipsilateral e contralateral à esclerose hipocampal.
- III. Verificar se o desempenho de memória sofre interferência da lateralidade da esclerose hipocampal.
- IV. Correlacionar os volumes das subpartes da formação hipocampal com variáveis clínicas e os escores nos testes de memória.

Material e Método

3 MATERIAL E MÉTODO

3.1 Aspectos éticos

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da UFPE e do Hospital das Clínicas FMRP-USP, sob CAAE: 34521814.9.3001.5440, em cumprimento ao que determina a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

3.2 Desenho de estudo

O estudo foi do tipo retrospectivo, transversal, analítico, com base em dados secundários, coletados para a construção da tese de doutorado de Dr^a. Paula Rejane Beserra Diniz, intitulada “*Alterações Extra-hipocampais em Pacientes com Epilepsia do Lobo Temporal*”, defendida em 2011, na Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo (FMRP-USP).

3.3 Local do estudo

Por se tratar de estudo com dados secundários, admitiu-se como local do estudo a FMRP-USP, São Paulo, onde foram coletadas as informações que compõem o banco de dados. Porém, as análises foram realizadas no Núcleo de Telessaúde do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

3.4 Material do estudo

O material de estudo foi composto por imagens de IRM e escores dos testes neuropsicológicos, coletados a partir de um grupo de pacientes atendidos no Hospital das Clínicas da FMRP-USP, no período de novembro de 2008 a 2011.

As imagens foram adquiridas em equipamento de RM com supercondutor de 3 Tesla, modelo Achieva®, marca Philips®, instalado no Serviço de Radiodiagnóstico do Hospital das Clínicas da FMRP-USP, em regular estado de manutenção, com campo gradiente de 25 mT, bobina receptora e emissora de radiofrequência do tipo gaiola para cabeça, com polarização circular, comercialmente disponível.

Foi utilizada uma sequência ponderada no tempo da relaxação longitudinal (T1), Spoiled Gradient Recalled (SPGR), volumétrica echo 3D de alta resolução; Tempo de Repetição (TR) entre pulsos iguais de 7.3 ms; tempo entre o pulso de 90° e o

sinal de Echo (TE) de 3.4 ms; no plano sagital, com 1 mm de espessura de corte, resultando em um voxel isotrópico de 1 mm³ cobrindo todo o encéfalo.

Já os escores dos testes neuropsicológicos foram obtidos através da avaliação da memória episódica para conteúdos verbais pelo subteste Memória Lógica, chamado de Escala de Memória de Wechsler III (WMS-III). Esse subteste consiste na leitura de duas histórias pelo examinador, à qual se segue a solicitação para que o paciente evoque de imediato um número de ideias, bem como o faça decorridos 30 minutos da leitura (memória de curto e longo prazo, respectivamente). Segue-se o cálculo do percentual de retenção, expresso pela razão entre evocação tardia e evocação imediata. A avaliação da memória episódica para conteúdos não-verbais foi realizada com o subteste Reprodução Visual, que integra a WMS-III. Essa avaliação consiste na habilidade em reproduzir desenhos geométricos apresentados pelo examinador, por um curto período de tempo. Nesse teste, o efeito das habilidades construtivas e perceptuais sobre o desempenho pode representar mais as perdas do que a quantidade de informação apreendida³⁰.

3.5 Amostra

A amostra do estudo foi obtida por conveniência, onde todos os pacientes com ELT que realizaram a cirurgia de ressecção de um dos hipocampos foram convidados a participar da pesquisa. Obtivemos um total de 60 pacientes com ELT-EH com idade média de 40 anos (± 10), sendo 53% do sexo masculino, apresentando uma predominância na dominância manual à direita (92%), verificada através do questionário de lateralidade adaptado por Briggs e Nebes³¹. Quanto à lateralidade da Esclerose Hipocampal, 60% dos pacientes foram comprovados tê-la no lobo temporal direito por meio de exame histopatológico realizado após a cirurgia de ressecção do foco epiléptico.

3.5.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo, pacientes cujos dados obtidos durante a anamnese, exame neurológico, Eletroencefalograma (EEG) de rotina e IRM sugeriram o diagnóstico de ELT-EH, a saber:

- Semiologia ictal compatível com ELT, geralmente iniciando com sintomas autonômicos, psíquicos ou fenômenos sensoriais do tipo epigástricos, olfatórios ou

gustativos; seguidos de parada comportamental, automatismos oroalimentares e gestuais. Pacientes com crises parciais motoras com automatismos típicos de ELT sem aura também foram incluídos;

- Eletroencefalograma (EEG) de escalpe com paroxismos epileptiformes exclusivamente na região temporal anterior ou mesial;

- Nenhuma outra lesão além de aumento de sinal e diminuição de volume do hipocampo identificada pela IRM, sinais que foram interpretados como sugestivos de esclerose hipocampal.

- Pacientes que foram submetidos à cirurgia e que, portanto, apresentam a confirmação histopatológica da EH.

3.5.2 *Crítérios de exclusão:*

Características clínicas que colocassem o diagnóstico de ELT-EH em dúvida foram consideradas critérios de exclusão:

- Presença de anormalidades focais ao exame neurológico;
- Descargas interictais generalizadas ou extratemporais ao EEG de escalpe;
- Outras lesões do SNC visualizadas pela IRM que não a atrofia e aumento de sinal nos hipocampos, à exceção da neurocisticercose forma calcificada que foi considerada doença coincidente.

- Rebaixamento cognitivo revelado pelo exame neuropsicológico (Quociente de Inteligência < 60);

- EEG ictal não compatível com crises originadas no lobo temporal durante a avaliação pelo vídeo EEG.

3.6 *Procedimentos metodológicos*

Inicialmente foram analisadas as variáveis clínicas que incluíam a idade; expressa em anos completos; o sexo, categorizado em masculino ou feminino; capacidade intelectual, avaliado pelo Quociente de Inteligência (QI); tempo de doença e frequência de crises. Essas variáveis foram previamente obtidas durante o estudo anterior.

Ainda na análise do banco de dados secundários, foram analisadas as variáveis relacionadas às pontuações obtidas nos testes neuropsicológicos para avaliação da memória, coletados por equipe de neuropsicólogas do Hospital das

Clínicas da FMRP-USP. Posteriormente, utilizando o software FreeSurfer[®], as IRM que compuseram o banco de dados foram segmentadas obtendo os valores de volume das subpartes da formação hipocampal (cauda do hipocampo, pré-subículo, CA1, CA2/3, CA4/CD, subículo, fímbria e fissura hipocampal)^{13, 32, 33}. Para evitar a interferência de fatores ligados ao biótipo do paciente, os volumes foram normalizados utilizando o volume intracraniano total e posteriormente, expressos em porcentagem¹⁵.

3.7 *Análise estatística*

A tabulação de dados foi realizada através do software Excel, na versão 2010, utilizando dupla entrada dos dados com o objetivo de minimizar os erros referentes à digitação e inconsistência de informações.

Para as variáveis de descrição amostral, foram empregadas distribuições de frequências absolutas e relativas, assim como média, desvio padrão e valores mínimo e máximo, para as variáveis quantitativas de idade, pontuações nos testes neuropsicológicos e volumes das regiões de interesse. Para avaliação das diferenças das subpartes da formação hipocampal ipsilateral e contralateral, foi utilizado o teste de Mann-Whitney para obtenção do *p*-valor.

Para avaliação da normalidade da amostra, foi utilizado o teste de normalidade Kolmogorov-Smirnov. Para as análises de correlação entre os volumes das subpartes da formação hipocampal com as variáveis clínicas e os escores de memória, foi utilizado o teste de Pearson para os dados paramétricos e o teste de Spearman para os dados não paramétricos. Os resultados foram expressos em tabelas e gráficos obedecendo às normas de construção tabular.

Para essa análise foram considerados três grupos:

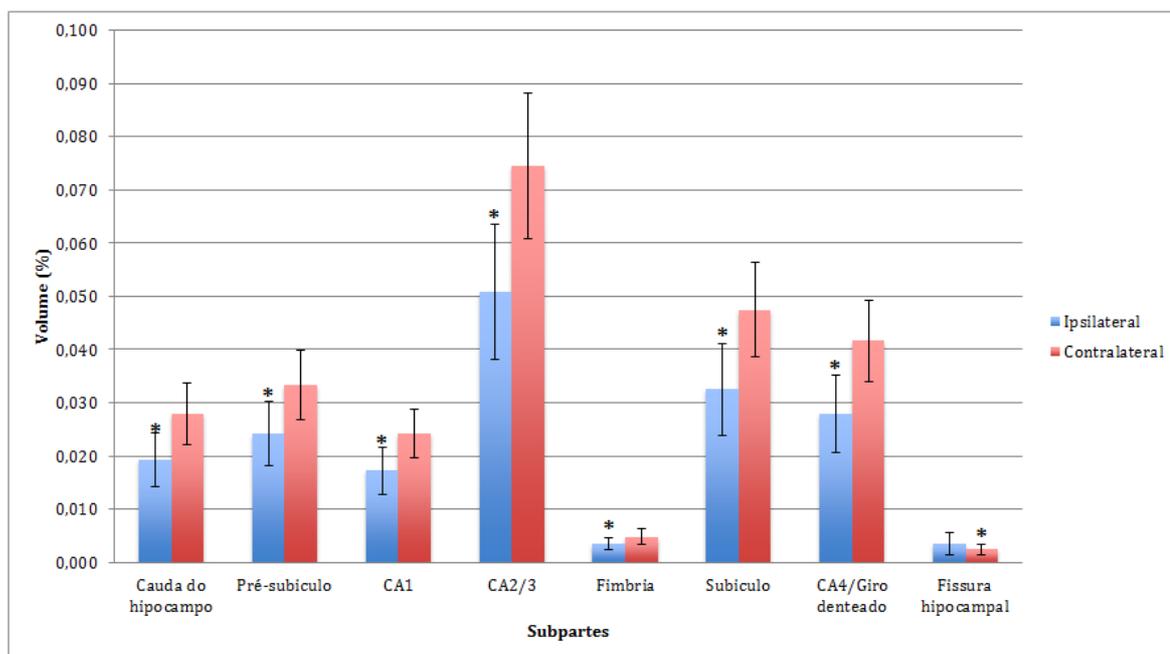
- Grupo geral: Toda a amostra, pacientes com EH à esquerda ou à direita.
- Grupo com EH à esquerda: Paciente apenas com EH à esquerda.
- Grupo com EH à direita: Paciente apenas com EH à direita

Resultados

4 RESULTADOS

Os pacientes apresentaram tempo médio de doença de 31 anos (± 13) e tinham uma média de 9 (± 10) crises epilépticas mensais. É importante ressaltar que todos os pacientes faziam uso de DAE.

Na comparação do volume das subpartes da formação hipocampal no grupo geral (de pacientes com EH à direita ou à esquerda) foi possível observar a atrofia de todas as subpartes, exceto da fissura hipocampal, que se apresentou discretamente maior no hipocampo ipsilateral. Essas diferenças no volume foram estatisticamente significativas em todas as subpartes ($p < 0,001$), como podemos observar na figura 1.



* $p < 0,001$

Figura 1. Volume das subpartes da formação hipocampal dos pacientes com ELT com EH à esquerda ou à direita, obtidas através de segmentação automática. Todas as subpartes da formação hipocampal apresentaram diferenças significativa de volume ($p < 0,001$), quando comparada os volumes das subpartes ipsi e contralateral, avaliado pelo Teste de Mann-Whitney.

Ainda na avaliação geral, foram testadas as correlações entre os volumes das subpartes da formação hipocampal com a dominância manual, QI, tempo de doença e frequência das crises epilépticas. Não houve correlação entre os volumes das subpartes da formação hipocampal com a dominância manual e com a frequência de

crises epilépticas. Porém, os volumes das subpartes da formação hipocampal com o QI, correlacionaram-se positivamente, especificamente com o pré-subículo e a fímbria ipsilateral com $p < 0,05$ (índice de correlação de 0,26 e 0,30, respectivamente). Já o tempo de doença correlacionou-se negativamente com a memória visual tardia (após 30 minutos da apresentação do estímulo) com $p < 0,05$ e índice de correlação -0,25.

Ainda neste grupo, foram realizados os testes de correlação entre os volumes das subpartes da formação hipocampal, ipsi e contralateral, com os escores dos testes de memória imediata e 30 minutos após a apresentação do mesmo estímulo (tardia). Houve correlação positiva do volume da fímbria ipsilateral com a memória verbal imediata e tardia ($p < 0,05$). Já o volume da cauda do hipocampo, da fímbria e a da fissura hipocampal contralateral correlacionaram positivamente com a memória visual imediata com $p < 0,001$, assim como o volume do CA2/3 e CA4/GD contralateral correlacionaram-se positivamente com o mesmo tipo de memória, com $p < 0,05$. Na memória visual tardia, houve correlação com o volume do pré-subículo, CA2/3, CA4/GD ($p < 0,001$) e do volume do CA1, fímbria e subículo ($p < 0,05$) ipsilaterais (Tabela 1).

Tabela 1. Correlações do volume das subpartes da formação hipocampal com o desempenho de memória verbal e visual, imediata e tardia, nos pacientes do grupo geral (EH à esquerda ou à direita).

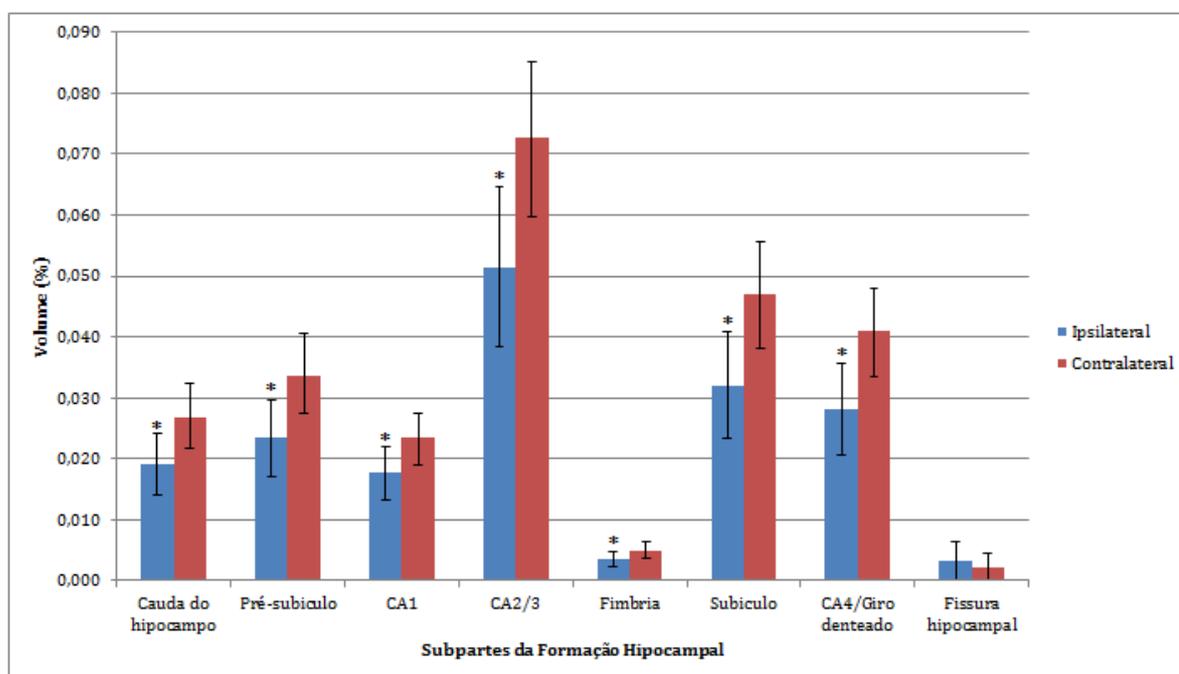
Subpartes dos Hipocampos	Memória Verbal Imediata		Memória Verbal Tardia		Memória Visual Imediata		Memória Visual Tardia	
	Valor de p	Coefficiente de Correlação	Valor de p	Coefficiente de Correlação	Valor de p	Coefficiente de Correlação	Valor de p	Coefficiente de Correlação
Hipocampo Ipsilateral								
Cauda do Hipocampo	0,505	-0,086	0,750	-0,041	0,374	0,115	0,117	0,201
Pré-subículo	0,174	0,174	0,308	0,131	0,534	0,080	<0,001**	0,428
CA1	0,484	-0,090	0,845	-0,025	0,585	-0,071	0,009*	0,327
CA2/3	0,439	0,100	0,621	0,063	0,260	0,145	<0,001**	0,489
Fímbria	0,028*	0,278	0,030*	0,275	0,290	0,136	0,007*	0,340
Subículo	0,739	0,043	0,585	0,070	0,184	0,171	0,005*	0,355
CA4/GD	0,582	0,071	0,815	0,030	0,190	0,169	<0,001**	0,420
Fissura hipocampal	0,698	0,050	0,579	0,071	0,218	0,158	0,331	-0,125
Hipocampo Contralateral								
Cauda do Hipocampo	0,989	0,001	0,688	-0,052	<0,001**	0,414	0,681	0,053
Pré-subículo	0,328	0,126	0,317	0,129	0,115	0,202	0,418	0,105

CA1	0,995	0,000	0,758	-0,039	0,082	0,222	0,982	0,003
CA2/3	0,168	0,177	0,407	0,107	0,002*	0,382	0,930	0,011
Fímbria	0,623	0,063	0,626	0,063	<0,001**	0,462	0,908	0,015
Subículo	0,669	0,055	0,531	0,081	0,463	-0,094	0,820	0,029
CA4/GD	0,243	0,150	0,428	0,102	0,008*	0,332	0,786	0,035
Fissura hipocampal	0,741	-0,042	0,661	0,057	<0,001**	0,467	0,367	-0,116

* $P < 0,05$, ** $p < 0,001$

Posteriormente, as avaliações de volume das subpartes da formação hipocampal e suas correlações com os escores dos testes de memória, foram realizadas nos subgrupos (pacientes com lesão à direita e, posteriormente, pacientes com lesão à esquerda).

Na avaliação do volume das subpartes da formação hipocampal nos pacientes com EH à direita, foi possível observar a atrofia significativa ($p < 0,05$) em todas as subpartes, exceto da fissura hipocampal, que se apresentou discretamente maior no hipocampo ipsilateral e essa diferença não foi estatisticamente significativa, como observado na figura 2.



* $p < 0,05$

Figura 2. Volume das subpartes da formação hipocampal dos pacientes com Epilepsia do Lobo temporal com EH à direita, obtidas através de segmentação automática. Todas as subpartes da formação hipocampal apresentaram diferenças significativa de volume ($p < 0,05$), quando comparada os volumes das subpartes ipsi e contralateral, avaliado pelo Teste de Mann-Whitney.

Nos pacientes com EH à direita houve correlação positivada do volume da região CA2/3 contralateral com a memória verbal imediata, o volume do pré-subículo ipsilateral com a memória visual imediata e tardia e o volume do CA2/3 e CA4/GD ipsilateral também com a memorial visual tardia, todos com $p < 0,05$ (Tabela 2).

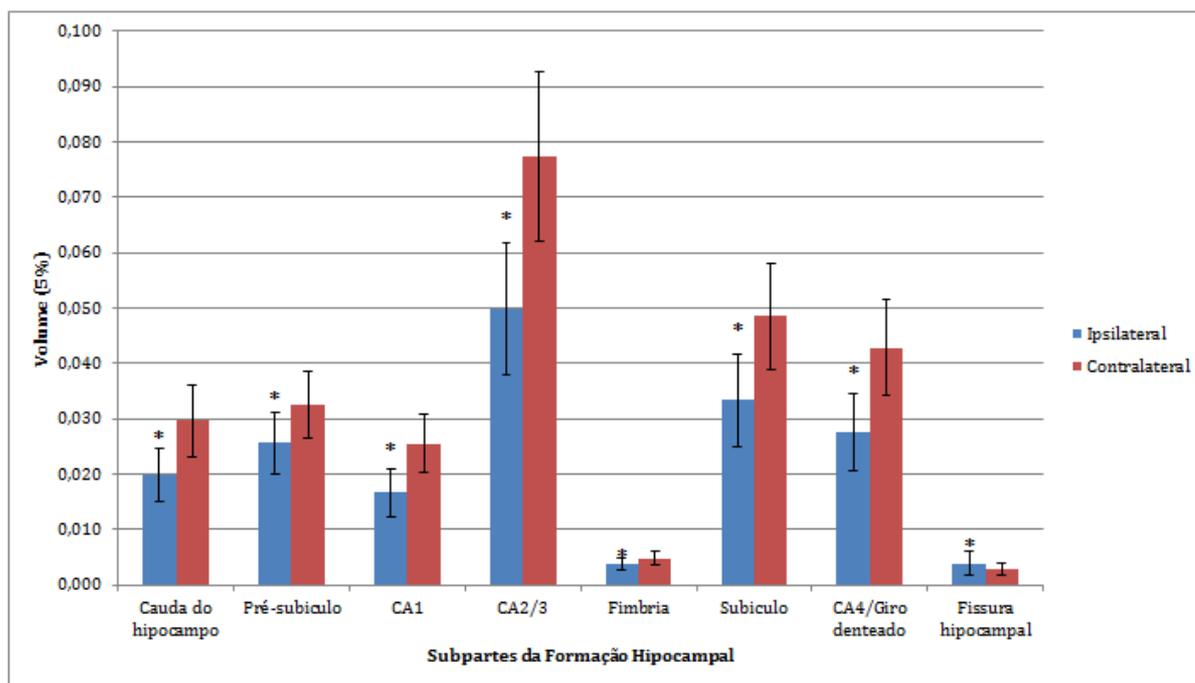
Tabela 2. Correlações do volume das subpartes da formação hipocampal com o desempenho de memória verbal e visual, imediata e tardia, nos pacientes do grupo com EH à direita.

Subpartes dos Hipocampos	Memória Verbal Imediata		Memória Verbal Tardia		Memória Visual Imediata		Memória Visual Tardia	
	Valor de p	Coefficiente de Correlação	Valor de p	Coefficiente de Correlação	Valor de p	Coefficiente de Correlação	Valor de p	Coefficiente de Correlação
Hipocampo Ipsilateral								
Cauda do Hipocampo	0,482	-0,119	0,481	-0,119	0,516	0,110	0,163	0,234
Pré-subículo	0,548	0,102	0,919	0,017	0,044*	0,333	0,038*	0,343
CA1	0,093	-0,280	0,189	-0,221	0,887	0,024	0,103	0,272
CA2/3	0,847	-0,033	0,465	-0,124	0,198	0,22	0,013*	0,403
Fímbria	0,164	0,233	0,167	0,232	0,272	0,185	0,177	0,226
Subículo	0,632	-0,081	0,809	-0,041	0,364	0,153	0,112	0,266
CA4/GD	0,810	-0,049	0,476	-0,120	0,263	0,189	0,029*	0,360
Fissura hipocampal	0,409	0,140	0,144	0,245	0,590	0,091	0,895	-0,022
Hipocampo Contralateral								
Cauda do Hipocampo	0,463	0,124	0,881	-0,025	0,766	0,050	0,858	0,030
Pré-subículo	0,194	0,218	0,413	0,138	0,294	0,177	0,391	0,14

CA1	0,629	-0,082	0,444	-0,130	0,109	-0,268	0,503	-0,113
CA2/3	0,048*	0,328	0,500	0,114	0,745	0,055	0,718	-0,061
Fímbria	0,935	0,014	0,908	0,020	0,880	-0,026	0,255	-0,192
Subículo	0,715	0,062	0,813	0,040	0,783	-0,047	0,993	0,001
CA4/GD	0,111	0,267	0,618	0,084	0,835	0,035	0,873	-0,027
Fissura hipocampal	0,603	0,088	0,286	0,180	0,724	-0,060	0,406	-0,141

* $P < 0,05$, ** $p < 0,001$

Nos pacientes com EH à esquerda, os volumes das subpartes da formação hipocampal ipsilateral apresentavam-se atrofiados ($p < 0,05$) em todas as subpartes, exceto da fissura hipocampal, que se apresentou significativamente maior no hipocampo ipsilateral.



* $p < 0,05$

Figura 3. Volume das subpartes da formação hipocampal dos pacientes com Epilepsia do Lobo Temporal com EH à esquerda, obtidas através de segmentação automática. Todas as subpartes da formação hipocampal apresentaram diferenças significativa de volume ($p < 0,05$), quando comparada os volumes das subpartes ipsi e contralateral, avaliado pelo Teste de Mann-Whitney.

Já as correlações com os escores de memória, o volume do pré-subículo, CA2/3 e fímbria ipsilateral correlacionaram positivamente com a memória verbal tardia com $p < 0,05$. Na memória visual, o volume da fímbria contralateral apresentou correlação positiva na bateria imediata. Já na memória visual tardia, houve correlação positiva com o volume do pré-subículo, fímbria, subículo e CA4/GD ipsilateral com $p < 0,05$ e com o volume do CA2/3 com $p < 0,001$.

Tabela 3. Correlações do volume das subpartes da formação hipocampal com o desempenho de memória verbal e visual, imediata e tardia, no grupo de pacientes com EH à esquerda.

Subpartes dos Hipocampos	Memória Verbal Imediata		Memória Verbal Tardia		Memória Visual Imediata		Memória Visual Tardia	
	Valor de <i>p</i>	Coefficiente de Correlação	Valor de <i>p</i>	Coefficiente de Correlação	Valor de <i>p</i>	Coefficiente de Correlação	Valor de <i>p</i>	Coefficiente de Correlação
Hipocampo Ipsilateral								
Cauda do Hipocampo	0,833	-0,046	0,857	0,040	0,498	0,149	0,415	0,178
Pré-subículo	0,124	0,328	0,027*	0,460	0,292	0,229	0,003*	0,594
CA1	0,879	0,034	0,326	0,214	0,414	0,179	0,080	0,373
CA2/3	0,253	0,248	0,049*	0,415	0,278	0,236	0,001**	0,633
Fímbria	0,244	0,253	0,031*	0,232	0,095	0,356	0,029*	0,455
Subículo	0,348	0,204	0,205	0,450	0,620	0,109	0,010*	0,507
CA4/GD	0,395	0,186	0,171	0,295	0,337	0,209	0,014*	0,458
Fissura hipocampal	0,895	-0,029	0,412	-0,179	0,771	-0,064	0,107	-0,344
Hipocampo Contralateral								
Cauda do Hipocampo	0,619	-0,109	0,944	0,015	0,428	0,174	0,514	0,143
Pré-subículo	0,711	-0,082	0,964	0,010	0,383	0,191	0,405	0,182
CA1	0,880	0,033	0,447	0,166	0,419	0,177	0,600	0,115

CA2/3	0,980	-0,005	0,535	0,136	0,335	0,210	0,517	0,142
Fimbria	0,339	0,209	0,340	0,208	0,028*	0,46	0,127	0,328
Subículo	0,634	-0,105	0,896	0,029	0,558	0,129	0,743	0,072
CA4/GD	0,856	-0,040	0,477	0,156	0,345	0,206	0,458	0,163
Fissura hipocampal	0,106	-0,346	0,526	-0,139	0,536	-0,136	0,467	-0,159

* $P < 0,05$, ** $p < 0,001$

Discussão

5 DISCUSSÃO

O objetivo desse trabalho foi verificar a interferência dos danos nas subpartes do hipocampo, ocasionados pela Epilepsia do Lobo Temporal, associada à Esclerose Hipocampal, com o desempenho de memória verbal e visual. Encontramos diferença volumétrica entre as subpartes da formação hipocampal, ipsi versus contralateral, dos pacientes analisados. Exceto o volume da fissura hipocampal ipsilateral, que se apresentou aumentada comparada com a contralateral. Esta atrofia generalizada é esperada e já relatada na literatura, devido à localização do foco epiléptico, que caracteriza a fisiopatologia da ELT^{7, 12-14}.

O aumento da fissura hipocampal deve-se a atrofia nas outras subpartes. É sabido que essa região é limitada pelas bordas das demais subpartes e nela está contido líquido cefalorraquidiano³⁴. Com a atrofia das subpartes, conseqüentemente, o volume dessa região é aumentado. No entanto, observamos que os pacientes com EH à direita, apresentaram menor volume desta subparte, quando comparados com os pacientes com EH à esquerda. Esse achado indica que os pacientes com EH à direita apresentam um menor grau de atrofia das outras subpartes da formação hipocampal, resultando em menores danos cognitivos.

Em estudos transversais anteriores, com pacientes com ELT, foram observadas correlações entre a gravidade da atrofia dos volumes do hipocampo com variáveis clínicas, como por exemplo, duração das crises, frequências das crises e funções neuropsicológicas^{14, 35}. No entanto, não encontramos relação dos volumes das subpartes da formação hipocampal com o tempo de doenças e/ou frequência das crises. Trabalhos com amostras semelhantes tem demonstrado que a temporalidade da doença não está diretamente relacionada com alterações de volume. Porém, quanto mais cedo é o surgimento da epilepsia, maiores são as repercussões anatômicas e funcionais no SNC, justificado pela vulnerabilidade deste na fase da infância e adolescência^{36, 37}. Já em relação à frequência das crises, a literatura demonstra que não existe correlação direta como volume das subpartes da formação hipocampal, podendo esta, ser apenas, um fator de agravo para a redução de volume das subpartes. Porém, existem outros fatores que contribuem significativamente com a redução de volume no hipocampo, como por exemplo, o uso de DAE^{36, 38}.

Encontramos, também, que pacientes com EH à direita apresentaram correlações positivas entre o volume das subpartes da formação hipocampal com os escores de memória visual, tanto na bateria imediata, como na tardia, corroborando com as hipóteses da literatura no qual demonstram que o hipocampo direito é mais especializado na aquisição, armazenamento e evocação das memórias visuais^{39, 40}. Já os pacientes com lesão à esquerda, apresentaram correlações do volume das subpartes ipsilaterais com escores de memória verbal tardia, como também apresentaram a memória visual tardia, reforçando a hipótese de que a participação do hipocampo esquerdo não está, apenas, limitada à memória verbal. Resultados parecidos foram encontrados por Peng e colaboradores, que avaliou 62 pacientes com ELT⁴⁰.

Este maior comprometimento de memória nos pacientes com EH à esquerda pode ser justificado pelo fato de 92% dos pacientes apresentam dominância à direita. Esses pacientes com dominância manual à direita, possuem o hemisfério esquerdo como dominante, sendo este responsável por maiores funções cognitivas. Sendo assim, lesão nesse hemisfério tem maiores repercussões cognitivas, quando comparado com lesões no hemisfério não dominante⁴¹.

E por fim, quanto às contribuições das subpartes, encontramos participação das diferentes subpartes do hipocampo nos diferentes grupos, pois é sabido que os circuitos do hipocampo são críticos para o desempenho de funções mnemônicas. As interrupções desses circuitos, certamente, resultaram em danos nesta rede e conseqüentemente, no desempenho das funções mnemônicas, mesmo com a integridade de regiões circunvizinhas²³. No entanto, a cauda do hipocampo e a fissura hipocampal não apresentaram nenhuma correlação com o desempenho de memória.

Outro achado importante no nosso trabalho diz respeito à região CA1, descrita na literatura como região que não influencia nas memórias declarativas, no entanto, em nossa amostra encontramos correlação significativa na memória visual tardia do grupo geral e uma tendência à correlação no grupo com lesão à esquerda, também na memória visual tardia, evidenciando que essa região pode contribuir sim no desempenho de memória declarativa e que, talvez, poderia apresentar-se mais significativa em uma amostra com um N maior³⁸.

Já as regiões CA2/3 e CA4/GD apresentaram correlação significativa, em todos os grupos, com memória visual tardia, reforçando a sua participação com o potencial de longa duração. Estas regiões possuem células granulares que estão associadas com a potenciação de longa duração que ocorre pela via de células musgosas, projetando axônio das células granulares para as células piramidais da região CA3 e pela via perfurante, que se projeta a partir do córtex entorrinal para as células granulares do giro dentado (CA4/GD)⁴².

Das limitações do nosso estudo, podemos destacar o uso de DAE antes das avaliações neuropsicológicas, pois a literatura já relata que estes podem provocar, quando em uso contínuo, alterações no desempenho neuropsicológico dos pacientes^{43, 44}. Outra possível limitação do nosso estudo é a ausência da análise morfológica do histopatológico das subpartes da formação hipocampal, que poderia contribuir para um melhor entendimento das alterações celulares nessas regiões. E, por fim, uma amostra com N maior poderia apresentar maior grau de significação nas análises de correlação.

Conclusão

6 CONCLUSÃO

Concluimos que pacientes com ELT apresentam atrofia generalizada nas subpartes da formação hipocampal, exceto na fissura hipocampal e que essa alteração no volume, interfere no desempenho das memórias declarativas, visual e verbal. No entanto, percebemos que o desempenho de memória não está relacionado, exclusivamente, com uma única subparte, mas com um circuito que, quando interrompido, repercute no padrão de memória. Neste contexto, encontramos uma correlação do volume das subpartes com o desempenho de memória visual tardia nos paciente com EH à direita. Já os pacientes com EH à esquerda, apresentaram correlação do volume das subpartes da formação hipocampal na memória verbal tardia, como também, com a memória visual tardia. Não encontramos, correlação significativa entre o volume das subpartes da formação hipocampal com as variáveis clínicas.

Referências Bibliográficas

REFERÊNCIAS

1. Chiang S, Levin HS, Wilde E, Haneef Z. White matter structural connectivity changes correlate with epilepsy duration in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res.* 2016 Feb;120:37-46.
2. Monti G, Meletti S. Emotion recognition in temporal lobe epilepsy: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2015 Aug;55:280-93.
3. Andrade-Valença LPA, Valença MM, Velasco TR, Leite JoP. Epilepsia do lobo temporal mesial associada À esclerose hipocampal. *J Epilepsy Clin Neurophysiol.* 2006;12(1):31-6.
4. Fernandes MJdS. Epilepsia do lobo temporal: mecanismos e perspectivas. *estudos avançados.*27(77):85-98.
5. Gataullina S, Dulac O, Bulteau C. Temporal lobe epilepsy in infants and children. *Rev Neurol (Paris).* 2015 Mar;171(3):252-8.
6. Wang WH, Shih YH, Yu HY, Yen DJ, Lin YY, Kwan SY, et al. Theory of mind and social functioning in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia.* 2015 Jul;56(7):1117-23.
7. Asadi-Pooya AA, Sperling MR. Age at onset in patients with medically refractory temporal lobe epilepsy and mesial temporal sclerosis: impact on clinical manifestations and postsurgical outcome. *Seizure.* 2015 Aug;30:42-5.
8. Haneef Z, Chiang S. Clinical correlates of graph theory findings in temporal lobe epilepsy. *Seizure.* 2014 Nov;23(10):809-18. PubMed PMID: 25127370.
9. Bonilha L, Keller SS. Quantitative MRI in refractory temporal lobe epilepsy: relationship with surgical outcomes. *Quant Imaging Med Surg.* 2015 Apr;5(2):204-24.
10. Pustina D, Avants B, Sperling M, Gorniak R, He X, Doucet G, et al. Predicting the laterality of temporal lobe epilepsy from PET, MRI, and DTI: A multimodal study. *Neuroimage Clin.* 2015;9:20-31. PubMed PMID: 26288753.
11. Thom M. Review: Hippocampal sclerosis in epilepsy: a neuropathology review. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2014 Aug;40(5):520-43.
12. Sendrowski K, Sobaniec W. Hippocampus, hippocampal sclerosis and epilepsy. *Pharmacol Rep.* 2013;65(3):555-65.
13. Kim H, Chupin M, Colliot O, Bernhardt BC, Bernasconi N, Bernasconi A. Automatic hippocampal segmentation in temporal lobe epilepsy: impact of developmental abnormalities. *Neuroimage.* 2012 Feb;59(4):3178-86.
14. Morita ME, Cendes F. Quantitative MRI techniques in MTLE: toward a better understanding of hippocampal sclerosis. *Epilepsia.* 2010 Feb;51 Suppl 1:76-9.
15. Tofts P. *Quantitative MRI of the brain: measuring changes caused by disease:* John Wiley & Sons; 2005.
16. Diniz PR, Velasco TR, Salmon CE, Sakamoto AC, Leite JP, Santos AC. Extratemporal damage in temporal lobe epilepsy: magnetization transfer adds information to volumetric MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011 Nov-Dec;32(10):1857-61.
17. Meyer A, FALCONER MA, BECK E. Pathological findings in temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1954 Nov;17(4):276-85. PubMed PMID: 13212417.
18. Mathern GW, Adelson PD, Cahan LD, Leite JP. Hippocampal neuron damage in human epilepsy: Meyer's hypothesis revisited. *Prog Brain Res.* 2002;135:237-51.
19. Fedder KN, Sabo SL. On the Role of Glutamate in Presynaptic Development:

Possible Contributions of Presynaptic NMDA Receptors. *Biomolecules*. 2015;5(4):3448-66.

20. Olney JW, deGubareff T, Sloviter RS. "Epileptic" brain damage in rats induced by sustained electrical stimulation of the perforant path. II. Ultrastructural analysis of acute hippocampal pathology. *Brain Res Bull*. 1983 May;10(5):699-712.

21. Wang L, Laviolette P, O'Keefe K, Putcha D, Bakkour A, Van Dijk KR, et al. Intrinsic connectivity between the hippocampus and posteromedial cortex predicts memory performance in cognitively intact older individuals. *Neuroimage*. 2010 Jun;51(2):910-7.

22. Eichenbaum H. Neuroscience. Dedicated to memory? *Science*. 2010 Dec 3;330(6009):1331-2.

23. Mueller SG, Laxer KD, Scanlon C, Garcia P, McMullen WJ, Loring DW, et al. Different structural correlates for verbal memory impairment in temporal lobe epilepsy with and without mesial temporal lobe sclerosis. *Hum Brain Mapp*. 2012 Feb;33(2):489-99.

24. Sass KJ, Sass A, Westerveld M, Lencz T, Novelly RA, Kim JH, et al. Specificity in the correlation of verbal memory and hippocampal neuron loss: dissociation of memory, language, and verbal intellectual ability. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1992 Sep;14(5):662-72.

25. Squire LR. The legacy of patient H.M. for neuroscience. *Neuron*. 2009 Jan;61(1):6-9. PubMed PMID: 19146808.

26. Milner B, Klein D. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions: memory and memories-looking back and looking forward. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016 Mar;87(3):230.

27. Kandel ER, Schwartz JJJ. TM (2001). *Principios de neurociencia*. Madrid: McGraw-Hill Interamericana.

28. Knierim JJ. The hippocampus. *Curr Biol*. 2015 Dec;25(23):R1116-21.

29. Isolan GR, Azambuja N, Paglioli Neto E, Paglioli E. Anatomia microcirúrgica do hipocampo na Amígdalohipocampectomia seletiva sob a perspectiva da técnica de Niemeyer e método pré-operatório para maximizar a corticotomia. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 2007;65(4):1062-9.

30. Wechsler D. *WMS-R: Wechsler Memory Scale-Revised: Manual*: Psychological Corporation San Antonio; 1987.

31. Lezak MD. *Neuropsychological assessment*: Oxford University Press, USA; 2004.

32. Fischl B. FreeSurfer. *Neuroimage*. 2012 Aug;62(2):774-81. PubMed PMID: 22248573.

33. Van Leemput K, Bakkour A, Benner T, Wiggins G, Wald LL, Augustinack J, et al. Automated segmentation of hippocampal subfields from ultra-high resolution in vivo MRI. *Hippocampus*. 2009 Jun;19(6):549-57.

34. Coyle P. Spatial features of the rat hippocampal vascular system. *Exp Neurol*. 1978 Feb;58(3):549-61.

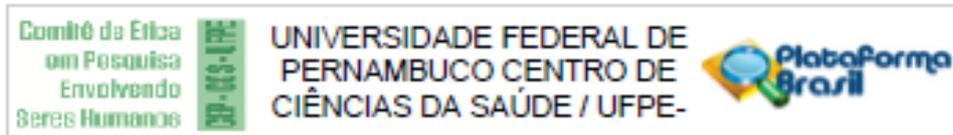
35. Malmgren K, Thom M. Hippocampal sclerosis--origins and imaging. *Epilepsia*. 2012 Sep;53 Suppl 4:19-33.

36. Pacagnella D, Lopes TM, Morita ME, Yasuda CL, Cappabianco FA, Bergo F, et al. Memory impairment is not necessarily related to seizure frequency in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia*. 2014 Aug;55(8):1197-204.

37. Sidhu MK, Stretton J, Winston GP, Symms M, Thompson PJ, Koepp MJ, et al. Factors affecting reorganisation of memory encoding networks in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res.* 2015 Feb;110:1-9.
38. Coras R, Pauli E, Li J, Schwarz M, Rössler K, Buchfelder M, et al. Differential influence of hippocampal subfields to memory formation: insights from patients with temporal lobe epilepsy. *Brain.* 2014;137(7):1945-57.
39. Witt JA, Coras R, Schramm J, Becker AJ, Elger CE, Blümcke I, et al. Relevance of hippocampal integrity for memory outcome after surgical treatment of mesial temporal lobe epilepsy. *J Neurol.* 2015 Oct;262(10):2214-24.
40. Peng B, Wu L, Zhang L, Chen Y. The relationship between hippocampal volumes and nonverbal memory in patients with medial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res.* 2014 Dec;108(10):1839-44.
41. Ten Brink AF, Matthijs Biesbroek J, Kuijf HJ, Van der Stigchel S, Oort Q, Visser-Meily JM, et al. The right hemisphere is dominant in organization of visual search-A study in stroke patients. *Behav Brain Res.* 2016 Feb;304:71-9.
42. Moscovitch M, Cabeza R, Winocur G, Nadel L. Episodic Memory and Beyond: The Hippocampus and Neocortex in Transformation. *Annu Rev Psychol.* 2016 Jan;67:105-34.
43. Verrotti A, Scaparrotta A, Cofini M, Chiarelli F, Tiboni GM. Developmental neurotoxicity and anticonvulsant drugs: a possible link. *Reprod Toxicol.* 2014 Sep;48:72-80.
44. Morte MI, Carreira BP, Falcão MJ, Ambrósio AF, Soares-da-Silva P, Araújo IM, et al. Evaluation of neurotoxic and neuroprotective pathways affected by antiepileptic drugs in cultured hippocampal neurons. *Toxicol In Vitro.* 2013 Dec;27(8):2193-202.

ANEXO

A. Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Desempenho de memória em pacientes com epilepsia do lobo temporal: contribuições das subpartes da formação hipocampal

Pesquisador: Michel Gomes de Melo

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 34521814.9.0000.5208

Instituição Proponente: CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.526.204

Apresentação do Projeto:

Trata-se de emenda para mudança de título.

Objetivo da Pesquisa:

Ver relatório inicial.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Ver relatório inicial.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Ver relatório inicial.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Ver relatório inicial.

Recomendações:

Nenhuma.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

A emenda foi avaliada e APROVADA pelo colegiado do CEP.

Endereço: Av. de Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS
Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.740-500
UF: PE Município: RECIFE
Telefone: (81)2126-8888 E-mail: cepccs@ufpe.br